



HAL
open science

Sarcoidose : la néphrite interstitielle granulomateuse

Gwenaëlle Poussard

► **To cite this version:**

Gwenaëlle Poussard. Sarcoidose : la néphrite interstitielle granulomateuse. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00745332

HAL Id: dumas-00745332

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00745332v1>

Submitted on 25 Oct 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

POUSSARD Gwenaelle

NEE LE 03 Juin 1982 à VERNON

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17 OCTOBRE 2012

SARCOIDOSE : LA NEPHRITE INTERSTITIELLE GRANULOMATEUSE

PRESIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur Michel GODIN

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Michel GODIN

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Guy BONMARCHAND
Monsieur le Professeur Hervé LEVESQUE
Monsieur le Professeur Luc THIBERVILLE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :	Professeur Pierre FREGER
ASSESEURS :	Professeur Michel GUERBET Professeur Benoit VEBER Professeur Pascal JOLY Professeur Bernard PROUST
DOYENS HONORAIRES :	Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C. THUILLEZ
PROFESSEURS HONORAIRES :	MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO- J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - . DESHAYES - C. FESSARD - J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - M ^{le} MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF - .TESTART - J.M. THOMINE - C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER (Surnombre)	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

LISTENSEIMEDPHAR2011-2012

M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUROTTE	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile

LISTENSEIMEDPHAR2011-2012

M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET (<i>Surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto - Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mlle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique

M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

LISTENSEIMEDPHAR2011-2012

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique **LANIEZ**

UFR Anglais

Mme Michèle **GUIGOT**

UFR Sciences humaines - Techniques d'expression

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique

M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
------------------------------	-------------

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI	Anglais
----------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Bérénice COQUEREL	Chimie Analytique
M. Johann PELTIER	Microbiologie

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre HENRI BECQUEREL

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRM PR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil **ADRIOUCH**

Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**

Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 614)

M. Antoine **OVRARD-PASCAUD**

Physiologie (Unité Inserm 644)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario **TOSI**

Biochimie et biologie moléculaire
(Unité Inserm 614)

M. Serguei **FETISSOV**

Physiologie (Groupe ADEN)

Mme Su **RUAN**

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS :

A Monsieur le Professeur Michel GODIN,

Vous m'avez fait l'honneur de présider cette thèse. Je vous suis reconnaissante pour l'enseignement dont j'ai pu bénéficier en temps qu'externe puis interne. Vous avez su me révéler toutes les facettes de la néphrologie et susciter une vocation. Je vous remercie pour votre disponibilité, et votre soutien. Veuillez trouver ici ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Luc THIBERVILLE,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Hervé LEVESQUE

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. J'ai pu bénéficier de votre enseignement en temps qu'externe puis interne. Comme beaucoup d'autres, j'ai apprécié travailler en votre compagnie. Je vous remercie de m'avoir fait partager votre amour du métier.

A Monsieur le Professeur Guy BONMARCHAND

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici toute ma gratitude pour l'accueil et l'enseignement dont j'ai pu bénéficier à vos côtés.

A Monsieur le Docteur Arnaud FRANCOIS :

Pour votre disponibilité, pour l'animation un vendredi par mois, et pour avoir fourni les données et les images de ce travail ; vous trouverez ici ma plus profonde gratitude.

Aux Docteurs Isabelle Etienne, Frank Le Roy, Bruno Legallicier, Caroline Freguin, Mélanie Hanoy, Dominique Bertrand, Dominique Guerrot, Marie-Sophie Gavard, Steven Grange :

Pour le savoir que vous partagez, le travail en équipe. Avec toute mon amitié.

A Madame le Docteur Catherine BESSIN

Merci de m'avoir accueilli, deux fois, à Dieppe. Tu as confirmé une passion naissante, tu as su me redonner confiance, et tu m'offres un bel avenir. Avec toute mon amitié.

A Messieurs les Docteurs Olivier DROUINEAU, Stéphane EDET, Vincent PLANQUOIS

Merci de me faire confiance pour l'avenir, j'apprécie le travail avec vous : esprit d'équipe, bonne humeur. Avec toute mon amitié.

Aux équipes des différents services rencontrées lors de mon internat : Néphrologie Dieppe, Médecine Interne Bois-Guillaume, Cardiologie Elbeuf, Réanimation Médicale Rouen, Pédiatrie Rouen

Vous m'avez accueilli chaleureusement, vous m'avez appris énormément, je vous en suis reconnaissante.

A mes co-internes : Aurélien, Ludivine, Charlotte, Julien, Anne-Laure, Marie-Charlotte, Lise, Audrey, Mouad, Gaetan, Frédéric, Gaelle, Alice :

J'ai apprécié faire la route avec vous. Avec toute mon amitié.

A Madame le Professeur Françoise BEURET-BLANQUART :

Veillez trouver ici ma plus grande gratitude et mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jean-Louis TASSEL :

Vous m'avez encouragé dans cette voie, vous nous avez bien soigné (la preuve !) et vous continuez à prendre soin de mes parents. Avec mon plus grand respect.

A ma Professeur de SVT de 4^{ème}, à Elodie Ziegler : nous avons fait un travail portant sur l'action de Médecins sans frontières, voilà l'origine de la vocation.

A Tony : merci de partager mon amour, un beau départ, un mariage comme j'en rêvais, deux jolies petites filles, et un magnifique avenir. Avec tout mon amour. JTA.

A Romy et Babeth : mes deux jolies petites filles, je vous aime d'amour, d'amour toujours, toujours trop fort.

Romy : je suis très fière de toi, tu ensoleilles mes journées.

Babeth : merci d'être là, tu m'émerveilles chaque jour un peu plus.

A mes parents : vous m'avez soutenu dans mon projet, écoutez mes cours d'anatomie tous les dimanches soirs (« La scapula est un os plat à la partie postérieure du dos...

- C'est quoi ?

- Un os plat à la partie postérieure du dos !

- C'est quoi ?

- Un os plat à ..., Ahh, bah c'est l'omoplate !! »)

Vous m'avez donné les moyens de réussir, et m'avez accompagnée jusque dans ce travail (les figures !). Vous nous avez surtout apporté une enfance pleine de tendresse. Avec tout mon amour

A Loïc, Marion, Noëlla, Clarisse, Lysandre : quelle belle famille, vous allez être connus dans toute la France, et même en Belgique ! A la bière, et aux bonnes frites. Soyez surs de mon amour

A Dimitri : profite bien de l'appart ! Tu es dans une magnifique période de vie et d'animation, tu en profites à merveille, et tu orientes ta carrière dessus. Avec tout mon amour.

A mes grands-parents : Papé, Mamée, pour tous ces mercredis, les frites, les crêpes, la marchande, les poules, les fraises, les framboises, les groseilles rincées dans la source (entre autres...), l'apprentissage du vélo et du tricot (il n'en reste hélas pas grand-chose !); à tout l'amour que vous nous avez porté, je vous aime très fort.

Pépère et Mémère, pour avoir accueilli les cousins-cousines à maintes reprises, pour avoir abrité les « Fort Boyard », les Noël et Jours de l'An, avec LA plaquette de chocolat à choisir, vous nous manquez. Avec tout mon amour.

A Lionel, Nelly : mes parrain-marraine, Lionel, je t'avais dit que je te soutiendrais où que tu ailles... A Nelly, à ta fraîcheur et ton ouverture d'esprit. Avec tout mon amour.

A mes oncles et tantes : Tonton Jeannot, Tata Eliane, Tonton Marc, Tata Yveline, Arlette et Adrien, pour votre soutien, votre accueil et votre simplicité. Avec tout mon amour.

A mes cousins-cousines : Pascal, Nathalie, Eric, Céline, Hélène, Johann, Guillaume : à l'enfance que nous avons partagée, à la magnifique famille que nous formons ; à vos « +1 » et aux enfants issus de ces équations, avec tout mon amour. A quand la prochaine réunion ?

A mes ami(e)s : pour les grandes joies, le soutien dans les peines, merci de votre présence. A ceux qui ont accepté d'être les Parrains-Marraines des filles, merci d'avoir trouvé les mots justes et apaisants. Avec tout mon amour

A Elsa, pour la relecture et la cohabitation joyeuse,

A Pinardon, pour une longue histoire d'amitié, aux promenades dans Guainville (même pieds nus...), et aux longues heures au téléphone, merci aux premiers forfaits illimités qui ont encadré notre indépendance !

A Steph pour le co-soutien en cette période de thèse/mémoire, à votre bébé

A tous les autres, je n'ai plus la place !!

A tous ceux qui ne pourront pas être là, et à qui je pense très fort, j'espère que vous êtes fiers de moi.

« A la joie,
A la beauté des rêves,
A l'espoir qui nous tient
A ton étoile. »

SOMMAIRE

Introduction :	24
I. PREMIERE PARTIE : LA SARCOIDOSE	25
A. Epidémiologie :	25
B. Facteurs de risque	25
C. Physiopathologie	26
D. Présentation clinique	27
1. Atteinte pulmonaire :	27
2. Atteinte cutanée	29
3. Atteinte oculaire	30
4. Atteinte du système lymphoïde	31
5. Atteinte cardiaque	32
6. Atteinte du système nerveux	33
7. Atteinte rénale	35
8. Autres atteintes	35
E. Diagnostic	36
F. Evolution et pronostic	40
G. Traitement	42
Conclusion	43
II. DEUXIEME PARTIE : ATTEINTE RENALE DE LA SARCOÏDOSE	44
Introduction	44
A. Métabolisme calcique	44
1. Physiopathologie	46
2. Epidémiologie	46
3. Présentation clinique	47
4. Traitement	48
B. Néphrite interstitielle granulomateuse	48
1. Epidémiologie	48
2. Physiopathologie	49
3. Présentation clinique	50
4. Traitement	52
C. Atteintes glomérulaires	53
D. Atteintes tubulaires	55
E. Obstruction et atteintes vasculaires	56
F. Transplantation	57
Conclusion	57
III. TROISIEME PARTIE : A PROPOS DE 11 CAS	58
Introduction :	58
A. Matériels et méthodes	58
B. Recueil des données	59
1. Analyses statistiques	60
C. Résultats	60
1. Caractéristiques des patients	60
2. Atteintes extra-rénales	63
3. Caractéristiques de l'atteinte rénale	64
4. Traitement instauré	66
5. Evolution de la fonction rénale	67
6. Evolution des patients	70

D. Discussion.....	71
Conclusion :.....	74
Bibliographie :.....	76
Résumé :	84

Introduction :

La sarcoïdose est une maladie systémique d'origine inconnue, caractérisée par la formation de granulome épithélioïde, non caséux. Elle a été décrite pour la première fois en 1877 par Jonathan Hutchinson devant des lésions cutanées des mains et des pieds. Caesar Boeck, en 1899, décrit des lésions cutanées identiques, qu'il nomme sarcoïdes, devant l'aspect clinique comparable à celui du sarcome, mais d'évolution bénigne [1]. L'incidence est variable selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique, elle est estimée de 1 à 40 cas pour 100.000 habitants par an en Europe [2]. L'exposition à des antigènes infectieux ou environnementaux pourrait déclencher une réponse immunitaire excessive, à l'origine de la sarcoïdose [3]. Cette maladie touche préférentiellement le poumon, mais d'autres organes peuvent être atteints comme le cœur, le rein, la peau, les yeux, le système nerveux. L'évolution est variable, spontanément favorable dans plus de 50% des cas [4], le pronostic vital défavorable est essentiellement lié à la fibrose pulmonaire, mais aussi aux atteintes cardiaques, neurologiques, laryngées ou rénales. La mortalité est estimée entre 0.5 et 5% [5]. La corticothérapie n'est pas indiquée de manière systématique, mais permet l'amélioration de la maladie dans les formes sévères. La décroissance rapide de la corticothérapie peut se compliquer de rechutes. Afin de diminuer l'imprégnation cortisonique, d'autres immunosuppresseurs peuvent être introduits [6, 7].

I. PREMIERE PARTIE : LA SARCOIDOSE

A. Epidémiologie :

L'incidence de la sarcoïdose varie selon le sexe, les origines ethniques et l'âge : ainsi, les femmes sont plus touchées que les hommes (incidence de 19/100.000 femmes contre 16.5/100.000 hommes) ; les afro-américains sont plus fréquemment atteints (35.5/100.000) que les caucasiens (10.9/100.000) aux Etats-Unis [8, 9]. On constate 2 tranches d'âge : entre 25 et 40 ans, et chez les femmes de plus de 50 ans ; les cas sont rares avant 15 ans (1/100.000). Il existe des formes familiales de sarcoïdose, mettant en évidence des facteurs de susceptibilité génétique à la maladie. On note une prévalence saisonnière, en hiver et durant les premiers mois du printemps. Les afro-américains présentent des atteintes plus sévères que les caucasiens. Les lésions oculaires sont plus fréquentes chez les patients afro-américains, alors que les japonais présentent préférentiellement des atteintes cardiaque et oculaire [10]. Les taux de mortalité sont identiques quelque soit l'ethnie. L'insuffisance respiratoire conduit au décès d'un quart des patients avec une sarcoïdose chronique [11].

B. Facteurs de risque

Les facteurs étiologiques de la sarcoïdose restent inconnus, des agents environnementaux, infectieux, et génétiques pourraient être mis en cause. La méta-analyse conduite par l'équipe de Gupta suggère l'association positive entre sarcoïdose et mycobactéries [12]. L'implication de *Propionibacterium acnes* a été étudiée par une équipe japonaise : la PCR (Polymerase Chain Reaction) était positive chez 12 patients sur 15 atteints de sarcoïdose [13]. Des cas familiaux de sarcoïdose ont été décrits, démontrant l'existence de facteurs environnementaux, mais aussi génétiques, puisque les jumeaux monozygotes sont plus atteints que les jumeaux

dizygotes. La réponse immunitaire serait excessive chez les sujets prédisposés. Des études ont montré l'association entre la sarcoïdose et les profils HLA-A1, -B8, et -DR3 chez les patients caucasiens [14, 15]. Les sujets avec un phénotype HLA DPB1*0121 sont plus à risque d'hypercalcémie [16].

La sarcoïdose peut être associée à d'autres maladies immunologiques comme le montre une histoire familiale rapportée par Pastor et coll. [17]. L'étude ACCESS [18] n'a pas retrouvé de facteur de risque environnemental unique à la sarcoïdose ; cependant, il était noté une association positive entre sarcoïdose et expositions aux insecticides et à l'environnement agricole, et une association négative avec le tabac.

C. Physiopathologie

Le mécanisme causal de la sarcoïdose est encore mal connu : il existe une réponse immunitaire cellulaire excessive à des antigènes environnementaux ou infectieux. Elle se traduit par un infiltrat inflammatoire de l'organe cible. Les lymphocytes T CD4-helper produisent des cytokines : IL-2, IFN- γ , IL-12, TNF- α , à l'origine de l'attraction et de l'activation des macrophages [19]. IL-2 est un inducteur de la prolifération lymphocytaire T et de la production d'IFN- γ , et joue un rôle clé dans la sarcoïdose. Il a été démontré que l'administration d'IL-2 entraîne une exacerbation de la sarcoïdose [20]. Des taux élevés de TNF- α , une cytokine pro-inflammatoire, ont été constatés dans la sarcoïdose, conduisant à proposer les inhibiteurs de TNF- α comme thérapeutique ; cependant, les résultats ne sont pas concluants [21,22].

Les macrophages activés se différencient ensuite en cellules épithélioïdes et s'organisent en granulome. L'activation lymphocytaire T au sein du granulome est à l'origine d'une diminution de la réponse lymphocytaire T périphérique, comme en témoignent la lymphopénie et la négativation de l'IDR (intradermoréaction) tuberculinique [23]. Dans certains cas, les granulomes peuvent évoluer vers le développement d'une fibrose périphérique puis vers leur remplacement par du tissu hyalin, entraînant la destruction irréversible de l'organe atteint [24,25].

D. Présentation clinique

La présentation clinique de la sarcoïdose est variable : elle peut être asymptomatique, révélée par une imagerie thoracique de routine, une symptomatologie aspécifique (perte de poids, fièvre, asthénie), ou une atteinte pluri-organique (atteinte pulmonaire, cutanée, oculaire...). Le syndrome de Löfgren est un mode de révélation aigu et spécifique de la sarcoïdose, il associe des adénopathies médiastinales, des arthralgies des grosses articulations, un érythème noueux, et une fièvre à 39-40°C.

1. Atteinte pulmonaire :

Elle peut se révéler par une toux sèche, avec, en règle général, une auscultation pulmonaire normale. Des anomalies radiographiques sont mises en évidence dans 86 à 92% des cas : les adénopathies hilaires sont bilatérales, symétriques, non compressives, associées ou non à des micronodules, un syndrome interstitiel bilatéral, symétrique, diffus ; la radiographie de thorax permet de classer l'atteinte respiratoire en 5 types (fig. 1) :

- Type 0 : radiographie normale,
- Type 1 : adénopathies médiastinales isolées,
- Type 2 : adénopathies médiastinales associées à une atteinte interstitielle bilatérale,
- Type 3 : atteinte interstitielle bilatérale sans signe de fibrose pulmonaire,
- Type 4 : fibrose pulmonaire.

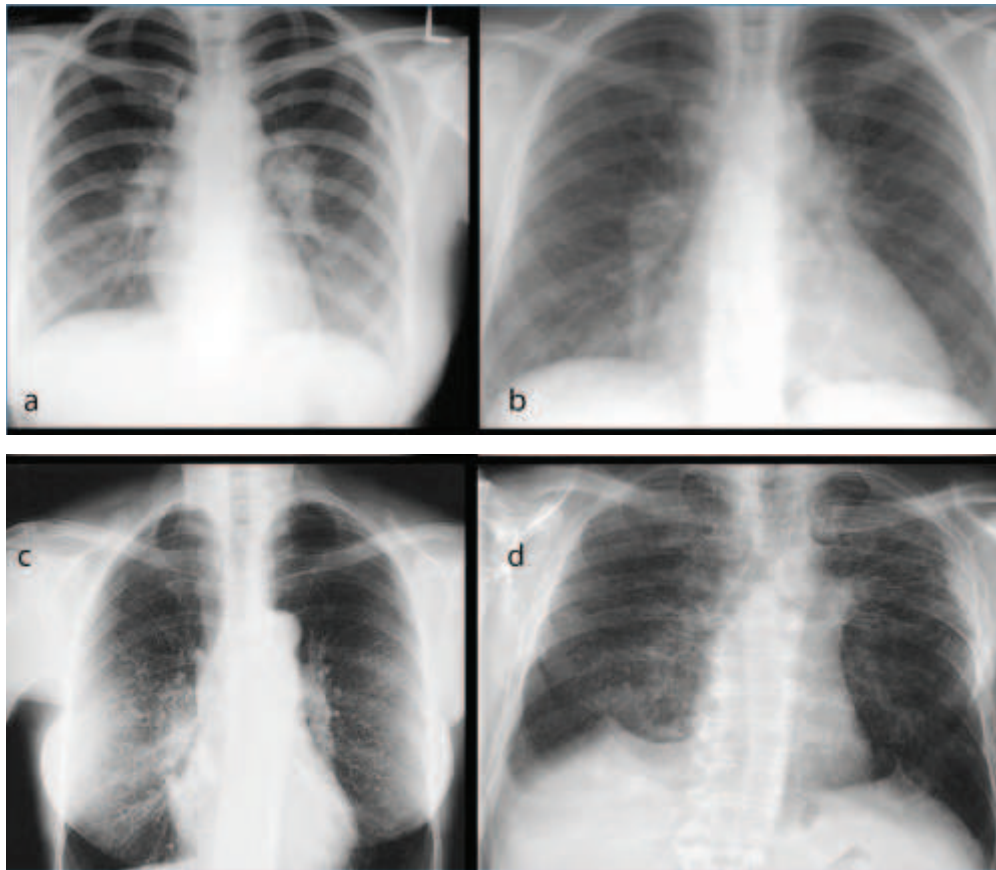


Figure 1 : classification des atteintes respiratoires à la radiographie de thorax : a : type 1, b : type 2, c : type 3, d : type 4. [26]

Les tests fonctionnels respiratoires montrent une diminution de la diffusion du monoxyde de carbone (CO) et une diminution des volumes pulmonaires à l'origine d'un syndrome restrictif ; un syndrome obstructif révèle une atteinte bronchique évoluée. La fibroscopie bronchique met en évidence des granulomes dans 57 à 88% des cas. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) montre une lymphocytose avec un rapport lymphocyte T CD4/CD8 supérieur à 3.5. L'examen histologique retrouve des granulomes bronchiques ou dans l'*interstitium* pulmonaire (fig.2). Les patients avec une fibrose pulmonaire peuvent développer d'autres complications pulmonaires : aspergillose, pneumothorax, insuffisance respiratoire, cœur-pulmonaire chronique [27].

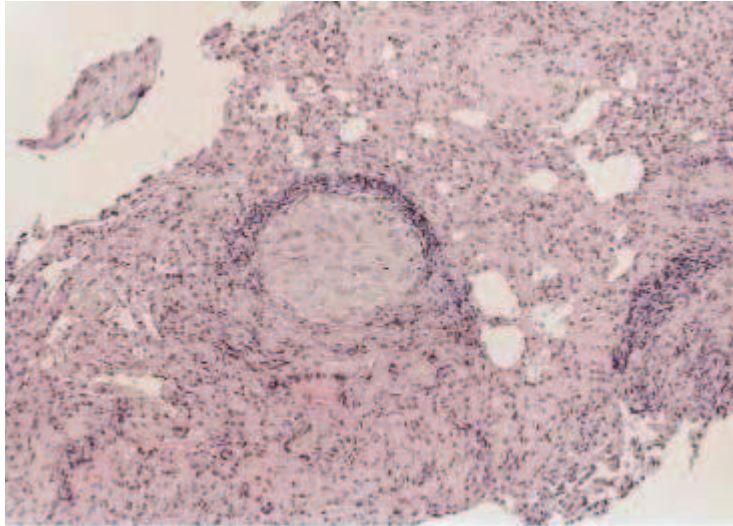


Figure 2 : Examen histologique : granulomes multiples et infiltration mononucléaire de l'interstitium pulmonaire (grossissement x 10 hématoxyline éosine)[4]

2. Atteinte cutanée

Les manifestations cutanées sont polymorphes (fig.3) : les deux les plus fréquentes sont l'érythème noueux et le *lupus pernio*, on décrit aussi des lésions maculopapulaires, modification de cicatrices, nodules sous-cutanés, zones hypo- ou hyperpigmentées. Elles sont présentes dans 10 à 40% des cas de sarcoïdose. L'érythème noueux est une lésion non spécifique, contrairement au *lupus pernio*. Il s'agit d'une lésion nodulaire sous cutanée, rouge, souvent multiple, siégeant préférentiellement à la face antérieure des jambes. La découverte d'un érythème noueux doit conduire à la réalisation d'une radiographie de thorax à la recherche d'adénopathies hilaires. L'érythème noueux peut compliquer le cours évolutif de maladies infectieuses : tuberculose, streptocoque, infection fongique. Le *lupus pernio* se manifeste sous la forme d'un placard induré, violacé, sur les joues, le nez, les lèvres ou les oreilles avec parfois des déformations osseuses ou cartilagineuses ; il touche préférentiellement les femmes de plus de 50 ans, indiennes et afro-américaines (Fig. 3)[27].



Figure 3 :lésions cutanées de la sarcoïdose : A : érythème noueux, B : sarcoïdose cutanée sur un tatouage, C : lupus pernio [27]

3. Atteinte oculaire

La fréquence de l'atteinte oculaire varie de 10 à 80% selon les études. Toutes les régions anatomiques peuvent être atteintes, la pathologie peut se manifester par des nodules conjonctivaux (fig. 4), des uvéites antérieures, des uvéites postérieures, une

atteinte des glandes lacrymales et rétinienne. La neuropathie optique est une urgence thérapeutique car elle peut entraîner la cécité. Il convient de réaliser un examen à la lampe à fente pour rechercher une uvéite antérieure, mais aussi une angiographie à la fluorescéine pour dépister une uvéite postérieure. Le traitement consiste en une corticothérapie locale par collyre, ou en injections intraoculaires. En cas d'échec, on aura recours à la corticothérapie par voie orale ou aux autres immunosuppresseurs.



Figure 4 : sarcoïdose conjonctivale [27]

4. Atteinte du système lymphoïde

Dans 70% des cas, des adénopathies périphériques sont retrouvées à l'examen clinique ; elles peuvent être biopsiées, mettant en évidence des granulomes. A l'imagerie, on retrouve des adénopathies profondes, une splénomégalie, des nodules spléniques (fig. 5) ou hépatiques. L'atteinte hépatique peut aussi être révélée par une cytolyse ou une cholestase ; elle est généralement asymptomatique, l'examen histologique diagnostique alors une granulomatose hépatique [10].

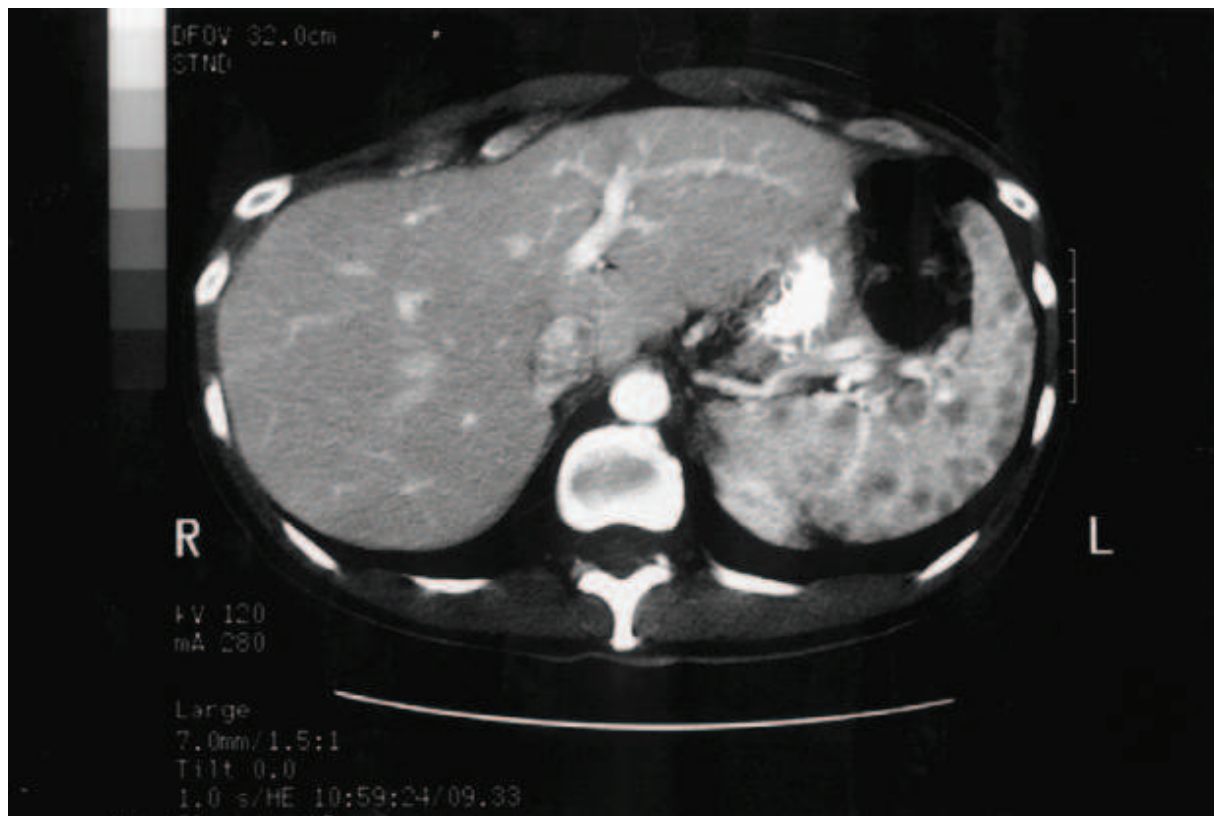


Figure 5 : scanner avec injection : nodules spléniques [27]

5. Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque de la sarcoïdose est peu fréquente (5% des cas), et résulte de la dissémination de granulomes sarcoïdiques dans le myocarde et l'endocarde. Le ventricule gauche, le *septum* interventriculaire sont les structures cardiaques les plus touchées. Cette atteinte se révèle par des troubles de conduction intracardiaque (bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche), des troubles du rythme (tachycardies ventriculaires) pouvant conduire à la mort subite du patient, mais aussi à une insuffisance cardiaque congestive, des atteintes valvulaires, une péricardite sans tamponnade. L'insuffisance cardiaque droite et l'hypertension artérielle pulmonaire sont secondaires à une fibrose pulmonaire avec cœur-pulmonaire chronique. Le diagnostic est difficile, les résultats de l'examen histologique ont une faible sensibilité, les lésions étant disséminées. L'électrocardiogramme (ECG), le Holter-ECG sur 24 heures, l'exploration électrophysiologique du faisceau de His,

l'échocardiographie, la scintigraphie au MIBI (Methoxy-isobutyl-isonitrite) ou au Thallium et l'IRM (imagerie par résonance magnétique) cardiaque avec injection de Gadolinium sont une aide importante au diagnostic. Le diagnostic d'atteinte cardiaque de la sarcoïdose se fait donc sur un faisceau d'argument, avec un diagnostic déjà établi de sarcoïdose, des anomalies cardiaques compatibles avec une atteinte myocardique de la sarcoïdose, et l'exclusion des autres causes de cardiopathie. La corticothérapie à 1 mg/kg/j de prednisone est indiquée, ainsi que les thérapeutiques usuelles en cas d'insuffisance cardiaque. La pose de pace-makers ou de défibrillateurs automatiques implantables est indiquée en cas de troubles de conduction ou de troubles du rythme cardiaque. La transplantation cardiaque est proposée pour les patients jeunes avec une insuffisance cardiaque évoluée, les récurrences sur le greffon sont possibles, dans les 6 à 19 mois [27,28].

6. Atteinte du système nerveux

Les neuropathies compliquent 5 à 10% des sarcoïdoses. Le syndrome d'Heerfordt, évocateur de sarcoïdose, est défini par l'association d'une atteinte d'une paire crânienne (le plus souvent la VIIème), à une uvéite, une parotidite et de la fièvre. La neurosarcoïdose touche le système nerveux central et périphérique. L'expression est variable, avec des manifestations psychiatriques, des méningites aseptiques, des crises comitiales, d'autres déficits neurologiques et des atteintes de l'axe hypothalamo-hypophysaires pouvant être révélées par un diabète insipide central. Les autres granulomatoses doivent être éliminées avant de poser le diagnostic de neurosarcoïdose. L'IRM avec injection de Gadolinium est l'examen le plus sensible pour poser le diagnostic (fig. 6) :

- prise de contraste méningée,
- lésions encéphaliques multiples,
- lésion des planchers des III et IVème ventricules ;
- la prise de contraste au Gadolinium est le témoin de lésions actives.

La tomographie par émission de positons (PET-scan) peut également révéler des lésions hypermétaboliques. L'analyse du liquide cérébro-méningé est très sensible : on retrouve une lymphocytose et une hyperprotéinorrhachie chez 80% des patients. L'examen histologique reste le gold standard. La corticothérapie est instaurée à 0,5 - 1 mg/kg/jour de prednisone. D'autres immunosuppresseurs (AZATHIOPRINE, METHOTREXATE, CICLOSPORINE) peuvent être introduits pour réduire l'imprégnation cortisonique. La chirurgie peut être indiquée en cas d'hydrocéphalie ou de masses symptomatiques. La radiothérapie peut être utilisée, avec des résultats divergents [10, 26-28].

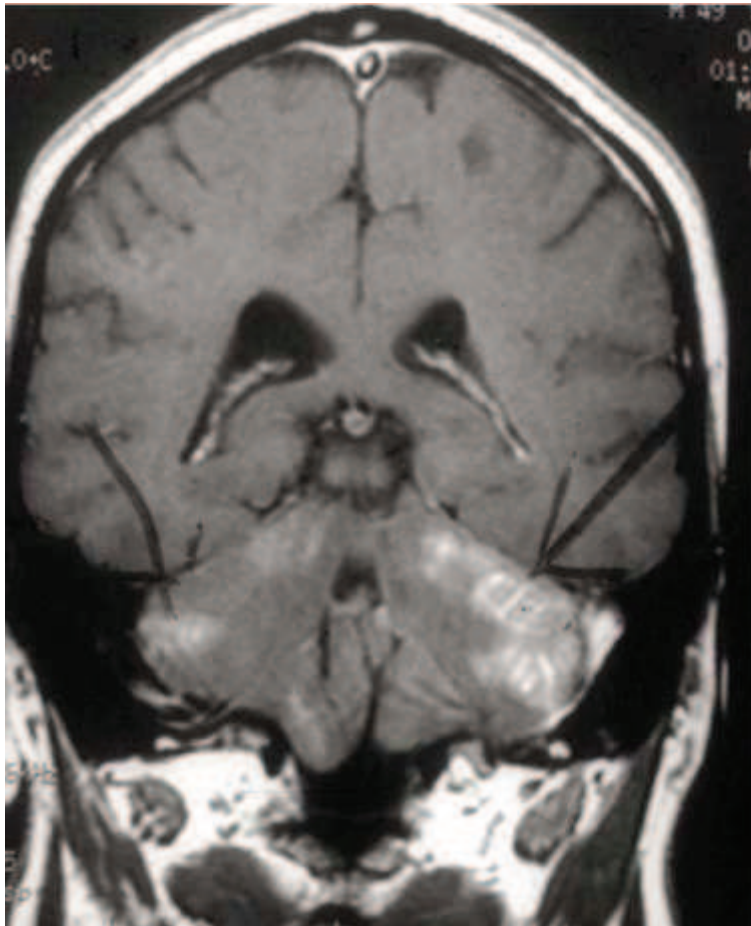


Figure 6 : IRM cérébrale : lésions en hypersignal (flèches) : neurosarcoïdose [27]

7. Atteinte rénale

L'hypercalcémie est la principale cause de dégradation de la fonction rénale dans la sarcoïdose et concerne 10-20% des patients. L'hypercalciurie est plus fréquente avec 36 à 50% des patients [29,30]. Ces troubles du métabolisme calcique s'expliquent par une production de 1.25-hydroxy-vitamine D (calcitriol) par les macrophages au sein du granulome. Ils se compliquent de lithiases urinaires et de néphrocalcinose. La néphrite interstitielle granulomateuse a été décrite pour la première fois en 1933, la prévalence variant de 7 à 27% selon les études [31]. Les atteintes glomérulaires de la sarcoïdose sont plus rares. Nous développerons l'atteinte rénale dans la deuxième partie.

8. Autres atteintes

Les atteintes granulomateuses des voies aériennes supérieures apparaissent dans 0.7 à 6% des cas, et engagent le pronostic vital.

Vingt-cinq à trente neuf pour cent des patients présentent des arthralgies, elles peuvent être aiguës ou chroniques et les déformations sont rares. Elles touchent les grosses articulations (hanches, genoux, coudes, poignets), et les articulations des doigts et des orteils à un moindre degré. Des lésions ostéolytiques des phalanges peuvent être découvertes à la radiographie des mains, elles sont généralement asymptomatiques, et sans conséquence évolutive (ostéite de Perthes Jugling).

Les atteintes gastro-intestinales sont rares, inférieures à 1%, touchent essentiellement l'estomac. Des cas de sarcoïdose péritonéale avec ascite ont été décrits.

Des atteintes des voies génitales ont été rapportées chez l'homme, le plus souvent afro-américain ; elles sont rares, et peuvent toucher les testicules, la prostate et l'épididyme. Chez la femme, la sarcoïdose peut atteindre les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et la vulve.

La lymphopénie n'est pas constante, due à l'activation des lymphocytes T au sein des granulomes. Une anémie ou une thrombopénie peuvent être constatées en cas d'infiltration granulomateuse médullaire ou splénique [10, 26, 27].

E. Diagnostic

Le diagnostic de sarcoïdose est posé sur la mise en évidence d'un granulome épithélioïde géantocellulaire sans nécrose caséuse à l'examen histologique (fig. 7), associée à des données clinico-radiologiques, après avoir éliminé les autres causes de granulomes (tableaux 1 et 2). L'examen histologique peut porter sur des biopsies de glandes salivaires accessoires (BGSA), de ganglions périphériques, de lésions cutanées, de nodules pulmonaires.

Les examens biologiques incluent :

- numération sanguine (recherche de lymphopénie),
- électrophorèse des protéines plasmatiques et dosage pondéral des immunoglobulines (afin d'éliminer un déficit immunitaire commun variable),
- ionogramme sanguin et créatininémie (recherche d'une hypercalcémie et d'une insuffisance rénale),
- dosage d'angiotensine convertase.

A l'examen clinique, la bandelette urinaire recherche des arguments pour une atteinte tubulaire (glycosurie), ou glomérulaire (protéinurie, hématurie). La radiographie de thorax peut mettre en évidence des adénopathies hilaires ou un syndrome interstitiel. L'exploration fonctionnelle respiratoire retrouve un syndrome restrictif ou obstructif. Le lavage broncho-alvéolaire réalisé au décours de la bronchoscopie montre une lymphocytose, avec un rapport CD4/CD8 supérieur à 3.5. La sensibilité et la spécificité de ce test dans la sarcoïdose sont respectivement de 42-59% et 76-96% [32]. L'ECG recherche des troubles du rythme ou de conduction. L'IDR-tuberculique est généralement négative, secondaire à l'activation lymphocytaire au sein du granulome. Le test de Kveim est maintenant peu utilisé : il

consiste en l'injection intra-dermique du réactif de Kveim, contenant des extraits de tissu splénique ou ganglionnaire de patients ayant une sarcoïdose ; chez 50 à 80% des patients ayant une sarcoïdose, un granulome se formera au site d'injection [33].

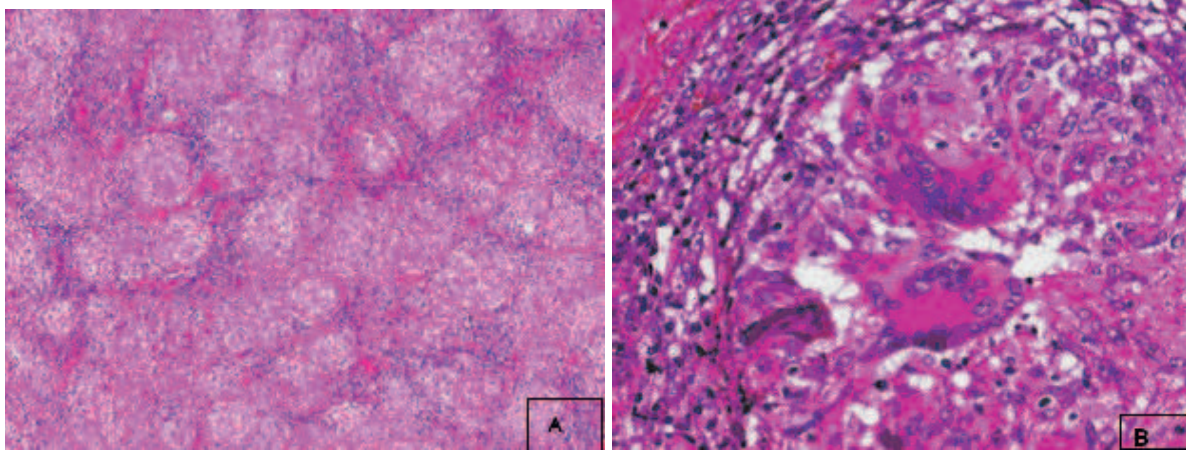


Figure 7 : examen histologique : A : ganglion lymphatique occupé par de nombreux granulomes, B : granulome composé de cellules épithélioïdes et de cellules géantes.[34]

Angéites granulomateuses	Autres connectivites	Autres	Néoplasie	Toxiques
Maladie de Wegener	Rhumatisme articulaire aigu	Maladie de Crohn	Lymphome malin non hodgkinien	Corps étrangers
Maladie de Churg et Strauss	Polyarthrite rhumatoïde	Histiocytose X	Maladie de Hodgkin	Béryllium
Maladie de Horton	Lupus érythémateux disséminé	Alvéolite allergique extrinsèque	Histiocytose maligne	Zirconium
Maladie de Takayasu	Sclérodémie	Maladie de Whipple	Granulomatose lymphomatoïde de Liebov	Aluminium
Maladie de Buerguer		Maladie coeliaque	Granulome centro-facial	Mercure
		Cirrhose biliaire primitive	Lymphadénopathie angio-immunoblastique	Cuivre
		Granulomatose nécrosante sarcoïdosique	Myélome	Talc
		Court circuit jéjuno-iléal	Leucémie aigue lymphoblastique	Paraffine
		Maladie de Weber-Christian	Cancers de siège divers	Thorotrast
		SAPHO		Silicone
		Granulomatose septique familiale		Silice
		Hypogammaglobulinémie		Radiations
		Malacoplakie		
		Granulome hyalinisant		
		Granulome plasmocytaire		
		Interventions chirurgicales		

Tableau 1 : principales affections susceptibles d'induire des granulomes [28]

Bactériennes	Mycotiques	Virales	Parasitaires
Tuberculose	Aspergillose	VIH	Bilharziose
Mycobactéries atypiques	Histoplasmose	Epstein-Barr virus	Distomatose
Lèpre	Cryptococcose	Cytomégalovirus	Toxoplasmose
Brucellose	Coccidioïdomycose	Coxsackie	Leishmaniose
Rickettsiose	Blastomycose		Ascaridiose
Actinomycose	Candidose		Amibiase
Mélioïdose	Sporotrichose		Echinococcose
Tularémie	Torulose		Larva migrans
Pasteurellose			Strongyloïdose
Yersiniose			Ankylostome
Chlamydia			Lambliia
Syphilis			Capillariose
Typhoïde			Cystirercose
Salmonellose			Pneumocystose
Nocardiose			Paludisme
Donovanose			
Bartonellose			
Tropheryma whippelii			
Listeriose			

Tableau 2 : étiologies infectieuses des granulomatoses [28]

Le scanner thoracique évalue le parenchyme pulmonaire, la présence d'adénopathies. L'IRM avec injection de Gadolinium permet le diagnostic de neurosarcoïdose et d'atteinte cardiaque. La tomographie à émissions de positons au fluorodeoxyglucose, couplée au scanner permet d'identifier les lésions actives de la sarcoïdose (fig. 8).

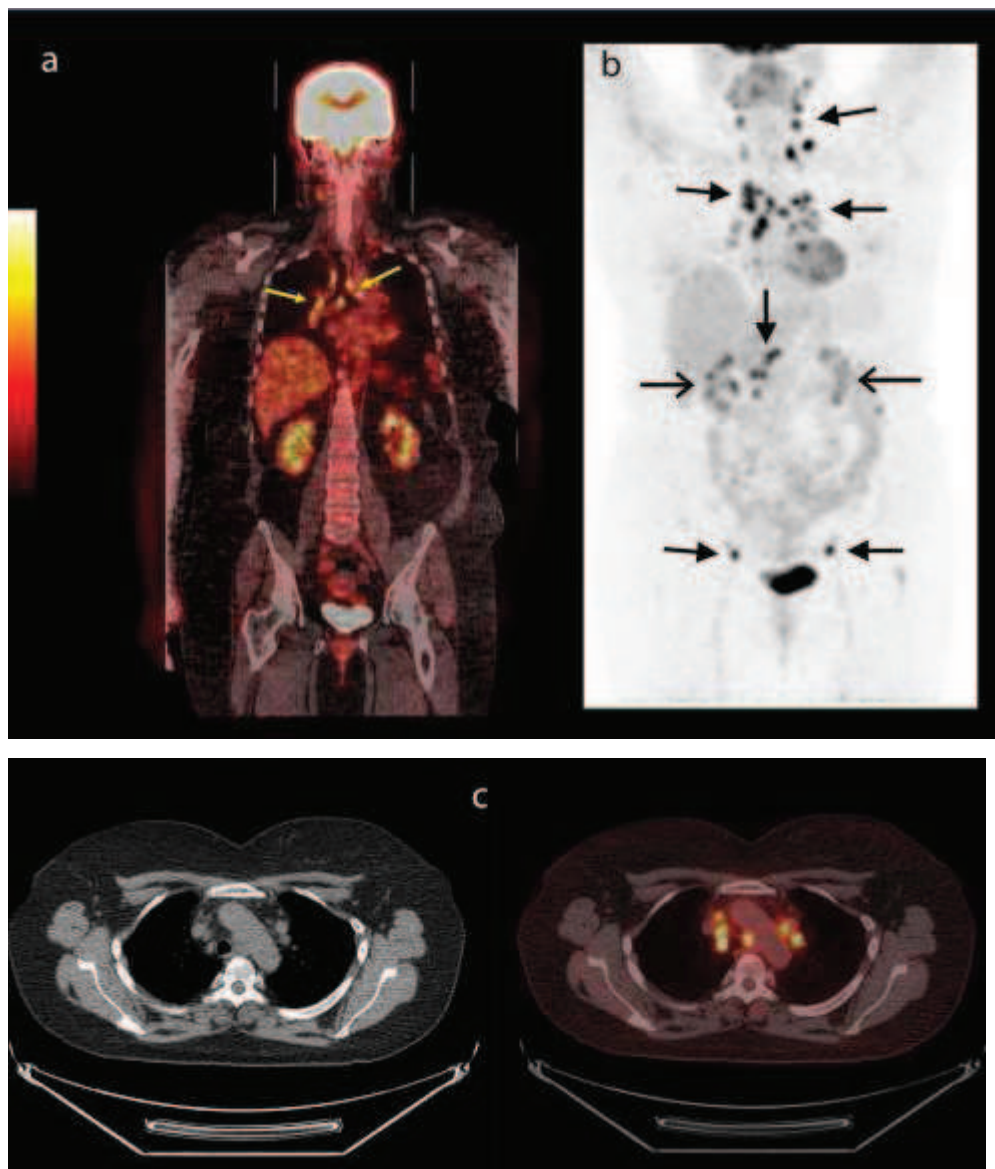


Figure 8 : PET scan au fluorodeoxyglucose : a : image de fusion montrant une prise de contraste des ganglions médiastinaux. b : prise de contraste des ganglions cervicaux, médiastinaux, inguinaux, coeliques (flèches pleines), prise de contraste physiologique rénale (flèches creuses). c : coupe axiale : prise de contraste des ganglions paratrachéaux sur l'image couplée. [26]

F. Evolution et pronostic

La durée de la maladie est variable, moins de 5 ans dans la plupart des cas. Soixante à quatre-vingt pour cent des patients se présentant avec une atteinte pulmonaire stade I auront une rémission spontanée, 50 à 60% dans les stades II, et moins de 30%

dans les stades III. Les patients présentant un syndrome de Löfgren ont le meilleur pronostic. L'âge supérieur à 40 ans, les patients afro-américains, les atteintes cardiaques, oculaires, rénales, spléniques ou neurologiques sont des facteurs d'évolution péjorative [35, 36].

De nombreuses études ont cherché à évaluer des tests pronostiques de la sarcoïdose, sans résultats. Le taux d'ACE au diagnostic ne permet pas de différencier les patients qui vont évoluer favorablement des autres ; il ne devrait donc pas être utilisé comme seul indicateur à l'instauration d'un traitement [37].

Les nodules en verre dépoli au scanner thoracique, ainsi que les opacités linéaires et les épaissements des *septum* interlobulaires sont des lésions potentiellement réversibles.

La complication la plus fréquente et la plus redoutable de la sarcoïdose est la fibrose pulmonaire, secondaire à l'infiltration du parenchyme pulmonaire par des granulomes : elle se manifeste par une dyspnée stade III de la NYHA, des altérations des capacités d'échange gazeux. L'insuffisance respiratoire est plurifactorielle : restrictive, secondaire à la fibrose pulmonaire, obstructive, due à la présence de granulomes dans les voies aériennes, de compression extrinsèque bronchique par des adénopathies hilaires ou médiastinales. En cas de fibrose pulmonaire sévère, il existe une involution des capillaires pulmonaires conduisant à l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), facteur prédictif de mortalité.

Les atteintes cardiaques et neurologiques sont les deux autres causes de décès dans la sarcoïdose [4].

Le pronostic fonctionnel est altéré en cas d'atteinte oculaire, articulaire ou cutanée. Dix à vingt pour cent des patients ayant une sarcoïdose ont des séquelles permanentes de leur maladie [28].

En pratique, il convient de surveiller régulièrement les patients atteints de sarcoïdose afin de s'assurer de l'absence d'atteinte pulmonaire ou cardiaque évolutive. La répétition des examens ophtalmologiques et biologiques (bilan hépatique, calcémie) sont utiles au diagnostic évolutif.

G. Traitement

Tous les patients ayant une sarcoïdose ne nécessitent pas l'introduction d'un traitement spécifique. Dans les cas de syndrome de Löfgren ou d'atteinte cutanée isolée, un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdiens ou par COLCHICINE peut être introduit [10]. Les patients doivent être dans un premier temps évalués sans traitement, du fait de rémissions spontanées. Dans 30 à 70% des cas, une corticothérapie est instaurée dès le diagnostic de la maladie, ou durant le suivi, selon les atteintes. La corticothérapie est introduite d'emblée en cas d'hypercalcémie maligne, d'atteinte oculaire sévère, de cardiopathie sarcoïdique, d'atteinte pulmonaire symptomatique type II, et type III. La corticothérapie est administrée par voie orale en cas d'atteinte multiple, ou d'atteinte sévère d'organe, à une dose variable entre 0,5 et 1 mg/kg/j de prednisone pendant 1 à 3 mois, puis à dose progressivement décroissante sur 6 à 12 mois. La décroissance trop rapide expose au risque de rechute. Les corticoïdes diminuent la réponse immunitaire cellulaire, et l'inflammation des tissus atteints [3, 6]. D'autres traitements peuvent être instaurés afin de diminuer la corticothérapie. Les anti-paludéens de synthèse sont le traitement de choix des atteintes cutanées, le METHOTREXATE, l'AZATHIOPRINE et le CYCLOPHOSPHAMIDE sont utilisés en cas d'atteinte cardiaque, oculaire, rénale, neurologique. Le THALIDOMIDE a montré son efficacité dans les cas d'atteinte cutanée avec *lupus pernio*, cependant, les effets indésirables en limitent l'indication. Les inhibiteurs du TNF alpha ont permis l'amélioration des patients ayant des atteintes oculaires, neurologiques, cutanées résistantes au traitement. Dans une étude en double aveugle, l'INFLIXIMAB a montré son efficacité sur les atteintes pulmonaires sévères [7, 38].

En prévention des lithiases rénales ou de la néphrocalcinose, il convient de ne pas introduire de vitamine D ou de calcium associé à la corticothérapie, l'exposition solaire est limitée.

Les transplantations rénales, hépatiques, pulmonaires ou cardiaques sont réalisées, la survie des patients et des greffons ne diffère pas de celle des autres patients

transplantés. La sarcoïdose peut rechuter sur le greffon, surtout chez les transplantés pulmonaires avec un taux de récurrence à 47% [39].

Conclusion

La sarcoïdose est une maladie d'origine inconnue, définie par l'existence de granulome épithélioïde giganto-cellulaire sans nécrose caséuse à l'examen histologique, après exclusion des autres granulomatoses. L'atteinte est préférentiellement pulmonaire, mais tous les organes peuvent être lésés, à des degrés variables de sévérité. L'évolution peut être spontanément favorable, mais les pronostics fonctionnel et vital peuvent être engagés, liés aux complications des organes atteints. Les atteintes extra-pulmonaires les plus sévères sont les atteintes cardiaque, neurologique et rénale. Il convient donc de surveiller régulièrement les patients présentant une sarcoïdose, et de réaliser des ECG, échocardiographie, examen neurologique, une calcémie, une créatininémie et un examen ophtalmologique. En dehors des atteintes sévères, une corticothérapie sera introduite après un temps de surveillance sans rémission spontanée. Ce traitement sera conduit sur le long terme, à dose progressivement décroissante.

II. DEUXIEME PARTIE : ATTEINTE RENALE DE LA SARCOÏDOSE

Introduction

Les manifestations rénales de la sarcoïdose peuvent émailler le cours évolutif d'une sarcoïdose, être concomitante du diagnostic de sarcoïdose, associées à d'autres atteintes, ou être la seule manifestation de la maladie [40-42]. L'atteinte pulmonaire est quasi constante (adénopathies hilaires, syndrome interstitiel), cependant, une imagerie thoracique normale n'exclut pas le diagnostic. Schaumann a décrit pour la première fois en 1924 une atteinte rénale, en retrouvant une albuminurie et une leucocyturie chez un patient suivi pour une sarcoïdose cutanée. L'incidence réelle de l'atteinte rénale de la sarcoïdose est difficile à connaître, en l'absence de définition établie ; elle varie de 4 à 22% selon les séries [42], et comprend :

- les atteintes secondaires à des troubles du métabolisme calcique (hypercalcémie, hypercalciurie).
- des néphrites interstitielles granulomateuses sarcoïdosiennes (NIGS)
- des atteintes glomérulaires
- des atteintes tubulo-interstitielles sans granulomes

A. Métabolisme calcique

L'hypercalciurie et l'hypercalcémie sont les manifestations rénales les plus fréquentes de la sarcoïdose, (respectivement 50% et 10-20%). Ces anomalies métaboliques sont à l'origine de lithiases rénales, de néphrocalcinose (fig. 9), de dépôts calciques au sein du parenchyme (fig. 10) et d'insuffisance rénale.

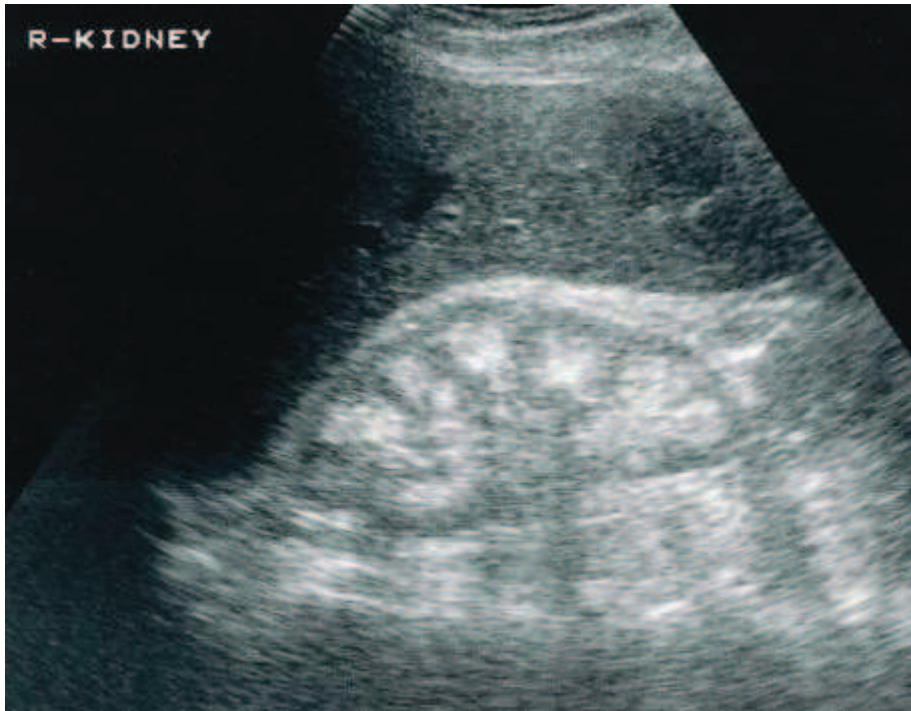


Figure 9 : Echographie rénale droite : calcifications des pyramides rénales dans la sarcoïdose [29]

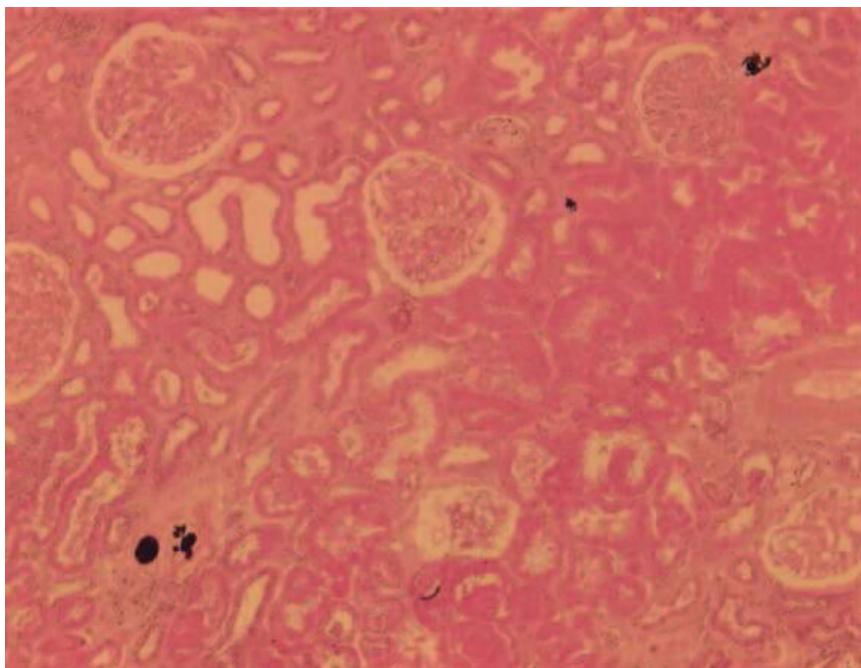


Figure 10 : examen histologique rénal : calcifications visibles en noir, coloration de Von Kossa X 250. A. FRANCOIS

1. Physiopathologie

Chez le sujet sain, l'hydroxylation de la 25-hydroxy-vitamine D en 1.25-(OH)₂-vitamine D est secondaire à l'action d'une enzyme produite par les cellules du tube contourné proximal, la 1- α -hydroxylase. Le calcitriol ainsi formé stimule l'absorption intestinale de calcium, l'activité des ostéoclastes, majorant la calcémie. La production extra-rénale de calcitriol a été mise en évidence chez un patient anéphrique [43], les macrophages de patients suivis pour une sarcoïdose sont capables d'exprimer la 1- α -hydroxylase, et de convertir la 25-OH-vitamine D en calcitriol. L'hypercalcémie n'a pas de rétrocontrôle négatif sur la production de vitamine D au sein des granulomes. L'expression de la 1- α -hydroxylase par les macrophages n'est pas propre à la sarcoïdose, mais peut être constatée dans d'autres granulomatoses : lymphome, tuberculose, béryllose, certaines infections fongiques, maladie de Wegener [44].

L'action intestinale et osseuse du calcitriol est à l'origine d'une hypercalcémie. L'augmentation de la charge calcique au sein du glomérule et la diminution de la réabsorption tubulaire du calcium conduisent à une hypercalciurie [42].

Ong et coll. ont mis en évidence l'existence de cils de structure différente sur des cellules du tube contourné proximal chez un patient présentant une sarcoïdose avec une hypercalcémie ; l'hypothèse retenue est celle d'une modification architecturale secondaire à l'hypercalcémie ou à une protéinurie de débit élevé [45].

2. Epidémiologie

Les troubles du métabolisme calcique sont les atteintes rénales les plus décrites : l'hypercalcémie est retrouvée dans 10 à 20% des cas, bien que la prévalence soit difficile à établir, le seuil le plus souvent défini pour parler d'hypercalcémie est fixé à 2.75 mmol/L. Le taux de calcium varie avec l'activité de la maladie et l'exposition

solaire. L'hypercalciurie concerne 50-62% des patients, mais n'est pas toujours recherchée chez des patients qui peuvent être normocalcémiques [42].

3. Présentation clinique

L'hypercalcémie est responsable d'une vasoconstriction de l'artère glomérulaire afférente, et diminue le débit sanguin glomérulaire, à l'origine d'une insuffisance rénale aigue d'allure fonctionnelle pouvant évoluer jusqu'à une nécrose tubulaire. L'hypercalcémie inhibe l'action de l'hormone anti-diurétique (ADH) par l'absence de liaison de l'ADH aux récepteurs de la vasopressine V2. La majoration du calcium intracellulaire inhibe les pompes Na-K-ATPase, conduisant à une perte rénale de sodium, se manifestant par une polyurie et une déshydratation. L'hypercalcémie aigue est responsable de nécrose tubulaire aigue, d'obstruction tubulaire par précipitation calcique. Sans traitement, l'hypercalcémie chronique est à l'origine d'une inflammation tubulo-interstitielle avec dépôts de calcium, se développant jusqu'à une néphrocalcinose, et une insuffisance rénale chronique. Moins de 5% des patients porteurs de sarcoïdose développent une néphrocalcinose [42].

Dix à 13.8% des patients ont une histoire de colique néphrétique, l'hypercalciurie prédisposant aux lithiases d'oxalate de calcium. Pour 1-2.2% des patients, la lithiase est révélatrice de la sarcoïdose. L'incidence des lithiases urinaires est 20 fois plus élevée chez les patients sarcoïdosiés que dans la population générale. Rizzato et coll. montraient que 2.7% des patients étaient porteurs de lithiases asymptomatiques au diagnostic de la sarcoïdose [46].

Le taux de 1.25-(OH)₂-vitamine D est élevé ou faussement normal dans la sarcoïdose; l'hypercalcémie devrait en effet être à l'origine d'un rétrocontrôle négatif. La sécrétion de PTH est typiquement abaissée, en réponse à l'hypercalcémie. L'équipe de Zeimer a cependant mis en évidence des taux élevés de PTH-related protein (PTH-rp) chez 2 patients suivis pour une sarcoïdose, avec une expression de PTH-rp au sein des granulomes pour 11 patients sur 19 [47].

4. Traitement

La corticothérapie est indiquée chez les patients avec une hypercalcémie et une hypercalciurie, associée à d'autres mesures hygiéno-diététiques : hydratation, régime pauvre en calcium, vitamine D et oxalate, éviction de l'exposition solaire, suppression des médicaments hypercalcémiants (diurétiques thiazidiques).

Les corticoïdes inhibent l'activité de la 1- α -hydroxylase, et bloquent les effets intestinaux et osseux du calcitriol. Les taux de calcémie et de calciurie se corrigent habituellement en une semaine de traitement. En l'absence d'amélioration après 2 semaines de corticothérapie, il convient de rechercher une autre étiologie à l'hypercalcémie. La prednisone est habituellement introduite à des doses variables entre 20 et 40 mg/j, la durée du traitement est difficile à établir [30, 42].

L'hydroxychloroquine peut être utilisée chez des patients pour lesquels la corticothérapie s'est compliquée, ou en l'absence d'efficacité. Ce traitement inhibe la production de calcitriol par les macrophages activés, il impose une surveillance ophtalmologique [48].

Le Ketoconazole inhibe le cytochrome P-450, et ainsi l'activité de la 1- α -hydroxylase [49].

B. Néphrite interstitielle granulomateuse

1. Epidémiologie

Berger et coll. ont décrit pour la première fois en 1955 la présence de granulomes sarcoïdosiens au sein du parenchyme rénal chez un patient se présentant avec une insuffisance rénale aiguë [50]. Les séries autopsiques rapportent que 7 à 23% des patients présentant une sarcoïdose ont une infiltration granulomateuse rénale [31, 51]. Elle touche le plus souvent des hommes, avec une atteinte pulmonaire peu sévère [52]. La présentation est variable, elle peut être silencieuse ou se manifester

par une insuffisance rénale aiguë ou chronique. Le scanner au Gallium-67 a un intérêt discuté : cet examen peut mettre en évidence l'activité de la sarcoïdose au sein de différents organes chez des patients déjà suivis pour une sarcoïdose, cependant, il peut être négatif chez des patients pour qui l'examen histologique rénal a mis en évidence une néphrite interstitielle granulomateuse sarcoïdique (NIGS) [53-55].

2. Physiopathologie

L'examen histologique rénal retrouve un infiltrat interstitiel inflammatoire, des granulomes sans nécrose caséuse, avec des glomérules habituellement sains. Le granulome est composé d'un centre contenant des macrophages, des cellules épithélioïdes, des cellules géantes polynucléées, entouré de lymphocytes T, de monocytes, et de fibroblastes. Les cellules géantes peuvent contenir des inclusions appelées corps de Schaumann et corps astéroïdes, sans que ces lésions soient pathognomoniques [56]. Le granulome se situe généralement au sein du cortex rénal, mais peut aussi siéger dans la médullaire. Kettritz et coll. ont décrit le cas d'une femme de 62 ans présentant une sarcoïdose, dont la biopsie rénale réalisée pour une insuffisance rénale aiguë retrouve une néphrite interstitielle non spécifique, et un granulome adjacent à la capsule rénale (fig. 11) [57].

Des cas de NIGS associées à des granulomes en regard des artérioles et des artères interlobulaires, détruisant la paroi vasculaire, ont été décrits [58-61].

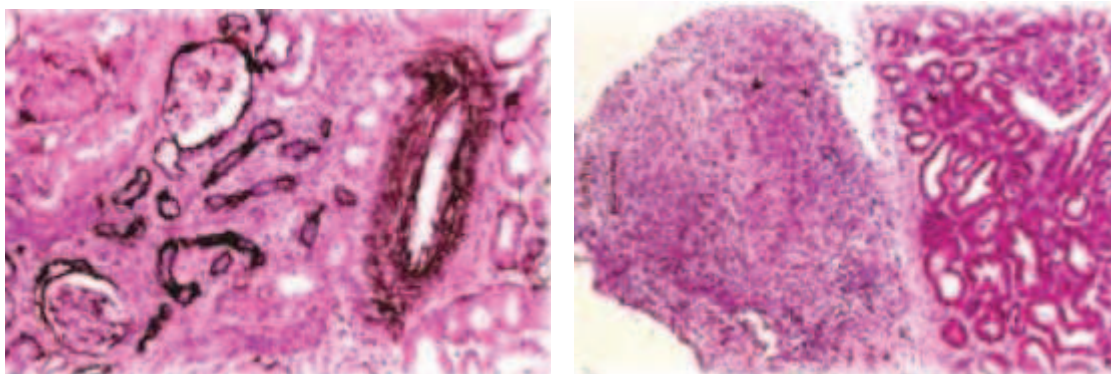


Figure 11 : Examen histologique rénal : infiltrat interstitiel, granulome adjacent à la capsule[57]

Les granulomes sont disséminés dans le parenchyme rénal, il existe donc un intérêt aux coupes sériées, afin d'augmenter la sensibilité de l'examen histologique comme le montrent Shah et coll [61].

L'infiltrat interstitiel est le plus souvent lymphocytaire, cependant, l'équipe d'Andreoli retrouvait une néphrite interstitielle à éosinophiles sans granulome chez un patient pour qui le diagnostic de sarcoïdose était confirmé histologiquement [62]. La néphrite interstitielle à éosinophiles associée à une uvéite, sans troubles calciques ni anomalies à l'imagerie thoracique évoque un TINU syndrome, diagnostic différentiel de la sarcoïdose.

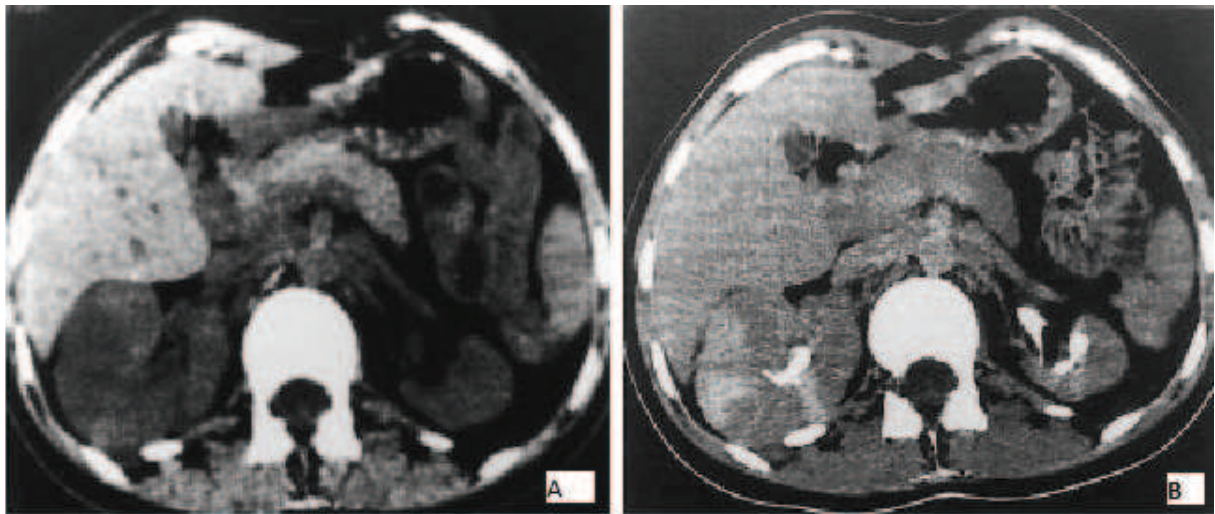
La NIGS peut être la seule atteinte de la sarcoïdose [40], mais il convient d'éliminer les autres causes de granulomatoses avant de conclure à ce diagnostic : néphropathie tubulo-interstitielle aigue médicamenteuse, origine infectieuse (tuberculose, brucellose, infection fongique), syndrome de Goujerot-Sjörgren, réaction à un corps étranger (héroïne), lymphome, maladie de Wegener ou maladie de Crohn [42].

La fréquence de la sarcoïdose dans les néphrites interstitielles granulomateuses est variable : Javaud et coll. en constataient 50%, Mignon et coll., 9.5%, les autres études en retrouvaient 20 à 25% [40, 41, 63-65].

3. Présentation clinique

Berliner et coll. [42] ont réalisé une revue de la littérature de 94 patients présentant une NIGS : la granulomatose se manifeste par une insuffisance rénale aigue ou chronique, la protéinurie est inconstante, tubulaire, les anomalies du sédiment urinaire sont dominés par une leucocyturie aseptique, parfois une hématurie microscopique. On peut constater des troubles hydroélectrolytiques secondaires à une tubulopathie, réalisant au maximum un syndrome de Fanconi (hypokaliémie, hypophosphorémie, acidose, glycosurie, amino-acidurie et insuffisance rénale). L'imagerie peut être une aide au diagnostic comme le montrent Alkilic-Genauzeau et coll. : ils rapportent le cas d'une femme hospitalisée pour hypertension artérielle

maligne, dont l'échographie rénale mettait en évidence des plages hypoéchogènes disséminées au sein du parenchyme, et le scanner des plages spontanément hyperdenses ainsi qu'une infiltration urétérale ; la biopsie rénale écho-guidée a permis le diagnostic histologique de néphropathie interstitielle granulomateuse sarcoïdique. L'artériographie était normale. L'évolution était favorable sous corticothérapie (fig. 12, 13) [66].



*Figure 12: Scanner sans injection de produit de contraste (A) : plages parenchymateuses spontanément hyperdenses ;
avec injection de produit de contraste (B) : les plages hyperdenses prennent plus faiblement le contraste que le reste du parenchyme rénal. [66]*

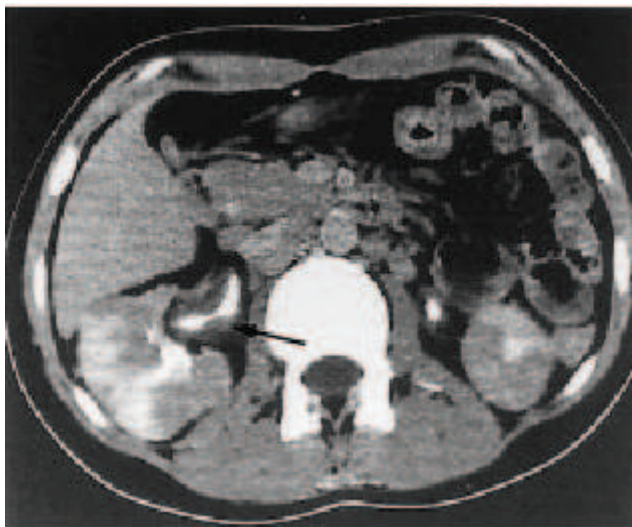


Figure 13 : TDM abdominale avec injection de produit de contraste : paroi du bassinets épaissie.[66]

4. Traitement

Les corticoïdes ont un effet bénéfique certain sur la NIGS comme l'ont montré Simonsen et coll. dans leur étude sur 29 patients : 22 patients ont amélioré leur fonction rénale sous corticothérapie, 5 l'ont stabilisée [67]. Il n'existe pas de protocole concernant la dose à administrer, ni la durée. La corticothérapie est le plus souvent donnée sous forme orale, à des doses variables entre 0.5 et 1 mg/kg/j de prednisone, parfois précédé de 3 bolus de méthylprednisolone à 500 mg/j. Dans la revue de Berliner et coll., la plupart des patients ne retrouvait pas une fonction rénale normale, seulement 7.4% des patients nécessitaient une épuration extra-rénale [42]. La durée de la corticothérapie varie selon les études, de 6 à 12 mois. La décroissance lente ou le maintien d'une faible dose permet de prévenir les rechutes [68, 69]. L'efficacité de la corticothérapie n'est pas corrélée à la fonction rénale constatée à l'initiation du traitement, mais est inversement proportionnelle au degré de fibrose retrouvée à l'examen histologique. Une fibrose avancée peut s'observer lors de diagnostic tardif de l'atteinte rénale de la sarcoïdose ; ces arguments plaident pour une introduction rapide de la corticothérapie [69, 70]. Singer et coll. rapportent 4 patients traités efficacement de leur rechute après réintroduction ou majoration de la corticothérapie [52]. D'autres agents immunosuppresseurs peuvent être introduits en cas de mauvaise tolérance ou d'effets indésirables de la corticothérapie ; Thumfart et coll. rapportent le cas d'un enfant de 13 ans traité par INFLIXIMAB (inhibiteur du TNF- α) : ce traitement a permis l'amélioration de la fonction rénale [60]. Le mycophénolate mofétil a permis la rémission de la NIGS pour un enfant [71]. L'azathioprine a été utilisée en association aux corticoïdes dans certaines séries [72]. L'utilisation de la ciclosporine dans un cas s'est soldée par un échec [73]. L'urokinase et l'anticoagulation par héparine et Warfarine ont été utilisées dans deux études, en association à une corticothérapie, avec une réponse positive au traitement [55, 74].

C. Atteintes glomérulaires

L'atteinte glomérulaire de la sarcoïdose est rare, et peut coexister avec des granulomes intraparenchymateux. Il s'agit de hyalinose segmentaire et focale (fig. 14), de lésions glomérulaires minimales, glomérulonéphrites extra-membraneuses, glomérulonéphrites membrano-prolifératives, glomérulonéphrites extra-capillaires, et de cas d'amylose [55, 61, 69, 75-82].

Des cas de **néphropathies à dépôts mésangiaux d'immunoglobulines A (IgA)** ont été décrits, concomitamment, ou suivies du diagnostic de sarcoïdose [83-86]. Il existe une susceptibilité génétique pour certains individus, des histoires familiales étant rapportées pour chacune des deux pathologies.

Le mécanisme des lésions glomérulaires dans la sarcoïdose n'est pas connu ; l'hypothèse d'une origine immunologique a été avancée devant des dépôts d'immunoglobulines au sein du mésangium et des anomalies du complément [57]. Gupta et coll. ont montré l'existence d'immuns complexes circulants chez des patients présentant une atteinte extra-thoracique de la sarcoïdose [87]. Les anomalies immunologiques de la sarcoïdose pourraient donc être à l'origine d'atteinte glomérulaire. Ces lésions peuvent se manifester par une protéinurie, une hématurie, un syndrome néphrotique, une hypertension artérielle, une insuffisance rénale.

Le diagnostic peut être difficile lors de l'association d'une **glomérulonéphrite extra-capillaire**, à des granulomes interstitiels dans un contexte de positivité des ANCA ; des cas de maladie de Wegener suivies de sarcoïdose ont été décrits [88]. Göbel et coll rapportent le cas d'un patient de 16 ans présentant une glomérulonéphrite rapidement progressive, la biopsie rénale mettant en évidence une glomérulonéphrite extracapillaire avec formation de croissants. La radiographie de thorax retrouvait des adénopathies hilaires bilatérales évocatrices de sarcoïdose, l'évolution a été favorable après corticothérapie. L'examen histologique rénal à un an montrait la disparition des croissants et il persistait quelques glomérules scléreux [29].

Michaels et coll. ont décrit deux patients suivis pour une sarcoïdose qui ont développé un syndrome néphrotique aigu : l'examen histologique retrouvait une glomérulonéphrite aiguë ; l'un des patients avait des ASLO élevés, l'autre avait présenté une pneumopathie récemment. L'évolution était favorable sous corticothérapie [89]. On pourrait supposer que les patients ayant une sarcoïdose ont un déficit immunitaire relatif, leur conférant une sensibilité accrue aux infections et par là-même, à une glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse.

Des **glomérulonéphrites extra-membraneuses** (GEM) ont été décrites : Dimitriades et coll. rapportaient un cas de syndrome néphrotique révélant une GEM chez une jeune fille de 13 ans, la radiographie de thorax retrouvait des adénopathies hilaires bilatérales ; le diagnostic de sarcoïdose a été posé après la découverte de granulomes sur la biopsie ostéo-médullaire [90]. Khan et coll. décrivent le cas d'une femme de 56 ans suivie pour une sarcoïdose pulmonaire, la biopsie rénale réalisée devant une protéinurie massive diagnostiquant une GEM et des granulomes interstitiels [91]. Göbel et coll. rapportent une GEM avec des dépôts d'IgG chez une patiente de 45 ans ; la biopsie d'une lésion de l'avant-bras gauche a retrouvé des granulomes en faveur d'une sarcoïdose [29]. Knehtl et coll. décrivent le cas d'un homme de 29 ans suivi pour une GEM idiopathique avec présence d'anticorps anti-récepteur de la phospholipase A2, qui développe 3 mois plus tard une sarcoïdose avec atteinte oculaire, pulmonaire, ganglionnaire et rénale avec infiltration urétérale et NIGS à l'examen histologique. La corticothérapie a permis la rémission du syndrome néphrotique et l'amélioration de la fonction rénale et des autres atteintes de la sarcoïdose [92].

Des cas de **lésions glomérulaires minimes** ont été décrits par les équipes de Parry et Mündlein [78, 93].

Kettritz et coll. rapportent le cas d'un patient de 64 ans suivi pour une glomérulopathie immunotactôïde, qui développe, 9 ans après, une sarcoïdose avec une atteinte pulmonaire, hépatique, splénique, oculaire et une insuffisance rénale [57].

Hagiwara et coll. décrivent l'association d'une **glomérulonéphrite membrano-proliférative** (GNMP) à une NIGS chez une patiente présentant une atteinte

pulmonaire, posant le diagnostic de sarcoïdose. Il est mis en évidence une activation de la voie alterne du complément. L'hybridation in situ a retrouvé de l'ADN de *Propionibacterium acnes* au sein du *mesangium*, du tube contourné et des granulomes, renforçant l'hypothèse d'une origine infectieuse à la sarcoïdose [55].

Il n'existe pas de consensus thérapeutique en cas de glomérulopathie associée à la sarcoïdose. Une corticothérapie est habituellement instaurée, avec une efficacité variable.

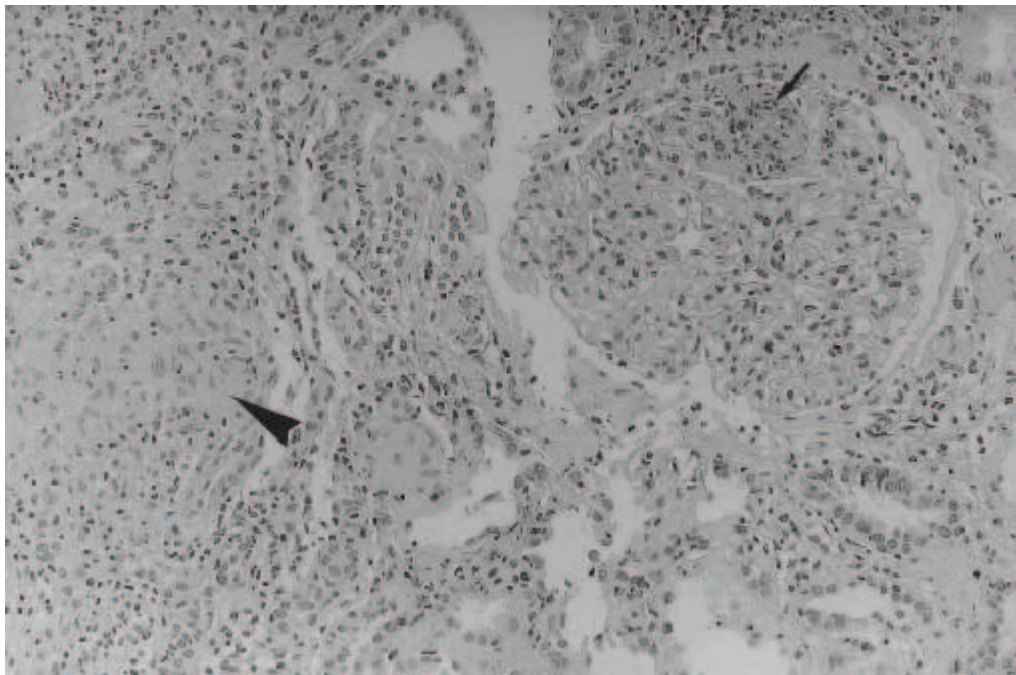


Figure 14 : Hyalinose segmentaire et focale, granulome dans l'espace interstitiel (hematoxyline éosine x 72)[82]

D. Atteintes tubulaires

L'atteinte tubulaire dans la sarcoïdose accompagne souvent l'hypercalcémie ou la néphrite interstitielle : elle se manifeste par une polyurie ou un diabète insipide néphrogénique. Les troubles ioniques peuvent révéler une acidose tubulaire distale ou proximale, réalisant alors un syndrome de Fanconi avec glycosurie, aminoacidurie, diabète phosphaté, acidose, dégradation de la fonction rénale et

hyperkaliurèse. En cas de déshydratation majeure secondaire à l'hypercalcémie, on peut constater une alcalose de concentration [42].

Yu et coll. rapportent le cas d'un patient de 32 ans se présentant avec une hypokaliémie profonde avec kaliurèse inadaptée, une polyurie, une alcalose métabolique, une néphrocalcinose bilatérale et un hyperréninisme faisant évoquer un syndrome de Bartter ; la radiographie de thorax retrouvait des adénopathies médiastinales, les examens histologiques rénaux et ganglionnaires mettaient en évidence des granulomes sans nécrose caséuse, posant le diagnostic de sarcoïdose. La corticothérapie, associée à la correction des troubles hydro-électrolytiques, avait permis l'amélioration de ses symptômes [94].

E. Obstruction et atteintes vasculaires

L'infiltration sarcoïdique des uretères, de l'urètre ou de la vessie peut être à l'origine d'une insuffisance rénale obstructive [42]. Les adénopathies rétropéritonéales de la sarcoïdose peuvent comprimer les uretères : Miyazaki et coll. ont décrit des cas d'hydronéphrose bilatérale [95]. L'équipe de Marinides a rapporté un cas de néoplasie de l'appareil urinaire associée à une sarcoïdose rénale [96].

Les granulomes peuvent aussi siéger sur les vaisseaux : Hatta et coll. rapportaient le cas d'un patient porteur d'un granulome de l'aorte abdominale et d'une NIGS [97]. Une fibrose périrénovasculaire, une angéite granulomatose sont responsables d'une hypertension artérielle rénovasculaire [98].

F. Transplantation

La sarcoïdose n'est pas une contre-indication à la greffe. Dans l'étude d'Aouizerate et coll., portant sur 18 patients sarcoïdosiens transplantés rénaux, la survie du greffon et du patient est de 94% à 4 ans. Le taux de récurrence sur le greffon est de 17% (3 patients), se manifestant par une insuffisance rénale aiguë pour l'un, un syndrome néphrotique pour l'autre, et un diagnostic fortuit pour le dernier, dans le cadre d'une biopsie protocolaire. L'analyse histologique retrouve de manière constante une néphrite interstitielle granulomateuse. Deux autres patients ont présenté une rechute extra-rénale de la sarcoïdose. La rechute survient dans les 18 mois suivant la transplantation. La majoration de la corticothérapie a permis l'amélioration ou la normalisation de la fonction rénale [99]. Kukura et coll. décrivent une récurrence de NIGS sur le greffon d'une parturiente [100]. Les cas de récurrence de sarcoïdose n'ont pas conduit à la perte du greffon.

Conclusion

Le rein peut être atteint dans chacune de ses structures chez les patients présentant une sarcoïdose. Les troubles du métabolisme calcique sont la première cause d'atteinte rénale dans la sarcoïdose. L'espace interstitiel peut être le siège de granulomes épithélioïdes sans nécrose caséuse, ou d'inflammation. Le glomérule peut être atteint dans la sarcoïdose : glomérulonéphrite extra-membraneuse, glomérulonéphrite extra-capillaire, dépôts mésangiaux d'IgA. Des cas d'insuffisance rénale obstructive ont été décrits, dus à des adénopathies compressives. La transplantation rénale peut être indiquée chez les patients en insuffisance rénale chronique terminale, avec une survie identique aux autres patients transplantés. La sarcoïdose peut récidiver sur le greffon.

III.TROISIEME PARTIE : A PROPOS DE 11 CAS

Introduction :

La sarcoïdose est une maladie granulomateuse qui peut donc toucher tous les organes. Si l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente, elle peut toucher aussi le rein, les séries autopsiques retrouvent jusqu'à 25% de cas de NIGS chez les patients porteurs de sarcoïdose. Le but de notre étude est de rapporter les atteintes granulomateuses rénales de la sarcoïdose, d'évaluer les atteintes extra-rénales de ces patients, le traitement instauré et l'évolution des patients.

A. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive monocentrique portant sur les atteintes rénales granulomateuses de la sarcoïdose entre 1994 et juin 2012 au CHU de Rouen. Parmi 16 patients pour lesquels l'examen histologique rénal a diagnostiqué une granulomatose interstitielle, onze l'ont été comme d'origine sarcoïdique. Quatre autres correspondaient à une granulomatose interstitielle idiopathique, une atteinte d'origine médicamenteuse, une autre associée à une glomérulonéphrite aigue post-infectieuse, et enfin une associée à une maladie de Goodpasture. Pour un patient, nous avons deux hypothèses diagnostiques : il s'agit d'un homme de 75 ans hospitalisé pour une altération de l'état général et une insuffisance rénale aigue avec une créatininémie à 247 $\mu\text{mol/L}$, associée à une protéinurie à 0.42 g/24h et une leucocyturie aseptique. Il n'y avait pas d'hypercalcémie, le taux d'ACE était normal, l'IDR tuberculinique négative. L'examen histologique rénal retrouvait une granulomatose interstitielle floride non nécrosante. La PCR à la recherche de mycobactérie était négative sur la pièce histologique, ainsi que la recherche de

bacilles de Koch par tubage gastrique. Le test par QUANTIFERON était positif. Il est donc difficile de conclure à une atteinte rénale de sarcoïdose ou de tuberculose. Le patient est donc traité par quadrithérapie anti-tuberculeuse et par corticothérapie introduite à 1 mg/kg/j de prednisone.

B. Recueil des données

Le recueil des données a porté sur les 11 patients dont l'atteinte granulomateuse a été rapportée à la sarcoïdose ; il concernait l'âge et le sexe des patients, les antécédents, l'historique de la sarcoïdose, les atteintes extra-rénales de la sarcoïdose, les chiffres tensionnels, le taux d'angiotensine convertase, la créatininémie, le débit de filtration glomérulaire (DFG) évalué par la formule du MDRD (modification of diet in renal disease), la calcémie, la protéinurie (présente si supérieure à 0.3 g/24h), le sédiment urinaire (leucocyturie ou hématurie > 10⁴/mL), les thérapeutiques instaurées, l'évolution du patient : taux d'ACE, créatininémie et DFG, atteintes extra-rénales. L'analyse histologique de la biopsie rénale a été réalisée en microscopie optique avec des colorations par hématoxyline éosine, trichrome vert de Masson, acide périodique Schiff et en immunofluorescence avec des antisérums spécifiques anti-IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q, fibrinogène, albumine, et anti-chaines légères kappa et lambda. Deux patients ont eu 2 biopsies : le premier 15 ans avant le recueil de données pour une insuffisance rénale aigüe associée à une protéinurie à 1,4 g/24h dans le cadre d'une sarcoïdose avec atteinte articulaire, pulmonaire, cutanée et ophtalmologique, l'examen histologique diagnostiquait une néphropathie tubulo-interstitielle chronique aspécifique ; le second avait été biopsié 12 ans plus tôt, l'examen histologique était en faveur d'une néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger).

1. Analyses statistiques

Les analyses statistiques quantitatives ont été réalisées par test de Wilcoxon et test de Student, avec un seuil de significativité retenu $p < 0.05$.

C. Résultats

1. Caractéristiques des patients

Nous avons donc recueilli les données de 11 patients, avec un âge moyen de 49 ans (26 à 75 ans), un sex-ratio de 2.6 en faveur des hommes (3 femmes pour 8 hommes). Pour quatre patients, la sarcoïdose était déjà connue, l'atteinte rénale survenant dans un délai médian de 15 ans après le diagnostic :

- le premier (patient 3) avait présenté une atteinte pulmonaire 15 ans avant l'atteinte rénale, avec des rechutes cutanées et hépatiques. La corticothérapie était interrompue 11 mois avant la prise en charge en néphrologie ;
- le deuxième (patient 4) était suivi pour une sarcoïdose avec atteinte pulmonaire, hépatique et articulaire 6 ans auparavant, nécessitant une corticothérapie pendant un an ;
- le troisième (patient 9) avait une sarcoïdose avec atteinte cutanée, articulaire, pulmonaire, ophtalmologique et rénale 15 ans auparavant, une biopsie rénale avait alors été réalisée, l'examen histologique retrouvait une néphropathie tubulo-interstitielle chronique aspécifique, aucun granulome n'avait été retrouvé à l'époque, une corticothérapie à 0,5 mg/kg/j avait alors été introduite pour une durée de 7 mois ;
- le quatrième patient (patient 10) avait présenté une sarcoïdose 30 ans plus tôt, d'évolution spontanément favorable sans traitement.

Pour les 7 autres patients, l'atteinte rénale était contemporaine du diagnostic de sarcoïdose. Le tableau 3 donne les caractéristiques des patients.

Trois patients avaient des antécédents notables :

- le patient 1 était suivi pour une porphyrie cutanée tardive nécessitant un traitement par PLAQUENIL et saignée,
- Le patient 7 avait des antécédents familiaux de psoriasis
- Le patient 10 avait développé une tuberculose dans la petite enfance.

Il n'y avait aucun antécédent familial de sarcoïdose dans notre cohorte. Trois patients étaient tabagiques actifs. Un patient était d'origine vietnamienne, les autres étaient caucasiens.

Le taux moyen d'ACE est à 1.7 fois la normale, cinq (45%) patients avaient un taux d'ACE supérieur à 2N lors de la prise en charge en néphrologie.

Quatre patients (36%) étaient hypertendus, avec des chiffres de pression artérielle en moyenne à 148/90.

	Sexe/age	Antécédent de sarcoïdose	Pu (g/24h)	Lu (/mm ³)	Créatininémie (μmol/L)	DFG	Calcémie (mmol/L)	Lésions histologiques rénales associées	autres atteintes
1	M/70		0,70		380	15	2,53		AEG, pulmonaire
2	F/53		0,48		239	20	2,52		AEG, ganglionnaire, articulaire, pulmonaire, surrénalienne?
3	F/76	sarcoïdose pulmonaire 15 ans plus tôt avec rechute pulmonaire, ganglionnaire, hépatique, cutanée et oculaire	0,50	10-50	280	15	3,33	Microcalcifications	AEG, cutanée, ganglionnaire, pulmonaire, hépatique, oculaire
4	M/33	sarcoïdose avec atteinte pulmonaire, hépatique, articulaire 6 ans plus tôt	0,38		568	11	3,17	Dépôts mésangiaux d'IgA, microcalcifications	AEG, ganglionnaire
5	M/72		0,63		344	16	2,76		AEG, ganglionnaire, pulmonaire
6	M/61		1,80		447	12	3,23		articulaire, pulmonaire
7	M/31		0,60		500	13	3,46	Microcalcifications	AEG, musculaire, neurologique, ganglionnaire, pulmonaire, oculaire
8	M/27		1,40		168	45	2,44	Microcalcifications	AEG, splénomégalie, ganglionnaire, hépatique, pulmonaire, oculaire
9	M/44	sarcoïdose avec atteinte cutanée, articulaire, pulmonaire, rénale, oculaire 15 ans plus tôt	0,00		135	53	2,26	Microcalcifications	AEG, articulaire, cutanée, pulmonaire, ganglionnaire, oculaire
10	M/47	sarcoïdose 30 ans plus tôt d'évolution spontanément favorable	0,00		134	53	2,81	Lésions glomérulaires	Pulmonaire, ganglionnaire
11	F/27		1,00	100-1000	197	28	2,24	MAT	AEG, BGSA

Tableau 3 : caractéristiques des patients. Pu : protéinurie, Lu : leucocyturie, DFG : débit de filtration glomérulaire estimé par le MDRD, AEG : altération de l'état général, BGSA : biopsie des glandes salivaires accessoires, MAT : microangiopathie thrombotique.

2. Atteintes extra-rénales

Pour 8 patients (72%), il existait une altération de l'état général (perte de poids, asthénie, anorexie). Les autres localisations de la sarcoïdose étaient les suivantes :

- Pulmonaire : 9 patients : nodules parenchymateux (n = 5), syndrome interstitiel (n = 6), trouble du transfert du TLCO (n = 5), hyperlymphocytose au lavage broncho-alvéolaire (n = 5)
- Articulaire : arthralgies (n = 3)
- Ophtalmologique : 4 patients : uvéite postérieure (n = 1), uvéite antérieure (n = 1), épisclérite (n = 1), cicatrices d'uvéite (n = 1)
- Ganglionnaire : 8 patients : adénopathies thoraciques (n = 7), adénopathies intra-abdominales (n = 2), adénopathies cervicales (n = 2)
- Cutanée : 2 patients
- Hépatique : 2 patients, dont un pour lequel l'examen histologique diagnostiquait des granulomes
- Musculaire : myalgies (n = 1)
- Neurologique : céphalées, paresthésies des membres inférieurs (n = 1)
- Splénomégalie : n = 1
- Biopsie des glandes salivaires accessoires : quatre patients ont eu une biopsie des glandes salivaires accessoires. Pour une patiente, il était retrouvé de multiples microgranulomes, pour les trois autres, on mettait en évidence une sialadénite lymphocytaire aspécifique.

Pour la patiente 2, le scanner réalisé au moment du diagnostic retrouvait une lésion nodulaire de la glande surrénale, la corticothérapie instaurée, les tests biologiques à la recherche d'un adénome sécrétant n'ont pas pu être réalisés.

Trois patients ont vu leur maladie évoluer après le diagnostic de NIGS :

- une sacro-iléite,
- une neurosarcoïdose,
- des arthralgies et une myosite.

3. Caractéristiques de l'atteinte rénale

Sept patients (64%) ont été biopsiés pour une insuffisance rénale aiguë associée à une protéinurie, deux patients (18%) pour une insuffisance rénale aiguë, un patient (9%) pour une insuffisance rénale aiguë associée à une leucocyturie et une protéinurie, et une patiente (9%) pour une insuffisance rénale aiguë associée à une protéinurie, une leucocyturie et un syndrome de Fanconi. Aucun patient n'avait d'hématurie. La créatininémie moyenne était de 308 $\mu\text{mol/L}$ (134-568), le débit de filtration glomérulaire moyen évalué par le MDRD à 26 $\text{mL}/\text{mn}/1,73\text{m}^2$ (11-53), la protéinurie moyenne de 0,67 $\text{g}/24\text{h}$ (0-1,80). La calcémie moyenne est de 2,80 mmol/L (2,24 à 3,46). Cinq patients (45%) avaient une calcémie entre 2,20 mmol/L et 2,75 mmol/L , 6 patients (55%) avaient une calcémie supérieure à 2,75 mmol/L dont 4 supérieure à 3 mmol/L . Cinq des six patients hypercalcémiques ont été pris en charge entre juillet et septembre. L'examen histologique rénal retrouvait une néphrite granulomateuse pour tous les patients ; des microcalcifications étaient retrouvées pour 5 patients (45%) (2 étaient normo-calcémiques), une glomérulosclérose pour le patient 1, des dépôts mésangiaux d'IgA pour le patient 4 (fig. 15, 16), des lésions mésangiales peu prolifératives pour le patient aux antécédents de maladie de Berger (patient 10). Pour la patiente 11, nous retrouvons des lésions de microangiopathie thrombotique pour une patiente, alors qu'il existait uniquement une anémie sans stigmates d'hémolyse. Deux patients avaient une néphrocalcinose (patients 8 et 9), des microcalcifications étaient mises en évidence à l'examen histologique (fig. 17), la calcémie au diagnostic était normale.

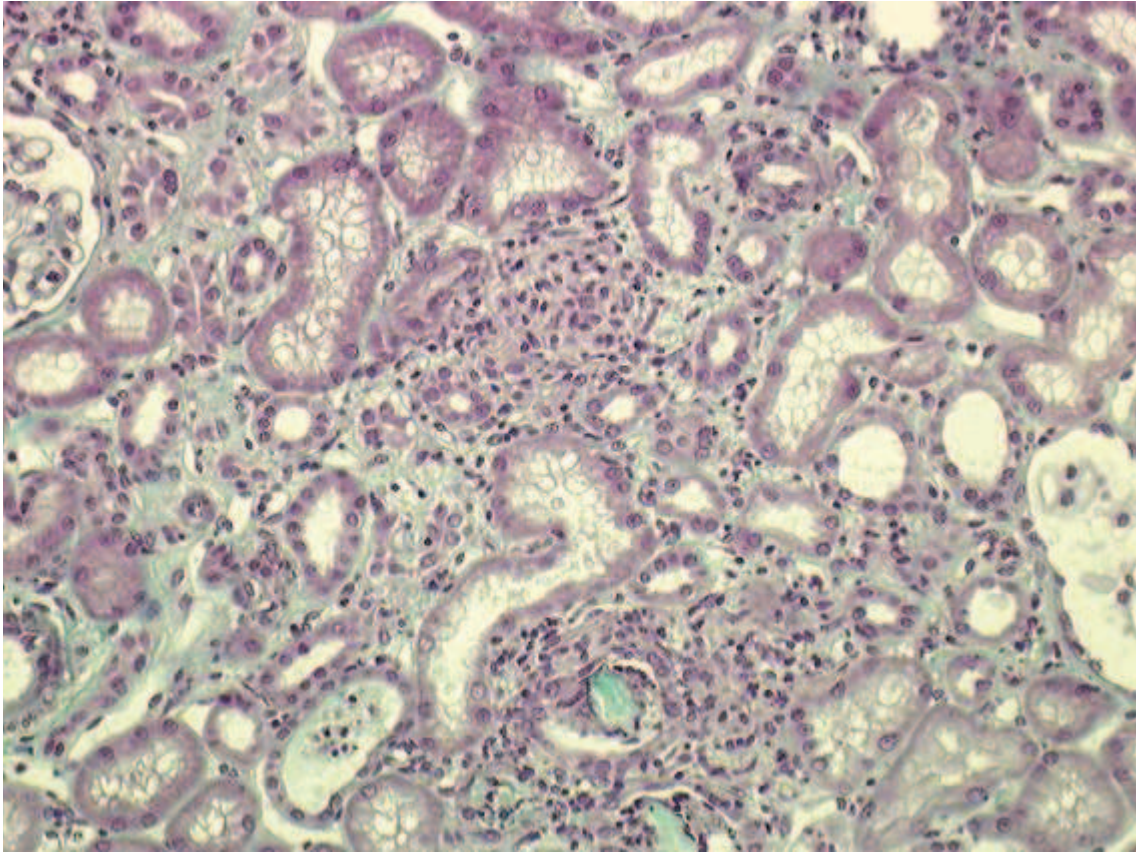


Figure 15 : examen histologique rénal patient 4 : granulome interstitiel (trichrome vert x 200)

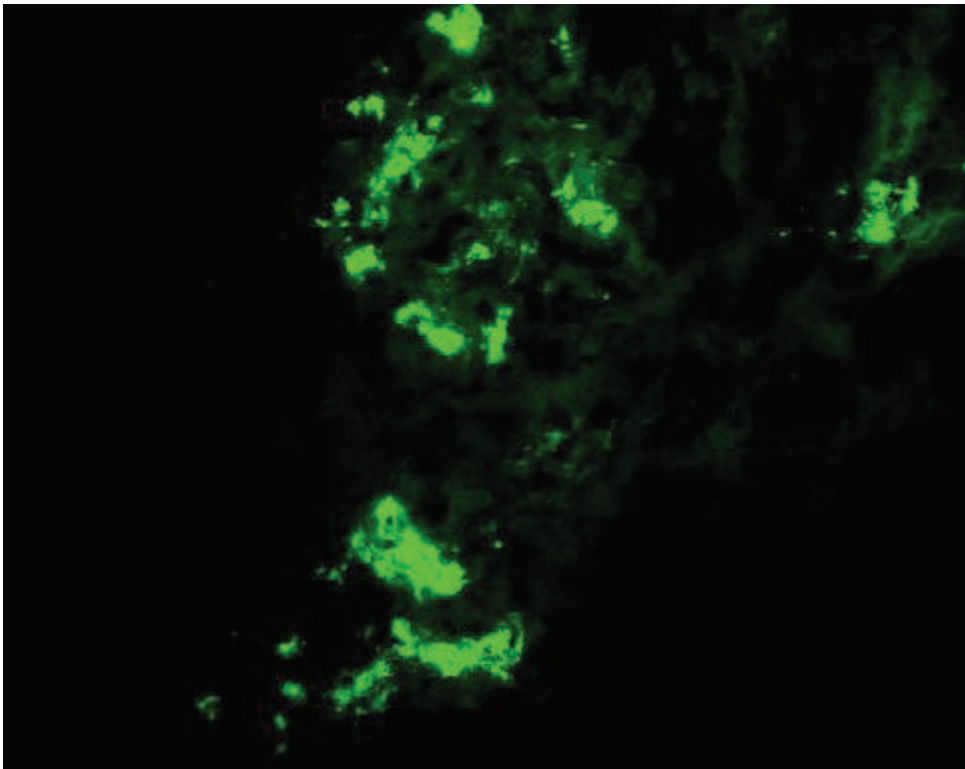


Figure 16 : examen histologique rénal en immunofluorescence du patient 4 : dépôts mésangiaux d'IgA

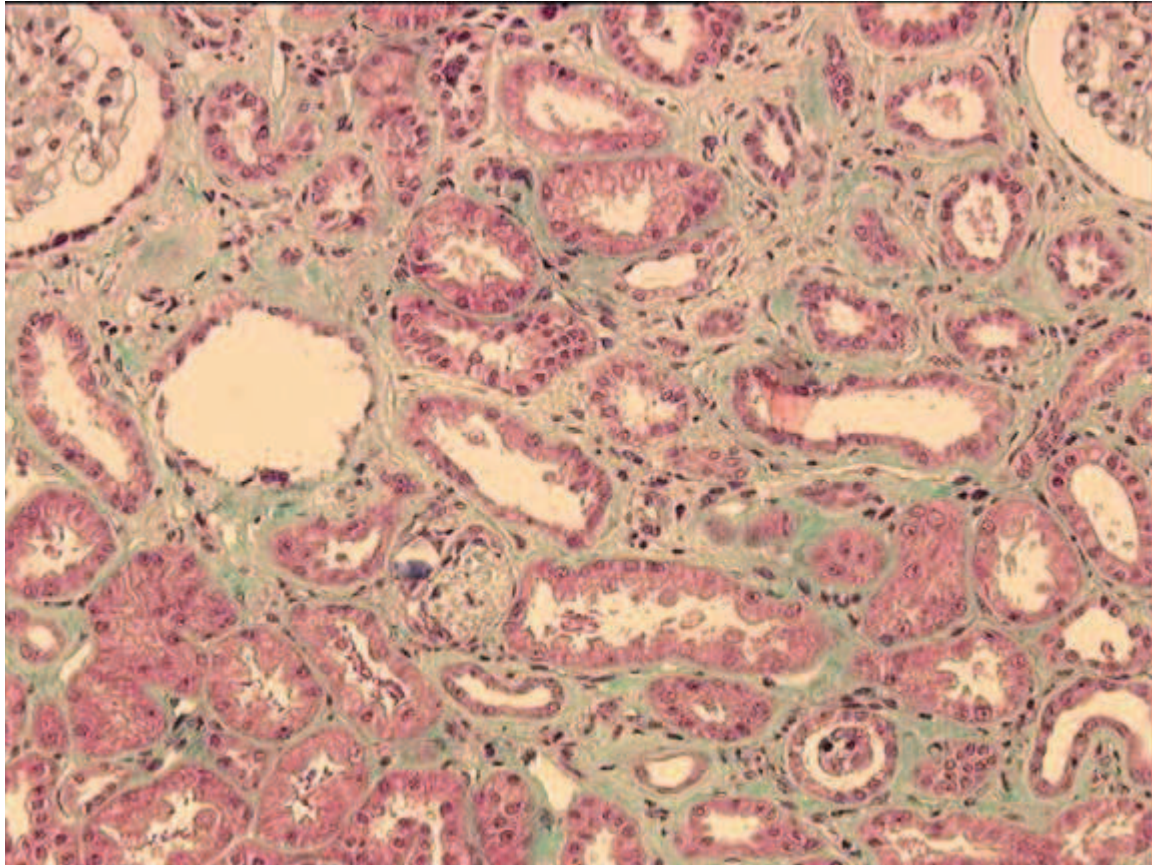


Figure 17 : examen histologique rénal du patient 8 : calcifications et fibrose interstitielles (trichrome vert x 250)

4. Traitement instauré

Tous les patients ont bénéficié d'une corticothérapie. Les patients 10 et 11 ont bénéficié de bolus de SOLUMEDROL à 500 mg/j pendant 3 jours suivi d'une corticothérapie à 1 mg/kg/j pour l'un, 0,5 mg/kg/j pour l'autre. Six patients (55%) débutaient la corticothérapie à 1 mg/kg/j, 3 (27%) à 0,5mg/kg/j. Le tableau 4 retrace l'évolution des traitements pour chaque patient. Les récives ou rechutes concernaient 6 patients, pour un patient (patient 1), il s'agissait d'une rechute rénale. L'attitude thérapeutique a été la suivante :

- majoration ou réintroduction de la corticothérapie pour 4 patients (patients 1, 3, 6, 9),
- pour les patients 7 et 8, l'instauration d'autres immunosuppresseurs (METHOTREXATE et PLAQUENIL).

- Pour le patient 9, l'utilisation d'un autre immunosuppresseur pouvait être discuté, mais il existait une contre-indication au PLAQUENIL (déficit en G6PD), et le METHOTREXATE avait été mal toléré au plan digestif.

Traitement	
1	CT 1mg/kg/j 6 semaines, arrêt M6, rechute rénale à M15 : CT 1mg/kg/j
2	CT 1mg/kg/j 2 mois, arrêt M19
3	CT 0,5mg/kg/j 1 mois arrêt M8, rechute pulmonaire et cutanée : CT 0,5mg/kg/j
4	CT 1mg/kg/j 1 mois, arrêt M29
5	CT 1mg/kg/j, actuellement à 5mg
6	CT 1mg/kg/j un mois, arrêt M12, rechute pulmonaire à M21 : corticothérapie 10mg/j
7	CT 0,5mg/kg/j 4 mois, rechute pulmonaire à M21 : CT+PLAQUENIL, arrêt PLAQUENIL à M45. Rechute pulmonaire à M61 : CT+MTX. Arrêt M137
8	CT 1mg/kg/j M17 : atteinte ganglionnaire : CT+PLAQUENIL, arrêt du PLAQUENIL à M73. M137 : neurosarcoïdose : CT+MTX
9	CT 0,5mg/kg/j 6 semaines, arrêt M28. M43 rechute pulmonaire : CT 0,5mg/kg/j, M65 : myosite.
10	Bolus SOLUMEDROL 3x500mg puis CT 0,5mg/kg/j 4 mois, arrêt de suivi à M33 sous CT 1,5mg/j
11	Bolus SOLUMEDROL 3x500mg puis CT 1mg/kg/j, arrêt M6

Tableau 4 : Traitement et évolution de chaque patient

5. Evolution de la fonction rénale

La figure 18 retrace l'évolution du débit de filtration glomérulaire pour chaque patient après l'instauration de la corticothérapie. Une patiente avait une créatininémie lors de la prise en charge en néphrologie à 197 $\mu\text{mol/L}$, s'élevant à 770 $\mu\text{mol/L}$ à l'introduction de la corticothérapie. On constate une amélioration de la fonction rénale pour chaque patient. Aucun patient n'a été pris en charge dans un programme d'épuration extra-rénale. La moyenne des débits de filtration glomérulaire est représentée sur la figure 19. Au terme du suivi, en moyenne à 54 mois (médiane 25 mois, minimum : 7 mois, maximum 154 mois), il persistait une insuffisance rénale résiduelle avec une créatininémie moyenne à 132 $\mu\text{mol/L}$ (79-240),

un DFG estimé par la formule du MDRD à 56 mL/mn/1.73m² en moyenne (24-90) ; cinq patients avaient un DFG supérieur à 60 mL/mn/1.73m². Il existe une différence significative entre le DFG lors de la prise en charge en néphrologie (moyenne : 24 mL/mn/1.73m²) et au terme du suivi (moyenne : 56 mL/mn/1.73m²) (p : 0.0016). Pour les 8 patients pour lesquels nous avons la créatininémie à un mois de la corticothérapie, le DFG s'améliore significativement (moyenne lors de la prise en charge : 18 mL/mn/1.73m², 32 mL/mn/1.73m² à un mois) (p : 0.018). La posologie de la corticothérapie n'était pas influencée par la créatininémie à la prise en charge en néphrologie. Concernant l'amélioration de la fonction rénale, il n'y avait pas de différence significative entre les patients traités par 1 mg/kg/j, 0.5 mg/kg/j ou ceux recevant des bolus de corticoides (fig. 20).

Un patient avait présenté une colique néphrétique avec lithiase oxalo-urique à un mois de la corticothérapie, alors que la calcémie était normalisée par rapport au début de la prise en charge en néphrologie.

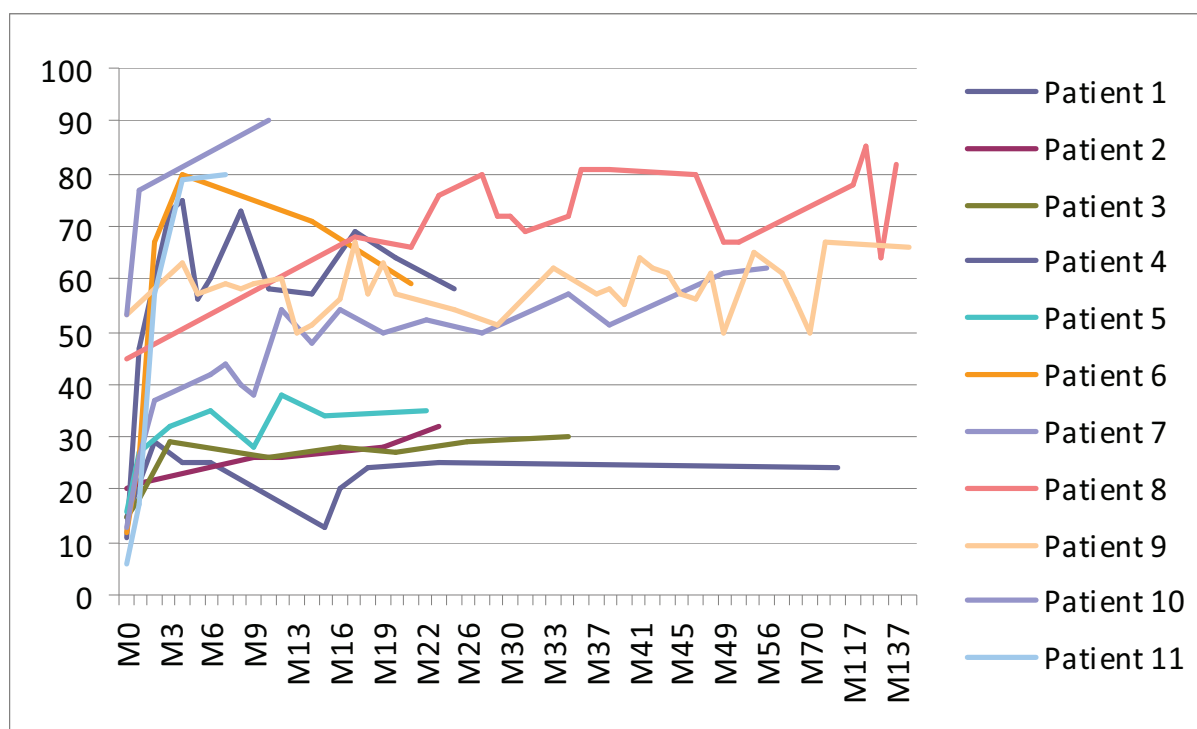


Figure 18 : Evolution du débit de filtration glomérulaire estimé par le MDRD au diagnostic et lors du suivi

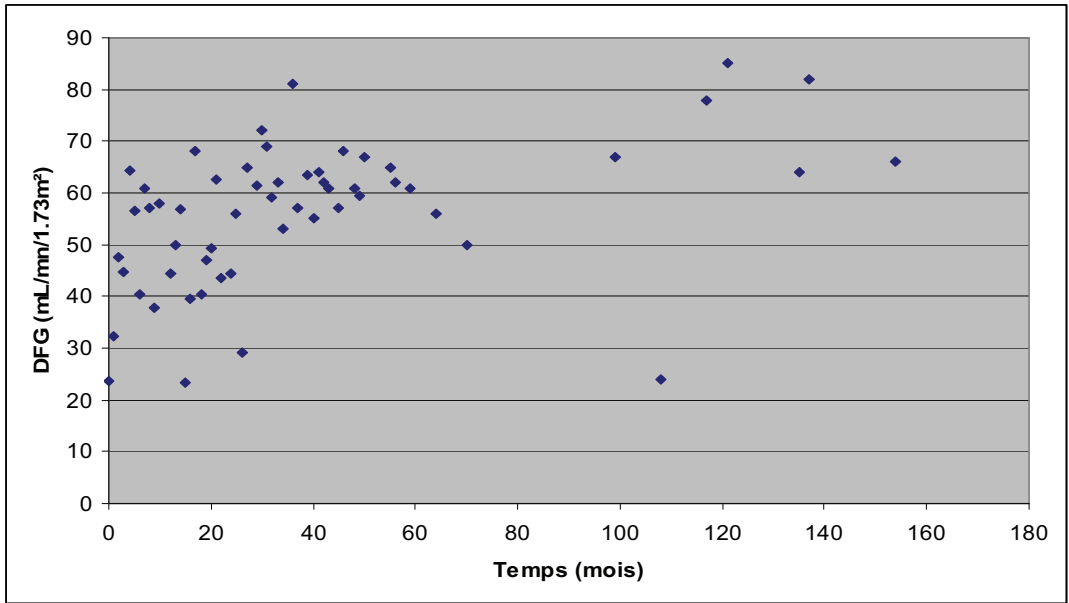


Figure 19 : moyenne des débits de filtration glomérulaire calculé par le MDRD au cours du temps

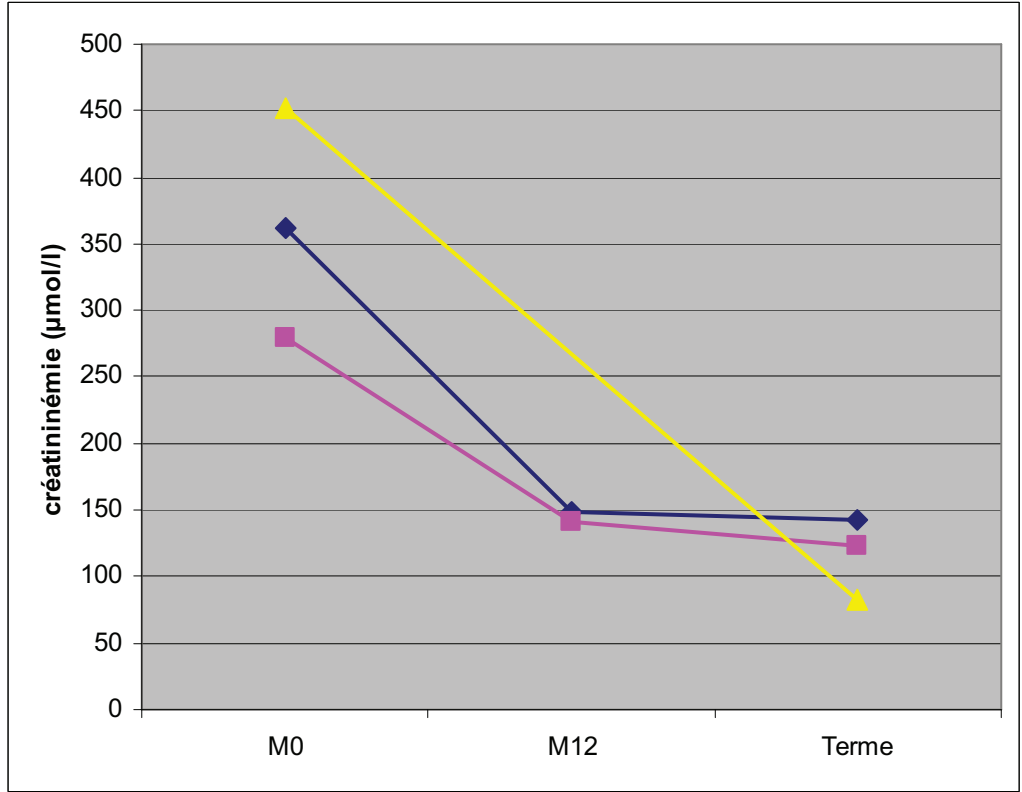


Figure 20 : créatininémie lors de la prise en charge en néphrologie, à un an et au terme du suivi, selon le traitement : jaune : 3 bolus de 500 mg de methylprednisolone suivi d'une corticothérapie, bleu : corticothérapie instaurée à 1 mg/kg/j, rose : corticothérapie instaurée à 0.5 mg/kg/j.

6. Evolution des patients

Le suivi de nos patients est en moyenne de 54 mois.

Neuf patients (1, 3-10) étaient suivis conjointement en pneumologie pour une atteinte pulmonaire de la sarcoïdose : troubles des EFR (n : 4), syndrome interstitiel (n : 6), micronodules (n : 2). Pour ces deux derniers patients, l'évolution n'a pas été favorable malgré la corticothérapie, nécessitant l'introduction d'autres immunosuppresseurs (METHOTREXATE et PLAQUENIL).

Quatre patients (patients 1, 3, 6, 9) ont présenté des rechutes de la sarcoïdose à l'arrêt de la corticothérapie : une atteinte rénale, une rechute cutanée, une neurosarcoïdose, un patient a présenté des arthralgies.

Malgré la corticothérapie, 2 patients ont développé d'autres atteintes : un patient a présenté une sacro-iléite, un autre une myosite (Tableau 4).

Le patient 2 a développé un diabète cortico-induit.

Quatre patients ont présenté des complications infectieuses durant la corticothérapie :

- une pneumopathie à Légionelle (patient 5),
- une cryptococcose avec atteinte neuro-méningée et cutanée (patient 4) ;
- deux complications infectieuses ont conduit au décès du patient : une pneumopathie chez un patient traité par 10mg de corticoïdes (patient 1), une leucoencéphalopathie multifocale progressive à JC virus chez un patient traité par corticoïdes et METHOTREXATE (patient 8).

Un patient est décédé dans les suites d'une néoplasie colique (patient 6).

D. Discussion

Notre cohorte montre une prédominance d'homme avec un sex-ratio H/F à 2.6, alors que la sarcoïdose touche plutôt les femmes. Cette prédominance d'homme est retrouvée dans d'autres études sur l'atteinte rénale de la sarcoïdose avec un sex-ratio variable entre 1.5 et 2.5 [40-42, 61, 70, 83].

La sarcoïdose était déjà diagnostiquée pour 4 patients (36%), 6 à 30 ans avant la survenue de l'atteinte rénale, aucun patient n'était traité lors de la prise en charge en néphrologie. Dans d'autres études, l'atteinte rénale précède la sarcoïdose dans 20 à 60% des cas [40, 41, 65, 69, 70, 83], avec une médiane de 18 mois à 4 ans. Dans notre étude, nous ne comptons aucun cas d'atteinte rénale seule de la sarcoïdose, contrairement à d'autres études [40, 42], alors que les atteintes oculaires, neurologiques ou cutanée peuvent rester isolées. Ainsi, la fonction rénale doit être régulièrement surveillée chez les patients suivis pour une sarcoïdose, afin de la dépister et la traiter le plus tôt possible.

Le scanner réalisé pour une de nos patientes mettait en évidence une formation nodulaire de la glande surrénale droite. Aucun examen complémentaire n'avait pu être réalisé, la corticothérapie étant déjà introduite. Les atteintes endocriniennes de la sarcoïdose sont représentées majoritairement par les atteintes hypothalamo-hypophysaires, les atteintes thyroïdiennes, les atteintes des parathyroïdes sont rares. L'atteinte des surrénales peut se manifester par une insuffisance surrénale, liée à la fibrose progressive de la glande. L'association d'une maladie d'Addison à une sarcoïdose est rare, mais peut être secondaire à des troubles immunitaires [101].

Il existe des facteurs de susceptibilité génétique et l'association à d'autres maladies inflammatoires chroniques, comme le suggèrent les antécédents de porphyrie cutanée tardive pour l'un de nos patients, et les antécédents familiaux de psoriasis pour un autre. Cette association a déjà été décrite par Mahévas et coll. qui rapportent des antécédents de sclérose en plaque et de maladie de Biermer pour deux de ses patients [70], et par Pastor et coll., en reprenant une famille de patients présentant des maladies coeliaques, maladie de Grave et sarcoïdose [17].

Tous nos patients avaient un taux d'ACE élevé ; cependant, l'augmentation du taux d'angiotensine convertase n'est pas spécifique à la sarcoïdose : l'ACE est produite par les cellules épithélioïdes, elle est donc majorée dans les autres granulomatoses, mais aussi dans le diabète, les pneumopathies d'hypersensibilité, la cirrhose et dans l'insuffisance rénale [102, 103]. Berliner et coll. dans leur revue sur les granulomatoses interstitielles sarcoïdiques mettent en évidence une augmentation du taux d'ACE dans 50% des cas [42].

L'insuffisance rénale était constante dans notre étude avec une créatininémie moyenne à 308 $\mu\text{mol/L}$, associée le plus fréquemment à une protéinurie ou une leucocyturie ; nous montrons aussi que l'absence d'anomalie du sédiment urinaire ou de protéinurie n'exclut pas le diagnostic de NIGS. Dans leur revue de 94 patients présentant une NIGS, Berliner et coll. retrouvent une dégradation de la fonction rénale avec une créatininémie moyenne à 424 $\mu\text{mol/L}$, associée à une protéinurie supérieure à 1 g/j dans la majorité des cas, à une leucocyturie aseptique dans 32.7% des cas, une hématurie dans 21.2% des cas [42].

La fréquence de l'hypercalcémie est élevée dans notre cohorte (55%), par rapport à d'autres études [42, 70] qui retrouvent une prévalence entre 19.5 et 32%. En l'absence d'atteinte rénale, l'hypercalcémie complique le cours de la sarcoïdose pour 3.7% [18]. Dans 83% des cas, cette hypercalcémie survenait durant l'été, contre 50% dans l'étude de Mahévas et coll. [42], et 20% dans d'autres études [41, 61, 83]. Comme nous l'avons vu, l'hypercalcémie est secondaire à l'augmentation de la 1.25-(OH)₂-vitamine D, produite par l'action de la 1- α -hydroxylase au sein des granulomes. Cette fréquence saisonnière des hypercalcémies a déjà été mise en évidence dans d'autres études [70]. L'hypercalcémie peut être le mode de présentation initiale de la sarcoïdose chez un patient hémodialysé [84].

La granulomatose interstitielle est l'atteinte rénale la plus décrite dans la sarcoïdose. L'examen histologique peut être faussement normal vu la distribution focale des granulomes au sein du parenchyme rénal. Shah et coll. ont réalisé une étude portant sur l'information fournie par des biopsies rénales chez des patients sarcoïdiques : dans 29% des cas, l'examen histologique retrouvait des anomalies non spécifiques, comme pour l'un de nos patients, biopsié antérieurement, lors d'une poussée de

sarcoïdose [61]. Dans notre étude, la NIGS était associée à une atteinte glomérulaire dans 36% des cas. L'association à des dépôts mésangiaux d'IgA a déjà été décrite, elle peut précéder la sarcoïdose [61, 85], ou être concomitante [70, 83, 86]. L'hypothèse de facteurs immunologiques, génétiques et infectieux a été posée pour expliquer la physiopathologie de la sarcoïdose et de la néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA, ces mêmes facteurs pourraient interagir et être à l'origine de l'association des deux pathologies chez un même individu. Dans certaines séries, l'examen histologique retrouvait une glomérulosclérose, touchant parfois 40% des glomérules [45, 55, 58]. Les différentes études réalisées sur l'atteinte rénale de la sarcoïdose ne faisaient pas état de lésion de microangiopathie thrombotique à l'examen histologique, contrairement à ce que nous avons pu retrouver pour une patiente. Il est difficile de dire si cette lésion est secondaire à la sarcoïdose ou si elle survient dans un contexte de susceptibilité immunologique ou génétique.

Une colique néphrétique a compliqué l'évolution d'un patient, sous corticothérapie, alors que la calcémie était normalisée. Comme le montrent Rizzato et coll., les lithiases des patients sarcoïdiques peuvent survenir alors que la calcémie est normale ; dans leur cohorte de 17 patients, 2 récidivent une colique néphrétique sous corticothérapie [46].

Depuis le premier cas rapporté de sarcoïdose avec atteinte rénale traitée avec succès [50], les corticoïdes sont le traitement de choix de l'atteinte rénale de la sarcoïdose. Il n'y a pas de recommandations concernant la posologie initiale, le mode de décroissance et la durée. Rajakariar [69] préconise la poursuite du traitement à vie. Nous montrons dans notre étude que la corticothérapie permet l'amélioration de la fonction rénale de manière significative dans le premier mois et au terme du suivi. Tous les patients ont répondu à la corticothérapie, un seul patient a un DFG supérieur à 90 mL/m²/1.73m². Cette observation montre donc la rapidité de l'efficacité de la corticothérapie sur la néphrite interstitielle granulomateuse, quel que soit le taux initial de créatininémie. La plupart des auteurs notent une amélioration de la fonction rénale, les cas de normalisation sont rares, et le taux de DFG ou de créatininémie n'est pas rapporté [52, 83]. La durée du traitement varie selon les études, de 6 à 12 mois. Selon les études, 4 à 7% des patients nécessitent une épuration

extra-rénale permanente [42, 60, 70]. Mahévas et coll. rapporte 17 rechutes, 10 à l'arrêt du traitement, 7 sous corticothérapie [70]. La majoration ou la réintroduction de la corticothérapie permet en général une évolution favorable [42, 68, 70, 83]. En cas d'échec ou de mauvaise tolérance aux stéroïdes, d'autres immunosuppresseurs peuvent être introduits : c'est le cas pour deux de nos patients qui ont reçu du PLAQUENIL et du METHOTREXATE pour une évolution extra-rénale de la sarcoïdose. Dans l'étude de Mahévas et coll., l'utilisation d'autres immunosuppresseurs concernaient essentiellement les atteintes extra-rénales (19%) par rapport aux rechutes rénales (6%). Les rechutes rénales étaient traitées par AZATHIOPRINE ou MYCOPHENOLATE MOFETIL et permettaient pour tous un contrôle de la fonction rénale et la réduction de la corticothérapie [70], des résultats identiques sont retrouvés dans l'étude de Rajakariar [69]. Les effets indésirables sont peu rapportés dans la littérature, et apparaissent peu fréquents, en accord avec ce que nous trouvons dans notre étude : diabète cortico-induit dans 13% des cas pour Mahévas [70], 11% pour Rajakariar [69]. Ces études ne rapportent pas de complications infectieuses.

Conclusion :

La sarcoïdose est une granulomatose d'étiologie inconnue qui touche préférentiellement le poumon, mais peut atteindre tous les organes. La fréquence de l'atteinte rénale est rare, mais survient le plus souvent dans une forme floride de la sarcoïdose ; elle peut aussi en émailler l'évolution. La néphrite interstitielle granulomateuse est l'atteinte parenchymateuse la plus fréquente, peut être silencieuse ou se manifester par une insuffisance rénale aiguë, associée à une protéinurie, ou des anomalies du sédiment urinaire, motivant la réalisation d'un examen histologique rénal. Les granulomes ont une disposition focale dans le parenchyme rénal, l'analyse anatomo-pathologique peut alors mettre en évidence

uniquement une néphrite interstitielle. La fréquence de la néphrite interstitielle granulomateuse sarcoïdique est donc probablement sous estimée. Nous avons mis en évidence que l'atteinte interstitielle pouvait être associée à une atteinte glomérulaire. La corticothérapie est le traitement de choix, introduite à forte dose, et conduite au long cours, elle permet une amélioration de la fonction rénale, mais rarement sa normalisation. La créatininémie et la calcémie doivent être dosées régulièrement dans le cadre du suivi des patients, et lors des rechutes ou récurrences afin de dépister une atteinte rénale et d'instaurer au plus tôt une corticothérapie.

Bibliographie :

- [1] Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society, the European Respiratory Society and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-755
- [2] Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y et al: The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative epidemiological study. *Sarcoidosis* 1995; 12: 61-67
- [3] Baughman RP, Lower EE, Du Bois RM: Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361: 1111-1118
- [4] Newman LS, Rose CS, Maier LA: Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224-1234
- [5] Reich JM: Mortality of intrathoracic sarcoidosis in referral vs population-based settings: influence of stage, ethnicity and corticosteroid therapy. *Chest* 2002; 121: 32-39
- [6] Grutters JC, van den Bosch JM: Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006; 28: 627-636
- [7] Baughman RP: Therapeutic options for sarcoidosis: new and old. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 464-469
- [8] Hillerdal G, Nöu E, Osterman K, Schmekel B: Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 29-32
- [9] Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr et al: Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 234-241
- [10] Nunes H, Bouvry D, Soler P et al: Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 46-54
- [11] Keller AZ: Hospital, age, racial, occupational, geographical, clinical and survivorship characteristics in the epidemiology of sarcoidosis. *Am J Epidemiol* 1971; 94: 222-230
- [12] Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN et al: Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007; 30: 508-516
- [13] Ishige I, Usui Y, Takemura T et al: Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999; 354: 120-123

- [14] Pasturenzi L, Marinetti M, Cuccia M et al: HLA class I, II and III polymorphism in Italian patients with sarcoidosis. The Pavia-Podova Sarcoidosis Study Group. *Chest* 1993; 104: 1170-5
- [15] Gardner J, Kennedy HG, Hamblin A et al: HLA associations in sarcoidosis: a study of two ethnic groups. *Thorax* 1984; 39: 19-22
- [16] Rossman MD, Thompson B, Frederick M et al: HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 720-35
- [17] Pastor E, Arriero JM, Gutiérrez AI et al: Renal failure as first manifestation of familial sarcoidosis. *Eur Respir J* 2010; 36: 1485-7
- [18] Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA et al: A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1324-1330
- [19] Grunewald J, Eklund A: Role of CD4+ T cells in sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 461-4
- [20] Logan TF, Bensadoun ES: Increased disease activity in a patient with sarcoidosis after high dose interleukin 2 treatment for metastatic renal cancer. *Thorax* 2005; 60: 610-1
- [21] Baughman RP, Strohofer SA, Buchsbaum J et al: Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. *J Lab Clin Med* 1990; 115: 36-42
- [22] Morgenthau AS, Iannuzzi MC: Recent advances in sarcoidosis. *Chest* 2011; 139: 174-82
- [23] Morell F, Levy G, Orriols R et al: Delayed cutaneous hypersensitivity tests and lymphopenia as activity markers in sarcoidosis. *Chest* 2002; 121: 1239-44
- [24] Hunninghake GW, Crystal RG: Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 1981; 305: 429-34
- [25] Inoue Y, King TE Jr, Tinkle SS et al: Human mast cell basic fibroblast growth factor in pulmonary fibrotic disorders. *Am J Pathol* 1996; 149: 2037-54
- [26] Dempsey OJ, Paterson EW, Kerr KM et al: Sarcoidosis. *BMJ* 2009; 28: 339
- [27] Holmes J, Lazarus A: Sarcoidosis: extrathoracic manifestations *Dis Mon* 2009; 55: 675-692

- [28] Chapelon Abric C: Severe extrathoracic sarcoidosis. *Rev Med Interne* 2011; 32: 80-85
- [29] Göbel U, Kettritz R, Schneider W et al: The protean face of renal sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 616-623
- [30] Casella FJ, Allon M: The kidney in sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1555-1562
- [31] Longcope WT, Freiman DG: A study of sarcoidosis based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from The Johns Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine (Baltimore)* 1952; 31: 132-40
- [32] Leslie KO, Gruden JF, Parish JM et al: Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 407-423
- [33] Siltzbach LE: The Kveim test in sarcoidosis. A study of 750 patients. *JAMA* 1961; 178: 476-82
- [34] Asano S: Granulomatous lymphadenitis. *J Clin Exp Hematopathol* 2012; 52: 1-16
- [35] Mañá J, Salazar A, Manresa F: Clinical factors predicting persistence of activity in sarcoidosis: a multivariate analysis of 193 cases. *Respiration* 1994; 61:219-25
- [36] Takada K, Ina Y, Noda M et al: The clinical course and prognosis of patients with severe, moderate or mild sarcoidosis. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 359-66
- [37] Turner-Warwick M, McAllister W, Lawrence R et al: Corticosteroid treatment in pulmonary sarcoidosis: do serial lavage lymphocyte counts, serum angiotensin converting enzyme measurements, and gallium67 scans help management? *Thorax* 1986; 41: 903-13
- [38] Baughman RP, Drent M, Kavuru M et al: Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795-802
- [39] Müller C, Briegel J, Haller M et al: Sarcoidosis recurrence following lung transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1117-1119
- [40] Joss N, Morris S, Young B et al: Granulomatous Interstitial Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 222-230

- [41] Javaud N, Belenfant X, Stirnemann J et al: Renal granulomatoses: A Retrospective Study of 40 Cases and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 170-180
- [42] Berliner AR, Haas M, Choi MJ: Sarcoidosis: The Nephrologist's Perspective. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48: 856-870
- [43] Barbour GL, Coburn JW, Slatopolsky E et al: Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: Evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1981; 305:440-443
- [44] Reichel H, Koeffler HP, Barbers R et al: Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ production by cultured alveolar macrophages from normal human donors and from patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1201-1209
- [45] Ong AC, Wagner B: Detection of proximal tubular motile cilia in a patient with renal sarcoidosis associated with hypercalcemia. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 1096-1099
- [46] Rizzato G, Fraioli P, Montemurro L: Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. *Thorax* 1995; 50: 555-559
- [47] Zeimer HJ, Greenaway TM, Slavin J et al: Parathyroid-hormone-related protein in sarcoidosis. *Am J Pathol* 1998; 152: 17-21
- [48] Barré P, Gascon-Barré M, Meakins J et al: Hydroxychloroquine treatment of hypercalcemia in a patient with sarcoidosis undergoing hemodialysis. *Am J Med* 1987; 82: 1259-1262
- [49] Bia MJ, Insogna K: Treatment of sarcoidosis-associated hypercalcemia with ketoconazole. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 702-705
- [50] Berger KW, Relman AS: Renal impairment due to sarcoid infiltration of the kidney: report of a case proved by renal biopsies before and after treatment with cortisone. *N Engl J Med* 1955; 252: 44-49
- [51] Ricker W, Clark M: Sarcoidosis: A clinicopathologic review of 300 cases, including 22 autopsies. *Am J Clin Pathol* 1949; 19: 725-749
- [52] Singer DR, Evans DJ: Renal impairment in sarcoidosis: Granulomatous nephritis as an isolated cause (two cases reports and a review of the literature). *Clin Nephrol* 1986; 26: 250-256

- [53] Pagniez DC, Delvallez L: Renal gallium scintigraphy and sarcoid nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 76
- [54] Monge M, Miquel O, Dugardin F et al: Sarcoidosis and the kidney: not only the granulomatous interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2009; 71: 192-195
- [55] Hagiwara S, Ohi H, Eishi Y: A Case of Renal Sarcoidosis With Complement Activation via the Lectin Pathway. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 580-587
- [56] Cameron HM: Renal sarcoidosis. *J Clin Path* 1956; 9: 136-141
- [57] Kettritz R, Goebel U, Fiebeler A et al: The protean face of sarcoidosis revisited. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2690-2694
- [58] Agrawal V, Crisi GM, D'Agati VD et al: Renal sarcoidosis presenting as acute kidney injury with granulomatous interstitial nephritis and vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 303-308
- [59] Tsiouris N, Kovacs B, Daskal I I et al: End-stage renal disease in sarcoidosis of the kidney. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(5): E21
- [60] Thumfart J, Müller D, Rudolph B et al: Isolated sarcoid granulomatous interstitial nephritis responding to infliximab therapy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 411-414
- [61] Shah R, Shidham G, Agarwal A et al: Diagnostic utility of kidney biopsy in patients with sarcoidosis and acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2011; 4: 131-136
- [62] Andreoli SP, Kleiman MB, Yum MN et al: Acute eosinophilic interstitial nephritis and sarcoidosis. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 626-627
- [63] Mignon F, Méry JP, Mougnot B et al: Granulomatous interstitial nephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1984; 13: 219-45
- [64] Viero RM, Carvalho T: Granulomatous interstitial nephritis. *Hum Pathol* 1995; 26: 1347-53
- [65] Pasquet F, Chauffer M, Karkowski L et al: Granulomatous interstitial nephritis: a retrospective study of 44 cases. *Rev Med Interne* 2010; 31: 670-676
- [66] Alkilic-Genauzeau I, Hélénon O, Correas JM et al: Radiological diagnosis of renal sarcoidosis. *J Radiol* 1999; 80: 1672-1675

- [67] Simonsen O, Thysell H: Sarcoidosis with normocalcemic granulomatous nephritis. Five case reports and a review of 24 cases in the literature. *Nephron* 1985; 40: 411-417
- [68] Mayer C, Müller A, Halbritter J et al: Isolated renal relapse of sarcoidosis under low-dose glucocorticoid therapy. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 879-82
- [69] Rajakariar R, Sharples EJ, Raftery MJ et al: Sarcoid tubulo-interstitial nephritis: Long-term outcome and response to corticosteroid therapy. *Kidney Int* 2006; 70: 165-169
- [70] Mahévas M, Lescure FX, Boffa JJ et al: Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 98-106
- [71] Moudgil A, Przygodzki RM, Kher KK: Successful steroid-sparing treatment of renal limited sarcoidosis with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 281-285
- [72] Carmichael P, O'Donnell JP: The protean face of renal sarcoidosis. *J Nephrol* 2003; 16: 721-727
- [73] Cruzado JM, Poveda R, Mañá J et al: Interstitial nephritis in sarcoidosis: simultaneous multiorgan involvement. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 947-951
- [74] Tomino Y, Shiina Y, Nishizawa K et al: A case of granulomatous renal sarcoidosis with a dramatic response to corticosteroid and urokinase therapy. *Tokai J Exp Clin Med* 1983; 8: 149-153
- [75] Ohashi N, Yonemura K, Hirano M et al: A patient with sarcoidosis presenting with acute renal failure: implication for granulomatous interstitial nephritis and hypercalcemia. *Intern Med* 2002; 41: 1171-1174
- [76] Taylor RG, Fisher C, Hoffbrand BI: Sarcoidosis and membranous glomerulonephritis: a significant association. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 1297-1298
- [77] Komatsuda A, Wakui H, Ohtani H et al: Amyloid A-type renal amyloidosis in a patient with sarcoidosis: report of a case and review of the literature. *Clin Nephrol* 2003; 60: 284-288

- [78] Parry RG, Falk C: Minimal-change disease in association with sarcoidosis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2159-2160
- [79] North-Coombes JD, Healy GF, Cochrane J: Sarcoid-associated minimal change disease: a case report. *J S C Med Assoc* 1998; 94: 351-353
- [80] Altiparmak MR, Oygur D, Bilir M et al: A rare cause of focal segmental glomerulosclerosis: sarcoidosis. *Nephron* 2002; 90: 211-212
- [81] Toda T, Kimoto S, Nishio Y et al: Sarcoidosis with membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis. *Intern Med* 1999; 38: 882-886
- [82] Auinger M, Irsigler K, Breiteneder S et al: Normocalcemic hepato-renal sarcoidosis with crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1474-1477
- [83] Le Besnerais M, François A, Leroy F et al: Renal sarcoidosis: a series of five patients. *Rev Med Interne* 2011; 32: 3-8
- [84] Quack I, Woznowski M, Schieren G et al: Hypercalcemia after transplant nephrectomy in a hemodialysis patient: a case report. *J Med Case Rep* 2007; 1: 164-169
- [85] Kahn A, Hodges N, Lord M: A case of sarcoidosis in a patient with IgA nephropathy. *MedGenMed* 2005; 7: 7-12
- [86] Taylor JE, Ansell ID: Steroid-sensitive nephrotic syndrome and renal impairment in a patient with sarcoidosis and IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 355-356
- [87] Gupta RC, Kueppers F, Deremie RA: Pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis in relation to circulating immune complexes: a quantification of immune complexes by two radioimmunoassays. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 261-266
- [88] Ahuja TS, Mattana J, Valderrama E et al: Wegener's granulomatosis followed by development of sarcoidosis. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 893-898
- [89] Michaels S, Sabnis SG, Oliver JD et al: Renal sarcoidosis with superimposed postinfectious glomerulonephritis presenting as acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(1): E4
- [90] Dimitriades C, Shetty AK, Vehaskari M et al: Membranous nephropathy associated with childhood sarcoidosis. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 444-447

- [91] Khan IH, Simpson JG, Catto GR et al: Membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis in sarcoidosis. *Nephron* 1994; 66: 459-461
- [92] Knehtl M, Debjec H, Kamgang P et al: A case of phospholipase A2 receptor-positive membranous nephropathy preceding sarcoid-associated granulomatous tubulointerstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 140-143
- [93] Mündlein E, Greten T, Ritz E: Graves' disease and sarcoidosis in a patient with minimal change glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 860-862
- [94] Yu TM, Lin SH, Ya-Wen C et al: A syndrome resembling Bartter's syndrome in sarcoidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 667-669
- [95] Miyazaki E, Tsuda T, Mochizuki A et al: Sarcoidosis presenting as bilateral hydronephrosis. *Intern Med* 1996; 35: 579-582
- [96] Marinides GN, Hajdu J, Gans RO: A unique association of renal carcinoma with sarcoid reaction in the kidney. *Nephron* 1994; 67: 477-80
- [97] Hatta T, Tanda S, Kusuba T et al: Sarcoid granulomatous interstitial nephritis and sarcoid abdominal aortic aneurysms. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(7): 1480-2
- [98] Godin M, Fillastre JP, Ducastelle T et al: Sarcoidosis. Retroperitoneal fibrosis, renal arterial involvement, and unilateral focal glomerulosclerosis. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1240-1242
- [99] Aouizerate J, Matignon M, Kamar N et al: Renal transplantation in patients with sarcoidosis: A French multicenter study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2101-2108
- [100] Kukura S, Viklicky O, Lácha J et al: Recurrence of sarcoidosis in renal allograft during pregnancy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(6): 1640-2
- [101] Porter N, Beynon HL, Randeve HS: Endocrine and reproductive manifestations of sarcoidosis. *QJM* 2003; 96(8): 553-61
- [102] Johns C, Michele T: The clinical management of sarcoidosis: A 50 year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 65-111
- [103] Silverstein E, Brunswick J, Rao T et al: Increased serum angiotensin-converting enzyme in chronic renal disease. *Nephron* 1984; 37: 206-210

Résumé :

La sarcoïdose est une maladie multiviscérale fréquemment révélée par une atteinte pulmonaire. La physiopathologie est mal connue, des facteurs environnementaux, infectieux, et génétiques sont probablement à l'origine de la maladie. Toutes les ethnies sont concernées, plus fréquemment les femmes, au début de l'âge adulte. D'autres organes que le poumon sont atteints : la peau, les yeux, le cœur, le système nerveux. La découverte d'un granulome épithélioïde sans nécrose caséuse à l'examen histologique permet le diagnostic, après exclusion des autres granulomatoses. Le pronostic est favorable, plus de 50% des patients ne nécessitent pas de traitement. La corticothérapie est le traitement de référence, il n'y a pas de consensus sur la posologie à l'initiation, ni sur la durée.

Le rein peut être atteint dans toutes ses structures, la première cause d'insuffisance rénale dans la sarcoïdose est l'hypercalcémie et l'hypercalciurie. L'atteinte parenchymateuse la plus fréquemment rencontrée est la néphrite interstitielle granulomateuse.

L'étude porte sur onze patients pour lesquels l'examen histologique rénal a diagnostiqué une néphrite interstitielle granulomateuse associée à une sarcoïdose. Tous les patients présentaient une insuffisance rénale aiguë, associée dans la majorité des cas à une protéinurie supérieure à 0.3 g/24h. Pour 4 patients, le diagnostic de sarcoïdose était déjà posé. Pour 3 patients, l'examen histologique retrouvait des lésions glomérulaires ; pour une patiente, des lésions de microangiopathie thrombotique. Tous les patients bénéficiaient d'une corticothérapie, permettant l'amélioration de la fonction rénale dans tous les cas ; un patient retrouvait une fonction rénale normale.

La fréquence de la néphrite interstitielle granulomateuse sarcoïdosique est probablement sous estimée, la présentation clinique est le plus souvent silencieuse. L'association à une atteinte glomérulaire a déjà été décrite. La corticothérapie permet l'amélioration ou la stabilisation de la fonction rénale. L'atteinte rénale peut être concomitante du diagnostic de sarcoïdose ou peut émailler l'évolution d'un patient déjà suivi. Ces constatations montrent donc l'intérêt de la surveillance de la créatininémie et de la calcémie chez un patient suivi pour une sarcoïdose.

Mots clés : sarcoïdose, néphrite interstitielle granulomateuse, corticothérapie, insuffisance rénale, hypercalcémie, récurrence