

Transplantation rénale dans le cadre de la sclérodermie systémique : étude française multicentrique

Julien Dehay

▶ **To cite this version:**

Julien Dehay. Transplantation rénale dans le cadre de la sclérodermie systémique : étude française multicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00915138

HAL Id: dumas-00915138

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00915138

Submitted on 6 Dec 2013

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.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN
ANNEE 2013

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'état

PAR

Julien DEHAY

Né le 17 Novembre 1984 à Dieppe

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 SEPTEMBRE 2013

TRANSPLANTATION RENALE DANS LE CADRE DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE : ETUDE FRANCAISE MULTICENTRIQUE

PRESIDENT DE JURY :	**Pr Michel GODIN**
DIRECTEUR DE THESE :	**Dr Dominique BERTRAND**
MEMBRES DU JURY :	**Pr Guy BONMARCHAND** **Pr Isabelle MARIE** **Pr Hervé LEVESQUE** **Pr Bruno MOULIN**

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur GODIN

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse,

Merci pour la qualité de l'enseignement rouennais.

Merci d'avoir accepté mon inscription dans le DES de néphrologie. Une discipline qui me passionne et que j'ai découverte au cours de mon externat dans votre service.

A Monsieur le Professeur BONMARCHAND

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail,

Merci pour votre gentillesse, votre écoute et vos conseils en Réanimation,

Merci de m'accueillir au sein de votre équipe.

A Mme Le Professeur MARIE

Je vous remercie d'accepter de juger cette thèse,

Merci d'apporter votre expertise à ce travail qui m'a beaucoup occupé cette dernière année d'internat

A Monsieur le Professeur LEVESQUE

Je vous remercie d'accepter de juger cette thèse,

Merci pour vos visites qui m'ont passionné lors de mon externat et qui m'ont donné l'envie de poursuivre dans une discipline proche de la médecine interne.

A Monsieur le Professeur MOULIN

Je vous remercie pour l'aide apportée à la rédaction de ce travail

A Monsieur le Docteur BERTRAND

Je te remercie de ton aide et de ta patience (grande patience) pour m'avoir dirigé pendant ces derniers mois.

Travailler avec toi dans l'unité de transplantation a été un plaisir. Ton investissement et ton humanisme font de toi un modèle pour les internes de néphrologie.

A toute l'équipe de néphrologie :

Mélanie, Dominique G, Frank, Bruno, Isabelle et Caroline : merci pour votre soutien et vos encouragements pendant ces quatre dernières années.

Merci aussi à Marie-Sophie, Gwenaëlle et Steven d'avoir été des chefs de cliniques en or.

A toute l'équipe paramédicale de néphrologie : merci pour votre soutien et votre bonne humeur. J'ai passé de très bons moments avec vous tous. Malgré le travail, les bonnes blagues n'ont pas manqué !

Merci à l'équipe de réanimation médicale de m'accueillir en novembre pour de nouvelles aventures.

A tous mes co-internes : merci de votre aide et d'avoir supporté mon humour douteux…

Un merci plus particulier à mes trois best co-internes :

Charlotte : mon binôme pendant 5 semestres (rien que ça), merci d'avoir été là lors des moments de flottement. De co-internes nous sommes devenus amis.

Ana : évidemment je te cite ! 2 semestres ensembles… Un plaisir de travailler ensemble mais surtout un plaisir de faire les idiots tous les deux.

Anne-Laure : de co-externes nous sommes passés co-internes puis amis. Travailler avec toi est un plaisir même s'il est difficile de rester concentrés !

A Virginie, Katy, Audrey, Julie, Fabien, Alexandre et Guillaume : merci de m'avoir accompagné pendant ces années d'externat. Aux prochaines soirées que nous passerons ensembles.

A Anne-Hélène, Maxime T, Sébastien, Cyrielle et Sébastien : merci pour nos soirées qui m'ont aidé à affronter ces années d'internat.

A Mumu : parce que juste 10 minutes…

A mes parents : Françoise et Philippe

De tous, c'est à vous que je dois le plus. Vous avez toujours tout fait pour moi. Médecine n'aurait pas été un choix envisageable sans vous et votre dévouement.

Du plus profond de mon cœur, merci

A Thomas,

Parce que ton soutien a été précieux, je te remercie petit frère

A mes grands-parents :

Vous n'aurez jamais vu ma réussite au concours de PCEM1. Aujourd'hui, je pense à vous avec ce travail.

A Maxime, tu sais ce que je pense de toi. Merci de m'avoir supporté pendant la rédaction de ce travail, sans toi rien de tout cela ne serait possible.

A tous les amis non cités mais qui comptent : merci pour tout

SOMMAIRE

INTRODUCTION **18**

RAPPELS **21**

I) LA SCLERODERMIE, RAPPELS : 22

A. Epidémiologie : *22*

B. Physiopathologie de la sclérodermie systémique : *22*

a) Modifications vasculaires et endothéliales : 23

La vasoconstriction : 23

Les anomalies de vascularisation : 24

b) Facteurs cytotoxiques : 25

c) Mécanismes immunologiques : 26

d) Les facteurs de croissances et les cytokines : 27

e) Activité des fibroblastes et synthèse de collagène : 28

Le fibroblaste dans la sclérodermie systémique : 29

La matrice extracellulaire : 29

C. Manifestations cliniques : *30*

a) Atteinte cutanée et vasculaire : 30

Atteinte Cutanée : 30

-La sclérodermie systémique sine scleroderma : 31

-La sclérodermie systémique avec atteinte cutanée limitée : 31

-La sclérodermie systémique avec atteinte cutanée diffuse : 31

Atteinte vasculaire : 31

b) Atteinte gastro-intestinale : 32

c) Atteinte pulmonaire : 33

La pneumopathie interstitielle : 33

La pathologie vasculaire pulmonaire : 33

Le cancer du poumon : 34

d) L'atteinte rénale : 34

e) Les atteintes cardiaques : 35

La péricardite : 35

L'atteinte myocardique : 36

Les troubles du rythme : 36

f) L'atteinte musculo-squelettique : 36

g) L'atteinte neuromusculaire : 37

h) L'atteinte génito-urinaire : 37

i) Signes non spécifiques : 38

D. La grossesse : *38*

a) Effets de la sclérodermie sur la grossesse : 39

b) Effets de la grossesse sur l'évolution de la pathologie : 39

E. Sclérodermie et cancers : *39*

F. Diagnostic positif de sclérodermie : *40*

a) Examen physique : 41

b) Examens paracliniques : 41

c) la capillaroscopie : 42

II LA CRISE RENALE SCLERODERMIQUE ET AUTRES ATTEINTES RENALES DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE : 43

A. Prévalence : *43*

B. Les manifestations rénales : *44*

C. La crise rénale sclérodermique : *44*

a) Caractéristiques : 45

b) Les facteurs de risque : 46

L'atteinte cutanée diffuse : 46

L'utilisation des glucocorticoïdes : 46

Les anticorps : 46
La ciclosporine : 47
Les autres facteurs de risque : 47
c) Physiopathologie : 48
d) Diagnostic et diagnostic différentiel : 49
e) Monitorage de la crise rénale sclérodermique : 50
f) La prévention : 51
Les inhibiteurs sur système rénine angiotensine aldostérone : 52
L'évitement des glucocorticoïdes : 52
g) Traitement de la crise rénale sclérodermique : 52
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion : 53
Les autres thérapeutiques non IEC : 54
L'approche thérapeutique initiale de la crise rénale sclérodermique : 54
L'hypertension artérielle résistante : 56
D. L'évolution : 56
a) La dialyse : 58
b) La transplantation rénale : 58
La récidive sur le greffon : 59
Le temps d'attente avant transplantation : 60
c) le pronostic : 60

MATERIELS ET METHODES 63

I MATERIELS 64
II OBJECTIFS 64
III METHODES 65

RESULTATS 66

I PATIENTS ATTEINTS DE SCLERODERMIE SYSTEMIQUE AYANT BENEFICIE D'UNE TRANSPLANTATION RENALE : 67
A. Caractéristiques initiales 67
B. Evolution après la greffe 72
C. Survie des patients atteints de sclérodermie en transplantation 75
II COMPARAISON DE LA POPULATION DES PATIENTS TRANSPLANTES RENAUX A LA POPULATION DES PATIENTS DIALYSES ATTEINTS DE SCLERODERMIE SYSTEMIQUE DU REGISTRE REIN 77
A. Caractéristiques de la population des patients dialysés. 77
B. Comparaison des 2 populations. 79

DISCUSSION 81

I MORTALITE EN TRANSPLANTATION RENALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCLERODERMIE SYSTEMIQUE : 82
A. La transplantation, la meilleure alternative ? 82
B. Les délais : 84
a) Délai entrée en dialyse et inscription sur liste : 84
b) Délai de temps entre inscription et transplantation : 85
c) Délais et survie : 85
II LE DEVENIR DU GREFFON : 86
A. La survie rénale : 86
B. Récidive de crise rénale sclérodermique : 88
a) Incidence : 88
b) Traitement et prévention ? 89
c) Les facteurs de risque en transplantation : 90
La corticothérapie : 90
La ciclosporine / les anticalcineurines : 90
III MORBIDITE EN TRANSPLANTATION RENALE : 91
A. Evolution de la sclérodermie systémique : 91

a) Transplantation et atteintes d'organe : 91
b) Traitements immunomodulateurs et sclérodermie systémique : 92
Inhibiteur de la mTOR : 92
Mycophénolate mofétil : 93
B. Les rejets : 94
C. Les néoplasies : 95
a) Cancer et transplantation : 95
b) Cancer et sclérodermie systémique : 96
D. Les complications infectieuses : 96
a) CMV : 96
b) Le BK virus : 97
c) Les infections opportunistes : 97
E. Les complications vasculaires : 98

CONCLUSION 100

ANNEXES 103

BIBLIOGRAPHIE 120

ABREVIATIONS

ANZDATA : Australian and New Zealand Dialysis and Transplantation

ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

ARN : Acide Ribonucléique

bFGF : Basic fibroblast growth factor

CMV : Cytomégalovirus

CREST syndrome : Calcinose, phénomène de Raynaud, trouble de la motilité oEsophagienne, Sclérodactylie, Télangiectasie

ET1 : Endothéline 1

HAS : Haute Autorité de Santé

I-CAM 1 : InterCellular Adhesion Molecule 1

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IGF : Insulin-like growth factors

IL : Interleukines

LDH : Lactate Déshydrogénase

LDL : Low Density Lipoprotein

MAT : Microangiopathie Thrombotique

MMF : Mycophénolate Mofétil

IFN-gamma : Interféron-gamma

ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

PDGF : Platelet-derived growth factor

PTT : Purpura Thrombopathique Thrombocytopénique

REIN : Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie

SHU : Syndrome Hémolytique et Urémique

SRTR : Scientific Registry of Transplant Recipient

TGF-beta : Transforming growth factor-beta

TNF : Tumor necrosis factor

UNOS : United Network for Organ Sharing

USRDS : United States Renal Data System

V-CAM1 : Vascular Cell Adhesion Molecule 1

INTRODUCTION

La sclérodermie systémique est une pathologie rare aux pronostics vital et fonctionnel engagés. L'atteinte rénale la plus fréquente, la crise rénale sclérodermique, peut mener très rapidement vers l'insuffisance rénale terminale. Les patients sont généralement très altérés lors leur prise en charge en dialyse du fait de la sévérité de cette atteinte et de l'évolutivité associée de leur pathologie.

Du fait de la gravité de la pathologie et d'un risque de récidive de crise rénale sclérodermique jugé important, la stratégie principale de prise en charge de cette insuffisance rénale chronique terminale est l'épuration extra -rénale en premier lieu. Ainsi la transplantation n'est pas l'option la plus fréquemment adoptée. De plus, la récupération d'une fonction rénale au décours d'une crise rénale sclérodermique, suffisante pour échapper aux techniques de suppléance est possible et fait souvent décaler l'inscription sur liste d'attente de greffe.

Quelques études montrent que la transplantation des patients atteints de sclérodermie systémique ayant développé une crise rénale sclérodermique est possible. La survie de ces patients serait même meilleure en transplantation qu'en dialyse [1] [2]. Du fait d'effectifs trop restreints, il est difficile de conclure sur la question.

Ce travail de thèse essaie d'analyser la population française de patients atteints de sclérodermie systémique ayant bénéficié d'une transplantation rénale.

L'objectif principal est d'analyser la morbidité et la mortalité de ces patients en transplantation puis dans un deuxième temps de la comparer à la population des patients sclérodermiques dialysés sur une même période.

Ainsi, l'exposé s'articule en deux parties :

- La première reprend les principales manifestations de la sclérodermie après un rappel physiopathologique concernant la sclérodermie systémique et la crise rénale sclérodermique. Elle reprend les principales issues de la crise rénale sclérodermique et les données de la littérature concernant le devenir de ces patients en dialyse et en transplantation.

- La deuxième partie présente notre étude : elle analyse la population française des patients transplantés et dialysés atteints de sclérodermie systémique et compare les données observées à celles de la littérature.

RAPPELS

I) La sclérodermie, rappels :

La sclérodermie systémique (ScS) est une affection généralisée des artérioles, des microvaisseaux et du tissu conjonctif, caractérisée par une fibrose et une oblitération vasculaire dans la peau et d'autres organes, en particulier les poumons, le coeur et l'appareil digestif.

A. Epidémiologie :

Les taux de prévalence retrouvés dans la littérature sont de 4 à 489 cas par million d'individus. En France, la prévalence de la sclérodermie est estimée à 1/6500 adultes. L'incidence est estimée à 0.6 à 122 cas par million d'individus.

Ces taux varient en fonction des régions du monde avec, par exemple, des taux plus importants pour les Etats-Unis et l'Australie que pour le Japon et l'Europe. Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes (4 femmes pour un homme). Les populations noires sont plus fréquemment touchées que les populations caucasiennes, avec des manifestations plus sévères et plus fréquemment systémiques (aux Etats-Unis, en Australie, en France).

De 1947 à 2001, son incidence augmente dans différents pays conjointement à la prévalence du fait d'une augmentation de la survie. Cette amélioration est en rapport avec une amélioration de la qualité des soins. Le pic d'incidence survient dans la cinquième décennie et la maladie touche très rarement les enfants. [3]

B. Physiopathologie de la sclérodermie systémique :

Elle n'est pour le moment pas complètement élucidée. Les hypothèses principales portent sur une stimulation du système immunitaire favorisant le

développement d'anomalies vasculaires. Celles-ci découleraient de l'activation de fibroblastes qui synthétiseraient plus de collagène. [4] [5]

Il existe peu de doutes sur l'implication d'un processus auto-immun et d'un processus vasculaire dans le développement de la pathologie mais pour le moment le "trigger" n'est pas encore identifié. [5] [6]

Un rôle génétique n'est pour le moment pas exclu, des loci connus prédisposant au développement de la sclérodermie systémique sont actuellement associés au développement d'autres maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé. [7]

a) Modifications vasculaires et endothéliales :

Les modifications vasculaires rencontrées semblent précéder les autres manifestations de la maladie.

La vasoconstriction :

Les médiateurs suivant de la tension vasculaire semblent jouer un rôle dans la physiopathologie de la sclérodermie systémique : endothéline, monoxyde d'azote, endothelium derived constricting factor, médiateurs de l'inflammation, hypoxémie et stress. [8] [9]

Les anomalies touchant l'endothéline, le monoxyde d'azote et les anions superoxydes semblent être les facteurs les plus impliqués dans la vasocontriction.

- L' endothéline : est un des vasoconstricteurs les plus connus et également un facteur prédisposant au développement d'une fibrose [10]. Une élévation significative des taux d'endothéline 1 (ET1) a été objectivée chez les patients présentant une forme mineure comme une forme majeure de la sclérodermie systémique. [10] [11]

L'ET1 jouerait un rôle important dans l'initiation de la fibrose dans la sclérodermie systémique. ET1 a été retrouvée dans les vaisseaux superficiels de la peau des patients sclérodermiques (en territoire atteints comme non atteints). [11]

Plus la fibrose augmente dans les tissus, moins il existe de récepteurs pour l'ET1. Les taux locaux d'ET1 sont alors augmentés.

- Le monoxyde d'azote : Le monoxyde d'azote contrebalance les effets de l'endothéline 1 dans les vaisseaux dits normaux, c'est un puissant vasodilatateur. Malgré des études contradictoires, il est actuellement admis que dans la sclérodermie, les taux de monoxyde d'azote sont moins importants que ceux constatés dans la population générale. [12]

- Les ions superoxydes : Ils sont libérés par l'endothélium et peuvent y entraîner de sévères dommages par neutralisation du NO et par oxydation des LDL circulants. Le LDL oxydé est probablement la source de la cytotoxicité du plasma des patients sclérodermiques, observé en laboratoire. [13]

Des marqueurs d'oxydation sont retrouvés chez les patients sclérodermiques de manière plus importante que dans la population générale : F2 isoprostane, 8 isoprostane. Les ions superoxydes joueraient un rôle dans l'inactivation du monoxyde d'azote. Ils entraîneraient également par action conjointe avec le NO, une nitrosylation délétère des protéines par l'ion peroxynitrite. [14]

Les anomalies de vascularisation :

Il existe dans la sclérodermie systémique un déficit en précurseurs de la lignée endothéliale. De plus, les cellules endothéliales perdent partiellement leurs

capacités de prolifération et de maturation [15], entraînant ainsi un défaut de vascularisation.

b) Facteurs cytotoxiques :

Le sérum de patients porteurs d'une sclérodermie systémique est toxique pour les cellules endothéliales. Différents anticorps, cytokines, protéases, et facteurs du complément pourraient avoir un rôle dans cette cytotoxicité.

-Anticorps anti endothélium : 20 à 30% des patients malades présentent ces anticorps. Ils ne sont pas directement pathogènes car retrouvés dans d'autres pathologies rhumatismales. [16] [17]

-TNFalpha : la cytotoxicité des sérums de patients sclérodermiques pourrait être bloquée par des anticorps anti TNF alpha.

-Protéases : l'incubation de sérum de patients sclérodermiques avec des inhibiteurs de protéase pourrait limiter in vitro la cytotoxicité de ces sérums. [18] [19]

-Le complément : le dépôt de complexe d'attaque membranaire du complément : C5b-C9 est retrouvé par immunohistochimie dans la microvascularisation des surfaces cutanées atteintes chez les patients sclérodermiques aux stades précoces comme tardifs de la maladie. [20]

-Les molécules d'adhésion : Les patients sclérodermiques exposent plus de molécules d'adhésion à leurs surfaces

cellulaires : VCAM-1, ICAM-1 et E selectine. Ces molécules d'adhésion lient les intégrines des lymphocytes B et T, des polynucléaires neutrophiles, des monocytes, des natural Killer, et des plaquettes. [21]

L'augmentation de l'expression d'ARN messager codant pour quelques molécules d'adhésion dans le sang pourrait mener à un nouveau test diagnostic pour la sclérodermie systémique.

c) Mécanismes immunologiques :

L'activation continue des cellules endothéliales avec l'expression des molécules d'adhésion à leur surface entraînent la migration et l'adhésion des cellules de l'immunité et contribuent très probablement au développement de la pathologie. L'immunité innée et l'immunité acquise semblent être autant impliquées.

Des agents de l'inflammation comme l'histamine, les kinines, le complément, les anticorps, les radicaux libres, les thromboxanes, les leucotriènes, le LDL oxydé et les lymphocytes T cytotoxiques sont tous potentiellement des acteurs du processus immunologique menant à la sclérodermie systémique.

-Les auto-anticorps :

Près de 95% des patients avec une sclérodermie systémique présentent des autoanticorps dirigés contre différents antigènes : topoisomérase 1 (Scl-70) (20 à 45%) [22], centromère (12 à 24%) [22], fibrillarine, ARN polymérase, PM-Scl, fibrilline-1 [23], ARN 1, 2 et 3 (20%) [24].

-Les anticorps anti-topoisomérase 1 : sont très spécifiques de la sclérodermie systémique (98 à 100%) et sont corrélés au développement d'une pneumopathie interstitielle [25]. Des titres

élevés sont associés à une atteinte cutanée diffuse et à une maladie plus active. [26]

-Les anticorps anti-centromère : sont associés à une atteinte cutanée limitée.

La stimulation du système immunitaire et la production de ces anticorps ne sont, pour le moment, pas élucidées. Des métaux, comme le fer ou le cuivre, seraient à l'origine de la production d'antigènes en fractionnant en épitopes les protéines. Les traitements comme la pénicillamine ont un effet bénéfique dans la sclérodermie car chélateurs de métaux. [27]

La production d'auto-anticorps peut découler d'épisodes infectieux. Les anticorps dirigés initialement contre les agents pathogènes, par réaction croisée, ont une action sur des molécules du soi. [28]

Les anticorps dirigés contre les fibroblastes joueraient ainsi un rôle dans la physiopathologie de la sclérodermie systémique. Le sérum contenant ces anticorps entraîne une augmentation de l'expression des ICAM-1 à la surface des fibroblastes et favoriserait l'expression d'ARN messagers et la sécrétion de cytokines pro inflammatoires. [29]

D'autres anticorps sont observés dans la sclérodermie systémique : antinucléolaire, anti Th/To, anti Ku, anti phospholipides, anti-Sm, anti-RNP, ANCA, anti U1 RNA, anti nucléosome, anti fibrilline-1, anti métalloprotéase 1 et 3, anti cellules endothéliales. [16] [30] [31]

d) Les facteurs de croissances et les cytokines :

La libération de facteurs de croissance et de cytokines serait capable d'induire la prolifération et l'activation de cellules vasculaires et des fibroblastes. [32]

Différentes boucles de régulation sont actuellement identifiées ou en cours d'identification et interviennent à différents moments de la pathologie.

De nombreuses cytokines sont identifiées et potentiellement actrices dans la maladie :

- Transforming growth factor-beta (TGF-beta)
- Platelet-derived growth factor (PDGF)
- Tumor necrosis factor (TNF)
- Insulin-like growth factors (IGF)
- Basic fibroblast growth factor (bFGF)
- Interleukines (IL)-1, IL-4, IL-6, IL-8, and IL-17
- Interféron-gamma (IFN-gamma)
- Monocyte chemotactic protein-1 et -3
- Connective tissue growth factor

Il est peu probable qu'un seul médiateur puisse induire l'ensemble des manifestations de la maladie.

e) Activité des fibroblastes et synthèse de collagène :

Les symptômes de la sclérodermie systémique sont le reflet d'une activité de synthèse de collagène plus importante par les fibroblastes. La culture de fibroblastes, de la zone papillaire et de la zone réticulaire du derme pathologique sclérodermique, montre qu'ils sécrètent plus de matrice extracellulaire en l'absence de stimulation, comparés aux autres fibroblastes issus de populations saines.

Cette hypersécrétion n’est pas exclusivement cutanée, elle est également rencontrée dans le poumon. [33]

Tous les fibroblastes de l'organisme ne sont pas touchés par cette anomalie de sécrétion, seuls quelques groupes seraient atteints. [34]

La production plus importante de matrice extracellulaire est le résultat d'excès de stimulation ou au contraire de la diminution d'inhibition cellulaire.

Physiologiquement, les signaux activateurs proviennent des cellules de l'immunité, de l'endothélium, et des fibroblastes eux-mêmes (paracrine). Les signaux inhibiteurs proviennent en général de l'interaction des fibroblastes avec les composants non cellulaires de la matrice, comme le collagène ou la fibronectine. Ces derniers signaux sont importants et vont influencer la morphologie cellulaire, la prolifération et la réponse aux cytokines.

Le fibroblaste dans la sclérodermie systémique :

Le point de départ de la pathologie se situerait dans le réseau vasculaire avec une libération de facteurs de croissance et de cytokines activant les fibroblastes et entraînant une fibrose.

La sécrétion de matrice extracellulaire n'est pas uniquement le reflet d'une stimulation de fibroblastes sains. Il apparaît que certains fibroblastes autonomiseraient leur sécrétion de collagène. Cette autonomisation serait le fruit d'une action des cellules de l'immunité ou d'autres influences sur le fibroblaste (réponse autocrine, dérégulation d'un proto-oncogène, défaut de liaison aux molécules d'adhésion de la matrice extracellulaire, changement épigénétique menant à un phénotype profibrosant du fibroblaste). [35] [36]

La matrice extracellulaire :

Elle perdrait son rôle de régulation négative dans la production et la sécrétion de collagène du fait notamment d'un défaut de liaison avec le fibroblaste. [37]

C. Manifestations cliniques :

Il existe peu d'études rapportant la fréquence et le type des symptômes de la sclérodermie.

a) Atteinte cutanée et vasculaire :

Atteinte Cutanée :

Elle peut être minime et peu étendue ou bien particulièrement sévère avec un épaississement diffus des téguments sur une proportion importante de la surface corporelle. Les doigts, les mains et le visage sont en général le siège des premières manifestations. Un œdème et un érythème peuvent précéder l'induration cutanée.

Les autres manifestations cutanées de la maladie sont le prurit, l'œdème dans les stades précoces de la pathologie, la sclérodactylie, les ulcérations digitales (Annexe 1), les télangiectasies et la calcinose cutanée.

La confirmation de l'atteinte cutanée s'effectue sur des méthodes semi-quantitatives d'estimation de l'épaississement cutané, de sa souplesse et de sa fixation aux structures sous-jacentes. Le score de Rodnan (Annexe 7) est actuellement utilisé, dans les études cliniques, pour évaluer cet état cutané sur 17 localisations différentes. D'autres techniques plus objectives comme l'échographie sont en cours d'évaluation. [38]

La distribution des atteintes cutanées est la base de la classification de la pathologie distinguant les formes diffuses des formes limitées. (Annexe 6)

Des radiographies des mains peuvent permettre de dépister une érosion des houppes phalangiennes (acro-ostéolyse) et des calcifications faisant dans ce cas évoquer une calcinose cutanée. Les érosions articulaires, la diminution de l'espace interarticulaire et la déminéralisation osseuse sont moins fréquentes. [39] (Annexe 2)

-La sclérodermie systémique sine scleroderma :

Peu de patients peuvent n'avoir ni manifestation cutanée, ni induration : on parle alors de sclérodermie systémique sine scleroderma. Poormoghim et al en observe, dans son étude, 9% (48/555 patients) sur une période de suivi de 24 ans. Les manifestations orientant vers le diagnostic sont alors les lésions vasculaires ou les atteintes d'organe caractéristiques (phénomène de Raynaud, atteinte gastro intestinale, fibrose pulmonaire, HTAP, crise rénale sclérodermique). [40]

-La sclérodermie systémique avec atteinte cutanée limitée :

La sclérose cutanée est limitée aux mains, aux avant-bras et, dans une moindre mesure, au visage et au cou. Les manifestations vasculaires sont en général prépondérantes chez ces patients avec des phénomènes de Raynaud sévères et des télangiectasies.

Beaucoup présentent des manifestations de **CREST syndrome** : **C**alcinose cutanée, phénomène de **R**aynaud, trouble de la motricité o**E**sophagienne, **S**clérodactylie, **T**élangiectasies.

-La sclérodermie systémique avec atteinte cutanée diffuse :

Les lésions sont situées sur le torse, l'abdomen, les bras et les épaules. Les patients avec une atteinte diffuse de la maladie sont plus à risque de développer des défaillances d'organes, du fait probablement des anomalies de vascularisation conduisant à l'ischémie et à la fibrose généralisée.

Atteinte vasculaire :

La plus caractéristique de ces atteintes est le **phénomène de Raynaud**. Il est défini par une séquence de changement de coloration des doigts en relation avec les changements de température ou le stress. Cette séquence se caractérise par tout

d'abord une phase ischémique dite syncopale (blanche et froide) durant quelques minutes, puis une phase asphyxique (acrocyanose) avec dysesthésies et douleur, et enfin une phase de récupération (hyperhémie : doigts tuméfiés, rouges et douloureux).

Dans la sclérodermie, le phénomène de Raynaud apparaît en général en même temps que les anomalies cutanées et les manifestations musculo-squelettiques. Bien évidemment, le phénomène de Raynaud est à distinguer du syndrome du même nom, quant à lui primitif, mais pouvant précéder, parfois de plusieurs dizaines d'années, une maladie de système.

b) Atteinte gastro-intestinale :

Près de 90% des patients présentant une sclérodermie systémique (avec ou sans atteinte cutanée diffuse) ont une atteinte digestive. Environ 50% d'entre eux n'ont aucun symptôme. [41]

Les troubles du péristaltisme avec l'hypocontractilité du sphincter du bas œsophage sont les premières manifestations viscérales décrites de la maladie. Les manifestations sont essentiellement un reflux gastro-œsophagien, une œsophagite chronique, une sténose de l'œsophage, un œsophage de Barrett et des micro inhalations.

Tous les segments du tube digestif peuvent être atteints : dysphagie, fausses routes, enrouement, sensation de ballonnement, brûlures œsophagiennes, troubles du transit (diarrhée alternant avec constipation), syndrome sub-occlusif, pullulement bactérien conduisant à la diarrhée de malabsorption, incontinence anale.

L'œsophagite chronique et les épisodes de micro inhalations pourraient être des facteurs favorisant le développement de la pneumopathie interstitielle de la maladie. Les angiodysplasies de l'antre de l'estomac sont fréquentes et peuvent entraîner des hémorragies digestives. [42]

c) Atteinte pulmonaire :

Elle est constatée dans 57 à 86% des cas de sclérodermie systémique. Les deux manifestations les plus rencontrées sont : la **pneumopathie interstitielle** pouvant mener jusqu'à la fibrose et **l'hypertension artérielle pulmonaire**. [42]

La pneumopathie interstitielle :

Les symptômes les plus fréquents sont la dyspnée d'effort, pouvant aller jusqu'à la dyspnée de repos, et la toux non productive.

L'alvéolite et la fibrose pulmonaire peuvent s'installer rapidement sans qu'il n'y ait de symptôme invalidant. Il est inhabituel de retrouver des douleurs thoraciques ou des hémoptysies. La pneumopathie interstitielle est associée à des plus fortes mortalité et morbidité chez les patients sclérodermiques.

La pathologie vasculaire pulmonaire :

L'hypertension artérielle pulmonaire survient chez près de 10 à 40% des patients sclérodermiques en fonction des séries. Elle est plus fréquente chez les patients ayant une atteinte cutanée limitée. L'atteinte vasculaire pulmonaire peut survenir en dehors de toute atteinte interstitielle pulmonaire.

Les symptômes sont, en général, une dyspnée d'effort avec diminution des activités de la vie quotidienne.

L'hypertension artérielle pulmonaire est une complication tardive de la sclérodermie systémique. Elle est progressive et peut mener au cœur pulmonaire chronique et à la dysfonction cardiaque droite. La thrombose des artères pulmonaires est une complication commune et fatale de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Le cancer du poumon :

Le risque de **cancer** est augmenté chez les patients présentant une sclérodermie systémique que l'atteinte cutanée soit limitée ou diffuse. L'incidence du cancer du poumon est environ cinq fois supérieure dans cette population que dans la population générale, pour le même âge et le même sexe.

d) L'atteinte rénale :

Les autopsies de patients atteints de sclérodermie systémique diffuse suggèrent que 60 à 80% d'entre eux ont une atteinte rénale histopathologique [43] [44]. L'atteinte de la réserve néphronique peut être totalement muette cliniquement comme biologiquement [45]. Une microalbuminurie, une discrète élévation de la créatinine et ou une hypertension sont observées dans près de 50% des patients sclérodermiques, mais la plupart ne progressent pas vers l'insuffisance rénale. [46] [47]

La **crise rénale sclérodermique** se développe chez 10 à 15% des patients, avec un pronostic, rénal comme vital, engagé. Elle est plus fréquente chez les patients avec une forme cutanée diffuse et survient quasi invariablement au début de la pathologie.

Elle est caractérisée par une oligo-anurie, une faible protéinurie, un développement brutal d'une hypertension artérielle maligne (certains patients peuvent rester normotendus malgré l'atteinte rénale), des stigmates de microangiopathie thrombotique.

Aussi, il est possible de retrouver une hémolyse mécanique, une thrombopénie, un œdème pulmonaire, des céphalées intenses, un flou visuel ou une encéphalopathie hypertensive. La crise rénale sclérodermique sera bien évidemment plus largement discutée dans les suites de ce travail.

e) Les atteintes cardiaques :

La physiopathologie des atteintes cardiaques : myocardiques ou péricardiques est encore mal connue.

Elles sont de mauvais pronostic. Les taux de mortalité attribués aux patients présentant ces manifestations de la pathologie sont de 60% à 2 ans et de 75% à 5 ans [48]. Elles sont présentes dans environ 50% des cas, parfois uniquement infracliniques et détectées par les examens complémentaires effectués (Annexe 3) [48]. Les complications cardiaques sont, le plus souvent, secondaires à l'hypertension artérielle pulmonaire mais une atteinte primitive est possible.

Les lésions retrouvées dans le cadre de la sclérodermie systémique sont la péricardite, la fibrose myocardique, l'insuffisance cardiaque, la myocardite qui peut être associée à une myosite, une atteinte microvasculaire, les troubles de conduction et les troubles du rythme [49].

La péricardite :

Elle survient chez 7 à 20% des patients présentant une sclérodermie systémique. L'histologie, après autopsie, retrouve cette atteinte chez près de 70 à 80% de ces patients. L'épanchement péricardique peut être d'abondance variable et peut se développer rapidement.

Il est associé à un risque plus important de développer une crise rénale sclérodermique: l'épanchement peut être un reflet direct de la sévérité et de l'activité de la sclérodermie systémique ou peut mécaniquement contribuer à une hypoperfusion globale, donc rénale, et ainsi entraîner une cascade de réactions biochimiques menant jusqu'à la crise rénale sclérodermique.

L'atteinte myocardique :

Une fibrose myocardique localisée est possible [50]. Elle est différente de celle observée dans la cardiomyopathie ischémique et indépendante de toute hypertension artérielle pulmonaire. Elle est probablement en lien avec un vasospasme récurrent des petits vaisseaux. Cette hypothèse est évoquée du fait de la présence en histologie myocardique de lésions évocatrices d'ischémie-reperfusion.

La sévérité de l'atteinte du myocarde serait plus importante chez les patients présentant un phénomène de Raynaud ancien. La fibrose myocardique peut mener à une dysfonction ventriculaire diastolique, constatée, dans 18% des cas, chez des patients présentant une sclérodermie systémique évalués par échocardiographie. [51]

Des taux plus importants de dysfonction myocardique sont rapportés, indépendamment de l'hypertension artérielle pulmonaire ou d'une atteinte pulmonaire interstitielle. [52]

Les troubles du rythme :

Les troubles du rythme et les troubles de conduction sont fréquents. Ils sont supposés secondaires à la fibrose myocardique et aux lésions qui en découlent sur le circuit de conduction de l'influx électrique cardiaque. Les morts subites chez les patients sclérodermiques sont souvent rapportées à ces troubles.

f) L'atteinte musculo-squelettique :

Les premières manifestations cliniques de la pathologie sont souvent des gonflements articulaires au niveau des mains, des arthralgies, myalgies et une asthénie. L'inflammation articulaire est en général peu importante. Les douleurs articulaires, l'impotence fonctionnelle et les contractures sont le fruit d'une fibrose péri articulaire et tendineuse. Les petites articulations comme celles des doigts peuvent se figer, la fixation peut s'étendre aux plus grosses articulations : comme celles des poignets, coude et épaules. Le processus peut être associé à des

frottements tendineux profonds sur les structures sous-jacentes, préférentiellement des tendons des doigts, du poignet, de l'épaule, du genou, de la cheville (tendon d'Achille).

Ils surviennent le plus souvent chez les patients présentant une forme cutanée diffuse de la maladie. Certains auteurs émettent l'hypothèse que les frottements tendineux sont le reflet de la sévérité de la pathologie, de son agressivité et du risque d'atteinte organique. [53]

Une atteinte articulaire destructrice chez un patient présentant une sclérodermie systémique doit faire rechercher un overlap syndrome (polyarthrite rhumatoïde).

g) L'atteinte neuromusculaire :

Différentes manifestations exceptionnelles sont rapportées à la sclérodermie systémique (case report et dans des séries de cas): les neuropathies périphériques, la dysautonomie, l'atteinte des paires crâniennes, les myopathies, la myosite inflammatoire.

Plus rarement, il peut être constaté des atteintes du système nerveux central avec céphalées, accidents vasculaires cérébraux, radiculites et atteinte spinales (myélopathies).

h) L'atteinte génito-urinaire :

Chez les hommes, la sclérodermie systémique est très fréquemment associée à des troubles de l'érection qui peuvent être très précoces voire les tous premiers symptômes de la maladie. [54] [55]

Chez les femmes, la sclérodermie pourrait avoir des retentissements sur la sphère génito-urinaire à type de sécheresse des muqueuses ou vaginisme. Une

dyspareunie est constatée chez 56 sur 60 patientes suivies avec une sclérodermie systémique. [56]

i) Signes non spécifiques :

En 2009, Sandusky et al [57] retrouve, dans une étude observationnelle portant sur 107 patients sclérodermiques suivis dans un centre spécialisé, une asthénie dans 76% des cas, des raideurs articulaires 74%, une diminution de la force musculaire 68%, des douleurs diffuses 67%, des troubles du sommeil 66%, des troubles de la pigmentation cutanée 47%. La fatigue aggrave l'ensemble des symptômes cités. Les douleurs aggravent l'impotence fonctionnelle articulaire.

Le niveau de fatigue est comparable à celle rencontrée dans les cancers en cours de traitement par chimiothérapie et aux autres pathologies inflammatoires comme le lupus érythémateux disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde. Les douleurs sont secondaires à l'inconfort engendré par l'épaississement cutané, les raideurs articulaires, le phénomène de Raynaud et les ulcérations digitales. [58]

Des symptômes moins fréquents peuvent être relevés.

D. La grossesse :

L'incidence des grossesses chez les patientes sclérodermiques est en augmentation. Il est difficile de statuer sur la fertilité des patientes présentant la pathologie. Dans plusieurs études observationnelles portant sur des femmes en âge de procréer, il est retrouvé un risque augmenté non significatif de fausses couches et d'infertilité [59], un allongement du délai de conception avant diagnostic en comparaison avec les patientes non atteintes [60], un taux plus important de naissances vivantes avant l'installation de la pathologie qu'après. [61]

a) Effets de la sclérodermie sur la grossesse :

Il a été constaté un nombre accru de naissances prématurées, hypotrophies fœtales en comparaison avec des patientes atteintes d'autres pathologies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde. [62]

Les traitements donnés pendant la sclérodermie sont à risque d'agir sur le déroulement de la grossesse. La prednisone peut causer une rupture précoce des membranes ou une hypotrophie fœtale. Il peut y avoir des manifestations périnéales ou du col utérin de la maladie limitant les possibilités d'accouchement par voie basse.

b) Effets de la grossesse sur l'évolution de la pathologie :

Peu de données sont disponibles actuellement. Il est possible que soient constatées, plus fréquemment, dans cette population, une hypertension artérielle ou une décompensation cardiaque. [63]

La grossesse n'aurait pas d'effet sur la survie globale de la patiente [64]. Concernant la crise rénale sclérodermique, le sujet sera abordé plus loin dans ce travail.

E. Sclérodermie et cancers :

Beaucoup d'études rapportent actuellement un risque accru de développer un cancer lorsqu'un patient est atteint d'une sclérodermie systémique [65] [66] [67]. L'association la plus significative serait avec le cancer du poumon, qui représente environ un tiers des cancers développés par les patients sclérodermiques [68]. La fibrose pulmonaire ainsi que la présence d'anticorps anti-topoisomérase ne semblent pas être des facteurs de risque de cancer du poumon chez ces patients.

Les cancers les plus fréquemment constatés dans cette cohorte sont les cancers du poumon, hématologique et liés aux pathologies dysimmunitaires. D'autres comme ceux du carcinome de l'œsophage et de l'oropharynx seraient plus fréquents dans d'autres séries. [57]

Cette association entre la sclérodermie systémique et le risque de développer un cancer n'est pour le moment pas encore élucidée et non formellement prouvée. Une étude de 2005 de Chatterjee [67] ne retrouve pas d'association entre la sclérodermie et le risque de développer un cancer.

En ce qui concerne les cancers cutanés et pulmonaires, leurs localisations correspondant aux zones d'activité de la maladie. Il existe possiblement un lien avec le remaniement tissulaire local.

Une étude retrouve une relation temporelle étroite entre l'apparition d'une sclérodermie systémique et le développement d'un cancer chez les patients porteurs d'anticorps anti ARN polymérase I/III. [69]

La sclérodermie doit motiver une surveillance rapprochée quant au développement de cancers du fait de ces dernières études. Il n'est pas encore recommandé de dépister systématiquement cette population.

F. Diagnostic positif de sclérodermie :

La sclérodermie systémique est une pathologie pouvant atteindre plusieurs organes. Le diagnostic positif incombe à des praticiens de différentes spécialités. Le diagnostic d'une atteinte doit faire rechercher toutes les autres. Les facteurs de risque de la pathologie doivent être mis en évidence.

De l'ensemble du dépistage des atteintes d'organe découle l'estimation d'un pronostic organique comme général du patient et la mise en place de thérapeutiques adaptées.

a) Examen physique :

L'examen physique visant au dépistage de l'ensemble des atteintes d'organe doit faire rechercher l'ensemble des signes cliniques cités plus haut dans l'exposé.

D'autres manifestations cliniques faisant évoquer d'autres pathologies auto-immunes ou systémiques doivent être recherchées :

- Un syndrome sec est présent chez 1 à 2/3 des patients sclérodermiques et doit faire rechercher un syndrome de Goujerot-Sjögren présent authentiquement dans 10% des cas.
- Une thyroïdite n'est pas rare, une thyroïdite d'Hashimoto est présente dans 5% des cas.
- Une cirrhose biliaire primitive peut survenir dans moins de 5% des cas de sclérodermie systémique.

b) Examens paracliniques :

Selon les recommandations HAS 2008, les examens biologiques permettant d'orienter le diagnostic sont :

- Les anticorps anti nucléaires en immunofluorescence, qui lorsqu'ils sont positifs doivent faire rechercher leur spécificité.

Les anticorps spécifiques de la sclérodermie :

- Les anticorps anticentromères.
- Les anticorps anti-topoisomérase I (Anti-Scl70) (ELISA ou Immunoblot)
- Les anticorps anti-ARN polymérase III (ELISA) actuellement associés à un risque de développer une crise rénale sclérodermique.

Les anticorps non spécifiques de la crise rénale sclérodermique :

- Les anticorps anti-RNP ;
- Les anticorps anti-PM/Scl
- D'autres anticorps peuvent être recherchés en fonction du contexte clinique.

c) la capillaroscopie :

Une capillaroscopie péri-unguéale peut aider au diagnostic positif de la maladie. Elle permet de rechercher une microangiopathie. Une raréfaction capillaire comme la présence de **mégacapillaires** peuvent être rencontrées. Cet examen n'est pas spécifique et de telles lésions peuvent être rencontrées dans d'autres pathologies et autres connectivites. (Annexe 5)

La biopsie cutanée n'est pas recommandée en première intention et n'a sa place que lors d'un doute avec un syndrome sclérodermiforme ou pseudo-sclérodermiforme.

II La crise rénale sclérodermique et autres atteintes rénales de la sclérodermie systémique :

L'atteinte rénale est fréquente chez les patients présentant une sclérodermie systémique. En règle générale, elle se limite à une insuffisance rénale légère ou bien une atteinte histologique exclusive sans retentissement. La crise rénale sclérodermique est, quant à elle, plus rare mais également beaucoup plus sévère.

Malgré l'accessibilité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sa morbidité et sa mortalité restent élevées.

La **crise rénale sclérodermique** est définie par :

- L'apparition brutale d'une hypertension artérielle sévère.
- Un sédiment urinaire normal et une protéinurie nulle ou peu importante.
- Une insuffisance rénale pouvant être rapidement progressive.

La dysfonction du parenchyme rénal pourrait être en lien avec une perturbation de sa perfusion : diminution du débit de perfusion, une augmentation des résistances vasculaires au sein de l'organe et une élévation des taux de rénine. [45]

A. Prévalence :

Il a été retrouvé que près de 60 à 80% des patients présentant une sclérodermie systémique ont des anomalies histologiques rénales, et près de 50% présentent une protéinurie, une élévation de la créatininémie ou une hypertension. [46] [70]

L'évolution de cette atteinte rénale chez la plupart de ces patients semble bénigne, sans évolution vers l'insuffisance rénale (la protéinurie et l'hypertension ne pouvant s'inscrire dans les comorbidités active des patients en question sans être le

reflet de la sclérodermie elle-même). La crise rénale sclérodermique se développe, quant à elle, chez près de 20% des patients présentant une sclérodermie systémique avec atteinte cutanée diffuse. Cette incidence semble diminuer ces dernières années. [71] [72]

B. Les manifestations rénales :

Près de la moitié des patients atteints de sclérodermie systémique présentent des anomalies rénales à type de protéinurie, d'élévation de la créatininémie et/ou d'hypertension artérielle. La protéinurie a souvent été corrélée au traitement par D-Pénicillamine instauré au décours de la pathologie sclérodermique (à une moyenne de 1.2 ans après son initiation et s'amendant spontanément après son arrêt). [70]

Une cause prérénale peut également être retenue pour expliquer les anomalies rencontrées : insuffisance cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire, anti-inflammatoires non stéroïdiens, utilisation de diurétiques, hypovolémie en rapport avec une malabsorption/diarrhée. [70]

Dans la littérature, des cas de vascularites à ANCA, sont répertoriés en proportion non négligeable. Des anticorps anti-myéloperoxydase (anti MPO) sont alors fréquemment mis en évidence. La pathologie ne se développe pas comme une crise rénale sclérodermique. Il n'est pas retrouvé au moment de l'installation de stigmates biologiques d'hémolyse. Le diagnostic est posé sur la biopsie avec la présence d'une atteinte glomérulaire extracapillaire. [73] [74] [75] [76]

C. La crise rénale sclérodermique :

La crise rénale sclérodermique est observée moins fréquemment dans les formes cutanées limitées.

C'est une complication précoce de la sclérodermie systémique, elle apparaît quasi-invariablement dans les 5 premières années de la maladie. Dans une série de

cas, elle apparaît après une évolution médiane de la maladie de 7.5 mois [72]. Parfois la crise rénale peut être le mode d'entrée dans la maladie.

a) Caractéristiques :

La crise rénale sclérodermique est caractérisée par :

- Une insuffisance rénale aigüe, habituellement sans signe précurseur faisant évoquer la maladie rénale.

- L'apparition brutale d'une hypertension artérielle sévère souvent accompagnée d'un cortège de symptômes faisant évoquer une hypertension maligne : rétinopathie hypertensive (hémorragies et exsudats), encéphalopathie. Dans 10% des cas, la crise rénale apparaît sans hypertension artérielle [77]. Les formes dites normotensives sont de plus mauvais pronostic que les formes hypertensives [77] [78], tant sur le plan vital que sur le plan rénal.

- Le sédiment urinaire est normal. Une protéinurie d'ordre néphrotique est totalement inhabituelle, elle est généralement légère.

- L'anémie hémolytique mécanique est généralement rencontrée. Elle est le reflet d'une atteinte vasculaire rénale de la maladie ainsi que de l'hypertension artérielle particulièrement sévère. La thrombopénie est moins profonde que celle rencontrée dans le purpura thrombotique thrombocytopénique ou le syndrome hémolytique et urémique.

- La crise rénale sclérodermique s'accompagne également d'insuffisance cardiaque aigue, d'œdème pulmonaire, de céphalées, d'un flou visuel avec une rétinopathie hypertensive, d'encéphalopathie hypertensive et d'autres symptômes physiques plus généraux.

b) Les facteurs de risque :

Actuellement, de nombreux facteurs de risque au développement d'une crise rénale tendent à être individualisés dans la littérature. (Annexe 8)

L'atteinte cutanée diffuse :

C'est le facteur de risque le plus important, d'autant plus si l'atteinte cutanée est rapidement progressive. Penn en 2007, retrouve que 78%, d'une série de 110 patients présentant une sclérodermie systémique et ayant développé une crise rénale sclérodermique, avaient une forme cutanée diffuse de la maladie. [72]

Dans cette étude rétrospective de Domsic portant sur 826 patients, la progression rapide de l'atteinte cutanée est un facteur de risque indépendant d'une crise rénale sclérodermique précoce. [79]

L'utilisation des glucocorticoïdes :

Les glucocorticoïdes, et plus particulièrement à forte dose, sont un facteur de risque retrouvé de développer une crise rénale sclérodermique. Dans cette étude cas-témoin rétrospective suivant 110 patients ayant présenté une crise rénale sclérodermique, des doses modérées à élevées de glucocorticoïdes (> ou = 15mg/j d'équivalent prednisone) dans les 6 mois précédant la crise augmentaient son risque de survenue [80]. D'autres études retrouvent les mêmes résultats. [72] [78] [71]

Les anticorps :

La présence ou l'absence de certains anticorps du plasma peuvent prédire du développement de la crise rénale.

La présence d'anticorps anti ARN polymérase est un facteur de risque retrouvé dans plusieurs études [81] [78]. L'anticorps anti ARN polymérase peut être détecté dans le sérum de 12% de 735 patients atteints de sclérodermie systémique sans atteinte rénale contre 59% des 96 patients de la cohorte ayant développé une

crise rénale sclérodermique [78]. Dans une autre étude rétrospective portant sur 1029 patients avec sclérodermie systémique, les anticorps anti ARN polymérase III étaient détectés chez 52% des patients ayant développé une crise rénale sclérodermique. [82]

Les anticorps antinucléaires mouchetés en immunofluorescence suggèrent la présence d'anticorps anti ARN polymérase lorsque le test spécifique n'est pas disponible.

En comparaison, les anticorps anti-centromères semblent être moins représentés chez les patients atteints de crise rénale sclérodermique (1.8% contre 28.9% chez les patients sans atteinte rénale). [72]

La ciclosporine :

La ciclosporine est un vasoconstricteur rénal qui semble prédisposer à la crise rénale sclérodermique chez les patients atteints de sclérodermie systémique.

Un article rapporte [83] une insuffisance rénale aigue qui se développe chez 3 sur 8 patients traités par ciclosporine. La relation de causalité n'a cependant pas été bien établie, en effet les auteurs ne peuvent affirmer l'exclusivité de l'imputabilité de la ciclosporine.

Les autres facteurs de risque :

D'autres facteurs de risque tendent à être identifiés : impotence fonctionnelle des grosses articulations, apparition d'une anémie, nouveaux épisodes cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, péricardite). [84]

Une hypertension préexistante, une élévation de la créatininémie, anomalies du sédiment urinaire et la présence d'anticorps anti topoisomérase 1 ne seraient eux pas prédictifs du développement d'une crise rénale.

c) Physiopathologie :

Les premiers changements histopathologiques retrouvés dans le parenchyme rénal sont localisés au niveau des artères arquées, interlobulaires et au niveau des glomérules. La lésion caractéristique est la prolifération et l'épaississement intimal de la paroi vasculaire, dite en « bulbe d'oignon », qui conduit à une occlusion progressive des vaisseaux. Cette altération pariétale vasculaire est retrouvée dans les autres organes dans le cadre de la sclérodermie systémique. [84] (Annexe 4)

Cet épaississement pariétal entraîne une hypoperfusion voire une ischémie glomérulaire. L'appareil juxta glomérulaire est également ischémié, entraînant un hyperréninisme. Cette hypersécrétion de rénine serait à l'origine de l'hypertension artérielle rencontrée dans la crise rénale sclérodermique et des lésions qui en découlent.

L'endothéline 1 aurait un rôle important (mécanisme explicité plus haut). Des études sont actuellement en cours évaluant le polymorphisme des récepteurs de l'endothéline mais également les possibilités de blocage de ces récepteurs. Le BOSENTAN (antagoniste des récepteurs de l'endothéline1) a déjà été une première fois évalué chez 6 patients atteints de crise rénale sclérodermique en association avec un inhibiteur de l'axe rénine angiotensine aldostérone sans preuve pour le moment d'une efficacité en termes de morbidité et de mortalité [85]. L'étude REINBO est actuellement en cours et vise à évaluer un éventuel bénéfice de ce traitement dans la crise rénale sclérodermique.

La crise rénale sclérodermique est une microangiopathie thrombotique identique à la néphroangiosclérose maligne, le PTT, le SHU, le rein radique, le rejet chronique d'allogreffe et le syndrome des anticorps antiphospholipides. Du fait de l'absence de spécificité des lésions rénales, la biopsie n'établit pas formellement le diagnostic. Une ponction biopsie rénale peut aider au diagnostic en éliminant les diagnostics différentiels. Elle informe également sur le degré d'avancement de la maladie et a donc une valeur pronostique. Dans cette revue de 17 biopsies provenant de patients atteints de crise rénale sclérodermique, un nombre important de vaisseaux thrombosés et la présence d'un collapsus glomérulaire important sont associés à une insuffisance rénale persistante et à une mortalité plus élevée. [86]

d) Diagnostic et diagnostic différentiel :

Le diagnostic de la pathologie repose sur la mise en évidence des symptômes décrits ci-dessus chez les patients présentant une sclérodermie systémique et des facteurs de risque.

Chez les patients présentant une sclérodermie systémique, développer une insuffisance rénale aigue n'est pas synonyme de crise rénale sclérodermique. Les autres causes d'insuffisance rénale doivent être exclues. Les critères suivants doivent aider pour poser le diagnostic :

- L'apparition d'une hypertension artérielle >150/85mmHg, mesurée à deux reprises sur les dernières 24 heures. Cependant des cas de crises rénales sclérodermiques normotensives ont été décrits. [78]
- L'altération progressive de la fonction rénale avec élévation des chiffres de créatininémie.
- Les atteintes suivantes : anémie hémolytique et thrombopénie, modification au fond d'œil avec apparition d'une rétinopathie hypertensive, encéphalopathie hypertensive, apparition d'une protéinurie ou d'une hématurie (en ayant exclu toute autre cause), œdème aigu pulmonaire, oligurie progressive ou anurie, apparition de modifications évocatrices sur la biopsie rénale.

Plus rarement, une hypertension sévère associée à une insuffisance rénale aigue peut s'installer chez un patient présentant des symptômes de sclérodermie systémique mais sans atteinte cutanée(sclérodermie systémique sine scleroderma) [40] [87]. Dans ce cas, d'autres signes de sclérodermie systémiques doivent être recherchés :

- Cicatrices en regard de la pulpe des doigts, perturbations de la vascularisation avec anomalies visualisées à la capillaroscopie [40].
- Mise en évidence d'autres atteintes d'organe comme l'atteinte digestive avec des troubles de la motilité œsophagienne ou intestinale, l'atteinte pulmonaire avec des infiltrats des lobes inférieurs et la mise en

évidence d'une insuffisance respiratoire restrictive, l'hypertension artérielle pulmonaire.

- La présence d'auto anticorps anti ARN polymérase ou pour les centres ne disposant pas des techniques de dépistage la mise en évidence en immunofluorescence d'anticorps anti nucléaires mouchetés. La présence d'anticorps anti centromères semble être protectrice.

La crise rénale sclérodermique doit être distinguée des autres formes de microangiopathie thrombotique et particulièrement du SHU et du PTT. Les patients présentant ces formes de MAT ont typiquement une thrombopénie et une anémie hémolytique mécanique importante et peuvent également présenter une insuffisance rénale aigue rapidement progressive. Ces manifestations ressemblent à la crise rénale sclérodermique mais les patients atteints de SHU ou de PTT n'ont aucun signe sérologique comme clinique de sclérodermie systémique.

Il est important de distinguer un PTT d'une sclérodermie systémique. Le diagnostic de PTT et de SHU est, en règle générale, suggéré par la présence d'une diarrhée chez l'enfant ou par la présence d'un nouveau traitement chez l'adulte (notamment les chimiothérapies). Le PTT est, de plus, individualisé par la réduction marquée du taux plasmatique de la métalloprotéase : ADAMTS 13. La biopsie rénale n'aide pas à faire la différence entre ces différents diagnostics du fait de leurs fortes analogies histologiques.

e) Monitorage de la crise rénale sclérodermique :

La crise rénale sclérodermique est une complication majeure de la sclérodermie systémique et représente une urgence médicale. Les patients présentant une forme diffuse de la maladie et à un stade précoce de son développement, sont à très fort risque de développer cette complication. Une surveillance rapprochée est indispensable chez ces patients dans les 4 à 5 premières années de la maladie.

La principale raison d'une surveillance rapprochée est que le traitement est actuellement considéré comme d'autant plus efficace qu'il est débuté tôt, avant que les lésions rénales histologiques irréversibles ne se soient fixées sur le parenchyme rénal. Il n'existe cependant aucune étude qui ne se propose d'évaluer l'efficacité d'un monitorage rapproché des patients présentant une sclérodermie systémique à risque de crise rénale en termes de morbidité ou de mortalité.

Les paramètres paraissant indispensables à surveiller sont :

- La pression artérielle doit être mesurée régulièrement chez les patients atteints d'une sclérodermie systémique. Pour les patients à fort risque de développer une crise rénale (déjà identifiés ci-dessus) une surveillance quotidienne ou bihebdomadaire pourrait être utile. Chez ceux ayant habituellement une pression artérielle inférieure à 120/70mmHg, une élévation persistante de la pression artérielle systolique de 20mmHg et une élévation de 10mmHg de la pression artérielle diastolique doivent alerter et peut-être faire rechercher des signes de crise rénale. [72]
- Le débit de filtration glomérulaire via le dosage d'une créatininémie plasmatique et une estimation de la protéinurie rapportée à la créatininurie paraissent être une évaluation correcte lorsqu'elle est trimestrielle. Une élévation des chiffres de créatininémie ou l'apparition d'une protéinurie persistante supérieure à 500mg/jour peut être un signe d'alarme faisant suspecter une crise rénale.

f) La prévention :

Il n'y a actuellement pas d'étude démontrant que l'arrêt ou l'administration d'un médicament diminue l'incidence ou la sévérité de la crise rénale sclérodermique.

Les inhibiteurs sur système rénine angiotensine aldostérone :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont un rôle majeur dans le traitement de la crise rénale mais il n'existe aucune preuve pour le moment de leur intérêt dans la prévention de celle-ci. Il n'est pas recommandé de les utiliser dans ce but. Quelques études rétrospectives ou d'autres cas témoins n'ont retrouvé aucun bénéfice dans l'utilisation des IEC à visée préventive. [72] [80]

Une étude multicentrique randomisée en double aveugle contre placebo portant sur 210 patients a étudié l'efficacité du quinapril à la dose de 80mg/j ou plus selon tolérance à visée préventive quant aux lésions vasculaires de la sclérodermie systémique. A près de trois ans de suivi, il n'a pas été retrouvé de diminution du nombre de complications vasculaires comme le phénomène de Raynaud ou les ulcérations digitales, et il n'a pas été retrouvé d'effet positif quant au développement de la crise rénale. [88]

L'évitement des glucocorticoïdes :

L'utilisation de fortes doses de glucocorticoïdes est associée à un risque élevé de développer une crise rénale sclérodermique. Il est recommandé de limiter les doses de prednisone à moins de 15mg/j et leur durée d'administration autant que possible lorsqu'il est absolument indispensable de les utiliser.

g) Traitement de la crise rénale sclérodermique :

La crise rénale sclérodermique peut progresser très rapidement et mener à l'insuffisance rénale chronique terminale en un à deux ans, voire au décès en un an si elle n'est pas traitée. [46]

La clé de voûte du traitement repose sur le contrôle rapide et efficace de la pression artérielle, ce qui améliore et stabilise la fonction rénale dans près de 70% des cas et améliore la survie (80% à un an). Le traitement serait d'autant plus efficace qu'il est instauré avant l'installation de lésions irréversibles sur le parenchyme rénal. Les IEC sont les meilleures alternatives dans cette indication. Le

plus habituellement retrouvé dans la littérature est le captopril. Même s'il existe moins de données concernant l'enalapril ou le ramipril, ces deux molécules pourraient avoir une efficacité comparable dans cette indication. Le captopril a l'avantage d'être un traitement rapidement actif et de demi-vie courte permettant ainsi sa titration.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

Des études rétrospectives et prospectives, non contrôlées, non randomisées, ont montré une efficacité supérieure des IEC dans le contrôle de l'hypertension artérielle, dans la préservation de la fonction rénale et dans la survie des patients ayant présenté une crise rénale sclérodermique. [72] [89] [90]

Une cohorte de 108 patients suivis de 1972 à 1987 retrouve lorsqu'un traitement par IEC a été mis en place :

- Un taux plus important de récupération d'une fonction rénale, avec une interruption de la prise en charge en dialyse lorsqu'ils y avaient survécu plus de trois mois (55 contre 0%). La récupération arrivait en général entre 3 et 15 mois après le début de la crise rénale sclérodermique et dépendait de la poursuite du traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion [89]. Une autre étude, des mêmes auteurs, retrouve une amélioration continue de la fonction rénale jusqu'à 18 mois après l'installation de la crise rénale lorsqu'un traitement par IEC est mis en place.[91]

-Un taux plus important de survie à un an : 76 contre 15%. [89]

Les patients atteints de crise rénale sclérodermique débutant leur traitement par IEC peuvent voir initialement une augmentation du taux de créatininémie plasmatique du fait de la diminution de la pression hydrostatique dans le glomérule secondaire à la vasodilatation de l'artériole efférente. Un monitorage rapproché de la créatininémie semble donc indispensable lors de l'initiation et tout le long du traitement par IEC. Une faible élévation de la créatininémie transitoire, non progressive ne doit en aucun cas faire arrêter le traitement. Une formule sanguine

avec dosage des plaquettes, les produits de dégradation de la fibrine, la LDH, et le frottis sanguin doivent être régulièrement effectués car témoins de l'activité de la maladie.

Les autres thérapeutiques non IEC :

Certains centres rapportent l'utilisation d'autres traitements dans la crise rénale sclérodermique, mais ceux-ci ne font pour le moment pas partie de recommandations :

Les autres thérapeutiques antihypertensives peuvent également être utilisées pour aider au contrôle de la pression artérielle à la phase initiale de la maladie.

- Les antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2 peuvent être utilisés sans qu'il n'y ait eu, pour le moment, une étude attestant de leur efficacité.

- La prostacycline intraveineuse supposée efficace sur les lésions microvasculaires sans précipitation vers l'hypotension est utilisée au moment de l'installation de la crise rénale. Cette utilisation est anecdotique.

- Les huiles de poissons sont parfois prescrites car supposées améliorer l'hémodynamique et diminuer l'agrégation plaquettaire.

L'approche thérapeutique initiale de la crise rénale sclérodermique :

Les recommandations quant au traitement par IEC dans le cadre de la crise rénale sclérodermique reposent sur un faible nombre de patients dans des études observationnelles. Il n'y a pas d'étude randomisée contrôlée montrant leur efficacité dans cette indication. Le captopril a l'avantage d'être un médicament d'action rapide (effet à 60 à 90 minutes), courte demi-vie permettant une titration rapide. L'enalapril intraveineux n'est pas utilisé en routine du fait de sa demi-vie longue de plus de 36 heures.

L'approche thérapeutique diffère bien évidemment en fonction du type de patient et de la forme de la pathologie présentée (en association par exemple avec une encéphalopathie hypertensive, avec un œdème pulmonaire). Dans une revue de

145 patients présentant une crise rénale sclérodermique, 85% présentaient une hypertension artérielle diastolique d'apparition récente avec un pic de 172/102 mmHg. Tous les patients étaient traités par IEC (captopril) et ce même s'ils étaient normotendus (10%) ou si la créatininémie fluctuait à l'introduction. [91] [77]

L'objectif premier de l'initiation d'un traitement antihypertenseur est de revenir à des chiffres de pression artérielle habituels en 72 heures. Du fait de l'installation rapide de l'hypertension artérielle dans la crise rénale, un retour rapide à une pression artérielle normale n'entraîne pas d'effet particulier, contrairement au patient présentant une hypertension artérielle chronique. Certains auteurs ne recommandent initialement qu'une réduction de la pression artérielle de 20mmHg maximum par jour, comme toute hypertension artérielle maligne.

Chez les patients hypertendus sans manifestation neurologique (encéphalopathie hypertensive, œdème papillaire), le captopril est débuté à une dose de 6.25mg à 12.5 mg. La posologie est augmentée progressivement par palier de 12.5mg ou de 25mg toute les 4 à 8 heures jusqu'à obtention d'une pression artérielle dans les objectifs : <120/80mmHg. La dose maximale de captopril administrée par jour est de 300 à 450mg/j.

Chez les patients présentant une hypertension artérielle maligne avec atteinte du système nerveux central, le captopril est également administré selon les mêmes modalités avec possibilité d'introduction de nitroprussiate qui présente l'avantage d'avoir une durée d'action et une demi vie encore plus courte. Le nitroprussiate doit être interrompu le plus tôt possible, dès que le captopril a permis de contrôler la pression artérielle. Le but est d'obtenir une pression artérielle dans les objectifs en 72 heures.

Chez les 10% de patients présentant une forme normotensive de la crise rénale sclérodermique, le captopril est débuté à la dose de 6.25mg et est progressivement augmenté à 12.5mg pour la seconde dose en fonction de la tolérance clinique. La titration doit être effectuée avec précaution afin d'éviter les épisodes hypotensifs. Certains de ces patients présentent des pressions artérielles dites normales mais légèrement supérieures aux pressions artérielles habituelles de ces mêmes patients. L'objectif chez ce type de patients est de revenir aux chiffres de pression artérielle antérieurs.

Les paramètres biologiques à suivre dans le cadre de la crise rénale sclérodermique sont : le taux de plaquettes, le taux d'hémoglobine, l'haptoglobine et les LDH, car ils évaluent le degré d'hémolyse intravasculaire lors de la crise.

Sur le long terme, la pression artérielle est maintenue par d'autres traitements antihypertenseurs inhibant l'enzyme de conversion, de plus longue durée d'action. En règle générale, ce traitement est poursuivi pour une durée indéterminée, et ce, même lorsque la pression artérielle est normalisée et ne nécessiterait théoriquement plus d'action thérapeutique en dehors d'une crise rénale.

Certains centres en Europe utilisent de l'Iloprost en intraveineux en plus du traitement par IEC, mais il n'y a pour le moment aucune preuve dans la littérature de son efficacité.

Les traitements et autres substances néphrotoxiques doivent bien évidemment être interrompus, comme par exemple : les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les produits de contrastes iodés.

L'hypertension artérielle résistante :

Il n'y a pour le moment aucune étude validant l'utilisation d'autres traitements antihypertenseurs chez les patients présentant une crise rénale sclérodermique avec une hypertension artérielle résistante aux IEC (absence de diminution des chiffres ou non obtention des objectifs tensionnels malgré une dose maximale d'IEC). Les thérapeutiques administrées à ce moment de la prise en charge comportent les inhibiteurs des canaux calciques et parfois le minoxidil. Les bêta bloquants ne sont pas utilisés du fait d'une possible majoration du vasospasme et de l'aggravation du phénomène de Raynaud.

D. L'évolution :

Malgré un traitement par IEC, 20 à 50% des patients ayant présenté une crise rénale sclérodermique évoluent vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Il est cependant intéressant de noter que chez les patients ayant nécessité une prise en

charge en dialyse lors de l'épisode aigu, une proportion non négligeable récupère une fonction rénale suffisante pour arrêter au moins transitoirement l'épuration extrarénale. [72] [91] [80]

Une étude [91] recensant le devenir de 145 patients après crise rénale a retrouvé :

- 28 d'entre eux (19%) décèdent en moyenne dans les trois premiers mois de suivi, 18 avaient été pris en charge en dialyse.
- 55 soit 38% n'avaient pas nécessité de prise en charge en dialyse. Leur pic de créatininémie moyen était de 336µmol/L, la créatininémie moyenne à 7.1 ans de suivi était de 159µmol/L. Seulement 2 ont présenté une dégradation progressive de la fonction rénale nécessitant respectivement une prise en charge en dialyse à 4 et 6 ans de suivi.
- 28 soit 19% ont nécessité la dialyse d'emblée sans récupération.
- 34 patients ont pu être sevrés de la dialyse en 2 à 18 mois (durée moyenne : 8 mois). La créatininémie à l'arrêt de la dialyse était de 239µmol/L en moyenne et à 194µmol/L à 6,1 ans de suivi. Il n'a pas été constaté de récupération chez les patients n'ayant pas été traités par IEC au décours de la crise rénale. [51]

Dans une étude rétrospective monocentrique portant sur 110 patients avec crise rénale sclérodermique, 108 étaient traités avec des IEC [72]. Les IEC étaient titrés afin de réduire la pression artérielle de 20mmHg par jour. La dialyse était nécessaire chez 72 patients soit 64%. Vingt-quatre d'entre eux soit 33% ont retrouvé une fonction rénale suffisante pour arrêter l'épuration extrarénale. La fonction rénale s'est améliorée chez les patients non dépendants de la dialyse, à trois ans de suivi. Quarante pour cent ont nécessité la dialyse chronique. La survie globale des patients ayant présenté une crise rénale dans cette étude était de 82% et de 59%, à 1 et 5 ans respectivement, avec une survie moins importante des patients ayant nécessité la dialyse au décours de leur suivi.

La biopsie rénale, bien que non spécifique, peut permettre de confirmer partiellement le diagnostic et d'évaluer la réversibilité de l'atteinte rénale.

a) La dialyse :

Lorsqu'elle est indiquée, l'hémodialyse comme la dialyse péritonéale sont efficaces. Cependant, la survie en dialyse des patients sclérodermiques est moins bonne que pour les autres patients insuffisants rénaux. Dans une étude portant sur 820 patients sclérodermiques dialysés, la survie à 2 ans est de 49% contre 64% chez les autres patients [92]. Les abords vasculaires sont généralement plus difficiles à créer chez ces patients ce qui peut être une source de morbi-mortalité plus importante.

Le traitement par captopril est probablement moins bien toléré pendant les séances de dialyse favorisant l'hypotension per dialytique. Une diminution des posologies sans arrêt, les jours de dialyse peut être nécessaire.

Dans l'étude de Silva de la population issue du registre ANZDATA [93], du fait d'une possibilité de récupération jusqu'à 18 mois après la crise rénale, la transplantation n'est pas envisagée pendant ou immédiatement après l'apparition de la pathologie.

b) La transplantation rénale :

Il y a actuellement peu de cas et d'études rapportant l'expérience des patients sclérodermiques transplantés. La transplantation n'est parfois pas envisagée du fait de la sévérité des autres atteintes de la maladie. [94]

Le registre UNOS (United Network for Organ Sharing) inclut 260 transplantations effectuées entre 1987 et 2004 pour le diagnostic de sclérodermie systémique [95]. La survie du greffon est réduite chez les patients sclérodermiques mais leur devenir semble meilleur qu'en dialyse [95] [1] [2] [96]. La survie de greffon

estimée par le registre UNOS est de 68 à 79% à un an, 60 à 70% à 3 ans et 57% à 5 ans. [1] [2]

Malgré des taux de survie de greffon inférieurs à ceux constatés pour les autres pathologies rénales, la survie en greffe des patients sclérodermiques reste supérieure à celle constatée en dialyse sur liste d'attente. Cette étude portant sur 258 patients atteints de sclérodermie systémique et inscrits sur liste d'attente entre 1985 et 2002 confirme cette donnée [1]. La survie des patients transplantés était de 90 et 80% respectivement à 1 et 3 ans contre 81 et 55% chez les patients sur liste d'attente de transplantation.

La récidive sur le greffon :

Comme décrit précédemment, il y a une association entre une dose élevée de glucocorticoïdes ou de ciclosporine et un risque de développer une crise rénale sclérodermique. [96]

Afin de réduire le risque de récidive de crise rénale sclérodermique chez les patients recevant un greffon rénal, il est recommandé d'éviter les anticalcineurines à fortes doses ainsi que les glucocorticoïdes. Les traitements immunosuppresseurs actuellement recommandés sont plutôt le mycophénolate mofétil, de faible doses de glucocorticoïdes et le sirolimus.

Le traitement par IEC doit être continué pour une durée, pour le moment, indéterminée.

Le taux de récidive chez les patients transplantés est difficile à déterminer, d'autant plus que les premières lésions constatées en histologie peuvent correspondre aux lésions retrouvées lors des rejets aigus ou chroniques (épaississement intimal des artères interlobulaires, nécroses fibrinoïdes).

Avant la distribution des IEC à grande échelle, la récidive de la crise rénale sclérodermique chez le patient transplanté était estimé à 20% [97]. D'autres rapports présentent des taux bien plus bas de l'ordre de 2 à 3 % [94] [1] [2]. Dans le registre UNOS portant sur 260 patients transplantés pour une crise rénale sclérodermique entre 1987 et 2004, la récidive de la maladie n'a été notée que dans 5 cas soit 1.9%

[2]. La plupart des récidives apparaissent sur les deux premières années de transplantation, beaucoup d'entre elles surviennent surtout dans les premiers mois [1].

La dégradation rapide de la fonction rénale vers le stade terminal secondaire à une crise rénale, sans récupération, semble être un facteur prédictif de récidive de la maladie sur le greffon [2]. L'épaississement progressif cutané, l'apparition d'une anémie et de complications cardiaques seraient les signes annonciateurs d'une crise rénale sclérodermique [2].

La récidive se fait en général de la même manière que la première atteinte. Elle est de ce fait " stéréotypée". Le traitement de la récidive s'effectue selon les mêmes modalités que pour la première crise rénale sur reins natifs. Ce traitement est orienté selon les données d'une biopsie rénale qui permet d'éliminer les diagnostics différentiels.

Le temps d'attente avant transplantation :

Une récupération d'une fonction rénale suffisante peut survenir après le développement d'une crise rénale sclérodermique permettant l'arrêt transitoire ou définitif de la prise en charge dialyse. Cette amélioration peut survenir jusqu'à 18 mois après la crise, ce qui implique que la transplantation et l'inscription sur liste de greffe ne puissent avoir lieu qu'après cette période. [42]

c) le pronostic :

La crise rénale sclérodermique est une complication de la sclérodermie systémique pouvant entraîner le décès du patient. Avant la démocratisation des IEC, pratiquement tous le patients présentant une atteinte rénale de la maladie décédaient dans la première année de prise en charge (35% de survie cumulée plus récemment sur 7 ans). [43]

La survie des patients traités par IEC est significativement meilleure. [72] [91] [80] [98]

Dans une revue de 110 patients présentant une crise rénale sclérodermique, la survie des patients traités par IEC étaient de 76% contre 15% chez les patients par d'autres antihypertenseurs. [80]

Les mêmes investigateurs ont retrouvé sur 145 patients traités par IEC, 19 % soit 28 décédés rapidement dans les 3 premiers mois de suivi [91]. Ces patients présentaient plus souvent des atteintes myocardiques (43% contre 5% chez les patients survivants).

En excluant les patients décédés rapidement après le début du suivi, la survie était corrélée au statut dialysé. Les 89 patients n'ayant pas nécessité de dialyse ou seulement temporairement avaient une survie comparable aux patients avec une sclérodermie systémique sans crise rénale. Les taux de survie étaient d'environ 80 à 90% à 5 ans et de 85% à 8 ans alors qu'elle n'était que de 40 et 25% chez les 28 patients en dialyse.

Une autre étude portant sur 91 patients présentant une crise rénale sclérodermique retrouve que 21% d'entre eux décèdent dans les 6 mois après le développement de celle-ci. Les taux de survie étaient de : 71, 66 et 60% à 1, 2 et 5 ans respectivement. [78] [93]

La sclérodermie systémique est donc une pathologie grave qui du fait de son caractère systémique grève le pronostic vital. Une prise en charge rapide des défaillances, notamment rénale, doit permettre d'améliorer ce pronostic.

La prise en charge de l'insuffisance rénale terminale chez le patient sclérodermique repose comme pour toute autre sur la dialyse et la transplantation rénale.

Nous disposons actuellement de peu d'études faisant le recensement des patients insuffisants rénaux terminaux et atteints de sclérodermie systémique. Notre étude permet donc de décrire cette population en France et d'analyser leurs caractéristiques.

L'objectif en est d'étudier la population des patients atteints de sclérodermie systémique en France et d'évaluer leur devenir en transplantation et en dialyse.

Matériels et méthodes

I MATERIELS

L'étude menée est observationnelle, rétrospective et multicentrique de 2001 à 2012, analysant les patients dialysés et transplantés atteints de sclérodermie systémique en France.

Un questionnaire a été envoyé à l'ensemble des CHU (Annexe 9). L'objectif de celui-ci était de recenser les caractéristiques démographiques de cette population. Les faits concernant la transplantation, les traitements immunosuppresseurs entrepris, les données concernant le suivi, les épisodes de rejets et les récidives de la néphropathie initiale étaient notés.

L'exhaustivité du nombre de patient transplanté a été vérifiée par une extraction globale et anonyme via CRISTAL (registre des patients greffés français) qui nous a permis de connaître précisément le nombre de greffés sclérodermiques sur cette période.

Dans un second temps, les données concernant l'ensemble des patients dialysés et atteints de sclérodermie systémique étaient recensées rétrospectivement via le registre REIN, registre national colligeant les données des patients incidents en dialyse. Elles ont été extraites anonymement pour la période de 2001 à 2012. La date d'arrivée en dialyse, les modalités de prise en charge, le décès, le sevrage de la dialyse étaient ainsi notés.

II OBJECTIFS

Objectif primaire : étude de la morbi-mortalité des patients transplantés atteints de sclérodermie systémique.

Objectif secondaire : étude comparative des patients incidents en dialyse et des patients transplantés atteints de sclérodermie systémique sur la même période.

III METHODES

Les recueils obtenus de ces deux registres permettent une analyse, tout d'abord individuelle de chaque population, puis comparative en terme de survie. Les valeurs qualitatives et quantitatives sont analysées par les méthodes statistiques habituelles : moyenne, écart type, médiane, valeurs extrêmes. La comparaison des valeurs nominales est effectuée par un test statistique du Chi 2. La comparaison statistique d'une valeur nominale et d'une valeur continue est réalisée par un test non paramétrique du Mann Whitney.

Les courbes de survie sont effectuées individuellement par la méthode de Kaplan Meyer et analysées comparativement par le test du Logrank.

RESULTATS

I Patients atteints de sclérodermie systémique ayant bénéficié d'une transplantation rénale :

A. Caractéristiques initiales

Les données de 22 patients atteints de sclérodermie systémique transplantés entre le 1er janvier 2001 le 31 décembre 2012 sont étudiées. L'exhaustivité est de 84.6% selon l'extraction nationale anonyme effectuée par CRISTAL, puisque 26 patients au total ont été greffés sur cette période.

Les caractéristiques démographiques et cliniques de cette population sont recensées dans le tableau n°1:

L'âge moyen du diagnostic de la sclérodermie systémique est de 46.1 ans ± 13.1 (17.8-62.5 ans).

Au moment de la greffe, il est noté une atteinte pulmonaire de la maladie dans 50% des cas (n=11/22), cardiaque dans 45.4% (n=10/22), rhumatologique dans 23.8% (n=5/21), digestive dans 66.7% (n=14/21) et dermatologique dans 86.4% (n=19/22). Une autre atteinte auto-immune ou un syndrome de chevauchement sont notés dans 38 % des cas (n=8/21).

Concernant les anticorps de la maladie, les facteurs anti-nucléaires sont retrouvés chez 12 patients sur 15 prélevés, les anticorps anti-centromères chez 4 sur les 7, les anticorps anti Scl70 chez 4 sur 16, et les anticorps anti-ARN polymérase III chez aucun des 8 patients pour lesquels le test a été effectué.

L'étiologie de l'insuffisance rénale chronique de ces patients est présentée dans le tableau n°2. Une ponction biopsie rénale est réalisée dans 79% des cas (n=16/19) : les résultats ne sont délivrés que pour 12 d'entre eux et retrouvent les lésions exposées dans le tableau n°3.

Tableau 1 : description de la population des transplantés sclérodermiques

Caractéristiques	
Age au moment de la transplantation	55.5 +/-11.5ans Min : 27.8ans/Max : 75.6ans
Sexe	Hommes : 31.8% (n=7) Femmes : 68.2% (n=15)
Sexe ratio H/F	0.47
Poids au moment de la transplantation	60.3 +/-13.3kg
Diabète	4.8% (n=1/21)
Hypertension artérielle	76.2% (n=16/21)
Hypercholestérolémie	14.3% (n=3/21)
Tabac	45.0% (n=4/21)
Infarctus du myocarde	0

Tableau n°2 : Néphropathie initiale des patients transplantés sclérodermiques

Atteinte rénale diagnostiquée au moment de la prise en charge	**n=16**
Crise rénale sclérodermique	12
Vascularite ANCA	2
Polykystose rénale autosomique dominante	2

Tableau n°3 : Atteintes histologiques rénales avant transplantation

Atteinte rénale histologique	n=12
Crise rénale sclérodermique	8
Glomérulopathie	2
Lésions de sclérodermie chronique	1
Lésions non spécifiques	1

Les 22 patients répertoriés ont bénéficié d'un programme d'épuration extra-rénale chronique avant la greffe : pour 20 d'entre eux en hémodialyse et pour 2 d'entre eux en dialyse péritonéale.

Un sevrage transitoire de la dialyse a été possible pour 4 des 20 patients pour lesquels les données sont disponibles. La durée de ce sevrage était 8 mois pour 2 des patients et de 18 mois et 5 ans pour les 2 autres. Il n'y a donc pas eu de greffe préemptive.

Le délai entre la prise en charge en dialyse et la transplantation est de 51.2+/-40.1 mois soit 4,3+/-3.3 ans. Le délai entre la prise en charge en dialyse et l'inscription sur liste de transplantation est en moyenne de 37.5+/-30.3mois, (4-105) avec une médiane de 24.5mois

Le délai entre l'inscription sur la liste de greffe et la transplantation est de 16.5+/-14 mois (1-47) avec une médiane à 13 mois. C'est une première transplantation dans 95% des cas (n=19/20) et une deuxième pour un cas.

Les données immunologiques du patient lors de la greffe sont résumées dans le tableau n°4.

Tableau n°4 : Groupes sanguins et anticorps anti HLA

Caractéristiques	
Groupe sanguin	
A	9 (42.8%)
B	2 (9.5%)
O	8 (38.1%)
AB	2 (9.5%)
Immunisation HLA	
Anticorps anti HLA classe I	7 (31,8%)
Anticorps anti HLA classe II	5 (22.7%)

.

L'ensemble des patients ont une sérologie EBV positive au moment de la transplantation. La sérologie CMV est positive dans 54.4% des cas (n=12/22). Il n'y a donc aucun mismatch EBV et 19 % de mismatch CMV (n=4/21).

La transplantation est effectuée à partir d'un donneur vivant chez 2 patients soit 9 %; les autres greffons proviennent de donneur décédés en mort encéphalique, décédés d'une cause vasculaire dans 47.3% (n=9/19).

L'âge moyen du donneur au moment du prélèvement est de 50+/-15 ans avec une médiane à 53 ans: 66.7% d'hommes (n=14/21) et à 33.3% de femmes (n=7/21).

L'ischémie froide moyenne est de 1230.72 +/-598.93min soit 20.51+/-9.98 heures, (20.8h-41h).

L'induction de l'immunodépression comporte les anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2 et des thymoglobulines dans 45.5 %des cas (n=22).

Les stéroïdes sont utilisés dans 90.9% des cas soit chez 20 patients. Un bolus de corticoïdes à l'induction est noté chez 19 patients soit 90,5% des cas (n= 19/21). La dose administrée lors de ce bolus est de 500mg de Solumédrol chez 9 des 10 patients pour lesquels les données sont disponibles.

Le traitement immunosuppresseur d'entretien, instauré après la transplantation et poursuivi en sortie d'hospitalisation, comporte les traitements recensés dans le tableau n°5.

Tableau n° 5 : Traitement immunosuppresseur en sortie d'hospitalisation

Stéroïdes	**20 soit 90.9%**
Tacrolimus	**18 soit 81.8%**
Ciclosporine	3 soit 13.6%
Inhibiteur de MTOR	1 soit 4.5%
Mycophénolate Mofétil	**21 soit 95.5%**
Azathioprine	1 soit 4.5%
Autres	1 soit 5% (n=1/20)

Une reprise de fonction du greffon a lieu chez tous les patients dans les suites de la transplantation. Il n'y a donc pas de non fonction primaire ni de perte précoce de greffon.

Trois patients ont une reprise de fonction du greffon retardée avec nécessité de recours à l'hémodialyse (2 séances pour l'un d'entre eux, une seule pour les deux autres).

La créatininémie moyenne est de 196.5+/-137.6µmol/L avec une médiane à 163.5µmol/L au cinquième jour et il y a eu 23.8% (n=5/21) de reprise lente de fonction (définie par une créatininémie > 250 µmol/L à J5).

On observe 2 rejets prouvés par biopsie soit 9%: un rejet cellulaire (traité par stéroïdes) et un rejet humoral.

B. Evolution après la greffe

La durée moyenne de suivi (délai de temps entre la transplantation et la dernière consultation) de l'ensemble des patients sclérodermiques ayant bénéficié d'une transplantation est de 40,6 mois +/-29.3 mois avec une médiane de 34.1 mois (10.6-96.6mois).

1 - Le nadir moyen de créatininémie constaté est de 98.2+/-38.9µmol/L (n=21), minimum : 35µmol/L, maximum : 200µmol/L.

Dans les 6 premiers mois de suivi après la transplantation, il n'est constaté ni perte précoce de greffon, ni décès (n=22).

Avec un recul moyen de 40.6 mois, il est constaté 3 épisodes de rejet aigus chez 3 patients soit 14.3% d'entre eux (n=21), répertoriés cellulaire dans un cas et humoral dans un autre. Nous n'avons pas les données concernant le 3ème rejet. Un traitement par stéroïdes est effectué dans 2 cas (par bolus dans un cas).

Au dernier suivi, la créatininémie est en moyenne de 132.3+/-58.2µmol/L (52-225) avec une médiane à 116µmol/L. La pression artérielle systolique moyenne est de 141+/-15.3mmHg (118-175), avec une médiane de 118mmHg. La pression artérielle diastolique est de 83.4+/-16.9mmHg (60-120) avec une médiane de 82.5mmHg.

Les pertes de greffon constatées dans l'étude correspondent aux décès: 4 patients sont décédés avec un greffon fonctionnel.

2 - Lors du dernier suivi, le traitement immunosuppresseur correspond aux données exposées dans le tableau n°6

Tableau n° 6 : Traitement immunosuppresseur au dernier suivi

Traitements immunosuppresseurs	**n=22**
Ciclosporine	9%
Tacrolimus	72.7%
Mycophénolate Mofétil	77.3%
Rapamune	9 %
Stéroïdes	59%

Un seul patient de la cohorte est traité par Bélatacept et un par Azathioprine au terme du suivi.

L'arrêt des stéroïdes est effectif pour 8 patients soit 42,1% (n=8/19) dans un délai de 4.7+/-3.8mois (0-12). Pour les 11 autres patients, ce traitement est maintenu jusqu'à la dernière consultation de suivi.

3 - L'introduction des IEC/ARA2 est réalisée chez 17 patients soit 89.5% (n=17/19), dans un délai moyen de 10.6+/-14.5 mois et médian de 4 mois (données disponibles pour 14 patients).

Au dernier suivi, la proportion de patients traités par IEC/ARA2 est de 40.9% (n=9/22).

Au terme du suivi, 50% (soit 11) des patients prennent une statine dans leur traitement habituel, et 22.7% (soit 5) un traitement antiagrégant plaquettaire.

4 - Nous avons recensé:

- 6 infections à CMV soit 27.3%

- une infection par le BK virus chez 1 patient soit 4.5%

- une infection "opportuniste" est recensée chez 7 patients soit 31.8% (herpès virus pour 2 patients, une hépatite E, une colite pseudomembraneuse, une infection à Parvovirus B19, une aspergillose/candidose, une endocardite).

5 - Cinq cancers découverts chez 4 des 21 patients pour lesquels les données sont disponibles. On dénombre un cancer du greffon, un cancer du poumon, un carcinome ORL, et deux cancers cutanés.

6- Les épisodes cardio-vasculaires dénombrés dans cette population sont au nombre de 7 (31.8%): un infarctus du myocarde, une embolie pulmonaire, un œdème aigu du poumon, 3 ischémies aigües de membre et un épisode d'accident vasculaire cérébral.

Le tableau n°7 montre l'évolution des atteintes d'organes liées à la sclérodermie notées avant la transplantation. Celle-ci est jugée par le néphrologue qui remplit le questionnaire, sans critères objectifs établis.

On constate dans la majorité des cas une stabilité de la maladie sclérodermique, quel que soit l'organe touché.

Tableau n°7 : Evolution de la sclérodermie en transplantation, par organe

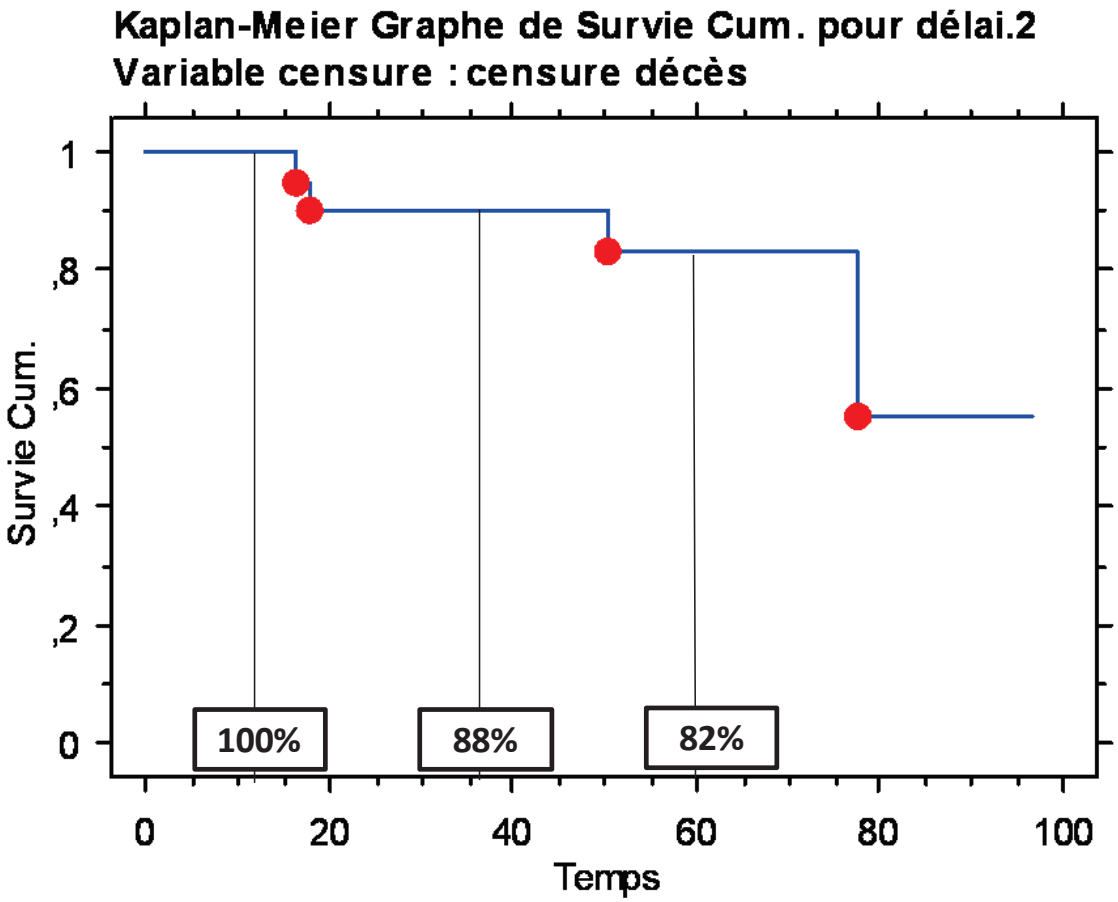
Atteinte d'organe	Non apparition	Stabilité	Amélioration	Aggravation
Pulmonaire	33.3% n=6	55.6% n=10	11.1% n=2	0
Cardiaque	36.8% n=7	47.4% n=9	0	15.8% n=3
Cutanée	16.7% n=3	72.2% n=13	5.6% n=1	5.6% n=1
Rhumatologique	61.1% n=11	38.9% n=7	0	0
Digestive	26.3% n=5	57.9% n=11	5.3% n=1	10.5% n=2

C. Survie des patients atteints de sclérodermie en transplantation

Quatre décès sont recensés chez les 21 patients pour lesquels les données sont disponibles (un perdu de vue), soit 19% de la cohorte. Le délai moyen du décès est 23.3+/-24.6mois (5-77) et les causes de décès sont : une hémorragie intracérébrale, une cachexie profonde, une infection et une complication de la sclérodermie autre que rénale.

La courbe de survie des patients sclérodermiques en transplantation est réprésentée dans la figure n °1.

Figure n°1 : Survie des patients transplantés atteints de sclérodermie systémique.



A un an, la survie en transplantation rénale des patients sclérodermiques est de 100%. A 3 ans et 5 ans, la survie est de 88% et 82 % respectivement.

II Comparaison de la population des patients transplantés rénaux à la population des patients dialysés atteints de sclérodermie systémique du registre REIN

A. Caractéristiques de la population des patients dialysés.

Grâce au registre national REIN, les données de 71 patients atteints de sclérodermie systémique transplantés, pris en charge en épuration extra rénale entre le 1er janvier 2001 le 31 décembre 2012 en France, ont pu être étudiées. Les caractéristiques démographiques et cliniques de cette population sont présentées dans le tableau n° 8.

Une crise rénale sclérodermique était à l'origine de l'insuffisance rénale chronique dans 77.5% des cas (n=55/71).

Les particularités de la prise en charge en dialyse de ces patients sont résumées dans le tableau n° 9.

Tableau n° 9 : Modalités de prise en charge en dialyse

Modalités de prise en charge en dialyse	n=71
Début sur cathéter	81.7% (n=58)
Début en urgence	57.8% (n=41)
Créatininémie moyenne au moment de la prise en charge	569 +/- 242 µmol/L

Tableau n° 8 : Description de la population sclérodermique dialysée

Caractéristiques	
Age	61.9 +/- 14.4 ans Min : 25.8ans/Max :83.6ans
Sexe	Hommes : 28.2% (n=20) Femmes : 71.8% (n=51)
Sexe Ratio	0.39
Poids	56.9 +/-10.0 kg min : 34.5/max : 84.0
Diabète	10.4% (n=7/67)
Infarctus du myocarde	4.5% (n=3/67)
AVC	12,1% (n=8/66)
Néoplasie	4.4% (n=3/68)
Autonomie	Incapacité totale : 1.9% (n=1/54) Nécessité d'une tierce personne :22.2% (n=12/54) Marche autonome : 75.9% (n=41/54)

Sept patients (9.8%) ont été sevrés de la dialyse, avec un délai moyen de 27,6 mois +/- 20 (1.7-52 mois).

B. Comparaison des 2 populations.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux populations pour les données disponibles, exposées dans le tableau n° 10

Tableau n° 10 : Comparaison des caractéristiques des deux populations transplantée et dialysée

Caractéristiques	Transplantation	Dialyse	P
Age	55.5 +/-11.5ans min : 27.8/max : 75.6	61.9 +/- 14.4 ans min : 25.8/max : 83.6	P=0.055
Sexe	Hommes : 31.8% Femmes : 68.2%	Hommes : 28.2% Femmes : 71.8%	NS
Sexe ratio	0.47	0.39	
Poids	60.3 +/-13.3kg min : 37.4 / max : 85.4	56.9 +/-10.0 kg min : 34.5 / max : 84.0	NS
Diabète	4.8% soit 1 patient	10.4% soit 7patients	NS
Infarctus du myocarde	0%	4.5% soit 3 patients	NS

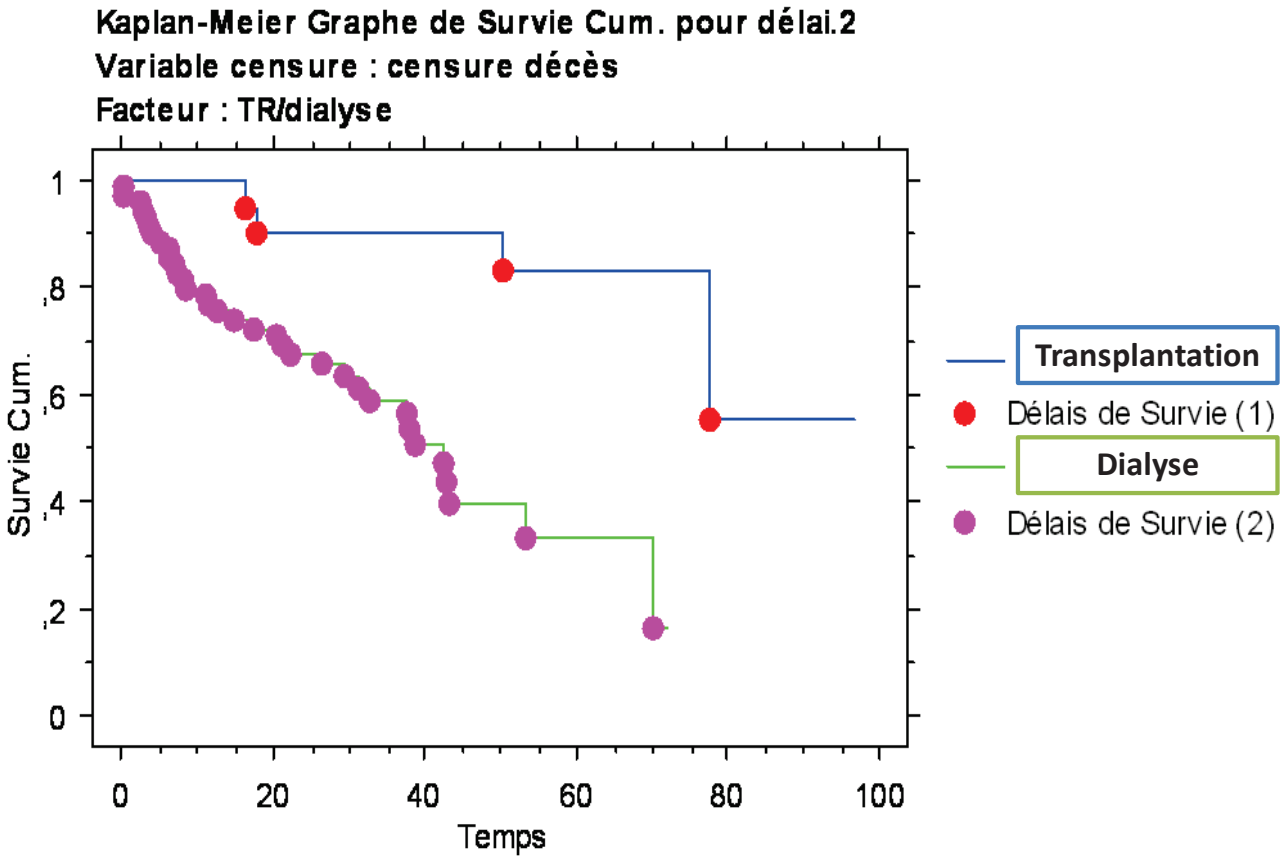
:

Il existe une différence significative de survie entre les deux groupes (LogRank=0.0006), en faveur des patients transplantés (tableau n°11 et figure n°2)

Tableau n°11 : comparaison des survies dans les deux groupes

Délai de suivi	TRANSPLANTATION	DIALYSE
Survie à 1 an	100%	76%
Survie à 3 ans	88%	51%
Survie à 5 ans	82%	32%
Délai moyen entre le début de prise en charge et le décès	23.3+/-24.6mois (5-77mois)	20.2 +/-17.5 mois (0.4 – 70 mois)

Figure n° 2: Comparaison des survie dans les deux groupes par Logrank



DISCUSSION

I Mortalité en transplantation rénale chez les patients atteints de sclérodermie systémique :

A. La transplantation, la meilleure alternative ?

Dans notre étude, la survie en transplantation est de 100% à 1 an, 88% à 3 ans et de 82% à 5 ans. Ces taux sont élevés en comparaison de ceux retrouvés dans la littérature.

Gibney [1] retrouve une survie de 90.1% à 1 an et de 79.5% à 3 ans de transplantation rénale chez 258 patients sclérodermiques transplantés sur la période allant de 1985 à 2002 aux États-Unis. Cette étude compare la survie de ces patients en transplantation rénale à celle des patients souffrant de la même pathologie inscrits sur liste d'attente de transplantation. L'auteur y met en évidence une amélioration du pronostic chez les patients transplantés $p<0.005$. Les taux de survie constatés chez les patients en attente d'une greffe sont bien inférieurs : 81.1% à 1 an et de 54.6% à 3 ans.

Chang [96] retrouve une survie inférieure en comparaison à l'étude de Gibney [1] pour la même population sur la période allant de 1987 à 2007. Sur les 86 patients analysés il retrouve une mortalité globale au terme du suivi de 24% soit pour 21 patients.

Pham [2], dans sa revue de tous les cases reports existant sur le sujet d'après PubMed et les données issues du registre UNOS, retrouve 260 patients sclérodermiques transplantés sur la période allant de 1987 à 2004. Leur survie à 1 an est de 89.8%, à 3ans de 81.1% et de 72.7% à 5 ans, à 10 ans de 53.6%.

Ainsi, la comparaison amène à constater une survie en transplantation des patients sclérodermiques encourageante. Dans notre relevé, la survie est bien évidemment supérieure à celle constatée à 1 et 3 ans dans l'étude de Gibney [1], à 1, 3 et 5 ans dans l'étude de Pham du fait de la différence de période analysée.

Dans notre analyse portant sur le registre REIN des patients atteints de sclérodermie systémique et dialysés, pour une durée moyenne de suivi de 20.2mois, la survie à 1 an est de 76%, de 51% à 3 ans et de 32% à 5 ans. Le pronostic est donc médiocre en dialyse pour ces patients et comparable à celle retrouvée dans l'étude de Gibney [1] lors de son analyse de la population inscrite sur liste de transplantation rénale : 81.1% à 1 an, 54.6% à 3 ans. Ce délai de survie est de plus bien inférieur à celui rencontré en dialyse pour les patients atteints d'autres néphropathies. En effet, dans le registre REIN, la survie en dialyse de ces derniers est de 83% à 1 an, 64% à 3 ans et de 51% à 5 ans.

Cette survie en dialyse peut être le reflet de l'urgence de la prise en charge dans le cadre de la crise rénale sclérodermique. Les débuts se font majoritairement dans notre relevé sur cathéter. La création d'un abord vasculaire autologue de meilleur pronostic pour le patient est difficile chez le patient sclérodermique du fait de l'épaississement cutané et de l'urgence.

Tableau n°12 : Survies constatées dans les différentes populations, comparaison

Etude	Période	Population	Survie 1 an	Survie 3 ans	Survie 5 ans
Thèse	2001-2012	22	100%	88%	82%
REIN SScl	2001-2012	71	76%	51%	32%
REIN total	2002-2011	63311	83%	64%	51%
Gibney transpl	1985-2002	142	90%	80%	
Gibney inscrits	1980-2000	64	81%	55%	
Pham	1987-2004	260	90%	81%	73%

Après une comparaison des deux populations (REIN et notre recueil) qui ne retrouve pas de différence significative pour les caractéristiques disponibles, nous retrouvons une amélioration significative du pronostic vital des patients atteints de sclérodermie systémique insuffisants rénaux transplantés

. L'ensemble des données sont confrontées dans le tableau ci-dessus. L'exposition à la dialyse de ces patients est donc une perte de chance en termes de mortalité.

B. Les délais :

a) Délai entrée en dialyse et inscription sur liste :

Les patients atteints de sclérodermie systémique et ayant développé une crise rénale sont difficilement inscrits sur liste de d'attente avec un délai médian entre la prise en charge en dialyse et l'inscription de 24.5 mois dans notre étude. Ce délai est allongé lorsqu'on le compare au délai constaté dans REIN pour l'ensemble des patients dialysés toutes néphropathies confondues : 7.5 mois.

Ce retard est issu de la crainte de récidive d'une nouvelle crise sclérodermique en greffe et d'un potentiel sevrage de la dialyse devant survenir lorsqu'il a lieu dans les 2 premières années de prise en charge

Dans notre recueil nous ne retrouvons aucune récidive de crise rénale sclérodermique. Trois patients sur une population de 142 (2.1%), exposée par Gibney [1], perdent leur greffon d'une récidive de crise rénale. Pham en retrouve 5 sur une population de 260 (1.9%) [2].

Le sevrage de la dialyse est possible chez 4 des 22 patients de notre cohorte, il dure 18 mois pour l'un d'entre eux et 5 ans et 8 mois pour un deuxième, (données disponibles).

Dans la littérature, le sevrage des patients sclérodermiques est retrouvé [78] pour 11 des 49 patients pris en charge en dialyse dans une étude rétrospective de 2008 portant sur 91 patients. Ces 11 patients ont une fonction rénale altérée avec un DFG moyen de 37ml/min/1.73m².

Silva [93], en 2011, rapporte 127 cas de patients atteints de crise rénale sclérodermique, du registre ANZDATA. Dans cette étude, 87 d'entre eux ont recours

à la dialyse et 13 peuvent en être sevrés, soit 10%. Ce sevrage est surtout observé dans les 12 à 18 premiers mois de prise en charge en dialyse.

b) Délai de temps entre inscription et transplantation :

Dans notre étude, le délai de temps entre l'inscription sur liste d'attente et la transplantation est de 16 mois en moyenne avec une médiane de 13 mois. Ce délai cours suggère que les patients sclérodermiques ne sont pas plus exposés aux contre-indications temporaires à la greffe. En France, le délai médian d'attente sur la période 1999 à 2002 est de 16 mois, de 2003 à 2006 de 18.3 mois, de 2007 à 2010 de 20.8 mois selon l'agence de la biomédecine.

c) Délais et survie :

Les taux de survie en dialyse sont bien inférieurs à ceux observés en transplantation comme nous l'avons vu plus haut. Aussi, devant la récupération non systématique d'une fonction rénale satisfaisante pour être sevré et un risque retrouvé faible de développer de nouveau une crise rénale sclérodermique, laisser les patients en dialyse sans les inscrire précocement sur liste d'attente est probablement une véritable perte de chance en termes de mortalité (en l'absence de contre-indications extra rénales à greffer).

Le registre REIN sous-estime les proportions de patients pouvant être sevrés de la dialyse. En effet, l'entrée en dialyse n'est décomptée qu'après quelques mois après le début de la prise en charge. Les récupérations rapides d'une fonction rénale suffisante pour être sevré de la dialyse ne sont probablement pas complètement dénombrées dans notre étude.

La ponction biopsie rénale a un intérêt certain dans la prise en charge des patients atteints de crise rénale sclérodermique. Elle permet d'évaluer l'atteinte rénale et donc d'évaluer le potentiel de récupération. Cette biopsie peut limiter

l'attente avant inscription sur liste de transplantation. Elle améliore de ce fait le pronostic vital d'un patient sclérodermique.

II Le devenir du greffon :

A. La survie rénale :

Dans notre étude la survie des greffons correspond à la survie des patients. Nous ne constatons aucune perte de greffon en dehors de cet évènement.

Dans le registre UNOS de 1985 à 2005, Gibney [1] retrouve une survie de greffons de 68% à 1 an, 60.3% à 3 ans. Les étiologies de perte du greffon sont le décès avec greffon fonctionnel chez 30 patients, le rejet chronique chez 12, le rejet aigu chez 7, la récurrence de la crise rénale sclérodermique chez 3 et une thrombose de l'artère ou de la veine du greffon pour 3 d'entre eux. Ces pertes sont importantes en début de transplantation avec 33% d'entre elles pendant les 90 premiers jours de transplantations, et 53% dans la première année.

Aux vues de ces données, la survie des greffons dans notre étude est donc particulièrement bonne du fait d'une durée de suivi de 40.6 mois. Ce temps d'exposition est suffisamment long pour permettre la survenue d'une perte de greffon.

Dans la revue de littérature de Pham [2] et l'analyse du même registre sur la période 1987-2004, les survies de greffons sont de 78.7% à 1 an, 68.6% à 3 ans et de 56.7% à 5 ans. Les causes de perte de greffon sont une infection dans 2.7% des cas, une thrombose dans 4%, une dysfonction primaire de greffon dans 8%, un rejet aigu dans 16% et une néphropathie d'allogreffe dans 30%. Dans 32% des cas, la cause de la perte n'est pas déterminée. Cinq pertes, soit 6.7%, correspondent à une récidive de crise rénale sclérodermique. Nous n'y retrouvons étonnamment pas de perte de greffon par décès du patient.

Chang [96] sur la période 1987-2007 retrouve 44% de perte de greffon sur le registre UNOS. La cause des pertes de greffons n'est pas spécifiée pour 38 des 86 patients suivis. Les étiologies sont : 5 rejets aigus, 4 rejets chroniques, 3 récidives de crise rénale sclérodermique, 1 infection et 1 thrombose. La survie de greffons est de 62%, 57% et 47% à 1, 3 et 5 ans respectivement. Dans cette analyse, la comparaison aux greffons de patients diabétiques dont les survies de greffon sont de 87% à 1 an, 74% à 5 ans, met en évidence une survie de greffon moins bonne chez les patients atteints de sclérodermie systémique.

L'analyse de la population générale de patients transplantés, via l'Agence de la Biomédecine, retrouve une survie de greffon pour la période 2006-2010 de 92.1% à 1 an et de 77.6% à 5 ans ; pour la période 1986-1990 de 83.6% à 1 an et 68.2% à 5 ans. la survie globale des greffons pour la période de 1993 à 2010 est de 91.2%, 79.7%, 63.5% à 1, 5 et 10 ans respectivement.

Bleyer [95] retrouve une perte de greffon importante pour différents types de néphropathies initiales dont la sclérodermie systémique, l'amylose ou encore la néphrite radique. L'analyse couvre 23838 greffés de donneurs vivants et 67183 patients de donneurs en mort encéphalique sur la période allant de 1987 à 1996.

Tableau n°13 : Survie du greffon, comparaison des populations

Etude	Période	Population	Survie G 1 an	Survie G 3 ans	Survie G 5ans
Thèse	2001-2012	22	100%	88%	82%
Gibney	1985-2002	142	68%	60.3%	
Chang	1987-2007	86	62%	57%	47%
Pham	1987-2004	260	78.7%	68.6%	56.7%
Agence de la	1986-1990	8673	83.6%		68.2%
Biomédecine	2006-2010	14298	92.1%		77.6%
	1993-2010	39734	91.2%		79.7%

Ces données indiquent que la survie de greffons des patients atteints de sclérodermie systémique est moins bonne que dans la population transplantée

générale. Les patients sclérodermiques voient un bénéfice de la transplantation rénale en termes de mortalité mais le greffon a une durée de vie plus courte que chez d'autres patients atteints d'autres néphropathies initialement.

Dans notre relevé, nous retrouvons un pronostic rénal exceptionnellement bon contrastant avec les données actuelles. Cette différence peut être la conséquence de notre taille d'échantillon, ou de la période de suivi qui est plus récente. Le tableau ci-dessus reprend les données de la littérature.

B. Récidive de crise rénale sclérodermique :

a) Incidence :

Pham [2] dans son analyse met en avant les taux de récidive retrouvés dans la littérature de l'ordre de 20 à 50% dans des séries de cas, contrastant avec le taux constaté dans son analyse du registre UNOS sur la période de 1987 à 2004 de 1.9% soit 5 cas sur les 260 patients suivis. Ce dernier taux avance l'hypothèse d'une possibilité de transplantation rénale chez les patients atteints de sclérodermie systémique et ayant développé une crise rénale sclérodermique avant transplantation.

Cette différence aussi importante est probablement liée au fait que les cas et séries de cas ont pour objectif d'exposer des problèmes. Il faut noter également que le registre UNOS peut méconnaître des étiologies de pertes de greffon comme nous avons pu le voir : dans 32% des cas dans l'étude de Pham [2] l'étiologie des pertes de greffon n'est pas répertoriée, et peut ainsi passer sous silence des récidives de crises rénales sclérodermiques.

L'analyse de 5 cas, retrouvés via PubMed dans cette même étude, montre que pour les 5 l'insuffisance rénale terminale sur les reins natifs s'effectue dans l'année qui suit le début des manifestations rénales. Aucun des 6 autres cas analysés sans crise rénale sclérodermique n'a cette caractéristique. Une péricardite

survient dans un cas avant la récidive, une extension des atteintes cutanées et une anémie dans 2 cas.

Trois patients dans la cohorte de 142 patients exposée par Gibney [1] développent une récidive dont une mènera au décès d'un patient. Chang [96] en recense 3 sur les 86 patients répertoriés.

Dans notre étude, nous ne retrouvons aucune récidive de crise rénale sclérodermique. Cette absence peut être expliquée par ces taux plutôt faibles dans la littérature, et par la taille de notre échantillon.

b) Traitement et prévention ?

L'utilisation des IEC est prépondérante dans notre étude. Ils sont réintroduits rapidement après transplantation (médiane : 4 mois) chez 17 sur 19 des patients pour lesquels les données sont disponibles. Devant cette réintroduction majoritaire et précoce et l'absence de récidive dans notre cohorte, la question se pose d'une prévention des crises rénales par ce traitement.

Actuellement, il n'est pas reconnu que les IEC protègent de la crise rénale sclérodermique. En effet, Teixeira [71] analyse rétrospectivement une cohorte de 50 patients ayant développé une crise rénale. Dix de ces 50 patients avaient des IEC avant le développement de cette crise n'affirmant pas le caractère protecteur des IEC. Cependant, cette étude est observationnelle et ne permet pas conclure catégoriquement à une absence de bénéfice.

Bien évidemment, les IEC en traitement curatif ont a contrario totalement révolutionné le pronostic des patients atteints de crise rénale sclérodermique. Steen par exemple [89], retrouve une survie de 15% sans IEC contre 76 % à 1 an avec ce traitement. Il retrouve également un sevrage de la dialyse pour 11 sur 20 patients traités contre aucun des 15 patients non traités.

Ainsi, l'utilisation si importante des IEC dans notre population n'est pour le moment pas un facteur protecteur dans la littérature, mais nécessite d'autres études complémentaires afin d'évaluer ce caractère bénéfique.

c) Les facteurs de risque en transplantation :

La corticothérapie :

Les stéroïdes sont largement utilisés à l'induction comme dans le traitement initial lors de la transplantation des patients de notre recueil. Les bolus administrés à l'induction sont de 500mg pour 19 de ces patients. La corticothérapie est un facteur reconnu favorisant le développement d'une crise rénale sclérodermique. Le traitement d'entretien contient des corticoïdes dans 90.9% des cas. Au-delà de 15mg/jour, le risque est majoré (HAS 2008).

Dans notre étude, nous retrouvons une proportion très importante de patients traités par corticoïdes malgré leur antécédent rénal. Le taux de récidive semble faible, inexistant dans notre relevé et de moins de 5% dans les différentes études observationnelles [1] [2] [96]. Une utilisation des corticoïdes semble être envisageable sereinement aux vues de ces résultats dans le cadre de la transplantation rénale, à l'induction comme en entretien de l'immunosuppression.

La ciclosporine / les anticalcineurines :

La ciclosporine est utilisée chez 3 patients du recueil au sortir de la transplantation. Elle est actuellement considérée comme un facteur de risque de développer la pathologie [99]. Elle est à l'origine d'altération de la microcirculation, a une action pathologique sur l'agrégation plaquettaire et la coagulation.

Chang et al [96] ne retrouve pas de bénéfice à l'utilisation de la ciclosporine en terme de survie de greffon en comparaison avec les receveurs diabétiques ou lupiques. Dans cette même étude, la ciclosporine n'est pas retrouvée facteur de risque de développer une nouvelle crise rénale sclérodermique. Elle est utilisée dans 70% des

cas chez les patients avec une greffon rénal fonctionnel et dans 76% chez les patients avec greffons non fonctionnels.

De la même classe thérapeutique, le tacrolimus est utilisé dans 81.8% des cas dans les 6 premiers mois, dans 72.7% des cas au dernier suivi dans notre recueil. Globalement, 91.5% des patients prennent des anticalcineurines dans les suites immédiates de la transplantation et 81.8% au dernier suivi.

Ces taux élevés d'utilisation d'anticalcineurines n'ont pas entraîné au terme de notre étude de récidive de crise rénale sclérodermique. Leur utilisation doit être validée par des études prospectives mais ils paraissent utilisables dans ce contexte.

III Morbidité en transplantation rénale :

A. Evolution de la sclérodermie systémique :

a) Transplantation et atteintes d'organe :

Dans son étude Gibney [1] évalue l'impact de la transplantation et de l'exposition aux traitements immunomodulateurs sur l'évolution de la sclérodermie systémique. Il analyse le score de Rodnan avant et après transplantation rénale. Ce questionnaire est examinateur dépendant mais permet d'évaluer la réponse aux thérapeutiques, de prédire l'évolution des atteintes et dans une certaine mesure le pronostic du patient. Sur 6 patients pour lesquels les données sont recueillies, tous avaient une diminution d'en moyenne 61% ($p=0.024$) de ce score et donc une amélioration de la pathologie.

Cette amélioration cutanée est liée au pronostic du patient. En dehors de toute transplantation rénale, dans une cohorte de 278 patients, Steen en 2001 retrouve qu'une amélioration de l'état cutané est associé à une amélioration de la survie à 5 et 10 ans à des taux de 90 et 80% contre 77 et 60% chez les patients sans amélioration de l'état cutané ($p<0.0001$). [100]

Dans notre étude, nous retrouvons majoritairement des stabilisations ou l'absence d'apparition d'atteintes. Les seules aggravations retrouvées concernent : l'atteinte cardiaque pour 3 patients, l'atteinte cutanée pour 1 patient, l'atteinte digestive pour 2 patients. Aux vues de la littérature, un effet bénéfique des traitements immunomodulateurs est évoqué. Ces traitements agissant sur la prolifération cellulaire et sur la synthèse d'anticorps, une action sur le fibroblaste et sur le trigger autoimmun de la maladie a une possible action bénéfique sur l'évolutivité de la maladie.

Ainsi, la transplantation rénale chez les patients atteints de sclérodermie systémique a un effet probablement bénéfique sur l'évolution de la maladie.

b) Traitements immunomodulateurs et sclérodermie systémique :

Inhibiteur de la mTOR :

La protéine mTOR est une protéine de la régulation de la prolifération cellulaire lymphocytaire et de la production de collagène par le fibroblaste. Son action bénéfique sur les atteintes cutanées de la maladie est déjà documentée. [101]

Le Sirolimus est comparé au méthotrexate dans une étude randomisée en simple aveugle portant sur 18 patients atteints de sclérodermie systémique depuis moins de 5 ans. Il est constaté une amélioration du score de Rodnan dans les deux groupes de manière comparable . [102]

Les inhibiteurs des mTOR sont des traitements semblant avoir un intérêt dans la sclérodermie et dans la transplantation rénale des patients sclérodermiques [103], son action bénéfique est évoquée

depuis 2006. Dans notre étude, seulement 1 patient après la transplantation a des inhibiteurs de la mTOR dans son traitement immunosuppresseurs, et 2 lors de la consultation de dernier suivi soit 9.1%.

L'évolution de l'atteinte cutanée est améliorée par ce traitement qui peut être administré en transplantation rénale. Son utilisation n'est pour le moment pas encore démocratisée en transplantation rénale. Une action bénéfique sur les atteintes autres que rénales de la maladie peut en faire un traitement de choix dans le cadre de la transplantation rénale des patients sclérodermiques.

Mycophénolate mofétil :

Dans notre relevé, le MMF est très largement utilisé : 21 soit 95.5% des patients le prennent dès leur sortie d'hôpital après la transplantation et 77.3% soit 17 patients lors de leur consultation de dernier suivi.

Ce traitement est prépondérant en transplantation rénale. Il agit en inhibant la prolifération des cellules de l'inflammation par inhibition de la synthèse des purines. Cette inhibition est plus importante pour les lymphocytes B et T. Cette limitation de prolifération a donc un impact sur la production d'anticorps.

Le MMF a une action bénéfique sur les atteintes pulmonaires avec une augmentation de la capacité vitale, une amélioration de la diffusion gazeuse par amélioration de la fibrose pulmonaire. [104]

Une étude prospective [105] observationnelle menée sur 25 patients atteints de sclérodermie systémique met en avant une diminution du score de Rodnan modifié de 24.56+/-8.62 à 14.52+/-10.2 p=0.0004. L'atteinte cutanée est également appréciée par un autre score : le BSA (Body Surface Area) dans cette étude, il diminue de 36+/-16% à 14+/-13.3% p=0.00001. Il n'est par ailleurs pas constaté d'amélioration des atteintes pulmonaires. Le temps d'exposition de ces patients au MMF est de 18.2+/-8.73 mois avec une dose médiane de 2000mg/j.

Ainsi, le MMF a une action bénéfique sur la sclérose cutanée. Ce traitement immunosuppresseur a un intérêt majeur dans la prise en charge des patients atteints de sclérodermie systémique transplanté.

B. Les rejets :

Dans notre population de patients transplantés, nous constatons 2 épisodes de rejet dans les 6 premiers mois de greffe. Un épisode de rejet aigu humoral et un épisode de rejet cellulaire. Un seul traitement par stéroïdes a été mis en place dans le but de traiter un de ces rejets.

Aucune perte précoce de greffon n'est retrouvée malgré ces deux premiers épisodes. La corticothérapie (facteur de risque de développement d'une crise rénale sclérodermique) a forte dose n'a, dans ce cas précis, pas été délétère en termes de survie de greffon.

Après 6 mois de transplantation, 3 nouveaux épisodes de rejet sont retrouvés. Ils touchent 3 patients de la cohorte. Un traitement par stéroïdes est mis en place de nouveau dans 2 cas sans perte de greffon au décours.

Dans son étude, Gibney [1] recense 7 rejets aigus et 12 rejets dits chroniques, Chang [46] en recense 5 aigus et 4 chroniques, Pham [2] 12 aigus et 23 chroniques. Les rejets de notre étude, sont étiquetés aigus pour au total 5 patients ce qui est plus important que dans les études sus citées, car les taux sont relativement identiques pour des tailles d'échantillon bien supérieures dans la littérature. L'explication de ces rejets peut provenir de doses de traitement immunosuppresseurs plus bas que dans la population générale des patients transplantés du fait des risques que représentent les anticalcineurines et les stéroïdes dans la récidive d'une crise rénale sclérodermique.

Dans le registre SRTR (Scientific registry of transplant recipient) recensant l'ensemble des patients transplantés, entre 2005 et 2009, un premier rejet aigu dans les 5 ans suivant la transplantation, est rencontré chez 17% des patients dont le greffon provient d'un donneur vivant et chez 20% des patients dont le greffon

provient d'un donneur décédé. L'incidence ou la prévalence du rejet chronique ne sont pas déterminées du fait de l'absence de définition consensuelle de ce type de rejet. Nous ne constatons pas de rejet dits chroniques dans notre relevé.

Ainsi, dans la littérature le taux de rejet aigu est de l'ordre de 17 à 20% dans la population générale des transplantés sur les 5 premières années de transplantation. Dans les études de Gibney [1], Chang [96] et Pham [2], sous réserve des données effectivement disponibles, les proportions de rejets aigus rencontrées ne sont pas supérieures. Les patients atteints de sclérodermie systémique transplantés ne seraient pas plus exposés au rejet.

C. Les néoplasies :

Dans notre relevé, nous notons l'apparition de 5 néoplasies : 2 cutanées, 1 du greffon, 1 pulmonaire et 1 ORL.

a) Cancer et transplantation :

Le risque de néoplasie dans la population transplantée du fait de l'exposition aux traitements immunosuppresseurs est multiplié par 2 à 3 en comparaison à la population générale. L'exposition à des épisodes de rejet et donc un renforcement des thérapeutiques immunosuppressives augmente ce risque.

Dans cette étude de 2011 [106], basée sur la population transplantée du registre SRTR entre 1987 et 2008, 175732 patients sont analysés soit 39.7% de la population totale. L'incidence de cancer est 1375/100000patients/an. La population des patients transplantés rénaux au sein de cette cohorte de patients transplantés est de 58.4%. Un nombre total de 10656 cancers est retrouvé ce qui représente un taux de 6.1% lorsque l'on rapporte à la population de l'étude.

b) Cancer et sclérodermie systémique :

La population des patients sclérodermiques est particulièrement sujette au développement de néoplasie avant même la transplantation. En effet, leur risque de développer un cancer du poumon est 5 fois plus élevé que celui de la population générale. D'autres cancers se développent plus fréquemment dans cette population comme les cancers cutanés se développant préférentiellement dans les zones d'activité de la maladie, ou bien les cancers de l'œsophage et hématologiques. [65] [66] [67] [68]

Les patients transplantés atteints de sclérodermie systémique ont donc un facteur de risque supplémentaire de développer une néoplasie, du fait de leur pathologie. Les cancers, dans notre relevé, sont en proportion plus importante que dans la population générale des patients transplantés selon le registre SRTR. Cette différence peut être expliquée en partie par la taille de notre échantillon.

Ainsi, les patients atteints de sclérodermie systémique doivent faire l'objet d'un dépistage plus important des néoplasies avant et après transplantation et notamment sur les plans cutanés et pulmonaires.

D. Les complications infectieuses :

a) CMV :

Les infections rencontrées dans notre étude sont pour la première : l'infection à CMV chez 6 patients. L'infection par le CMV et une des infections les plus sévères touchant les patients transplantés. Elle touche de 20 à 60% d'entre eux. [107]

Le CMV peut être transmis par le donneur et expose d'autant plus à une infection lorsqu'il est constaté un mismatch au moment de la transplantation (un

donneur positif et un receveur négatif). Dans notre recueil, les mismatches sont au nombre de 4 soit 19%.

La proportion d'infection à CMV (27.3%) rencontrée dans l'étude correspond aux données de la littérature, ne témoignant pas d'une plus forte proportion à développer cette infection dans le contexte de sclérodermie. Aucune donnée scientifique pour le moment ne vient confirmer cette donnée.

b) Le BK virus :

Une infection est relevée dans notre travail. Le degré d'immunosuppression est le plus grand facteur modulant le développement d'une infection à BK virus.

Hirsch [108] dans sa revue, retrouve que 30 à 50% des patients transplantés rénaux développent une virurie importante progressant vers la virémie et les manifestations symptomatiques de la maladie. Les complications habituelles retrouvées sont : la cystite hémorragique, la néphrite interstitielle virale, les sténoses urétérales. L'infection lorsqu'elle n'est pas prise en charge peut mener à la perte de greffon.

Ici, une seule infection à BK virus ne nous permet pas de conclure quant au risque qu'il peut représenter dans cette population en transplantation.

c) Les infections opportunistes :

- Nous retrouvons une colite à clostridium difficile dans 1 cas. Cette infection peut toucher entre 3.5% et 16% des patients transplantés rénaux. [109]

- Une infection fongique est retrouvée dans notre relevé. D'après l'étude TRANSNET, sur les 16808 patients screenés, 1208 infections fongiques sont notées. 53% sont des candidoses, 19% des aspergilloses, 8% des cryptococcoses. Très peu de pneumocystoses

sont notées dans cette étude [110]. Nous n'en retrouvons pas dans la nôtre.

- Nous notons également une infection par Parvovirus B19. Cette infection peut toucher entre 2 et 30% des patients transplantés. Elle peut être transmise par le donneur ou par transfusion de produits sanguins labiles. Une dysfonction du greffon peut être constatée dans 10% des cas infectés. L'infection à Parvovirus B19 peut se chroniciser dans 30% des cas chez le patient immunodéprimé transplanté [111]. Ici, cette infection n'a pas entrainé de dysfonction de greffon.

- Un cas d'hépatite E est noté. L'immunosuppression peut mener à l'hépatite chronique. La séroprévalence IgG dans la population générale transplantée est de 6 à 16%. [112]

La littérature manque de données en ce qui concerne le développement d'infections opportunistes au décours de l'immunosuppression chez le patient sclérodermique.

En comparaison avec les données existant chez les patients transplantés non sclérodermiques, il n'est pas constaté d'infection associée à l'état sclérodermique sous réserve de la taille de l'échantillon.

E. Les complications vasculaires :

L'évènement vasculaire est la principale cause de décès des patients transplantés rénaux. Le risque d'évènement cardiovasculaire est moins élevé pour les patients transplantés que pour les patients inscrits sur liste d'attente mais il est plus important que celui de la population générale.

En 2008, l'USRDS rapporte qu'un évènement cardiovasculaire fatal est la cause la plus commune de décès avec perte de greffon fonctionnel.

Cosio en 2008 [113], sur une cohorte de 933 patients, rapporte que le risque de décès de cause vasculaire est surtout très important lorsque le patient transplanté est diabétique. Ceux-ci développent en effet plus d'évènements cardiovasculaires avant la transplantation : 47.7% contre 15.7% dans la population générale transplantée non diabétique. Après la transplantation, les diabétiques en présentent pour 25% contre 7.4% chez les patients non diabétiques. Les décès de causes vasculaires sont retrouvés chez 22% des diabétiques contre 1.1% chez les autres. [113]

Les causes de décès des patients transplantés lorsque ceux-ci ne sont pas diabétiques rejoignent les autres causes de décès : infections et néoplasies.

Dans notre étude, les décès sont au nombre de 4 et ne sont pas cardiovasculaires : nous recensons un décès secondaire à une cachexie profonde, un décès compliquant la sclérodermie systémique, un décès secondaire à une hémorragie intracérébrale et une infection. La proportion de patients diabétiques est en effet faible dans notre population.

CONCLUSION

Le pronostic des patients atteints de sclérodermie systémique en transplantation est bon. Les survies retrouvées : 100%, 88% et 82% à respectivement 1, 3 et 5 ans, sont exceptionnellement bonnes en comparaison avec les données de la littérature [1] [2] [96]. Confrontées aux taux de survie en dialyse d'une population atteinte de sclérodermie systémique issue du registre REIN, il existe une différence significative en faveur la transplantation ($p<0.05$).

Le retard à l'inscription sur liste de transplantation les expose à un risque important de mortalité. Le pronostic des patients sclérodermiques doit pouvoir être amélioré en les adressant plus rapidement à une équipe de transplantation. Cette inscription peut être encouragée par la réalisation d'une biopsie rénale attestant d'un mauvais pronostic rénal, ou d'un espoir de récupération

Les taux de survie de greffon sont identiques aux taux de survie des patients de l'étude car les seules pertes de greffons constatées sont secondaires au décès de patients. En comparaison à la population transplantée générale, ces taux sont globalement identiques.

La transplantation des patients sclérodermiques se complique de récidive de crise rénale dans peu de cas. Dans notre étude, aucune récidive de crise rénale n'est objectivée. Dans la littérature, les taux de récidive sont inférieurs à 3%. Les thérapeutiques : corticothérapie et anticalcineurines, utilisés largement dans ces populations malgré leur pouvoir pathogène rénal, ne semblent pas entraîner plus de récidive. La récidive de crise rénale sclérodermique ne paraît donc pas être un bon argument pour surseoir à une transplantation rénale chez ces patients, en l'absence de contre-indications.

Les rejets aigus et chroniques ne semblent pas être plus importants que dans la population générale. Ils ne conduisent pas à des pertes de greffons dans notre étude.

Les complications infectieuses, néoplasiques et vasculaires semblent être rencontrées dans les mêmes proportions que chez les autres patients transplantés mais notre échantillon est de trop petite taille pour pouvoir conclure.

Les néoplasies pulmonaires et probablement cutanées doivent faire l'objet d'un dépistage avant et après transplantation plus soutenu que dans la population

générale. En effet, les patients sclérodermiques sont, du fait de leur pathologie, plus à risque de développer ces néoplasies.

Les thérapeutiques immunomodulatrices ont un intérêt démontré dans les atteintes autres que rénales de la sclérodermie systémique. Le mycophénolate mofétil et le sirolimus doivent avoir des places de choix dans la stratégie d'immunosuppression chez ces patients transplantés. Le traitement anti rejet pourrait avoir un impact positif sur l'évolution des atteintes extra-rénales de la sclérodermie.

Ainsi, la transplantation rénale chez les patients sclérodermiques atteints d'insuffisance rénale est une alternative thérapeutique tout à fait envisageable qui améliore leur pronostic en comparaison avec la même population dialysée.

D'autres études paraissent nécessaires notamment avec des effectifs plus larges afin d'évaluer l'impact de la transplantation sur le devenir des patients atteints de sclérodermie systémique. Ce travail se poursuivra avec le recueil de tous les patients atteints de sclérodermie systémique greffés depuis 1987 en France afin de faire l'objet d'une publication.

ANNEXES

ANNEXE 1





ANNEXE 2



Figure 1 Main hand radiological pattern of patients with systemic sclerosis: erosion and arthritis (A); flexion contracture (B); tumoral calcinosis of the wrist with concomitant acro-osteolysis involving a middle phalange of the thumb and calcinosis (C).

ANNEXE 3

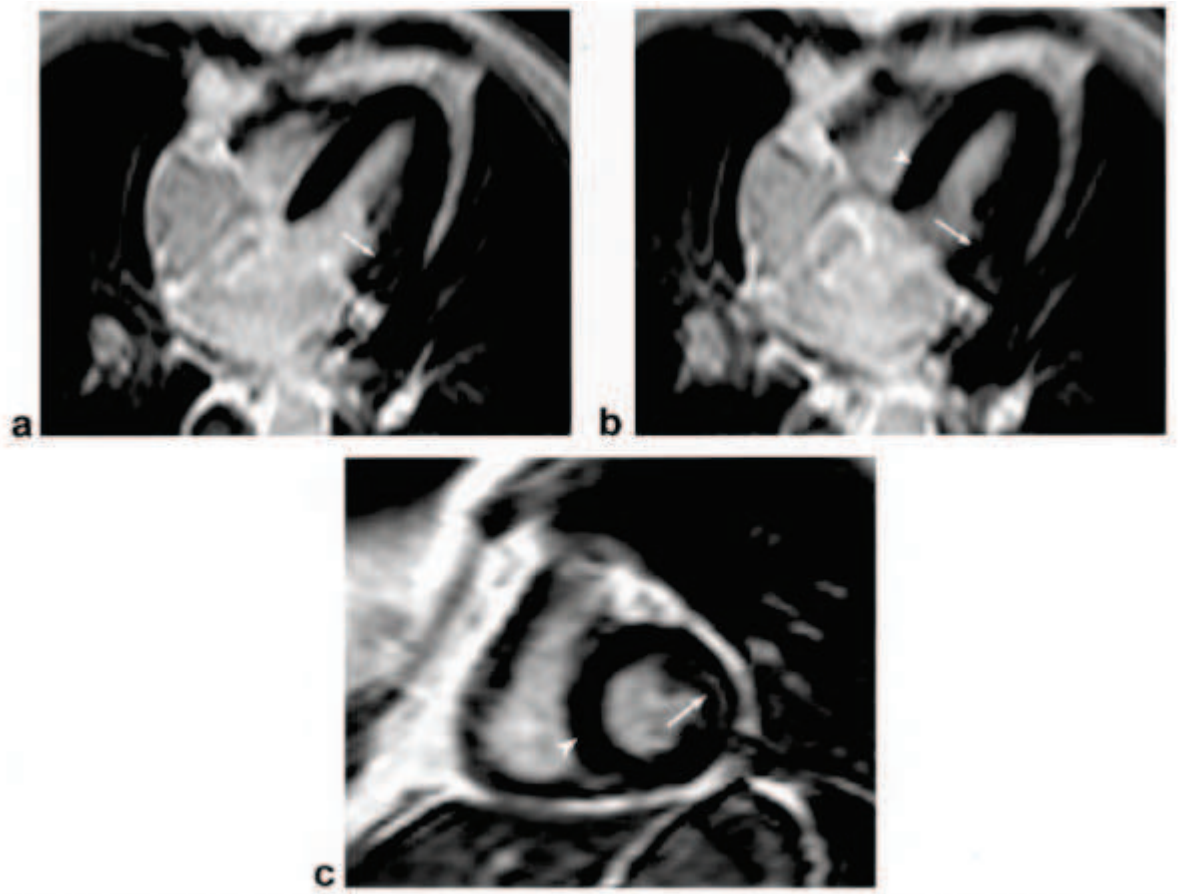
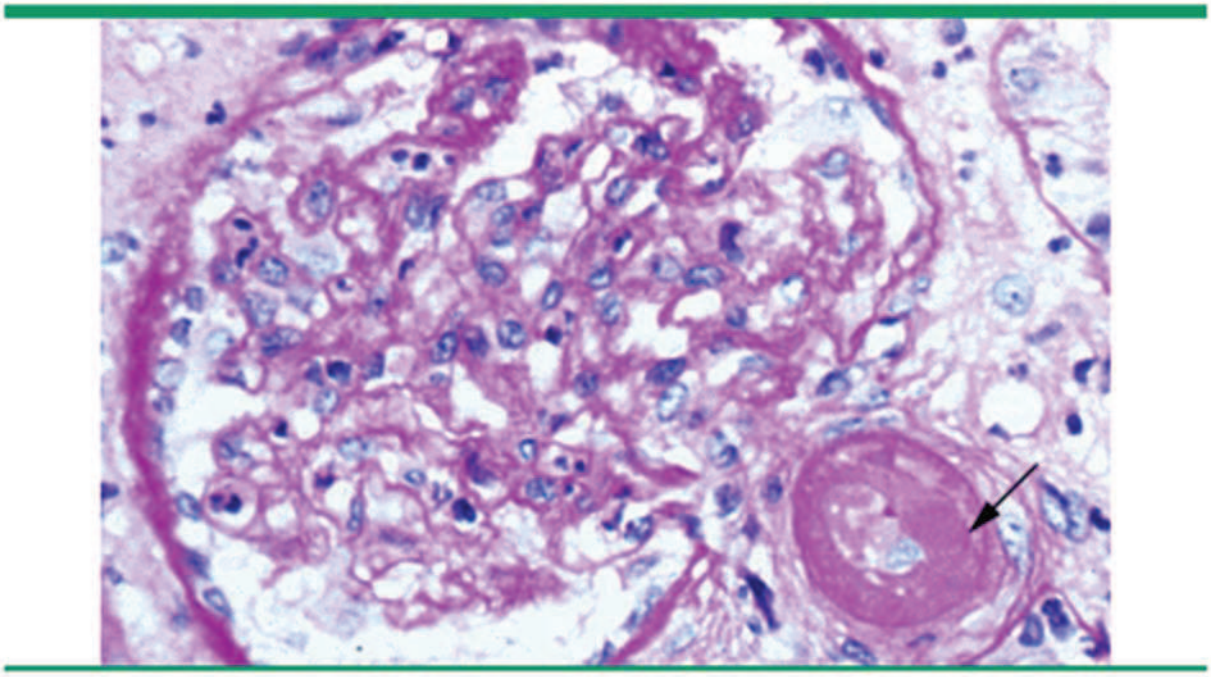


Figure 4. Representative delayed enhanced magnetic resonance images in a patient with systemic sclerosis. **a** and **b**, Four-chamber views demonstrating globular focal enhancement (**arrows**) at the basal segment of the left ventricular free wall as well as a small focus of enhancement at the basal segment of interventricular septum (**arrowhead**). **c**, Short-axis view at the midventricular level showing linear midwall enhancement at the free wall (**arrow**) as well as at the interventricular septum (**arrowhead**).

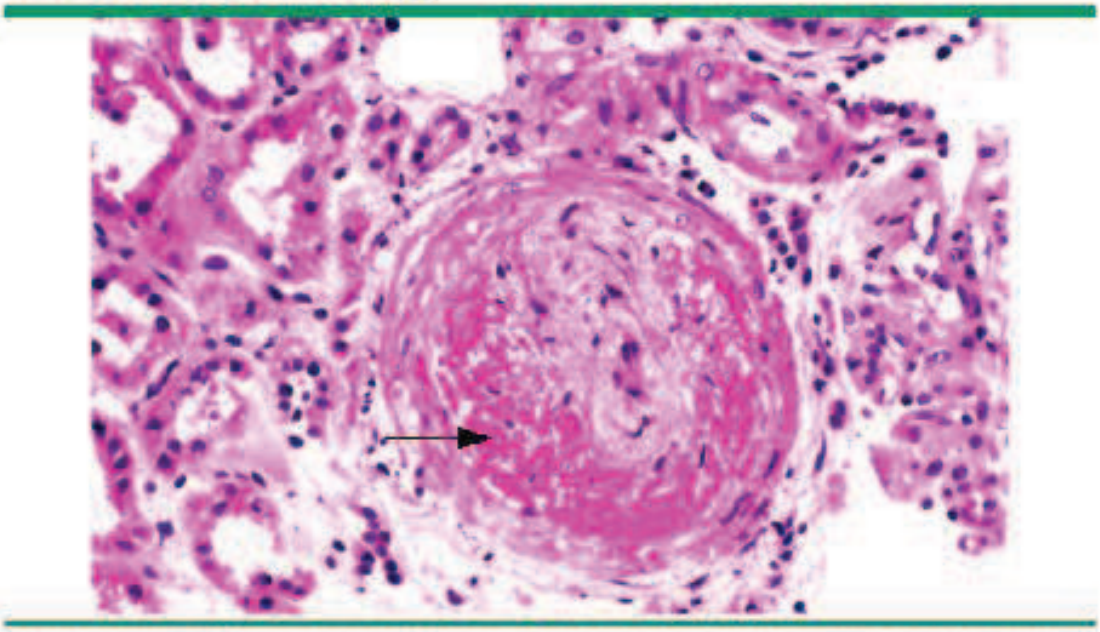
ANNEXE 4

Light microscopy of glomerulus in scleroderma renal crisis



Light micrograph showing fibrinoid necrosis in the preglomerular afferent arteriole (arrow) in scleroderma renal crisis. The normal muscle layer of the media has been replaced by the fibrinoid material.
Courtesy of Helmut Rennke, MD.

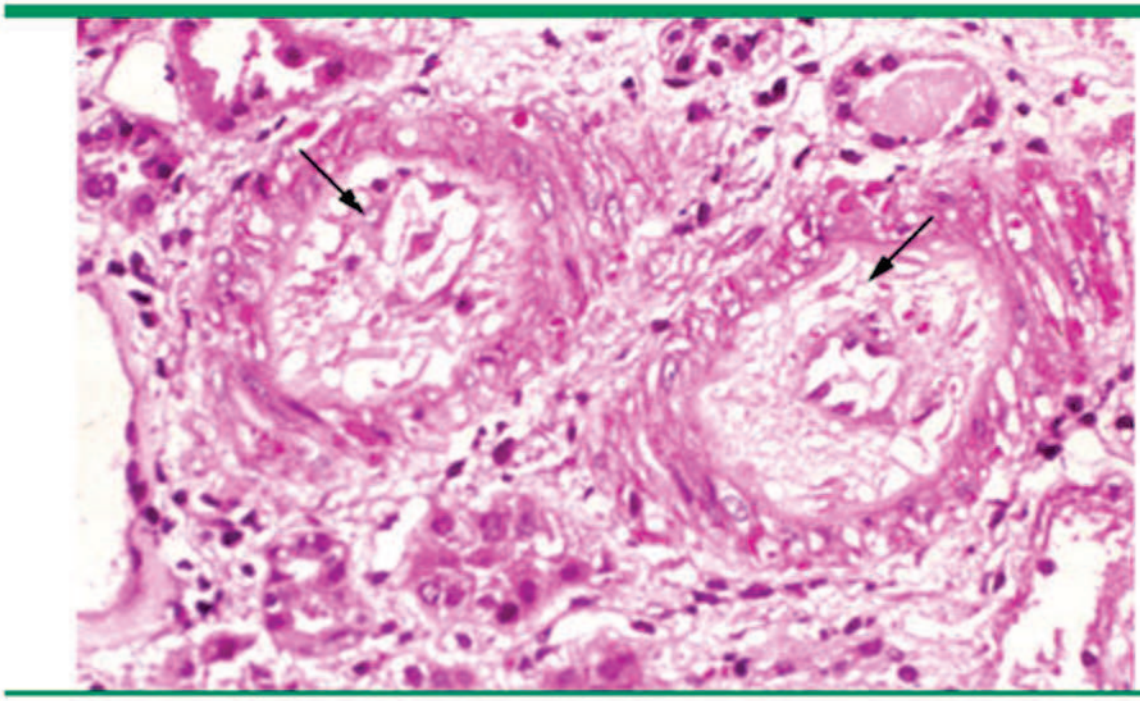
Light microscopy showing thrombotic microangiopathy with subintimal fibrin deposition in an interlobular artery



Subintimal fibrin deposition without inflammation (arrow) in an interlobular artery as can be seen acutely in any of the forms of the hemolytic uremic syndrome, including scleroderma. The marked narrowing of the vascular lumen will diminish distal perfusion, potentially leading to tissue necrosis if there is near total or total occlusion.

Courtesy of Helmut Rennke, MD.

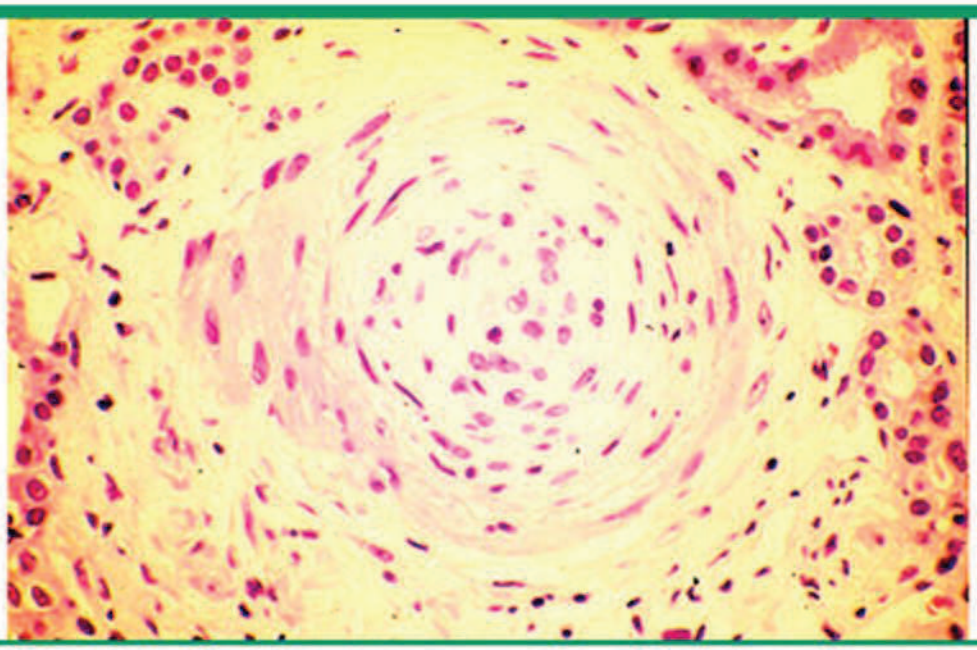
Light microscopy showing thrombotic microangiopathy with mucoid intimal thickening of a muscular renal artery



Mucoid intimal thickening of muscular renal arteries (arrows) as an early healing response to previous fibrinoid injury in any of the forms of the hemolytic uremic syndrome, including scleroderma and malignant hypertension.

Courtesy of Helmut Rennke, MD.

Light microscopy showing thrombotic microangiopathy with onion-skin thickening of a muscular renal artery

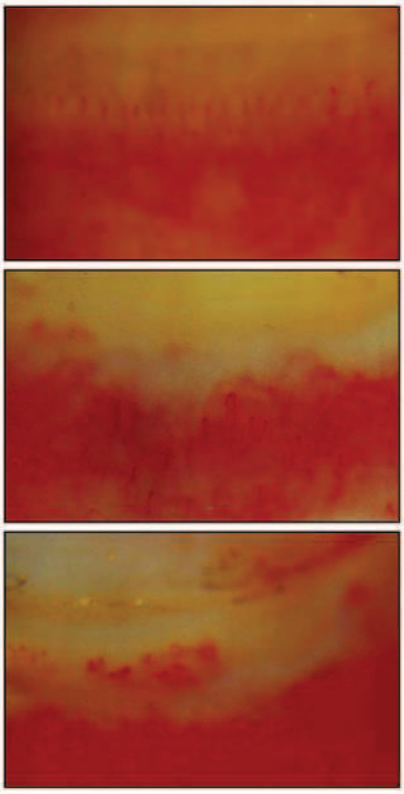


Concentric onion-skin thickening of a muscular renal artery, leading to complete obliteration of the vascular lumen, during the later healing phase of previous fibrinoid injury in any of the forms of the hemolytic uremic syndrome, including scleroderma and malignant hypertension.

Courtesy of Carol Black, MD.

ANNEXE 5

Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis (scleroderma)



Findings on nailfold capillaroscopy in scleroderma (25x magnification).
(Top panel) Normal capillary pattern with parallel, evenly spaced, thin capillary loops. (25x magnification).
(Middle panel) Abnormal capillaroscopy in a patient with scleroderma. The few capillaries are dilated and irregularly distributed. Much of the proximal nail fold has lost its normal complement of capillaries, leaving large, white avascular areas.
(Bottom panel) More advanced changes in scleroderma. The few remaining capillaries have taken on a bushy configuration, and the proximal nailfold again has large avascular areas. The bushy capillary configuration is more common in dermatomyositis.
Reproduced with permission from: Richard D Sontheimer, MD. In: Resource Materials in Rheumatology, number 19: Nail changes in rheumatic diseases.

ANNEXE 6

Tableau 1. Critères de classification de la sclérodermie systémique de l'American Rheumatism Association (ARA)

Critère majeur

Sclérodermie cutanée proximale*

Critères mineurs

Sclérodactylie
Cicatrice déprimée d'un doigt ou perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale
Fibrose pulmonaire des bases

Le diagnostic de ScS peut être porté si le patient a 1 critère majeur ou 2 critères mineurs.

*sclérose cutanée remontant vers la racine des membres au-delà des articulations métacarpo- et/ou métatarsophalangiennes.

D'après l'American Rheumatism Association, 1980

Tableau 2. Critères de classification des formes débutantes de sclérodermie systémique

Sclérodermie systémique limitée

- Phénomène de Raynaud documenté objectivement par l'examen clinique, le test au froid ou le test de Nielsen ou équivalent

plus

- soit une anomalie capillaroscopique (dilatation capillaire et/ou zones avasculaires) ;

- soit la présence d'anticorps spécifiques de la sclérodermie systémique (anticentromère, antitopo-isomérase I, antifibrillarine, anti-PM-Scl, antifibrine ou anti-RNA polymérase I ou III à un titre ≥ 1/100.

Sclérodermie systémique cutanée limitée

En plus des critères précédents, les patients ont une infiltration cutanée distale en aval des coudes et des genoux (l'épaississement de la peau peut toucher les doigts, les mains, les avant-bras, les pieds, les orteils, le cou et la face en l'absence d'infiltration cutanée des bras, du thorax, de l'abdomen, du dos et des cuisses).

D'après Leroy et Medsger, 2001

ANNEXE 7 : Score de Rodnan Modifié

	DROIT				GAUCHE			
Doigts	❑ 0	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 0	❑ 1	❑ 2	❑ 3
Mains	❑ 0	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 0	❑ 1	❑ 2	❑ 3
Avant-bras	❑ 0	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 0	❑ 1	❑ 2	❑ 3
Bras	❑ 0	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 0	❑ 1	❑ 2	❑ 3
Cuisses	❑ 0	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 0	❑ 1	❑ 2	❑ 3
Jambes	❑ 0	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 0	❑ 1	❑ 2	❑ 3
Pieds	❑ 0	❑ 1	❑ 2	❑ 3	❑ 0	❑ 1	❑ 2	❑ 3
Face	❑ 0	❑ 1	❑ 2	❑ 3				
Face antérieure du thorax	❑ 0	❑ 1	❑ 2	❑ 3				
Abdomen	❑ 0	❑ 1	❑ 2	❑ 3				

Ce score évaluant 17 points du corps par la simple palpation cutanée l'importance de son épaississement :

0 = épaisseur cutanée normale

1 = épaississement minime

2 = épaississement modéré

3 = épaississement sévère

Il s'agit d'un score non invasif, facile à réaliser, validé comme marqueur pronostique par plusieurs études (Clements *et al.*, 1993).

ANNEXE 8

Tableau1. Critères prédictifs de survenue d'une CRS.

Facteurs prédictifs de la survenue de crise rénale
Atteinte cutanée diffuse
Progression rapide de l'atteinte cutanée
Durée d'évolution < 4 ans
Événement cardiaque récent
Péricardite
Insuffisance ventriculaire gauche
Anémie de survenue récente
Anticorps anti-ARN polymérase III
Traitement par prednisone > 15 mg/j dans les trois mois précédents

D'après Steen, 2003

ANNEXE 9

SCLERODERMIE ET TRANSPLANTATION RENALE

1/ Patient :

Nom (3 1ères lettres): **Prénom (3 1ères lettres):** **Centre de TR:**

Date de naissance : Sexe :

2/ Comorbidités avant greffe:

Diabète	HTA	Dyslipidémie	Tabagisme	Vasculaire (AOMI, TSA, coronaropathie)

3/ Sclérodermie : Date de diagnostic :

Anticorps	Dosage: oui/non si oui: + / -
FAN	
Ac anti centromères	
Ac anti Scl70	
Ac anti ARN polymérase 3	

- **Atteinte rénale :** date de diagnostic:

Type d'atteinte rénale :

Ponction biopsie rénale: oui/non Date :

Résultat :

Epuration extrarénale : oui non

Si oui, date de début:

Technique: HD DP

Sevrage de la dialyse: oui non si oui (date),du au

Si HD, cathéter / FAV

- **Autres atteintes de la maladie :**

	o/n	Préciser si posiible
Pulmonaire		
Cardiaque		
Rhumatologique		
Digestive		
Dermatologique		
Autres		

- **Autres pathologie auto-immune associée** : o/n , si oui lesquelles :

4/ La transplantation

Date d'inscription sur liste de TR:

Date de la transplantation :

N° transplantation :

Receveur :

Poids*:* kg Taille: cm

Groupe sanguin **:**

Phénotype HLA

A A B B DR DR DQ DQ

EBV: + - CMV: + -

Anti HLA classe I: + - Anti HLA classe II: + - Technique utilisée:

DSA historique: oui non

Donneur : vivant oui / non cadavérique: oui / non

Age : Sexe: Décès vasculaire:

Ischémie froide: min

Groupe sanguin **:**

Phénotype HLA

A A B B DR DR DQ DQ

EBV: + - CMV: + -

Traitement immunosuppresseur :

Induction	o/n
Thymoglobuline	
Antirécepteur de l'IL2	
OKT3	
Stéroïdes	Bolus : o / n dose:

Entretien	o/n
Stéroïdes	Dose:
Tacrolimus	
Ciclosporine	
Inhibiteur de MTOR	
MMF:	
Imurel	
Autre(s) , le(s)quel(s) :	

Evolution post transplantation immédiat :

Non fonction primaire : oui non si oui, cause: thrombose artère: oui/non veine: oui/non

Récidive maladie: oui/non autre:

Reprise de fonction: oui non CREATININEMIE à J5: µmol/L

Dialyse: oui non nb de séances:

Décès patient précoce: oui non date: cause:

Rejet précoce: oui non si oui, de quel type:

Traitement du rejet:

5/ Récidive néphropathie oui non

Date de la récidive :

Hypertension artérielle : oui non PAS: mmmHg PAS: mmHG

Réalisation d'une Ponction Biopsie du greffon : oui non Date :

Résultat :

Biologie au moment de la récidive :

Créatininémie (µmol/l)	
Protéinurie (g/24h)	
Hématurie (/mm3 ou / mL))	

Traitements au moment de la récidive :

Immunosuppresseurs , préciser	
Anti HTA : préciser	

Introduction de nouveaux traitements au moment de la récidive :

	o/n
IEC	
ARA2	
Traitement spécifique de la récidive	

Perte du greffon secondaire à la récidive : o/n Date: Décès : o/n

6/ Evolution après transplantation :

Arrêt stéroides: oui non date d'arrêt**:**

IEC ou ARA II: oui non date d'introduction**:**

NADIR créatininémie: µmol/L

Evolution de la sclérodermie:

Atteinte	Amélioration, stabilité , aggravation des lésions
Pulmonaire	
Cardiologique	
Cutanée	
Rhumatologique	
Digestive	
Autres	

Infections opportunistes et néoplasie:

	o/n
Infection CMV	
Infection BK virus	
Autre infection opportuniste	la(les)quelle(s):
Néoplasie	Si oui, préciser:

Evènement cardio vasculaires ou thrombo-emboliques:

IDM	
EP	
OAP	
Ischémie mésentérique	
Ischémie de membre	
Thrombose veineuse profonde	

Diabète de novo post transplantation: oui non

Episode de rejet: oui non cellulaire humoral

Traitement: stéroïdes oui non bolus oui non dose:

Autre:

Perte du greffon : o/n date:

Cause	Rejet chronique : o/n Récidive de la maladie : o/n Autre :

Décès : date :

Cause	o/n préciser si oui
Infectieuse	
Néoplasique	
Vasculaire	
Sclérodermie	
Autre	

7/ Dernier suivi :

Date	
PAS / PAD	/
Créatininémie	
Protéinurie /24h ou g/g sur échantillon	

Traitement immunosuppresseur au dernier suivi :

ciclosporine	
Tacrolimus	
Mycophémolate mofétil	
Rapamune	
Autre(s)	
Corticothérapie	

Traitement cardiovasculaire au dernier suivi :

IEC	
ARA2	
statines	
Anti aggrégant	

Dernier examen histologique greffon rénal réalisé (si applicable)

Date:

Résultat:

Banff:

BIBLIOGRAPHIE

1. Gibney, E.M., et al., *Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity.* Am J Transplant, 2004. **4**(12): p. 2027-31.
2. Pham, P.T., et al., *Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature.* Am J Transplant, 2005. **5**(10): p. 2565-9.
3. Chifflot, H., et al., *Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review.* Semin Arthritis Rheum, 2008. **37**(4): p. 223-35.
4. Paul, M., R.A. Bear, and L. Sugar, *Renal transplantation in scleroderma.* J Rheumatol, 1984. **11**(3): p. 406-8.
5. *Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy.* Lancet, 1996. **347**(9013): p. 1453-8.
6. Sollberg, S., et al., *The fibroblast in systemic sclerosis.* Clin Dermatol, 1994. **12**(3): p. 379-85.
7. Gorlova, O., et al., *Identification of novel genetic markers associated with clinical phenotypes of systemic sclerosis through a genome-wide association strategy.* PLoS Genet, 2011. **7**(7): p. e1002178.
8. Pearson, J.D., *The endothelium: its role in scleroderma.* Ann Rheum Dis, 1991. **50 Suppl 4**: p. 866-71.
9. Flavahan, N.A., et al., *Increased alpha2-adrenergic constriction of isolated arterioles in diffuse scleroderma.* Arthritis Rheum, 2000. **43**(8): p. 1886-90.
10. Zamora, M.R., et al., *Serum endothelin-1 concentrations and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon.* Lancet, 1990. **336**(8724): p. 1144-7.
11. Vancheeswaran, R., et al., *Localization of endothelin-1 and its binding sites in scleroderma skin.* J Rheumatol, 1994. **21**(7): p. 1268-76.
12. Kahaleh, M.B. and E.C. LeRoy, *Autoimmunity and vascular involvement in systemic sclerosis (SSc).* Autoimmunity, 1999. **31**(3): p. 195-214.
13. Blake, D.R., et al., *Endothelial cell cytotoxicity in inflammatory vascular diseases--the possible role of oxidised lipoproteins.* Ann Rheum Dis, 1985. **44**(3): p. 176-82.
14. Dooley, A., et al., *Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine.* Rheumatology (Oxford), 2006. **45**(6): p. 676-84.
15. Kuwana, M., et al., *Defective vasculogenesis in systemic sclerosis.* Lancet, 2004. **364**(9434): p. 603-10.
16. Carvalho, D., et al., *IgG antiendothelial cell autoantibodies from scleroderma patients induce leukocyte adhesion to human vascular endothelial cells in vitro. Induction of adhesion molecule expression and involvement of endothelium-derived cytokines.* J Clin Invest, 1996. **97**(1): p. 111-9.
17. Ahmed, S.S., et al., *Induction of apoptosis and fibrillin 1 expression in human dermal endothelial cells by scleroderma sera containing anti-endothelial cell antibodies.* Arthritis Rheum, 2006. **54**(7): p. 2250-62.
18. Kahaleh, M.B. and P.S. Fan, *Mechanism of serum-mediated endothelial injury in scleroderma: identification of a granular enzyme in scleroderma skin and sera.* Clin Immunol Immunopathol, 1997. **83**(1): p. 32-40.
19. Mulligan-Kehoe, M.J., et al., *Antiangiogenic plasma activity in patients with systemic sclerosis.* Arthritis Rheum, 2007. **56**(10): p. 3448-58.
20. Sprott, H., et al., *Detection of activated complement complex C5b-9 and complement receptor C5a in skin biopsies of patients with systemic sclerosis (scleroderma).* J Rheumatol, 2000. **27**(2): p. 402-4.
21. Springer, T.A., *Adhesion receptors of the immune system.* Nature, 1990. **346**(6283): p. 425-34.
22. Reveille, J.D. and D.H. Solomon, *Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies.* Arthritis Rheum, 2003. **49**(3): p. 399-412.

23. Tan, F.K., et al., *Autoantibodies to the extracellular matrix microfibrillar protein, fibrillin-1, in patients with scleroderma and other connective tissue diseases.* J Immunol, 1999. **163**(2): p. 1066-72.
24. Bunn, C.C. and C.M. Black, *Systemic sclerosis: an autoantibody mosaic.* Clin Exp Immunol, 1999. **117**(2): p. 207-8.
25. LeRoy, E.C., et al., *Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis.* J Rheumatol, 1988. **15**(2): p. 202-5.
26. Hu, P.Q., et al., *Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis.* Arthritis Rheum, 2003. **48**(5): p. 1363-73.
27. Casciola-Rosen, L., F. Wigley, and A. Rosen, *Scleroderma autoantigens are uniquely fragmented by metal-catalyzed oxidation reactions: implications for pathogenesis.* J Exp Med, 1997. **185**(1): p. 71-9.
28. Lunardi, C., et al., *Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells.* Nat Med, 2000. **6**(10): p. 1183-6.
29. Chizzolini, C., et al., *Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis.* Arthritis Rheum, 2002. **46**(6): p. 1602-13.
30. Cepeda, E.J. and J.D. Reveille, *Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance.* Curr Opin Rheumatol, 2004. **16**(6): p. 723-32.
31. Arnett, F.C., *Is scleroderma an autoantibody mediated disease?* Curr Opin Rheumatol, 2006. **18**(6): p. 579-81.
32. Bashkin, P., et al., *Basic fibroblast growth factor binds to subendothelial extracellular matrix and is released by heparitinase and heparin-like molecules.* Biochemistry, 1989. **28**(4): p. 1737-43.
33. Shi-Wen, X., et al., *Scleroderma lung fibroblasts exhibit elevated and dysregulated type I collagen biosynthesis.* Arthritis Rheum, 1997. **40**(7): p. 1237-44.
34. Jelaska, A., D. Strehlow, and J.H. Korn, *Fibroblast heterogeneity in physiological conditions and fibrotic disease.* Springer Semin Immunopathol, 1999. **21**(4): p. 385-95.
35. Trojanowska, M., L.T. Wu, and E.C. LeRoy, *Elevated expression of c-myc proto-oncogene in scleroderma fibroblasts.* Oncogene, 1988. **3**(4): p. 477-81.
36. Jimenez, S.A., et al., *Role of protein kinase C-delta in the regulation of collagen gene expression in scleroderma fibroblasts.* J Clin Invest, 2001. **108**(9): p. 1395-403.
37. Ivarsson, M., et al., *Impaired regulation of collagen pro-alpha 1(I) mRNA and change in pattern of collagen-binding integrins on scleroderma fibroblasts.* J Invest Dermatol, 1993. **101**(2): p. 216-21.
38. Hesselstrand, R., et al., *High-frequency ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis reflects oedema, extension and severity in early disease.* Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(1): p. 84-7.
39. Avouac, J., et al., *Radiological hand involvement in systemic sclerosis.* Ann Rheum Dis, 2006. **65**(8): p. 1088-92.
40. Poormoghim, H., et al., *Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients.* Arthritis Rheum, 2000. **43**(2): p. 444-51.
41. Akesson, A. and F.A. Wollheim, *Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma.* Br J Rheumatol, 1989. **28**(4): p. 281-6.
42. Marie, I., et al., *Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis.* Arthritis Rheum, 2001. **45**(4): p. 346-54.
43. Medsger, T.A., Jr., et al., *Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients.* Ann Intern Med, 1971. **75**(3): p. 369-76.

44. Medsger, T.A., Jr. and A.T. Masi, *Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients.* J Chronic Dis, 1973. **26**(10): p. 647-60.
45. Livi, R., et al., *Renal functional reserve is impaired in patients with systemic sclerosis without clinical signs of kidney involvement.* Ann Rheum Dis, 2002. **61**(8): p. 682-6.
46. Traub, Y.M., et al., *Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases.* Medicine (Baltimore), 1983. **62**(6): p. 335-52.
47. Nikpour, M., et al., *Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort.* Arthritis Res Ther, 2011. **13**(6): p. R211.
48. Janosik, D.L., et al., *Heart disease in systemic sclerosis.* Semin Arthritis Rheum, 1989. **19**(3): p. 191-200.
49. Byers, R.J., D.A. Marshall, and A.J. Freemont, *Pericardial involvement in systemic sclerosis.* Ann Rheum Dis, 1997. **56**(6): p. 393-4.
50. Tzelepis, G.E., et al., *Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study.* Arthritis Rheum, 2007. **56**(11): p. 3827-36.
51. de Groote, P., et al., *Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis.* Ann Rheum Dis, 2008. **67**(1): p. 31-6.
52. Meune, C., et al., *Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients.* Arthritis Rheum, 2008. **58**(6): p. 1803-9.
53. Steen, V.D. and T.A. Medsger, Jr., *The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis.* Arthritis Rheum, 1997. **40**(6): p. 1146-51.
54. Walker, U.A., A. Tyndall, and R. Ruszat, *Erectile dysfunction in systemic sclerosis.* Ann Rheum Dis, 2009. **68**(7): p. 1083-5.
55. Hong, P., et al., *Erectile dysfunction associated with scleroderma: a case-control study of men with scleroderma and rheumatoid arthritis.* J Rheumatol, 2004. **31**(3): p. 508-13.
56. Bhadauria, S., et al., *Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis.* Am J Obstet Gynecol, 1995. **172**(2 Pt 1): p. 580-7.
57. Sandusky, S.B., et al., *Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma.* Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(2): p. 165-9.
58. Thombs, B.D., et al., *A systematic comparison of fatigue levels in systemic sclerosis with general population, cancer and rheumatic disease samples.* Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(10): p. 1559-63.
59. Silman, A.J. and C. Black, *Increased incidence of spontaneous abortion and infertility in women with scleroderma before disease onset: a controlled study.* Ann Rheum Dis, 1988. **47**(6): p. 441-4.
60. Englert, H., et al., *Reproductive function prior to disease onset in women with scleroderma.* J Rheumatol, 1992. **19**(10): p. 1575-9.
61. Bernatsky, S., et al., *Assessment of reproductive history in systemic sclerosis.* Arthritis Rheum, 2008. **59**(11): p. 1661-4.
62. Steen, V.D., *Scleroderma and pregnancy.* Rheum Dis Clin North Am, 1997. **23**(1): p. 133-47.
63. Ballou, S.P., J.J. Morley, and I. Kushner, *Pregnancy and systemic sclerosis.* Arthritis Rheum, 1984. **27**(3): p. 295-8.
64. Steen, V.D., et al., *Pregnancy in women with systemic sclerosis.* Arthritis Rheum, 1989. **32**(2): p. 151-7.
65. Derk, C.T., et al., *A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis.* J Rheumatol, 2006. **33**(6): p. 1113-6.

66. Olesen, A.B., et al., *Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study.* Br J Dermatol, 2010. **163**(4): p. 800-6.
67. Chatterjee, S., et al., *Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study.* Arthritis Rheum, 2005. **52**(8): p. 2415-24.
68. Bielefeld, P., et al., *[Systemic scleroderma and cancers: 21 cases and review of the literature].* Rev Med Interne, 1996. **17**(10): p. 810-3.
69. Shah, A.A., et al., *Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies.* Arthritis Rheum, 2010. **62**(9): p. 2787-95.
70. Steen, V.D., et al., *Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma.* J Rheumatol, 2005. **32**(4): p. 649-55.
71. Teixeira, L., et al., *Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients.* Ann Rheum Dis, 2008. **67**(1): p. 110-6.
72. Penn, H., et al., *Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes.* Qjm, 2007. **100**(8): p. 485-94.
73. Arad, U., et al., *Anti-neutrophil antibody associated vasculitis in systemic sclerosis.* Semin Arthritis Rheum, 2011. **41**(2): p. 223-9.
74. Namba, T., et al., *[Case of scleroderma with rapid progressive glomerulonephritis associated with both MPO-ANCA and anti-GBM antibodies].* Nihon Jinzo Gakkai Shi, 2008. **50**(1): p. 64-8.
75. Martinez Ara, J., et al., *[Progressive systemic sclerosis associated with anti-myeloperoxidase ANCA vasculitis with renal and cutaneous involvement].* Nefrologia, 2000. **20**(4): p. 383-6.
76. Sol, E.B., et al., *[Systemic scleroderma associated to a glomerulonephritis with anti-MPO antibodies: a case report and literature review].* Rev Med Brux, 2008. **29**(6): p. 559-67.
77. Helfrich, D.J., et al., *Normotensive renal failure in systemic sclerosis.* Arthritis Rheum, 1989. **32**(9): p. 1128-34.
78. Guillevin, L., et al., *Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls.* Rheumatology (Oxford), 2012. **51**(3): p. 460-7.
79. Domsic, R.T., et al., *Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma.* Ann Rheum Dis, 2011. **70**(1): p. 104-9.
80. Steen, V.D. and T.A. Medsger, Jr., *Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis.* Arthritis Rheum, 1998. **41**(9): p. 1613-9.
81. Steen, V.D., *Autoantibodies in systemic sclerosis.* Semin Arthritis Rheum, 2005. **35**(1): p. 35-42.
82. Nguyen, B., et al., *Association of RNA polymerase III antibodies with scleroderma renal crisis.* J Rheumatol, 2010. **37**(5): p. 1068; author reply 1069.
83. Denton, C.P., et al., *Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases.* Br J Rheumatol, 1994. **33**(1): p. 90-2.
84. Steen, V.D., et al., *Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis.* Am J Med, 1984. **76**(5): p. 779-86.
85. Penn, H., et al., *Targeting the endothelin axis in scleroderma renal crisis: rationale and feasibility.* Qjm, 2013.
86. Batal, I., et al., *Renal biopsy findings predicting outcome in scleroderma renal crisis.* Hum Pathol, 2009. **40**(3): p. 332-40.
87. Zwettler, U., et al., *Scleroderma renal crisis as a presenting feature in the absence of skin involvement.* Am J Kidney Dis, 1993. **22**(1): p. 53-6.
88. Gliddon, A.E., et al., *Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril.* Arthritis Rheum, 2007. **56**(11): p. 3837-46.
89. Steen, V.D., et al., *Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors.* Ann Intern Med, 1990. **113**(5): p. 352-7.

90. Beckett, V.L., et al., *Use of captopril as early therapy for renal scleroderma: a prospective study.* Mayo Clin Proc, 1985. **60**(11): p. 763-71.
91. Steen, V.D. and T.A. Medsger, Jr., *Long-term outcomes of scleroderma renal crisis.* Ann Intern Med, 2000. **133**(8): p. 600-3.
92. Abbott, K.C., et al., *Scleroderma at end stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival.* J Nephrol, 2002. **15**(3): p. 236-40.
93. Siva, B., et al., *End-stage kidney disease due to scleroderma--outcomes in 127 consecutive ANZDATA registry cases.* Nephrol Dial Transplant, 2011. **26**(10): p. 3165-71.
94. Merino, G.E., et al., *Renal transplantation for progressive systemic sclerosis with renal failure: case report and review of previous experience.* Am J Surg, 1977. **133**(6): p. 745-9.
95. Bleyer, A.J., et al., *Relationship between underlying renal disease and renal transplantation outcome.* Am J Kidney Dis, 2001. **37**(6): p. 1152-61.
96. Chang, Y.J. and H. Spiera, *Renal transplantation in scleroderma.* Medicine (Baltimore), 1999. **78**(6): p. 382-5.
97. Woodhall, P.B., et al., *Apparent recurrence of progressive systemic sclerosis in a renal allograft.* Jama, 1976. **236**(9): p. 1032-4.
98. Steen, V.D. and T.A. Medsger, Jr., *Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma.* Arthritis Rheum, 2000. **43**(11): p. 2437-44.
99. Ruiz, J.C., et al., *Progressive systemic sclerosis and renal transplantation: a contraindication to the use of cyclosporine A?* Transplant Proc, 1991. **23**(4): p. 2211-2.
100. Steen, V.D. and T.A. Medsger, Jr., *Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival.* Arthritis Rheum, 2001. **44**(12): p. 2828-35.
101. Shegogue, D. and M. Trojanowska, *Mammalian target of rapamycin positively regulates collagen type I production via a phosphatidylinositol 3-kinase-independent pathway.* J Biol Chem, 2004. **279**(22): p. 23166-75.
102. Su, T.I., et al., *Rapamycin versus methotrexate in early diffuse systemic sclerosis: results from a randomized, single-blind pilot study.* Arthritis Rheum, 2009. **60**(12): p. 3821-30.
103. Mouthon, L., et al., *[Therapeutic management of systemic sclerosis].* Presse Med, 2006. **35**(12 Pt 2): p. 1975-82.
104. Gerbino, A.J., C.H. Goss, and J.A. Molitor, *Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease.* Chest, 2008. **133**(2): p. 455-60.
105. Mendoza, F.A., et al., *A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset.* J Rheumatol, 2012. **39**(6): p. 1241-7.
106. Engels, E.A., et al., *Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients.* Jama, 2011. **306**(17): p. 1891-901.
107. Brennan, D.C., *Cytomegalovirus in renal transplantation.* J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(4): p. 848-55.
108. Hirsch, H.H. and P. Randhawa, *BK virus in solid organ transplant recipients.* Am J Transplant, 2009. **9 Suppl 4**: p. S136-46.
109. Riddle, D.J. and E.R. Dubberke, *Clostridium difficile infection in solid organ transplant recipients.* Curr Opin Organ Transplant, 2008. **13**(6): p. 592-600.
110. Pappas, P.G., et al., *Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET).* Clin Infect Dis, 2010. **50**(8): p. 1101-11.
111. Brodin-Sartorius, A., et al., *[Parvovirus B19 infection after kidney transplantation].* Nephrol Ther, 2012. **8**(1): p. 5-12.
112. Hosseini-Moghaddam, S.M., et al., *Hepatitis E virus infection: a general review with a focus on hemodialysis and kidney transplant patients.* Am J Nephrol, 2010. **31**(5): p. 398-407.
113. Cosio, F.G., et al., *Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes.* Am J Transplant, 2008. **8**(3): p. 593-9.

114. Agence de la Biomédecine : rapport d'activité 2011

115. SRTR (Scientific registry of transplant) annual data report 2011

116. USRDS report 2008

117. HAS 2008

118. Registre REIN rapport 2011

RESUME

Introduction : La transplantation rénale chez les patients sclérodermiques est peu étudiée dans la littérature. Le risque de récidive de crise rénale sclérodermique après greffe et le potentiel sevrage de la dialyse font surseoir à une inscription précoce sur liste d'attente. La transplantation peut-elle être considérée comme une alternative thérapeutique pour les patients sclérodermiques insuffisants rénaux chroniques terminaux en termes de mortalité ?

Matériels et méthodes : L'étude menée est observationnelle rétrospective multicentrique sur les centres hospitaliers universitaires français. Les patients greffés entre le 1er janvier 2001 et le 31 décembre 2012 ont été répertoriés. Un questionnaire a été envoyé à tous les centres et recense les évènements intercurrents survenant pendant et après la greffe, la stratégie d'immunosuppression et les récidives rénales. Cette population est comparée à la population dialysée et atteinte de sclérodermie systémique sur la même période, issue du registre REIN.

Résultats : Vingt-six patients ont été transplantés sur cette période. Les taux de survie retrouvés pour 22 d'entre eux après 40 mois d'exposition moyenne sont de 100%, 88% et 82% à 1, 3, 5 ans respectivement. Le décès survient en moyenne après 23.3+/-24.6mois (5-77) et touche 4 patients. L'analyse des patients dialysés de la même période retrouve des survies de 76%, 51% et 32% aux mêmes délais. Le décès survient en moyenne à 20.2+/-17.5mois (0.4-70). Après comparaison statistique, il existe un bénéfice significatif en termes de pronostic pour la transplantation, p=0.0006.

Conclusion : La survie après greffe rénale des patients atteints de sclérodermie systémique insuffisants rénaux terminaux est acceptable et doit être envisagée dans cette population. La survie est meilleure qu'en dialyse pour la même période en France sans morbidité liée à la greffe trop importante D'autres études de plus large effectifs sont nécessaires afin d'étayer cette thèse.

Mots clés : sclérodermie, transplantation, crise rénale sclérodermique.