

CONGRÈS

Confrontations anatomocliniques de l'hôpital Tenon 2006 : résumés

GLOMÉRULONÉPHRITES ET INFECTION PAR LE VIH

V. Audard^a, J. Avouac^a, M. Wirden^b, A. Pardon^a, P. Rémy^a, D. Desvaux^a, P. Lang^a, P. Grimbert^a

^a Service de néphrologie et de transplantation rénale, hôpital Henri-Mondor, Créteil, France

^b Laboratoire de virologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

CAS CLINIQUE

Mme K, congolaise âgée de 39 ans, est adressée en néphrologie en juin 2004 pour l'exploration d'un syndrome néphrotique impur sans insuffisance rénale (protéinurie à 5 g/j, hypoalbuminémie à 25 g/l, hématurie à 30 000/ml et créatinine à 80 µmol/l). Cette patiente est porteuse du virus VIH depuis 1997 traité par trois inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (AZT, 3TC, Abacavir). La réponse viro-immunologique est jugée satisfaisante avec un taux de CD4 à 350/mm³ et une charge virale indétectable. Le bilan biologique notamment immunologique est normal. La biopsie rénale met en évidence une glomérulonéphrite focale endocapillaire de type « lupus like ». Le traitement est symptomatique (Triatec à doses progressivement croissante). En septembre 2004 une nouvelle biopsie rénale est réalisée devant une dégradation brutale de la fonction rénale (créatinine à 190 µmol/l). La patiente a interrompue son traitement antirétroviral depuis deux mois avec pour conséquence, une diminution significative du taux de CD4 (250/mm³) et une ascension de la charge virale (4000 copies/ml). L'étude anatomopathologique met alors en évidence des lésions typiques de HIVAN avec persistance de dépôts immuns. Devant la stagnation de la fonction rénale et la présence d'un infiltrat tubulo-interstitiel intense, une corticothérapie est débutée (Cortancyl 1 mg/kg par jour avec une décroissance rapide sur trois mois). Cette approche thérapeutique permet la stabilisation de la fonction rénale et une amélioration du syndrome

néphrotique (protéinurie à 1,2 g/j). Le traitement antirétroviral est réintroduit permettant une négativation de la charge virale et une ascension du taux de CD4 (270/mm³). En septembre 2005 alors que la situation viro-immunologique est parfaitement stable, une ascension brutale des chiffres de créatinine (505 µmol/l) motive la réalisation d'une troisième biopsie qui met en évidence une glomérulonéphrite diffuse proliférative (50 % des glomérules sont le siège d'une prolifération extracapillaire) de type « lupus like ». Un traitement par corticoïdes et Endoxan est débuté sans amélioration de la fonction rénale.

Une quantification de l'ADN proviral rénal (PCR) a été réalisée sur chacune des biopsies. Le nombre de copies dans le rein n'était pas statistiquement différent entre les deux premières biopsies (36 copies/1,5 10⁵ cellules au cours de la glomérulonéphrite focale lupus like et 15 copies/1,5 10⁵ cellules au cours de l'HIVAN). Cependant, alors que la charge virale sanguine était indétectable au cours de la glomérulonéphrite proliférative diffuse lupus like la quantité d'ADN proviral avait de manière significative augmentée dans le rein (125 copies/1,5 10⁵ cellules). Ces résultats suggèrent l'absence de relation entre la charge virale sanguine et intrarénale au cours des atteintes rénales en rapport avec l'infection par VIH.

MICROANGIOPATHIE THROMBOTIQUE ET CARCINOME MÉTASTASÉ DU REIN : RÔLE DU TRAITEMENT PAR ANTI-VEGF OU DE LA SÉQUENCE THÉRAPEUTIQUE INF-ALPHA/ANTI-VEGF ?

C. Frangié^a, C. Lefaucheur^a, J. Aouizerate^a, D. Nochy^b, J. Medioni^c, J. Rossert^a, C. Jacquot^a

^a Service de néphrologie, HEGP, Paris, France

^b Service d'anatomopathologie, HEGP, Paris, France

^c Service d'oncologie, HEGP, Paris, France

Des données récentes montrent que le bevacizumab (Avastine®, Genentech), anticorps neutralisant le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), ralentit

significativement la progression de la maladie chez les patients atteints de cancers coliques, pulmonaires ou rénaux métastasés. Peu d'effets secondaires ont été répertoriés, parmi lesquels, principalement, l'apparition d'une HTA et d'une « protéinurie asymptomatique ». Aucune analyse histologique rénale n'a été rapportée chez des patients traités par bevacizumab.

Nous rapportons le premier cas d'analyse histologique rénale chez un patient présentant une protéinurie de débit néphrotique associée à une aggravation de l'HTA et traité par bevacizumab pour un cancer rénal métastaté.

Il s'agit d'un caucasien, âgé de 70 ans, porteur d'un cancer rénal gauche, traité en 1999 par néphrectomie totale, avec un DFG résiduel à 41 ml/min par 1,73 m². En 2004, devant l'apparition d'une métastase pulmonaire, un traitement par interféron alpha a été institué pour une durée de sept mois. Pendant ce traitement, l'HTA se majore et une thrombopénie apparaît (75000 plaquettes/mm³ au nadir). La fonction rénale est stable et la protéinurie absente. Devant la majoration de la thrombopénie, l'interféron a été remplacé par l'Avastin[®], administré à une dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines. Après deux injections le tableau néphrologique se modifie avec l'apparition d'un syndrome néphrotique défini par un ACR à 539 mg/mmol créat. et un DFG à 21 ml/min par 1,73 m². Il s'y associe une HTA sévère, une hémolyse intravasculaire et une thrombopénie persistante.

La biopsie rénale (MO+IF) montre une microangiopathie thrombotique (MAT) glomérulaire avec des doubles contours, des espaces clairs sous-endothéliaux, des zones de mésangiolyse surmontées de lésions podocytaires et des lésions des cellules endothéliales sur une section d'artère interlobulaire.

Ces lésions de MAT posent le problème de leur cause. La discussion porte sur le rôle possible de l'anti-VEGF ou de la séquence interféron-anti-VEGF dans l'initiation ou dans le processus de réparation de la MAT.

UN PSEUDOLYMPHOPLASMOCYTOME RÉNAL CHEZ UN PATIENT AYANT UN SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

S. Martin, C. Lasseur, C. Deminière, Y. Delmas, C. Combe

Département de néphrologie, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, 3, place Amélie-Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France

L'atteinte rénale la plus fréquente au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren est l'infiltration interstitielle lymphocytaire. Cet infiltrat est le plus souvent

constitué majoritairement de lymphocytes T CD4 positifs.

Un patient âgé de 80 ans, ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif diagnostiqué en 1997 associé à une vascularite leucocytoclasique cutanée, présente une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine selon Cockcroft à 15 ml/min). Devant cette insuffisance rénale, sans anomalie du sédiment urinaire, associée à une protéinurie constituée exclusivement d'une IgG kappa et lambda, une biopsie rénale est réalisée.

L'architecture du parenchyme rénal est altérée par un infiltrat interstitiel lymphoplasmocytaire diffus refoulant et comprimant les tubules. Les glomérules sont normaux.

L'infiltrat interstitiel observé est positif pour le CD79a et le CD79b (hétérodimère alpha-bêta du récepteur des lymphocytes B participant à la transduction du signal et exprimé sur les pré-B et les B matures). Cet infiltrat est constitué principalement de plasmocytes (CD138 positifs) et de quelques lymphocytes B (CD20 positifs). L'immunoglobuline de surface est monotypique (Ig G à chaînes légères kappa et lambda). Il n'est pas visualisé d'atypie cellulaire. La biopsie médullaire ne retrouve pas d'infiltrat lymphoplasmocytaire.

Après élimination des diagnostics différentiels (pseudolymphome induit par un médicament) et devant l'absence de critère de malignité, nous concluons au diagnostic de pseudolymphoplasmocytome rénal. Néanmoins, le patient est traité par six cures d'alexanian suivi d'un traitement de trois mois par dexaméthasone. La fonction rénale s'améliore partiellement. À un an, la clairance de la créatinine est estimée à 25 ml/min. L'hypergammaglobulinémie oligoclonale à Ig G kappa et lambda a régressé dans le sang et est indétectable dans les urines. Les manifestations cutanées se sont amendées.

Ces différents éléments positifs sont en faveur de l'efficacité de la chimiothérapie sur ce pseudolymphoplasmocytome rénal.

INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE PAR NÉPHROPATHIE TUBULO-INTERSTITIELLE AIGÜE À ADÉNOVIRUS

É. Mazoyer, É. Daugas, J. Verine, É. Pillebout, N. Mourad, D. Glotz

Services de néphrologie et d'anatomopathologie, hôpital Saint-Louis, 75010 Paris, France

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 34 ans, d'origine caucasienne hospitalisé pour une insuffisance rénale aiguë avec hématurie macroscopique.

Ses antécédents médicaux étaient marqués par une infection active par le VIH (256 000 copies/ml) connue depuis neuf ans, au stade sida depuis deux ans.

Son déficit immunitaire était sévère (lymphocytes TCD4⁺ = 0/mm³) et déjà compliqué de nombreuses infections (sarcome de Kaposi, rétinite à CMV, condylomes, récurrences herpétiques génitales, et une folliculite à *Staphylococcus aureus* compliquée de multiples épisodes de bactériémies). Il n'avait aucun traitement antiviral du fait de résistances multiples.

Deux semaines avant l'admission il a présenté une hématurie macroscopique totale sans caillot associée à une douleur lombaire droite. En consultation puis lors de l'hospitalisation on ne notait aucune particularité à l'examen clinique, il était apyrétique et sa pression artérielle était à 112/71 mmHg. La créatinine plasmatique à 130 µmol/l permettait d'estimer son DFG à 49 ml/min (Gault et Cockcroft) contre des valeurs à 90 µmol/l et 81 ml/min respectivement trois semaines plus tôt. L'hémostase était normale. Il existait une protéinurie à 251 mg/mmol de créatininurie dont 69 % d'albuminurie. L'ECBU confirmait l'hématurie sans autre anomalie. La cytologie urinaire était ininterprétable du fait de l'importance de l'hématurie. L'échographie rénale était normale et un scanner montrait un épaississement pariétal du pyélon droit.

Une biopsie rénale percutanée montrait, en microscopie optique une tubulopathie proximale avec des inclusions basophiles intranucléaires associée à un infiltrat interstitiel lymphohistiocytaire. Les glomérules et les vaisseaux étaient normaux. L'examen en immunofluorescence était normal. Le marquage en immunohistochimie avec un anticorps « antiadénovirus » (monoclonal antiprotéine VR5 des adénovirus, Argène, Varilhes, France) était très positif dans les noyaux des cellules tubulaires proximales présentant les inclusions décrites, et dans les cellules épithéliales de la capsule de Bowman.

La virurie adénovirus était positive de même que la PCR adénovirus dans les urines (5 log/ml) et dans le sang (3 log/ml), le sérotype adénovirus était B2. L'hybridation in situ pour le BK virus était négative sur la biopsie rénale. La PCR BK virus était positive dans les urines (7 log/ml) mais négative dans le sang.

Le diagnostic retenu était : insuffisance rénale aiguë par néphropathie tubulo-interstitielle aiguë à adénovirus et pyélo-urétérite à adénovirus compliquant une infection par le VIH au stade sida.

Ce patient a été traité par de la ribavirine. Ce traitement a été compliqué d'une neutropénie sévère à l'origine d'une aspergillose invasive dont ce patient est rapidement décédé.

Les infections du bas appareil urinaire par des adénovirus surviennent assez fréquemment chez les sujets immunodéprimés (patients transplantés d'organes, atteints de cancer ou infectés par le VIH au stade sida). Cependant, le diagnostic de néphropathie

tubulo-interstitielle à adénovirus est rarement porté (deux cas autopsiques publiés, [1,2]). Ce cas illustre toutefois que cette entité doit être envisagée.

Références

- [1] Shintaku M, et al. Histopathology, 1993.
- [2] Green WR, et al. Clinical Infectious Diseases, 1994.

GLOMÉRULONÉPHRITE À DÉPÔTS ISOLÉS DE C3 : UNE ENTITÉ NOSOLOGIQUE RARE

S. Moll ^{a,b}, S. Dettwiler ^a, É. Girardin ^c, P. Parvex ^c, R. Genta ^a

^a Institut de pathologie clinique de Genève, hôpitaux universitaires de Genève et Lausanne, Suisse

^b Institut de pathologie clinique de Lausanne, hôpitaux universitaires de Genève et Lausanne, Suisse

^c Département de pédiatrie, hôpitaux universitaires de Genève et Lausanne, Suisse

Valentin, sept ans, en bonne santé habituelle, présente en avril 2004 des douleurs abdominales diffuses, sans diarrhée ni vomissement, sans état fébrile ni odynodysphagie, sans épisode de macrohématurie ni œdème. L'examen des urines montre une protéinurie de 0,6 g/l, une microhématurie importante et des cylindres granuleux et hématiques. Un bilan biologique large est effectué. Les ASLO sont élevées à 770 U/ml, le complément total et le C3 sont abaissés. La formule sanguine et la crase sont normales. Le FAN et les sérologies virales (hépatites B, C, CMV) sont négatifs. La clearance de la créatine calculée est normale, l'albuminurie de 24 heures est mesurée à 163 µg/min. Le diagnostic clinique retenu est celui de GN poststreptococcique, malgré l'absence d'infection streptococcique prouvée (frottis de gorge négatif pour le streptocoque du groupe A). Un contrôle à trois mois montrant la persistance de l'hypocomplémentémie, une biopsie rénale est effectuée. À l'examen en microscopie optique, une GN proliférative endocapillaire et mésangiale est observée, sans doublement des membranes basales périphériques. L'immunofluorescence montre des dépôts importants de C3 et C5b-9, granulaires et linéaires, dans les aires mésangiales et périphériques. L'examen en microscopie électronique confirme la présence de dépôts osmiophiles denses localisés dans le mésangium et sur le versant sous-endothélial, avec également des dépôts intramembranaires d'aspect parfois linéaire. L'image histopathologique, atypique, suggère le diagnostic de GN à dépôts isolés de C3. Le bilan immunologique, avec dosage du facteur B, du C3NeF et des protéines H et I, est normal, l'étude génétique du complément est en cours. Un traitement de corticostéroïdes permet une

diminution de la microhématurie et une disparition de la protéinurie. Ce cas illustre une entité nosologique rare, se distinguant morphologiquement de la GN membranoproliférative de type II, dont le mécanisme physiopathologique est possiblement un déficit d'un facteur du complément, telle une mutation du C3 avec altération du site de liaison au facteur H.

MICROANGIOPATHIE GÉNÉRALISÉE APRÈS REJET HUMORALE CHEZ UN ENFANT TRANSPLANTÉ RÉNALE

T. Ulinski, B. Mougnot, A. Veyradier, V. Frémaux-Bacchi, A. Charpentier, G. Deschênes, A. Bensman

Département de néphrologie pédiatrique, hôpital A.-Trousseau, APHP, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75012 Paris, France

Nous rapportons l'observation d'un garçon de neuf ans transplanté rénale à l'âge de cinq ans à la suite d'une insuffisance rénale terminale de cause non déterminé. Les suites de cette transplantation et les trois années suivantes ont été simples : créat_s ~70 mcml/l, protéinurie < 0,1 g/l, et PA normale.

À partir de la quatrième année postgreffe une mauvaise observance du traitement immunosuppresseur est fortement suspectée. On note une première épisode (M₀) d'élévation de la créat_s (450 µmol/l) répondant aux bolus de solumédrol. La biopsie rénale (PBR) montre un rejet humorale et interstitielle avec signes de microangiopathie thrombotique (MAT).

On note deux nouveaux épisodes en l'espace de trois mois (M₁ et M₄) d'aggravation de la fonction rénale, tous corticocensibles.

Une deuxième PBR effectuée à M₄ montre une aggravation des signes de MAT. En même temps apparaissent des signes neurologiques, pulmonaires et digestifs évoquant la généralisation de la MAT d'autant qu'il existe une hémolyse avec un effondrement du taux d'haptoglobine, une LDH élevée et l'apparition de schizocytes. Un IRM cérébral montre un hypersignal de la substance blanche. Un programme d'échange plasmatiques (EP) ($n = 15$) sur une période de quatre semaines est mise en place et on assiste à une amélioration clinique et biologique après chaque EP suivie d'une rechute rapide dans les 24-48 heures. L'inefficacité des EP concernant la stabilisation clinique et paraclinique à long terme nous conduit à une transplantectomie (M5). Celle-ci permet la disparition complète de tous les signes de MAT généralisée. L'étude quantitative et qualitative des facteurs de complément (H, I, B) et le CD46 sont normaux ; le métabolisme de la vitamine B12 est normal. en revanche, il est mis en évidence un effondrement transitoire (< 5 %) de la protéase du facteur von Willebrand (ADAMTS13) secondaire à un anticorps et contemporain de la phase active clinique et biologique de la MAT. Le taux de l'ADAMTS13 est normalisé 20 jours après la transplantectomie.

Il s'agit du premier cas d'une MAT systémique secondaire à un rejet humoral ayant entraîné l'apparition d'anticorps anti-ADAMTS13.