

Glomérulonéphrite associée aux ANCA induite par le Benzylthiouracile chez des patients ayant une maladie de Basedow.

Benzylthiouracil induced ANCA associated glomerulonephritis in patients with Graves 'disease

Hayet Kaaroud ¹, Ibtissem Oueslati ², Amel Harzallah ¹, Ibtissem Ben Nacef ², Karima Khiari ², Fethi Ben Hamida ³.

1-Service de Médecine Interne A- Unité de Néphrologie. Hôpital Charles

Nicolle de Tunis. Tunisie. / Université Tunis el Manar/ Faculté de Médecine de Tunis

2-Service de Médecine Interne A- Unité d'Endocrinologie. Hôpital Charles Nicolle de Tunis.

Tunisie. / Université Tunis el Manar/ Faculté de Médecine de Tunis. ,

3-Laboratoire de recherche de pathologie rénale LR00SP01 / Université Tunis el Manar/ Faculté de Médecine de Tunis.

R É S U M É

Prérequis : Les complications rénales au cours de la maladie de Basedow sont rares et sont en rapport soit avec la maladie elle-même soit secondaires aux antithyroïdiens de synthèse.

But : Nous rapportons 6 cas d'atteinte rénale au cours d'une maladie de Basedow traitée par le Benzylthiouracyle (BTU) colligés sur une période de 14 ans.

Méthodes : Il s'agit de 6 femmes âgées en moyenne de $37,86 \pm 14,25$ ans. Les six patientes ont développé une vascularite rénale associée aux ANCA. Les signes rénaux étaient dominés par la protéinurie et l'insuffisance rénale associées à une hématurie dans tous les cas. L'atteinte pulmonaire était la manifestation extrarénale la plus fréquente survenue chez 4 patientes à type d'hémorragie alvéolaire dans 2 cas, d'alvéolite lymphocytaire dans 1 cas et d'une pleurésie dans 1 cas. Le BTU a été arrêté chez les 3 patientes qui étaient encore sous traitement au moment de la découverte de l'atteinte rénale. La corticothérapie a été prescrite seule ou associée au cyclophosphamide dans tous les cas. Des séances de plasmaphérèse ont été indiquées au cours de l'hémorragie intra alvéolaire. La rémission était complète dans un cas et incomplète dans 2 cas. Les 3 autres patientes ont nécessité une hémodialyse chronique dont une était décédée suite à un choc septique.

Conclusion : La possibilité d'une atteinte rénale au cours de la maladie de Basedow traitée par les ATS nécessite une surveillance pour détecter les anomalies urinaires afin d'instaurer un traitement précoce, seul garant d'une évolution favorable.

M o t s - c l é s

Maladie de Basedow, benzylthiouracile, néphropathie glomérulaire, vascularite, ANCA.

S U M M A R Y

Background: Renal complications in Graves' disease are rare and may be related either to the disease itself or secondary to antithyroid drugs.

Aim: We report 6 cases of renal damage in patients with Graves' disease treated with Benzylthiouracil collected over a period of 14 years.

Methods: There were 6 women with a mean age of 37.86 ± 14.25 years. All patients developed renal vasculitis associated with ANCA.

The signs were dominated by renal proteinuria and renal failure associated with hematuria in all cases. The lung involvement was the most common extrarenal manifestation occurred in 4 patients (alveolar hemorrhage in 2 cases, lymphocytic alveolitis in 1 case and pleurisy in 1 case). The benzylthiouracil was discontinued in 3 patients still under treatment. Corticosteroid therapy was used alone or in combination with cyclophosphamide in all cases. Plasmapheresis sessions were made during the alveolar hemorrhage. A complete remission was obtained in one case and incomplete remission in 2 cases. The other 3 patients required chronic hemodialysis. One patient died of sepsis.

Conclusion: The possibility of renal impairment in antithyroid drugs treated Graves' disease requires monitoring to detect urinary abnormalities in order to early initiate therapy and improve patient's outcome.

Key - w o r d s

Graves'disease, benzylthiouracil, glomerulonephritis, vasculitis, ANCA.

L'association maladies thyroïdiennes auto-immunes et glomérulonéphrites est bien connue et sa prévalence en l'absence de traitement par les antithyroïdiens de synthèse (ATS) varie de 9,8% à 29%. Au cours de la maladie de Basedow, l'atteinte rénale est rare. Il s'agit le plus souvent d'une vascularite secondaire aux ATS ou rarement d'une glomérulonéphrite extra membraneuse (GEM) en rapport avec les anticorps antithyroïdiens. La vascularite rénale induite par les ATS est une complication, de plus en plus rapportée. Elle a été décrite avec le Propylthiouracile (PTU), la Carbimazole et le Méthimazole. Dans notre pays les cas de vascularites rapportés étaient secondaires au Benzylthiouracile (BTU) puisque c'était l'ATS le plus utilisé en Tunisie (1-5). Les facteurs de risques et les mécanismes de survenue de cette complication sont encore inconnus. A travers nos patients et après une revue de la littérature, nous discuterons les mécanismes physiopathologiques et les particularités de l'association maladie de Basedow traitée par BTU et atteinte rénale.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a concerné 6 patientes ayant une maladie de Basedow traitée par BTU compliquée d'une atteinte rénale, colligés sur une période allant de 1996 à 2010 dans le service de médecine interne A à l'hôpital Charles Nicolle de Tunis.

Pour les 6 patientes, le diagnostic retenu était celui d'une vascularite d'origine médicamenteuse. Nous avons précisé pour chaque cas les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutives. L'évaluation de la fonction rénale s'était basée sur le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule du MDRD (Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation). Nous avons défini une rémission complète d'une glomérulonéphrite par une protéinurie négative et une fonction rénale normale et une rémission incomplète par une protéinurie non néphrotique et une fonction rénale normale.

La saisie des données a été réalisée au moyen du logiciel Excel. Les données ont été exprimées en moyenne \pm déviation standard et les prévalences en pourcentage.

RESULTATS (Tableau 1 et 2)

Il s'agit de 6 femmes âgées en moyenne de $35,5 \pm 14,04$ ans avec des extrêmes allant de 19 à 61 ans.

Les circonstances de découverte de l'atteinte rénale secondaire au BTU étaient dominées par les œdèmes des membres inférieurs observés chez 5 patientes et/ou l'altération de l'état générale observé chez 4 patientes. La durée moyenne du traitement par le BTU était de $45,16 \pm 39,4$ mois (extrêmes : 6 - 120 mois) et le délai moyen d'apparition de l'atteinte rénale par rapport au début du traitement était de $49,5 \pm 48,45$ mois avec des extrêmes allant de 6 à 144 mois.

Chez les 6 patientes, il s'agissait d'une vascularite touchant d'une façon isolée ou associée plusieurs organes. L'atteinte rénale était constante à type de néphropathie glomérulaire révélée par une protéinurie associée à une hématurie dans tous les cas, des œdèmes des membres inférieurs chez 5 patientes (83,3%), une hypertension artérielle modérée chez 2 patientes (33,3%) et une oligurie chez 2 malades (33,3%).

Tableau 1: Modalités thérapeutiques et évolutives chez nos patientes.

| Patiente | Traitement | Evolution |
|----------|------------------------|---|
| 1 | CTC IS HD | 3 ans : HDC ANCA(-) Septicémie à porte d'entrée urinaire |
| 2 | CTC IS | 6 mois: FR=Nle Pt=1g/24h P-ANCA (+) |
| 3 | Arrêt BTU CTC IS | 14 mois: Pt=1g/24h 25mois: créat=430 μ mol/l |
| 4 | Arrêt BTU CTC HD | HDC |
| 5 | CTC IS HD ATB | 4 mois : DCD par Septicémie à Klebsiella |
| 6 | Arrêt BTU CTC | 15jours : FR=Nle Pt=0 |

CTC : Corticoïdes, IS : Immunosuppresseurs, HD : Hémodialyse, FR : fonction rénale, Nle : normale, Pt : protéinurie, créat : créatininémie, HDC : hémodialyse chronique, ATB : antibiothérapie, DCD : Décédée

Tableau 2: Néphropathie glomérulaire associée à la maladie de basedow : A propos de soixante cas décrits dans la littérature.

| | | nombre | % |
|-------------------------------|------------------------|-----------|---------|
| Sexe | fémnin | 49 | 81,66 % |
| | masculin | 11 | 18,33 % |
| Age moyen | | 36,23 ans | |
| ATS | PTU | 45 | 75 % |
| | MMI | 3 | 5 % |
| | CBZ | 4 | 6,66 % |
| | BTU | 8 | 13,33 % |
| Symptômes | Signes généraux | 33 | 55 % |
| | Oligurie | 2 | 3,33 % |
| | OMI | 17 | 28,33 % |
| Anomalies rénales | Protéinurie | 27 | 45 % |
| | Hématurie | 26 | 43,33 % |
| | SN | 4 | 6,66 % |
| | IR | 17 | 28,33 % |
| Anomalies exta-rénales | Atteinte cutanée | 27 | 45 % |
| | Atteinte conjonctivale | 2 | 3,33 % |
| | Atteinte respiratoire | 16 | 26,66 % |
| | Atteinte hématologique | 13 | 21,16 % |
| | Atteinte neurologique | 1 | 1,66 % |
| Immunologie | ANCA(+) | 52 | 75 % |
| | MPO(+) | 39 | 7,76 % |
| | PR3(+) | 4 | 17,26 % |
| Histologie rénale | GNSF | 8 | 13,33 % |
| | GNEC | 28 | 46,67 % |
| Traitement | Arrêt ATS | 53 | 88,83 % |
| | Corticoïdes | 49 | 81,67 % |
| | Immunosuppresseurs | 19 | 31,66 % |
| Evolution Clinique | Plasmaphérèse | 5 | 8,33 % |
| | Asymptomatique | 45 | 75 % |
| | Décès | 2 | 3,33 % |
| Fonction rénale | Normalisation | 45 | 75 % |
| | Dégradation | 3 | 5 % |
| | Persistance IRC | 3 | 5 % |
| ANCA | Négatation | 7 | 11,86 % |
| | Diminution | 28 | 47,45 % |

Tableau 3: Les principales caractéristiques de la population étudiée.

| Patient/ Age/Sexe | Durée TT /Délai d'apparition des symptômes (mois) | Signes cliniques | Biologie/ Immunologie | Rd Thorax / LBA | PBR |
|-------------------|---|---|--|---|------|
| 1/28/F | 24/ 26 | AEG, AMG arthralgies Dyspnée Oglioanurie Pas de goitre OMI | Créat=1000µmol/l Cle=5ml/mn, Pt=1,4g/24h SIB, MPO-ANCA (+) | Alvéolite lymphocytaire | GNEC |
| 2/36/F | 36/ 36 | Pt++, Hm+++ AEG Dyspnée Goitre homogène et vasculaire OMI | Créat=304µmol/l, Cle=19ml/mn Pt=1,4g/24h SIB, Hb=5,3 g/dl MPO-ANCA (+) | Hémorragie Alvéolaire | GNEC |
| 3/61/F | 6/ 6 | Pt++, Hm+++, Arthralgie HTA OMI Pas de goitre Pt++, Hm++, | Créat=1000µmol/l Cle : 4 ml/mn Pt=3,7g/24h Alb=27g/l, Ptmie=58g/l, MPO-ANCA (+) | nl | GNEC |
| 4 /36/F | 49/ 49 | AEG Dyspnée Pâleur, fièvre HTA Pas de goitre OMI | Créat=950µmol/l Cle : 5ml/mn Pt=11,5g/24 h SIB, Hb=5g/dl MPO-ANCA (+) | Pleurésie gauche exsudative abondante surinfectée. | GNEC |
| 5 /33/F | 120/ 144 | Pt++++,Hm++ AEG, Détesse respiratoire aigue, Fièvre Pas de goitre Pt+++, Hm++ | Créat:1150 µmol/l Cle: 4 ml/mn Pt=6g/24h SIB, Hb=7,5g/dl, C-ANCA (+) | Hémorragie Alvéolaire | GNEC |
| 6 /19/F | 36/ 36 | Oligurie, fièvre Pâleur, OMI, Pas de goitre Pt+++, Hm++, | Créat=412µmol/l, Cle : 16 ml /mn Pt=4,1g/24h ANCA (+) | | GNSF |

F=femme, Pt=Protéinurie, Hm=Hématurie, OMI=Cedème des membres inférieurs, AEG=Altération de l'état générale, Rd=Radiologie, PBR= Ponction Biopsie Rénale, LBA=Lavage broncho-alvéolaire, Hb=Hémoglobine, Créat=Créatininémie, Cle=Clairance de la créatinine, SIB=Syndrome inflammatoire biologique, MPO=Myéloperoxydase, ANCA=Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, C-ANCA= ANCA Cytoplasmiques, GNEC=Glomérulonéphrite extra capillaire, GNSF=Glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale, GEM=Glomérulonéphrite extra membraneuse.

Pour les manifestations cliniques extra-rénales, nous avons noté des arthralgies dans 2 cas, une fièvre dans 3 cas, une dyspnée dans 4 cas en rapport avec une hémorragie alvéolaire dans deux cas, une alvéolite lymphocytaire dans un cas et une pleurésie gauche de grande abondance dans un cas.

L'exploration biologique a révélé une protéinurie chez toutes les patientes avec une moyenne de $4,68 \pm 3,77$ g/24h (extrêmes : 1,4 à 11,5 g/24h), une insuffisance rénale chez toutes les patientes avec une créatininémie moyenne de $802,66 \pm 352,56$ µmol/l (extrêmes : 304 à 1150 µmol/l) et un syndrome inflammatoire biologique chez quatre patientes. Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) étaient positifs dans tous les cas (P-ANCA : 4 cas, C-ANCA : 1 cas, type indéterminé : 1 cas). Quatre patientes

étaient en euthyroïdie, une patiente en hypothyroïdie et une patiente en hyperthyroïdie. Les anticorps anti-thyroperoxydases et anti-thyroglobulines n'étaient positifs que dans 2 cas.

L'histologie rénale a montré une néphropathie glomérulaire extra-capillaire dans 5 cas (83,3%) et une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale dans 1 cas (16,7%).

Le BTU a été arrêté chez les trois patientes qui étaient encore sous traitement au moment de la découverte de l'atteinte rénale. La corticothérapie a été prescrite par voie intraveineuse à la dose de 15 mg/ Kg/j pendant 3 jours suivie par une corticothérapie par voie orale chez 2 patientes et doublée par voie orale à la dose de 1 mg/Kg/j pendant 2 mois suivie d'une dégression progressive, associée au cyclophosphamide à la dose de 1g/ 1,73 m² de surface cutanée par

bolus mensuel chez 4 patientes. Des séances de plasmaphérese ont été indiquées au cours de l'hémorragie intra-alvéolaire (patientes 2 et 5).

Après une durée moyenne de traitement de 12,5 mois, l'évolution était marquée par la survenue d'une rémission complète dans un cas et par une rémission incomplète dans 2 cas dont un a gardé une insuffisance rénale chronique. Les trois autres patientes ont nécessité une hémodialyse chronique. Une de ces trois patientes est décédée suite à un choc septique.

DISCUSSION

Notre série comporte 6 cas d'atteinte rénale associée aux ANCA chez des patientes traitées par BTU pour une maladie de Basedow.

Une atteinte rénale au cours de la maladie de Basedow peut être secondaire soit à la maladie elle-même et il s'agit le plus souvent de glomérulonéphrite extra membraneuse, soit au traitement par les ATS responsable d'une vascularite. L'expression clinique, biologique, immunologique, histologique, l'évolution et le traitement sont différents.

La vascularite induite par les ATS initialement décrite en 1992 est rare (6, 7), sa fréquence est variable selon la molécule utilisée. Elle est de 75 % sous PTU, 6 % sous Méthimazole et de 3 % sous Carbimazole (7). Les deux premiers cas de vascularite secondaires au BTU ont été rapportés en 2002 (1, 8), dont un fait partie de nos patients.

L'âge moyen des patients ayant une vascularite secondaire aux ATS était de 36,23 ans (8- 82 ans). Dans 81,67 % des cas, ils étaient des adultes et de rares cas ont été rapportés chez les enfants (7,9).

Toutes nos patientes étaient des adultes, ceci est expliqué par le recrutement de notre service. La prédominance féminine, retrouvée aussi dans notre série, est expliquée par la fréquence des affections thyroïdiennes, et en particulier des thyroïdites auto-immunes chez la femme. Le mécanisme des vascularites induites par les ATS est mal élucidé. Au cours du traitement par le PTU, celui-ci est accumulé dans le polynucléaire neutrophile (10), qui par la suite, libère une quantité importante de myéloperoxydase (MPO). Cette dernière se lie alors à l'un des métabolites du PTU. Ainsi modifié (11), la MPO va se comporter comme un antigène et le métabolite actif du PTU comme haptène (12). Par conséquent, les polynucléaires sont sensibilisés et entraînent alors la production des anticorps anti-MPO ou MPO-ANCA. Il s'en suit une dégranulation des polynucléaires et une production des radicaux oxygénés libres (13-16). La responsabilité du radical - thiol des ATS dans l'induction des réactions auto-immunes est controversée (17-21).

Les mécanismes des vascularites secondaires aux ATS semblent être différents de ceux des vascularites idiopathiques. En effet, chez certains patients ayant développé une vascularite sous ATS, plusieurs anticorps tels que les anticorps anti-MPO, les anticorps anti-protéases et les anticorps anti leucocytes élastase ont été mis en évidence d'une façon associée, ce qui n'est pas habituel au cours des vascularites idiopathiques (7, 22).

Il existe probablement une prédisposition génétique au développement d'une vascularite à ANCA (P-ANCA et C-ANCA) puisqu'une fréquence élevée a été rapportée chez les japonais ayant un haplo type HLA DR 9 (23-26).

Tous les ATS appartiennent au groupe des Thiomidés et malgré leurs

similitudes structurales, il n'existe pas de réactions croisées entre eux. Le PTU est l'ATS le plus utilisé car en plus de son action au niveau de la synthèse hormonale, il inhibe la conversion de T4 en T3.

Actuellement, le Méthimazole est devenu préféré par rapport au PTU devant la bonne observance des patients et la réponse initiale rapide au traitement. La fréquence de l'agranulocytose, qui est l'effet indésirable le plus redouté des ATS, est la même pour le PTU et le Méthimazole. Les autres effets indésirables des ATS les plus décrits sont : la leucopénie, le prurit, les arthralgies, la fièvre, l'hépatotoxicité, le syndrome lupique érythémateux et certains troubles immunitaires. L'atteinte rénale est rarement rapportée. Le délai d'apparition de l'atteinte rénale après le début du traitement par les ATS varie de quelques semaines à quelques mois et peut aller jusqu'à 7 ans. Ce délai est similaire chez les enfants et chez les adultes (27,28). Chez nos patientes le délai moyen de survenue de l'atteinte rénale était de $49,5 \pm 48,45$ mois avec des extrêmes allant de 6 mois à 12 ans. Ce délai important est expliqué par la possibilité de manifestations cliniques après plusieurs années chez des patients ayant des ANCA positifs.

Le tableau clinique est celui d'une vascularite qui peut toucher d'une façon isolée ou associée plusieurs organes. Parmi les soixante cas de vascularite secondaire aux ATS étudiés (tableau 3), l'atteinte rénale était la manifestation la plus fréquente notée dans 61,67 % des cas.

L'insuffisance rénale était présente dans 28,33% des cas, elle était le plus souvent rapidement progressive comme c'était le cas chez nos patientes. La fréquence rapportée de l'atteinte pulmonaire était de 26,66%. Chez nos patientes, l'atteinte pulmonaire était fréquente. Il s'agissait d'une pleurésie gauche de grande abondance dans un cas, d'hémorragie alvéolaire dans deux cas et d'une alvéolite lymphocytaire dans un cas. Cette dernière semblait être due à la corticothérapie. En effet, l'alvéolite lymphocytaire peut se voir au cours des pneumopathies d'hypersensibilité, d'un syndrome sec, de la sarcoïdose et de la tuberculose. Aucune de ces affections n'a été observée chez notre patiente. Reste la fibrose interstitielle débutante, qui pourrait être l'évolution d'une hémorragie alvéolaire sous corticoïdes.

La recherche systématique des MPO-ANCA après la prise de PTU chez des patients ayant une maladie de Basedow dont les MPO-ANCA étaient négatifs avant le traitement a révélé un taux de positivité de 4,1% à 60 % (9,20, 29, 30) mais seul un nombre restreint d'entre eux a développé une véritable vascularite à ANCA. La positivité et le taux des ANCA étaient d'autant plus importants que la durée du traitement par les ATS était plus prolongée et que la dose était importante (20).

D'autre part, la positivité des ANCA variait aussi selon l'ATS utilisé (31). Ainsi, la fréquence de positivité des ANCA était de 50% sous PTU et de 19% sous carbimazole.

Pour le BTU, elle a été évaluée par une étude portant sur 159 patients atteints de maladie de Basedow dont 73 patients étaient sous BTU (32). Les ANCA étaient positifs chez 37% des patients traités et seulement 3,5 % chez des malades non traités. Il s'agit des MPO-ANCA dans 93,3 % des cas.

Tous les ATS peuvent induire une positivité asymptomatique des ANCA, mais le PTU est le plus connue comme inducteur de vascularite associée aux ANCA (20, 31, 33).

A l'histologie rénale, il s'agissait le plus souvent d'une

glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune (46,67 %).

Les modalités thérapeutiques de la vascularite induite par les ATS diffèrent selon les auteurs et semblent être adaptées aux degrés de sévérité de la vascularite. Chez les patients encore sous ATS, son arrêt peut aboutir à la disparition complète des signes cliniques et en particuliers la fièvre, les arthralgies, les myalgies et l'atteinte cutanée (28, 34). Quand l'atteinte rénale est sévère ou progressive, dans la majorité de cas outre l'arrêt des

ATS, le recours à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs est nécessaire (35). Le protocole le plus utilisé de la corticothérapie consiste à l'administration par la voie injectable du Méthylprédnisone à la dose de 15 mg/Kg/j pendant 3 jours de suite relayée par une corticothérapie par voie orale à la dose de 1 à 2 mg/Kg/j pendant 2 à 8 semaines avec une dégression progressive jusqu'à une dose d'entretien de 5 à 10 mg/j pour une durée totale de 6 mois.

L'immunosuppresseur le plus utilisé est le Cyclophosphamide soit par voie intra-veineuse à la dose de 1g/1,73 m² de surface cutanée, soit par la voie orale avec une dose de 2 mg/Kg/j pour une durée le plus souvent de 6 mois.

Dans les cas les plus sévères résistants au traitement d'attaque, ou en cas d'atteinte pulmonaire associée, la plasmaphérese est nécessaire et urgente. Les résultats les plus satisfaisants sont ceux observés chez les patients traités précocement par un traitement associant l'arrêt des ATS, la corticothérapie et les immunosuppresseurs.

Parmi les soixante patients atteints de vascularite secondaire aux ATS étudiés (tableau 3), les ATS ont été arrêtés chez 53 patients (88,84 % des cas), substitués par un autre ATS chez 2 patients (3,33 % des cas). La corticothérapie seule a été utilisée chez 49 patients (81,67 %

des cas), en association avec les immunosuppresseurs chez 15 patients (25 % des cas). Les immunosuppresseurs ont été utilisés seuls en dehors de toute corticothérapie chez 4 patients (6,67 % des cas). La plasmaphérese a été pratiquée chez 5 patients (8,33 % des cas). Parmi ces patients, une amélioration de la fonction rénale a été observée dans 75 % des cas, une stabilisation dans 5 % des cas et une détérioration de celle-ci dans 5 % des cas. Deux patients sont décédés. Sur le plan immunologique, les ANCA se sont négativés dans 11,86 % des cas et ont diminué sans se négativer dans 47,45 % des cas. Cependant, la persistance des ANCA avec des taux élevés peut être responsable d'une rechute de la vascularite (36).

Chez nos patientes, l'évolution était marquée par la survenue d'une rémission complète dans un cas, une rémission incomplète dans 2 cas dont une a gardé une insuffisance rénale chronique, les 3 autres patientes ont nécessité une hémodialyse chronique dont une est décédée. Les facteurs de mauvais pronostic sont le syndrome néphrotique intense et la présence d'une insuffisance rénale.

CONCLUSION

La possibilité d'une atteinte rénale induite par les ATS chez les patients atteints de la maladie de Basedow justifie une surveillance à la recherche d'anomalies urinaires et/ou une altération de la fonction rénale. Etant donné le pronostic souvent sévère des vascularites à ANCA, la recherche des ANCA s'impose dès qu'une anomalie du sédiment urinaire est détectée et/ou une manifestation extra rénale de vascularite apparaît.

Références

1. Kaaroud H, Khiari K, Ben Moussa F et al. Vasculitis with renal and pulmonary involvement in a patient receiving benzylthiouracil for Graves' disease. *Rev Méd Int* 2002; 23:857-61.
2. Braham A, Houmen MH, Rais L et al. Benzylthiouracil induced ANCA-positive vasculitis. *Presse Méd* 2004; 33: 1331-3.
3. Frigui M, Kechaou M, Haddouk S et al. Benzylthiouracil induced ANCA-positive vasculitis: study of three cases and review of the literature. *Ann Endocrinol* 2008; 69 (suppl 6): 517-22.
4. Trimeche Ajmi S, Braham R, Toumi S et al. Benzylthiouracil-induced glomerulonephritis. *Case Rep Med* 2009; 2009: 687285.
5. Baili L, Aydi Z, Daoud F et al. Benzylthiouracil induced ANCA-positive vasculitis. *Tunis Med* 2014 ; 92 (suppl 6) : 428-430.
6. Stankus SJ, Johnson NT. Propylthiouracil-induced hypersensitivity vasculitis presenting a respiratory failure. *Chest* 1992; 102: 1595-6.
7. Dolman KM, Grans RO, Vervaat TJ et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 1993; 342:651-2.
8. Tieulie N, Huong DL, Andreu M et al. ANCA associated glomerulonephritis related to benzylthiouracil. *Rev Med Interne* 2002; 23 (suppl 10):853-6.
9. Gunton JE, Stie IJ, Clifton-Bligh P, Wilmshurst E, McElduff A. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:587-94.
10. Lam DC, Lindsay RH. Accumulation of 2- (14C) propylthiouracil in human polymorphonuclear leucocytes. *Biochem Pharmacol.* 1979; 28: 2289-96.
11. Lee H, Hirouchi M, Hoso Kawa M et al. Inactivation of peroxidases of rat bone marrow by repeated administration of propylthiouracil is accompanied by a change in the heme structure. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 2151-3.
12. Harper L, Cockwell P, Savage CO. Case of propylthiouracil-induced ANCA associated small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (suppl 2):455-8.
13. Waldhauser L, Uterch J. Oxidation of propylthiouracil to reactive metabolites by activated neutrophils. Implications for agranulocytosis. *Drug Metab Dispos* 1991; 19: 354-9.
14. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:4115-19.
15. Keogan MT, Esnault VL, Green AJ, Lckwood CM, Brown DL. Activation of normal neutrophils by anti-neutrophil cytoplasm antibodies. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 228-34.
16. Papo T, Huong D, Piette JC, Godeau P. Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles sont-ils pathogènes ? *Rev Méd Int* 1994; 15:110-5.
17. Haapla AM, Soppi E, Hyoty H, Mustonen J, Pasternack A. Cross-reactivity between antibodies to thyroid microsomal antigens and Myeloperoxidase. *Lancet* 1991; 337: 803-4.
18. Mariotti S, Anelli S, Ruf J et al. Comparison of serum thyroid microsomal and thyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J clin Endocrinol Metab* 1987; 65:987-93.
19. Kimura S, Ikeda SM. Human myeloperoxidase and thyroid peroxidase, two enzymes with separate and distinct physiological functions, are evolutionarily related members of the same gene family. *Proteins* 1988; 3: 113-20.

20. Sato H, Hattori M, Fujieda M et al. High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(suppl 11): 4270-3.
21. Honda H, Shibata T, Hara H, Ban Y, Sugisaki T. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Graves' disease: association of antimyeloperoxidase autoantibodies with propylthiouracil therapy. *Mod Rheumatol* 2003; 13(suppl 4):305-
22. Kalleberg CGM, Mulder AHL, Cohen TJW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am J Med* 1992; 93:675-82
23. Jacob CO, Fronek Z, Lewis GD et al. Heritable major histocompatibility complex class II-associated differences in production of tumor necrosis factor alpha: relevance to genetic predisposition to systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1233-7.
24. Kallenberg CGM, Browwer E, Weening JJ, Tervaert JWC. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994; 46:1-15
25. Fuji A, Tomizaka K, Arimura Y et al. Epitope analysis of myeloperoxidase specific ANCA (MPO-ANCA) associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2000; 53: 242-52.
26. Porges AJ, Redecha PB, Csernok E, Gross WL, Kimberly RP. Antineutrophil cytoplasmic antibodies engage and activate human neutrophils via Fc gamma RIIa. *J Immunol* 1994; 153 (suppl 3):1271-80.
27. Weetman AP, Tomlison K, Amos N et al. Proteinuria in autoimmune thyroid disease. *Acta Endocrinol* 1985; 109 (suppl 3): 341-7.
28. Tenemoto M, Miyakawa H, Hanai J et al. Myeloperoxidase-ANCA positive crescentic glomerulonephritis complicating the course of Graves' disease: report of three adult cases. *Am J Kidney Disease* 1995; 26 (suppl 5): 774-80.
29. Noh JY, Asari T, Hamada N et al. Frequency of appearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in Graves' disease patients treated with propylthiouracil and the relationship between MPO-ANCA and clinical manifestations. *Clin Endocrinol* 2001; 54 (suppl 5): 651-4.
30. Yazisiz V, Ongut G, Terzioğlu E, Karyalcin U. Clinical importance of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity during propylthiouracil treatment. *Int J Clin Pract* 2010; 64(suppl 1):19-24.
31. Wada N, Mukai M, Kohno M et al. Prevalence of serum anti-myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA) in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil and thiamazole. *Endocr J* 2002; 49 (suppl 3): 329-34.
32. Sghiri M, Ouertani M, Ben Hsine H et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody during treatment with Benzylthiouracil. *Pathol Biol* 2009; 57(suppl 5): 410-4.
33. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006; 368: 404-18.
34. Slot MC, Links TP, Stegeman CA, Tervaert JW. Occurrence of antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated vasculitis in patients with hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a long follow up study. *Arthritis Rheum* 2005; 53(suppl 1):108-13.
35. Gunton JE, Stiel J, Caterson RJ, McElduff A. Clinical case seminar: Anti-thyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. A case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(suppl 1):13-6.
36. Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989; 149 (suppl 11): 2461-5.