



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2018

N° 2018-52

**PRONOSTIC DE LA MALADIE DE GOODPASTURE :
ETUDE DE COHORTE MULTICENTRIQUE RETROSPECTIVE**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité : Néphrologie

par Pauline CAILLARD

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2018

Président du Jury : Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN
Membres du Jury : Monsieur le Professeur Julien MAIZEL
Monsieur le Docteur Jean SCHMIDT
Madame le Docteur Sophie LIABEUF
Madame le Docteur Rafaih MAKDASSI
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Dimitri TITECA-BEAUPORT



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2018

N° 2018-52

**PRONOSTIC DE LA MALADIE DE GOODPASTURE :
ETUDE DE COHORTE MULTICENTRIQUE RETROSPECTIVE**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité : Néphrologie

par Pauline CAILLARD

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2018

Président du Jury : Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Madame le Docteur Sophie LIABEUF

Madame le Docteur Rafaih MAKDASSI

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Dimitri TITECA-BEAUPORT

REMERCIEMENTS

Président du Jury :

A Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Néphrologie

Doyen, Directeur de l'Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'AMIENS

Chef du service de Néphrologie, médecine interne, dialyse, transplantation et réanimation médicale

Chef du Pôle "México-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie" (D.R.I.M.E)

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

Veillez trouver dans ce travail les fruits de votre enseignement rigoureux pendant ces cinq années.

Merci également de m'avoir fait découvrir et partager votre passion pour la néphrologie, spécialité incroyablement polyvalente et chaque jour plus intéressante.

Ces années m'ont permis d'acquérir un grand nombre de connaissances et d'apprécier cette spécialité médico-technique, mais aussi d'échanger au contact des différentes équipes médicales et paramédicales du service.

Merci enfin de m'avoir donné l'opportunité de réaliser une année recherche. Celle-ci a été remplie de découvertes, de rencontres et d'opportunités.

Membres du Jury :

A Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Réanimation, Médecine d'urgence

Chef de service de Réanimation Médicale

Merci de m'avoir ouvert les portes de la réanimation, spécialité tout à fait complémentaire de la néphrologie. Ces deux semestres extrêmement formateurs m'ont également enseigné la tolérance et l'ouverture d'esprit.

Merci aussi de m'avoir encadrée pendant mon master et de m'avoir donnée les enseignements nécessaires à la poursuite de mes travaux de recherche.

A Monsieur le Docteur Jean SCHMIDT

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

Médecine interne

Je vous remercie vivement de faire partie de mon jury.

Vous pourrez ainsi juger ce travail portant sur une pathologie aux frontières entre nos deux spécialités.

A Madame le Docteur Sophie LIABEUF

*Maître de conférences des Universités-Praticienne Hospitalière
Pharmacie*

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury.

Merci également d'avoir partagé vos connaissances en statistiques.

J'espère aussi poursuivre notre collaboration en recherche clinique.

A Madame le Docteur Rafaih MAKDASSI

Praticienne Hospitalière

Néphrologie

C'est avec plaisir et honneur que je vous compte parmi les membres de mon jury.

Je vous remercie grandement de votre enseignement précieux des glomérulopathies, mais aussi de votre enthousiasme, de votre courage et de votre persévérance.

Sachez également que vous êtes comme une seconde maman dans le service, toujours à notre écoute et à nous prendre sous votre aile quand nous en avons besoin.

A Monsieur le Docteur Dimitri TITECA-BEAUPORT

Chef de Clinique Assistant

Néphrologie

Merci d'avoir dirigé et encadré cette thèse pendant ces deux dernières années.

Merci pour tes conseils avisés et ton soutien, sans lesquels je n'aurais pu réaliser ce travail.

Sache que j'ai apprécié faire le tour de France pour récupérer les données. J'ai fait de nombreuses et belles rencontres sur mon parcours qui m'ont faite grandir intellectuellement.

Enfin, merci de m'avoir épaulée sur mon parcours à la fois en néphrologie et en réanimation.

Ton aide aura été précieuse.

A ma famille

A maman, pour sa tolérance, son soutien sans faille durant toutes ces années et son oreille attentive, parfois pendant des heures au téléphone. Merci d'avoir été là dans les bons comme les mauvais moments et de m'avoir appris à ne jamais lâcher et de toujours donner le meilleur de moi-même ! Tu es et resteras mon phare qui me guide dans les intempéries de ma vie !

Sache aussi que ton courage m'a toujours impressionnée et que tu es pour moi un modèle de femme forte que j'espère un jour devenir !

Merci enfin de m'avoir transmis tes passions pour la médecine et les loisirs créatifs !

A papa, pour sa clairvoyance et ses idées toujours plus ingénieuses... Mcgyver n'a qu'à bien se tenir ! Et surtout pour son humour toujours là pour nous remettre d'aplomb. J'aimerais également un jour avoir la main aussi verte que toi et une culture générale aussi étendue !

A mon frère, Valentin, avec qui j'ai tant de bons souvenirs et tant d'autres qui restent à venir ! Nous avons toujours su nous soutenir dans toutes les épreuves difficiles à la fois professionnelles et personnelles.

Et c'est dans le soutien de ma famille que j'ai puisé l'énergie nécessaire pour me relever et avancer !

Enfin, je pense que nous pouvons dire que le 24 mars 2018 restera gravé à jamais !

A mes grands-parents, qui m'ont toujours accueillie les bras ouverts dans leur belle ville du Mans et dont je ne me lasse jamais d'écouter les histoires d'enfance !

A tous les membres de la famille Caillard, pour nos noëls en famille (je regrette un peu de ne plus être une enfant !).

A la famille Coutelle : Véro et Denis, Elo, Charles et leur petite puce, Aurélien et Louise, Annie, Michel, Guillaume, Zing et Baby Georges, Caro, Thomas et Charlie-Rose, Alberto, Francine, Mélanie, Aitor et Johanna.

A mes amis et collègues

A Pierre, Céline et leurs enfants : un grand merci pour les dépannages ! Vous êtes des propriétaires incroyables !

A tous les amis de La Brenne, région chère à mon cœur et qui me manque dans certains moments de solitude.

Aux copains du Cajun, musique dont mes oreilles et mes pieds ne se lassent jamais !

A Laure, mon amie fidèle depuis l'externat ! A toutes ces heures de révision acharnée, à nos coups de blues et à nos fous rires !

A Vanessa, ma première co-interne à Saint-Quentin, qui m'a prise sous son aile à mon arrivée. Merci pour tes conseils et ta sagesse.

A Ophélie et Mathilde, mes deux co-internes de promo. Ophélie, pour notre passion commune de la réanimation et Mathilde pour celle des chats ! Je vous remercie toutes les deux pour ces années d'échanges et de partage.

A Justine ou Juju pour son écoute et ses conseils précieux tout au long de mon parcours ! Nos discussions en voiture me manqueront tout comme travailler à tes côtés !

A Maryam : tu resteras pour moi un modèle d'investissement et de rigueur et une amie sur qui compter. Mais pense à toi de temps en temps !

A Gauthier, mon co-interne de transplantation. Quel semestre et quels fous rires ! Merci aussi d'avoir partagé tes connaissances dans le domaine de la greffe.... et de la cuisine !

Merci également d'avoir relu mon mémoire et de m'avoir fait relativiser !

A Xiaoli : même si tu n'es pas si loin, ta bonne humeur me manque !

A Alexia, pour sa participation à ce travail, encore un grand merci ! Et promis je viendrai bientôt visiter Boulogne !

A Hélène, pour notre futur travail commun et pour nos discussions culturelles toujours plus enrichissantes !

A Jiji, pour sa gentillesse sans limite !

A Rémi, avec qui j'ai partagé mon 1^{er} semestre au CHU et qui a toujours le mot pour rire !

A Ivona, pour sa bonne humeur constante et sans faille !

A Alexandre, qui m'a laissé du temps pour finaliser cette thèse ! Un grand merci à toi !

A Nesrine, Elias, Pierre et Quentin, néphrologues en herbe.

A Nini, mon infirmière préférée de l'unité de soins intensifs cardiologiques à Saint-Quentin !

Aux médecins et équipes qui m'ont encadrée

Au Docteur Pierre-François Westeel, mon papa de transplantation ! Merci de m'avoir enseigné tant de choses sur la greffe rénale et de m'avoir fait partager votre expérience. Merci également pour votre engouement et votre implication dans la mise en œuvre de nos futurs travaux de recherche.

Au Docteur Hakim Mazouz, pour ses connaissances en greffe rein-pancréas.

A Coco pour son rire chaleureux !

A Maïté : parce qu'en dehors de la néphrologie, je me sens perdue sans mes pancartes ! Et parce que ta rigueur m'a toujours épatée !

A Caro, que je remercie vivement pour son aide sur les cas d'infectiologie difficiles.

A Marianne, pour sa participation à ma formation en hémodialyse.

A Najeh : Merci pour toutes ses heures d'écoute et de conseils autour d'un café ou d'un verre de Vichy ! Merci aussi pour votre ouverture d'esprit et votre tolérance. Votre avis et vos conseils ont toujours été avisés !

A Claire, pour sa patience et que je remercie aussi de m'avoir fait découvrir l'hôpital de jour et les explorations néphrologiques.

A toute l'équipe paramédicale de Néphrologie et des Soins Intensifs : Gégé, Manu, Fred, Val, Flo, Margaux, Vanessa, Sandrine, Lauriane, Eline, Véro, Céline ou Doudou, Céline Lachambre, Amandine, Lydie, Ophélie, Sylvie, Aurore, Sabine, Dédé, Steph, Carole, Estelle, Béné, Betty et tous ceux que j'oublie de citer !

A Seb, pour son humour et que j'espère retrouver rapidement au Simu pour nos projets d'enseignement !

A l'équipe paramédicale de l'hôpital de jour de néphrologie, avec qui j'ai aimé travailler et tout particulièrement Laurence, tu es vraiment un amour !

A mes secrétaires préférées, Pam et Perrine, pour leur présence et leur assistance dans nos moments d'égarement. Merci également à Séverine, pour son aide à la réalisation de cette thèse. A Sabine, en Hémodialyse pour sa participation aux joies de la reliure ! Et enfin à Sylvie, qui nous manque terriblement !

A l'équipe d'Hémodialyse, promis je vais essayer de ne plus porter la poisse après 20 heures !

A Eléonore, qui m'a accueillie dès mon premier semestre en néphrologie et a toujours été là pour me rassurer ! Merci aussi de m'avoir fait découvrir le libéral.

A Morgane, Willy et leurs petits bouts de chou !

A Anne, mon amie, ma sœur de cœur, qui m'a épaulée toutes ces années !

A tous les médecins de la Réanimation Médicale : Docteur De Cagny pour son humour, Docteur Kontar pour sa volonté d'aller toujours plus loin, Docteur Soupison pour son savoir en hépatologie, Professeur Slama pour sa diplomatie, Docteur Zogheib pour ses conseils en

recherche fondamentale, Yoann pour son aide et son enthousiasme, Nathalie, Romain et Brice pour leur énergie, Julien Marc, pour m'avoir fait désacraliser l'intubation !

A toute l'équipe paramédicale de Réanimation : Thomas, Romain, Coincoin, Amandine, Adrien, Diane, Guillaume, Laure(s), Virginie(s), Julie(s), Sanchez & Dole, Nico, Nat, Brigitte, Stephane, Véro, Mélanie(s), Sylvain, Tif, Erica, Marion, Elo, Stephanie(s), Aemic, Camille, de m'avoir fait tant aimer la réa !

A tous les collègues avec qui j'ai eu plaisir à travailler et à échanger : Ornella, Raph, Thibault, Romain, Rayan, Débo, Alexis, Juliette, Lina, Aurélie, Yuthiline, Clément, Mathieu, Noémie, Josselin.

A l'équipe médicale de Cardiologie de Saint-Quentin et notamment au Docteur David Houpe, qui m'a fait aimer la cardiologie mais aussi et surtout m'a montré à quel point la médecine était fascinante. Valenciennes a gagné un grand médecin.

A l'équipe d'Urologie pour leur travail en greffe !

A l'équipe de Néphrologie de Saint-Quentin, qui m'a fait poser mes premiers désilets !

Aux membres de l'unité 1088 et en particulier au Docteur Eléonore Mbaya, merci de m'avoir encadrée et guidée pendant mon Master et de m'avoir donné les outils et la volonté nécessaire à la poursuite de mon chemin dans la recherche. Merci également au Docteur Bennis Youssef pour ses idées et son engouement !

A tous les chefs qui ont accepté de participer à cette thèse à travers la France !

A tous, un grand merci ! Car sans vous, je n'en serais pas là. J'ai fait médecine car le corps humain était magique et source pour moi de découvertes extraordinaires. Ces cinq années m'ont ainsi confortée dans mon choix. A vos côtés j'ai appris à soigner mais aussi à écouter, à partager et à tolérer. Toutes les rencontres que j'ai faites sur ma route ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Enfin, je sais maintenant, grâce à tous ceux qui m'ont épaulée, soutenue et consolée, qu'il faut rester droite et se battre pour ses idées.

Cette thèse, je vous la dédicace.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	p2
TABLE DES ILLUSTRATIONS	p14
LISTE DES ABREVIATIONS	p15
RESUME	p16
ABSTRACT	p17
INTRODUCTION	p18
MATERIELS ET METHODES	p20
<i>Caractéristiques de l'étude</i>	<i>p20</i>
<i>Critères de jugement</i>	<i>p21</i>
<i>Population étudiée</i>	<i>p21</i>
<i>Recueil de données</i>	<i>p21</i>
<i>Données cliniques</i>	<i>p21</i>
<i>Données paracliniques</i>	<i>p21</i>
<i>Traitements</i>	<i>p22</i>
<i>Suivi</i>	<i>p22</i>
<i>Analyse statistique</i>	<i>p23</i>
RESULTATS	p23
<i>Caractéristiques de la population</i>	<i>p23</i>
<i>Traitements</i>	<i>p24</i>
<i>Survie globale</i>	<i>p25</i>
<i>Complications au cours de la première année de suivi</i>	<i>p25</i>
<i>Mortalité à 1 an et aux dernières nouvelles</i>	<i>p25</i>
<i>Survie rénale</i>	<i>p26</i>
<i>Survie rénale à 1 an et aux dernières nouvelles</i>	<i>p26</i>
<i>Rechutes</i>	<i>p27</i>
DISCUSSION	p28
CONCLUSION	p33
BIBLIOGRAPHIE	p33
FIGURES ET TABLEAUX	p38

TABLE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patients selon la stratégie thérapeutique	p38
Figure 2 : Répartition des infections au cours des 12 premiers mois	p39
Figure 3 : Devenir des patients au cours des 12 premiers mois	p40
Figure 4A : Courbe de survie rénale en fonction de l'oligoanurie	p41
Figure 4B : Courbe de survie rénale en fonction de la créatinine	p41
Figure 4C : Courbe de survie rénale en fonction de la dialyse	p41
Figure 4D : Courbe de survie rénale en fonction de l'histologie	p41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients au diagnostic	p42
Tableau 2 : Caractéristiques des rechutes au cours du suivi	p43

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	Anticorps Anti-Nucléaires
ANCA	Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
AOMI	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AZA	Azathioprine
CHR	Centre Hospitalier Régional
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CV	Cardiovasculaires
CYC	Cyclophosphamide
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DRA	Détresse Respiratoire Aiguë
EP	Echanges Plasmatiques
FRC	Fonction Rénale Conservée
HIA	Hémorragie Intra-Alvéolaire
HR	Hazard Ratio
HTA	Hypertension Artérielle
IC	Intervalle de Confiance
Ig	Immunoglobuline
IMS	Immunosuppresseur
IQR	Interquartiles Range
IRCT	Insuffisance Rénale Chronique Terminale
IV	Intraveineux
GMRP	Glomérulonéphrite Rapidement Progressive
MBG	Membrane Basale Glomérulaire
MMF	Mycophénolate Mofétil
MPO	Myéloperoxidase
PBR	Ponction Biopsie Rénale
PR3	Protéinase 3
RTX	Rituximab
SCA	Syndrome Coronarien Aigu
SMX-TMP	Sulfaméthoxazole-Triméthoprime

RESUME

Introduction : La maladie de Goodpasture est une forme rare de vascularite. L'objectif de cette étude est d'évaluer le devenir global des patients en fonction des paramètres initiaux et de la stratégie thérapeutique.

Matériel et méthodes : Au total 165 patients ont été inclus dans 20 centres de néphrologie français de 1997 à 2017. Les données ont été extraites rétrospectivement des dossiers médicaux. Le critère de jugement principal était la mortalité précoce. Les critères secondaires étaient le taux de complications, la survie rénale et le taux de rechute.

Résultats : L'âge médian au diagnostic était de 52 ans, la créatinine à 682 $\mu\text{mol/l}$ et 63 patients ont présenté une hémorragie alvéolaire. A 1 an, 13 patients sont décédés, 95 ont présenté ≥ 1 infection sévère et 112 ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale (IRCT). L'âge et les comorbidités étaient les principaux paramètres associés à la mortalité et l'infection. La créatinine initiale $\geq 500 \mu\text{mol/l}$ était associée à un risque majeur d'évoluer vers l'IRCT (HR 3,8 IC95% (2.38-6.0), $p < 0,0001$). Les rechutes étaient rares (12 cas), et survenaient chez des patients plus jeunes et ayant une atteinte rénale moins sévère.

Conclusion : La maladie de Goodpasture est associée à un bon pronostic global mais à un pronostic rénal catastrophique en cas d'insuffisance rénale sévère, indépendamment de l'intensité du traitement. Les complications infectieuses sont fréquentes en début de prise en charge notamment chez les plus âgés. Ces éléments sont à prendre en compte dans la décision thérapeutique initiale.

Mots-clés : maladie de Goodpasture ; mortalité ; survie rénale ; immunosuppression ; infections

ABSTRACT

Introduction: Goodpasture disease is a rare cause of vasculitis. The aim of this study was to assess the patients' outcome according to clinical presentation and therapeutic strategy.

Materials and methods: This retrospective study included a total of 165 patients between 1997 and 2017 from 20 French centers. Data were retrieved from medical records. The primary endpoint was early mortality. The secondary endpoints were complications, kidney survival and relapse rate.

Results: At presentation, the median age was 52 years, the median level of serum creatinine was 682 $\mu\text{mol/l}$ and 63 patients had pulmonary hemorrhage. At 1 year, 13 patients died, 95 experienced at least 1 serious infection and 112 had evolved toward an end-stage renal disease (ESRD). The main parameters associated with mortality and infection were age and comorbidities. Serum creatinine ≥ 500 $\mu\text{mol/l}$ at presentation was a risk factor of ESRD (HR 3,8 IC95% (2.38-6.0), $p < 0,0001$). Relapses were rare (12 patients) and occurred in young patients with mild or moderate kidney disease.

Conclusion: Goodpasture disease is associated with good patient survival but poor kidney survival in case of severe kidney failure, despite intensive treatment. Infectious complications are frequent at the beginning of follow-up, especially in the older ones. The treatment strategy decision should take into account these parameters.

Key-words: Goodpasture disease; mortality; kidney survival; immunosuppression; infections

INTRODUCTION

La maladie de Goodpasture ou maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG) est une affection auto-immune rare, appartenant à la famille des vascularites des petits vaisseaux [1]. Elle est médiée par des anticorps dirigés contre le domaine aminoterminal de la région non collagénique (NC1) de la chaîne $\alpha 3$ du collagène IV, présente essentiellement dans la membrane alvéolaire et la membrane basale glomérulaire (la plupart des membranes étant constituées de chaînes $\alpha 1$ et $\alpha 2$). Cette distribution spécifique de la chaîne $\alpha 3$ explique ainsi la localisation des lésions du syndrome de Goodpasture [2, 3, 4, 5, 6, 7]. La localisation au centre de l'hélice collagénique de la chaîne $\alpha 3$ indique qu'un facteur environnemental est nécessaire pour exposer les épitopes au système immunitaire. Ainsi, plusieurs facteurs ont été suspectés, notamment les infections et l'exposition aux toxiques [8, 9]. Le trigger infectieux est représenté le plus souvent par des infections respiratoires hautes et basses précédant la maladie [10]. Certains toxiques ont été incriminés, tels que le tabac, les insecticides, les produits décapants (Décapfour) et les vapeurs d'essence [11, 12]. Enfin, il semble exister une association avec certains groupes HLA (péjorative pour le HLA DRB1-15 et protectrice avec les HLA DR7 et DR1) [13, 14, 15, 16, 17].

Il s'agit d'une pathologie rare, dont l'incidence est estimée à environ un cas par million d'habitants par an [18]. Sa distribution est bimodale (3^{ème} et 6^{ème} décennies) avec prédominance masculine. Les formes pneumo-rénales sont les plus fréquentes (40 à 60%), suivies par les formes rénales isolées (20 à 40%) et enfin les formes pulmonaires isolées (10%).

La présentation clinique classique associe une glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) et des signes d'hémorragie intra-alvéolaire (HIA). L'atteinte pulmonaire est révélatrice de la maladie dans 75% des cas des atteintes pneumo-rénales, avec des épisodes d'hémoptyxies récidivantes faisant toute la gravité de cette pathologie. D'autres signes peuvent y être associés comme la toux, une dyspnée, une anémie et une fébricule. La radiographie et le scanner thoraciques montrent de façon variable des infiltrats bilatéraux et symétriques à prédominance péri-hilaire et basale.

Le diagnostic positif repose sur l'association d'un tableau clinique évocateur et d'anticorps anti-MBG. Ces anticorps sont le plus souvent de type IgG1 ou IgG3 (mais parfois IgA ou IgM) et représentent environ 1% du taux d'immunoglobuline G (IgG) circulant [19, 20]. Ils peuvent être mis en évidence par immunofluorescence indirecte ou par technique Elisa. Leur apparition peut précéder de plusieurs mois les symptômes cliniques [21] et leur titre et sous-classe sont corrélés au pronostic de la maladie [19]. La présence d'anticorps peut suffire à

affirmer le diagnostic si la biopsie ne peut être réalisée, cependant 10% des patients n'ont pas d'anticorps détectable, notamment, parmi ceux-là, les patients avec atteinte pulmonaire isolée. La biopsie rénale (PBR), à la fois diagnostique et pronostique, révèle une prolifération extracapillaire associée en immunofluorescence à des dépôts linéaires d'IgG et souvent de C3 le long des membranes basales glomérulaires [22]. Selon les séries biopsiques, environ 95% des patients ont des croissants glomérulaires lors de l'analyse histologique [23]. L'importance de ces croissants ainsi que de la fibrose, sont des facteurs pronostiques péjoratifs impactant les possibilités de récupération rénale. Les biopsies pulmonaires sont extrêmement rares devant le risque de complications graves (pneumothorax, hémorragie) et leur faible rentabilité (recherche de dépôts difficile).

Environ un tiers des cas de Goodpasture est également associé à la positivité d'anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), le plus souvent de type anti-myélopéroxydase (MPO). Ces patients, souvent plus âgés et avec atteinte rénale et pulmonaire sévère, semblent pourtant être mieux répondeurs au traitement en termes de récupération rénale. Cependant ils récidivent davantage et donc nécessitent le maintien d'une immunosuppression à plus long terme [24, 25, 26, 27, 28, 29]. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette association restent flous, mais il semble probable que les ANCA soient à l'origine d'une réponse secondaire anti-MBG. En effet, l'étude de Olson [21] montrait l'apparition d'ANCA précédant l'apparition des anti-MBG confortant cette hypothèse.

La prise en charge thérapeutique associant les échanges plasmatiques (EP) et une immunosuppression par corticoïdes (CTC) et cyclophosphamide (CYC) a totalement modifié le pronostic de ces patients [30, 31]. Les EP sont généralement réalisés quotidiennement pendant 14 jours ou jusqu'à disparition des anticorps (associant selon la présence ou non d'une atteinte pulmonaire de l'albumine et du plasma frais congelé). Certaines équipes utilisent l'immunoabsorption à la place ou en relais de la plasmaphérèse standard [32, 33]. Les CTC sont adjoints aux EP, le plus souvent en bolus pendant 3 jours puis 1mg/kg/j en décroissance pendant 6 mois. Le CYC, à la dose de 2 à 3 mg/kg/j, peut être prescrit per os ou sous forme de bolus tous les 15 jours pendant 3 mois, aucune étude n'ayant démontré la supériorité de l'une des 2 formes dans les vascularites (ANCA ou anti-MBG) [34]. Le rituximab (RTX) a été utilisé chez des patients dépendants des EP ou avec rechutes pulmonaires [35]. Enfin, peu d'études ont évalué l'utilisation d'autres immunosuppresseurs (IMS) [36, 37]. Aucun traitement d'entretien n'est actuellement recommandé.

Plusieurs études se sont intéressées aux paramètres associés à la survie rénale. Le retard à l'initiation du traitement et les paramètres de gravité de l'atteinte rénale tels que la créatinine initiale, le recours à la dialyse, l'oligoanurie et le pourcentage de croissants sont associés à un mauvais pronostic [31, 38, 39]. Ainsi, les patients présentant une créatinine supérieure à 500 $\mu\text{mol/l}$ au diagnostic sont le plus souvent dépendants de la dialyse malgré le traitement [40, 41, 42] et peu de patients dialysés initialement récupèrent. A l'inverse, les patients ayant une créatinine inférieure à 500 $\mu\text{mol/l}$ ont une survie rénale proche de 95% à 5 ans [31]. Le taux d'anticorps anti-MBG circulant est également corrélé à l'atteinte rénale [40, 43].

Le taux de rechutes est faible, estimé à 3 % avec un délai médian de survenue de 4,3 ans, favorisé par une nouvelle exposition pulmonaire aux hydrocarbures ou au tabac [44, 45].

En l'absence de récupération rénale, il est recommandé de respecter un délai d'au moins 6 mois de négativation des anticorps avant d'envisager une transplantation. Néanmoins, les récurrences sur greffon sont rarissimes [46, 47, 48].

Etant donné la faible incidence de la maladie de Goodpasture, il existe aujourd'hui peu d'études de grand effectif [31, 39] évaluant à court, moyen et long terme la survie rénale et globale de ces patients en fonction de la présentation initiale, des antécédents et comorbidités et de la stratégie thérapeutique. En effet, au vu de la rapidité d'installation de l'atteinte rénale et de son mauvais pronostic en l'absence de traitement, il paraît nécessaire d'étudier la survie rénale en fonction des critères d'atteinte au diagnostic et du traitement IMS mis en place. Ces résultats pourraient nous permettre de mieux adapter la stratégie thérapeutique selon les possibilités de récupération et les risques encourus des IMS.

L'objectif principal de notre travail sera d'évaluer le pronostic global et rénal des patients ayant présenté une maladie de Goodpasture entre janvier 1997 et décembre 2017 en fonction de la présentation initiale, des comorbidités et des traitements utilisés.

MATERIELS ET METHODES

Caractéristiques de l'étude

Nous avons mené une étude observationnelle de cohorte rétrospective au sein de 20 services de néphrologie français (17 Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) et 3 Centres Hospitaliers Régionaux (CHR)). Les patients ont été sélectionnés à partir des caractéristiques spécifiques de la PBR et/ou de la recherche d'anticorps anti-MBG entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 2017. La date d'entrée dans l'étude correspondait à la date du diagnostic initial, définie par la positivité des anticorps ou la biopsie rénale. Les données clinico-biologiques ont

été relevées dès l'admission, jusqu'à la date des dernières nouvelles ou à la date de fin de l'étude fixée au 31/04/2018.

Cette étude a été réalisée après accord du comité éthique de protection des personnes du CHU d'Amiens (TB/LR/2016-91).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la mortalité à un an. Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité globale, les complications secondaires (infection sévère, leucopénie, évènement cardiovasculaire (CV), néoplasie), l'insuffisance rénale terminale (IRCT) et les rechutes.

Population étudiée

Les patients inclus devaient avoir plus de 18 ans au diagnostic, présenter une maladie de Goodpasture avec un tableau clinique compatible et une preuve biologique (taux d'anticorps anti-MBG significatif) et/ou histologique (dépôts linéaires d'IgG le long des membranes basales glomérulaires).

Les patients sans preuve immunologique ou histologique ainsi que les dossiers incomplets étaient exclus.

Recueil de données

Données cliniques

Les caractéristiques démographiques et antécédents recueillis regroupaient l'âge, le genre, l'ethnie, le poids, la taille, les facteurs de risque et antécédents CV (définis par un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA) ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieures (AOMI) ou d'accident vasculaire cérébral (AVC)) et les antécédents néoplasiques. Le calcul de l'indice de Charlson permettait d'évaluer le poids des comorbidités. Les paramètres cliniques recueillis regroupaient la pression artérielle, la diurèse, la présence de symptômes respiratoires (hémoptysie, dyspnée, détresse respiratoire aiguë) et le Performance status OMS.

Données paracliniques

Les paramètres biologiques tels que la créatininémie, la protéinurie, l'hématurie, la leucocyturie, le taux d'anticorps anti-MBG, le taux et le type d'ANCA, le taux d'anticorps anti-nucléaires (AAN), le taux d'hémoglobine, l'albuminémie, les leucocytes, la C-reactive protein (CRP) et les fractions C3 et C4 du complément ont été recueillis au diagnostic.

L'atteinte histologique rénale était classée en 4 catégories, sur la base des comptes rendus de PBR, selon la classification histologique des vascularites à ANCA proposée par Berden *et al* [49] : focale (plus de 50% des glomérules normaux), croissant (plus de 50% de croissants cellulaires), scléreuse (plus de 50% de glomérules scléreux) et mixte (autre atteinte).

Traitements

Les traitements utilisés étaient classés en trois catégories :

- La corticothérapie :

- A l'induction : en bolus (nombre et dose) ou per os.
- En entretien avec protocole de décroissance.

- Les EP :

- Type (standards ou immunoadsorption), nombre et volume.

- Les molécules d'immunosuppression :

- A l'induction : CYC ou RTX (nombre de bolus et dose/kg).
- En entretien : type de molécule, dose et durée.

La durée moyenne de traitement (corticothérapie et IMS), ainsi qu'une prophylaxie par Bactrim per os ou aérosols de Pentacarinat ont également été recueillies.

Les stratégies thérapeutiques d'induction ont été divisées en 2 groupes :

- Maximal : associant CTC, EP et un IMS.

- Non maximal :

- CTC avec EP ou un IMS.
- EP et un IMS.
- CTC seuls.
- Traitement symptomatique ou conservateur.

Le recours ou non à l'hémodialyse, son délai de mise en route ainsi qu'un séjour en réanimation étaient également notifiés.

Suivi

A M1, M3, M6, M12 et M24, les paramètres fonction rénale, dialyse, traitements IMS et prophylactique, événements infectieux (délai de survenue et type), événements CV et néoplasiques et les données biologiques décrites précédemment étaient relevés. Seuls les

événements infectieux graves (menant à une hospitalisation ou à une antibiothérapie intraveineuse) étaient recensés. La date de fin de suivi correspondait à la date des dernières nouvelles où été relevés le statut décès (cause et délai) ou IRCT ou fonction rénale conservée (FRC), les événements infectieux, CV ou néoplasiques et la rechute (type et traitement).

L'IRCT était définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieure à 15 ml/min/m² selon le CKD-EPI, persistante plus de 3 mois et/ou nécessitant le recours à l'hémodialyse chronique ou à la transplantation.

La rechute était définie par l'apparition d'au moins un des critères suivants :

- une augmentation rapide de la créatininémie accompagnée d'hématurie et/ou de cylindres hématiques.
- une biopsie rénale montrant des lésions nécrosantes ou « des croissants actifs ».
- une hémoptysie ou hémorragie pulmonaire d'origine non infectieuse.

Analyse statistique

La majorité de nos variables quantitatives ne suivant pas la loi normale, nous avons utilisé le test non paramétrique de Mann-Whitney pour échantillons indépendants. Le test du Chi² a été utilisé pour les variables qualitatives. Les résultats pour les variables quantitatives ont été exprimés en médiane [Interquartiles Ranges] (IQR). Les variables statistiquement significatives et pertinentes ont été incluses dans un modèle multivariable log-binomial pour le risque infectieux à 1 an et un modèle multivariable de Cox pour la survie rénale. Les courbes de survie rénale ont été construites par la méthode de Kaplan-Meier. Une valeur de p<0,05 a été considérée comme significative. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel MedCalc® v17.97.

RESULTATS

Caractéristiques de la population

De janvier 1997 à décembre 2017, 165 patients ont été inclus. L'âge médian au diagnostic était de 52 ans avec deux pics d'incidence dans la 2^{nde} - 3^{ème} décade (33%) et dans les 6^{ème} - 7^{ème} décades (34%). La population était composée de 58% d'hommes soit un sex-ratio H/F à 1,4.

Cinquante-cinq patients (33%) ont présenté un syndrome pneumo-rénal, 102 (62%) une atteinte rénale isolée et 8 (5%) une atteinte pulmonaire isolée. Soixante-trois patients (38%) ont présenté une hémorragie alvéolaire dont 30 (48%) avec détresse respiratoire aiguë (DRA). La sérologie anti-MBG était positive chez 147 (89%) patients dont 43 (29%) doubles positifs

ANCA+anti-MBG. Treize (8%) patients étaient séronégatifs et 5 (3%) étaient simples positifs ANCA, mais tous présentaient des dépôts linéaires caractéristiques en histologie.

La créatinine médiane au diagnostic était à 682 $\mu\text{mol/l}$ IQR [361-1063] avec 109 (66%) patients ayant une créatinine $\geq 500 \mu\text{mol/l}$ et 122 (74%) dialysés à la prise en charge initiale.

Au total 145 patients ont bénéficié d'une biopsie rénale (PBR). La forme rénale prédominante était la forme croissant cellulaire (67%) suivie de la forme scléreuse (17%).

Les patients présentaient un syndrome inflammatoire biologique marqué par une hypoalbuminémie à 27 g/l IQR [23-32], une anémie à 8,7 g/dl IQR [7,5-10] et un taux de CRP à 104 mg/l IQR [37-180].

L'ensemble des paramètres clinico-biologiques initiaux sont notés dans le tableau 1.

Traitements

Au total, 112 patients ont bénéficié d'un traitement maximal associant CTC+IMS+EP, dont 100 (89%) CTC+CYC+EP, 8 (7%) CTC+RTX+EP et 4 (4%) CTC+CYC+RTX+EP.

Parmi les 53 autres patients, 4 n'ont pas reçu de traitement d'induction en raison de leur âge et/ou d'une atteinte rénale isolée sévère, 13 patients (24%) ont reçu uniquement des CTC, 12 (23%) CTC+EP, 20 (38%) CTC+CYC, 3 (6%) EP+CYC et 1 (2%) EP+RTX.

Le CYC a été utilisé en induction chez 127 (79%) patients dont 28 (22%) par voie orale, la dose médiane cumulée à M6 était de 66,7 mg/kg IQR [35,3-109,1]. Treize (8%) patients ont bénéficié de RTX seul ou en association au CYC. Au total 128 (80%) patients ont bénéficié d'un nombre médian de 12 IQR [8-15] EP. Au total, 157 patients ont reçu des corticoïdes à forte dose dont 153 (97%) ont eu plus de 3 bolus. Enfin, 82% des patients du groupe maximal et 51% des patients du groupe non maximal ont bénéficié d'une prophylaxie par SMX-TMP. Les patients ayant bénéficié d'un traitement maximal étaient significativement plus jeunes avec une présentation rénale moins sévère, et plus d'HIA. Dans ce groupe, 8 (7%) patients n'étaient plus traités à 3 mois, dont 6 avaient une atteinte rénale sévère au diagnostic. Les autres patients étaient principalement traités par l'association CTC+IMS (62%), majoritairement du CYC (92%). A M6, 24 patients bénéficiaient toujours de l'association CTC+IMS avec par ordre de fréquence, du CYC (38%), du MMF (29%), de l'AZA (29%) et du RTX (4%). A M12, 24% des patients étaient toujours sous traitement, principalement sous CTC seuls.

Parmi les patients ayant reçu un traitement d'induction non maximal, 18 (36%) n'étaient plus traités à M3, ces patients étaient tous en IRCT. Parmi les autres, 18 (56%) bénéficiaient de CTC et 13 (41%) de l'association CTC+CYC. L'utilisation d'autres IMS était anecdotique (1 patient sous RTX et 2 sous AZA à M6 et M12).

La répartition des patients et l'évolution à 1 an selon le régime de traitement sont représentées dans la figure 1.

Survie globale

Complications au cours de la première année de suivi

Au cours de la première année, 95 (58%) patients ont présenté au moins une infection sévère, dont 63 (66%) sur le premier mois de suivi. Vingt-neuf patients ont eu plus de 2 infections sur la première année. Sur l'ensemble des 132 infections répertoriées sur la première année, les infections pulmonaires étaient les plus fréquentes (40%), suivies par les infections urinaires (22%) et les bactériémies (24%). Les germes impliqués étaient majoritairement des entérobactéries type *Escherichia Coli* et des cocci Gram positifs type *Staphylocoques*. Quatre infections virales (2 gripes, 1 infection à cytomégalovirus et une méningo-encéphalite herpétique) et 5 pneumocystoses ont été recensées. Une minorité de germes étaient résistants (5).

La distribution des infections et des germes identifiés sont représentés dans la figure 2.

Le délai médian de la première infection était de 16 jours IQR [10-48]. Parmi ces infections, 5 étaient à l'origine d'états septiques graves ayant conduit au décès pendant la première année. Les patients ayant présenté une infection sur la première année étaient, en analyse bivariée, significativement plus âgés (56 ans IQR [40-73] versus 42 ans IQR [21-64], $p=0,007$), diabétiques (11% versus 1%, $p=0,022$), avec davantage d'ANCA positifs (36% versus 20%, $p=0,03$). L'indice de Charlson, incluant l'âge et le diabète était lui aussi plus élevé (2 IQR [0-4] versus 0 IQR [0-2], $p=0,006$). Le nombre d'infections selon la stratégie thérapeutique utilisée n'était pas différent et les patients ayant présenté une infection avaient autant de prophylaxie anti-infectieuse par SMX-TMP que les autres (72% versus 73%).

En analyse multivariable, l'âge > 60 ans était le seul facteur de risque indépendant d'infection sur la première année avec un OR à 2,3 IC95% (1,19-4,44), $p=0,01$.

Au total, 21 patients ont présenté une leucopénie (inférieure à 4 Giga/l) sur les 6 premiers mois dont 12 survenant durant le premier mois de prise en charge.

Durant la première année, 38 patients ont présenté un événement cardiovasculaire (CV), dont 27 à M1 avec 9 épisodes de décompensation cardiaque, 7 thromboses ou embolies pulmonaires, 8 troubles du rythme graves et 3 AVC.

Mortalité à 1 an et aux dernières nouvelles

Au total, 13 patients sont décédés au cours de la première année de suivi, soit un taux de mortalité de 8% à 1 an. Les causes de décès étaient divisées en 5 infections sévères (3

bactériémies sur cathéters, 1 pneumopathie grave et une méningo-encéphalite herpétique), 3 causes CV (2 AVC et 1 arrêt cardiaque hypoxique), 2 hémorragies graves et 3 arrêts des séances de dialyse (limitation des thérapeutiques). Le délai médian de décès sur la première année était de 2,6 mois IQR [1,2-5,9]. Les facteurs de risque significatifs de décès à 1 an en analyse bivariée étaient l'âge au diagnostic (77 ans IQR [67-82] versus 48 ans IQR [27-66], $p < 0,001$), un antécédent de diabète (23% versus 5%, $p = 0,009$), d'hypertension (69% versus 28%, $p = 0,003$) ou CV (23% versus 8%, $p = 0,002$). L'indice de Charlson combinant l'âge et les comorbidités était donc plus élevé (5 IQR [3-6] versus 1 IQR [0-3], $p < 0,001$) dans cette population.

La durée médiane de suivi était de 54,4 mois IQR [24-113,4], au cours de laquelle 12 patients ont été perdus de vue dans un délai médian de 41,5 mois IQR [18-56,5]. Au total, 35 (21%) patients sont décédés, dont 11 (31%) de causes CV, 9 (26%) d'infections sévères, 4 (11%) de cancers évolués, 2 (6%) d'hémorragies graves et 5 (14%) sur arrêt de la dialyse. La cause de décès était inconnue dans 4 cas. Ces patients étaient pour 87% d'entre eux en IRCT au moment du décès dont 87% de dialysés et 13% de transplantés. Le délai médian de décès sur l'ensemble du suivi était de 30,1 mois IQR [5,5-48,6].

Nous avons répertorié 22 néoplasies sur l'ensemble du suivi, dont 20 cancers solides (principalement d'origine digestive (6), cutanée (4), mammaire (4) et rénal (4)) et 2 lymphomes. Parmi ces néoplasies, 15 (68%) sont survenues après transplantation et 17 patients avaient reçu du CYC en induction.

Survie rénale

Survie rénale à 1 an et aux dernières nouvelles

Les patients présentaient une atteinte rénale sévère au diagnostic avec nécessité de dialyse pour 122 (74%) d'entre eux. Parmi ces patients, 9 ont été sevrés de la dialyse durant la 1^{ère} année dont 4 après M3. Parmi ces 9 patients, 7 ont bénéficié d'un traitement maximal.

Parmi les 43 patients non dialysés au diagnostic, 2 (5%) étaient oligoanuriques et 3 (7%) avaient une créatinine $\geq 500 \mu\text{mol/l}$. Parmi ces 43 patients, 11 (26%) ont évolué vers l'IRCT à M3. Les patients qui présentaient une oligoanurie au diagnostic avaient une survie rénale à 10% à 1 an contre 50% chez les patients avec diurèse conservée. Chez les patients avec une créatinine $\geq 500 \mu\text{mol/l}$ au diagnostic la survie rénale était de 8% à 1 an contre 58% si la créatinine était inférieure à $500 \mu\text{mol/l}$. Si les patients étaient dialysés initialement, ils avaient une survie rénale de 8% à 1 an contre 75% s'ils n'étaient pas dialysés. Enfin, selon l'histologie, les patients avaient une survie rénale proche de 8% à 1 an pour les formes scléreuses, 20% pour les formes croissantes, 30% pour les formes mixtes et 75% pour les

formes focales. Après initiation du traitement maximal, 68% des patients présentaient une IRCT à M3 et 73% à M6. Dans l'autre groupe de traitement, 78% des patients présentaient une IRCT à M3 et 82% à M6 (figure 1).

Au total à M12, 112 (68%) patients ont évolué vers l'IRCT, dont 95% hémodialysés et 5% transplantés, 40 ont conservé un degré de fonction rénale (FRC) (dont 9 patients sevrés de la dialyse) avec une créatinine médiane à 122 $\mu\text{mol/l}$ IQR [87,5-163,5] et un DFG médian estimé à 54 ml/mn/m² IQR [26,6-118]. Le devenir des patients au cours de la première année de suivi est représenté dans la figure 3.

Aux dernières nouvelles 128 (78%) patients ont évolué vers l'IRCT dont 51% dialysés et 49% transplantés ; 37 (22%) patients conservaient un certain degré de fonction rénale avec une créatinine médiane à 112 $\mu\text{mol/l}$ IQR [86-150] et un DFG médian estimé à 59 ml/mn/m² IQR [44-91].

Les facteurs de risque significatifs d'IRCT étaient, en analyse bivariée, un indice de Charlson plus élevé au diagnostic, un antécédent d'HTA, une atteinte rénale plus sévère représentée par un taux d'oligoanurie, d'HTA au diagnostic, de créatininémie, de recours à l'hémodialyse, des formes histologiques avec croissants plus importants et enfin un syndrome inflammatoire plus marqué caractérisé par une hypoalbuminémie plus profonde et un taux de CRP plus élevé. La présence d'une HIA (34% versus 54%) et d'une atteinte focale (3% versus 32%) semblaient protectrices. Les données comparatives en fonction du statut IRCT aux dernières nouvelles sont représentées dans le tableau 1.

Le seul facteur de risque indépendant d'IRCT retrouvé en analyse multivariable était la créatinine ≥ 500 $\mu\text{mol/l}$ avec un Hazard ratio (HR) à 3,8 IC95% (2.38-6.0), $p < 0,0001$.

Les courbes de survie rénale en fonction de l'oligoanurie, de la créatininémie, de la dialyse et de l'histologie sont représentées dans la figure 4.

Rechutes

Douze (7%) patients ont présenté une rechute au cours du suivi dont 2 (17%) rechutes pneumo-rénales, 7 (58%) rénales et 3 (25%) pulmonaires. Trois (25%) patients n'avaient pas d'anticorps anti-MBG circulants au moment de la rechute dont 2 avec atteintes rénales isolées et 1 avec atteinte pulmonaire isolée. La majorité (75%) des patients avait une FRC au moment de la rechute, 2 patients étaient transplantés et 1 était hémodialysé. Tous ont bénéficié d'un traitement IMS. Les IMS utilisés étaient par ordre de fréquence le CYC (55%), le RTX (36%) et le MMF (9%). Le délai médian de survenue de la rechute était de 24 mois IQR [15,5-67,3] et le délai médian par rapport à l'arrêt du traitement était de 11 mois IQR [3,8-30,5]. Quatre

patients ont évolué vers l'IRCT suite aux rechutes. Les caractéristiques des patients au moment de la rechute sont reportées dans le tableau 2.

Les patients ayant présenté une rechute étaient significativement plus jeunes au diagnostic (33 ans IQR [20,8-47] versus 53 ans IQR [30-71], $p=0,05$) avec une atteinte rénale moins sévère, caractérisée par une créatinine plus basse (268 $\mu\text{mol/l}$ IQR [176-515] versus 741 $\mu\text{mol/l}$ IQR [445-1169], $p<0,001$) et davantage d'atteinte histologique focale (33% versus 7%, $p<0,001$).

DISCUSSION

Cette étude de cohorte multicentrique rétrospective, s'est intéressée au pronostic global et rénal de 165 patients ayant présenté une maladie de Goodpasture entre janvier 1997 et décembre 2017. Nous avons mis en évidence que cette pathologie auto-immune était associée à une mortalité relativement faible, mais à un pronostic rénal sombre. Les complications au cours du suivi étaient surtout de type infectieux, essentiellement sur le premier mois. Ainsi, seul l'âge ressortait en analyse multivariée comme facteur de risque indépendant d'infection sur la première année. Les facteurs de risque de mortalité en analyse bivariée étaient l'âge au diagnostic, les comorbidités diabétique et hypertensive et l'indice de Charlson. Concernant l'évolution vers l'IRCT, le seul facteur prédictif en analyse multivariée était la créatinine $\geq 500 \mu\text{mol/l}$ au diagnostic. Enfin, nous avons observé un taux de rechutes relativement faible, survenant chez des patients significativement plus jeunes au diagnostic et avec une atteinte rénale moins sévère.

Dans notre population, il existait une faible prédominance d'hommes et une atteinte bimodale habituellement retrouvée dans les séries antérieures [22]. Alors que 40% des patients présentaient une exposition tabagique, seulement 6% avaient été au contact d'hydrocarbures. Seuls 13 (8%) patients n'avaient pas d'anticorps anti-MBG dosables ou d'ANCA (séronégatifs) au diagnostic. Il n'existait aucune différence entre ces patients et le reste de la cohorte. L'absence de détection des anticorps anti-MBG circulants peut s'expliquer par l'utilisation de techniques moins sensibles (Immunofluorescence indirecte) ou par des classes d'Ig non détectables (IgG4 et IgA). La présence d'ANCA, essentiellement de type MPO, était retrouvée chez 48 (29%) patients, cette proportion étant assez proche de celle retrouvée dans les différentes études réalisées sur le sujet ces dernières années [24-29]. Ces patients étaient plus âgés (69 ans IQR [56-76] versus 44 ans [26-60], $p=0,001$), avec une atteinte rénale significativement plus sévère, marquée par une créatinine médiane à 867 $\mu\text{mol/l}$ IQR [600-1240] (versus 571 $\mu\text{mol/l}$ IQR [287-1017], $p=0,03$) dont 83% des patients avec une créatinine

$\geq 500 \mu\text{mol/l}$ (versus 59%, $p=0,003$) et plus d'atteinte scléreuse (27% versus 13%, $p=0.05$) mais un taux d'atteinte pulmonaire similaire (34% versus 42%), comparé au reste de la cohorte. A 1 an de suivi le taux de survie globale et rénal était respectivement de 92% et 21% (10% de patients sevrés de la dialyse) contre 94% et 26% chez les autres patients. Bien que nous n'ayons pas mis en évidence de caractère protecteur de la double positivité dans notre étude ; en dépit d'une atteinte plus sévère, la survie rénale restait similaire à celle du groupe des simples positifs.

A la présentation, environ 2/3 des patients présentaient une atteinte rénale sévère, caractérisée par une créatinine $\geq 500 \mu\text{mol/l}$, une oligoanurie et un recours précoce à l'hémodialyse.

Les 2 formes histologiques prédominantes étaient la forme croissant cellulaire et la forme scléreuse, rendant compte de la rapidité de progression des lésions rénales et de leur corrélation avec le retentissement clinique et biologique (oligoanurie, créatinine élevée et recours à l'hémodialyse). Cette correspondance a déjà été montrée dans plusieurs études [22, 31, 39]. L'atteinte rénale isolée était la forme principale, devant les formes pneumo-rénales et les formes pulmonaires isolées. Ces données sont différentes de celles généralement retrouvées puisque ce sont les formes pneumo-rénales qui sont habituellement les plus fréquentes. Ces résultats pourraient s'expliquer par un sous-diagnostic de l'atteinte pulmonaire, notamment chez les patients sans retentissement clinique évident et par le mode de recrutement néphrologique des cas.

Presque tous les patients ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur, dont 70% un traitement d'induction maximal. Les patients traités de façon maximale étaient significativement plus jeunes, avec une atteinte rénale clinico-biologique et histologique moins sévère et une plus forte proportion d'HIA. Le traitement maximal est clairement recommandé chez les patients avec HIA, peu importe le degré d'atteinte rénale car le pronostic vital reste la priorité [30]. Chez les patients sans atteinte respiratoire, avec créatinine $< 500 \mu\text{mol/l}$ ou $\geq 500 \mu\text{mol/l}$ mais non dialysés, le traitement maximal a également montré sa supériorité sur la survie rénale et globale [31,50].

Le RTX a été utilisé à l'induction chez 13 patients traités, dont 4 en association au CYC. Seulement 1 patient a été sevré de la dialyse à 12 mois. Nos résultats sont peu comparables à ceux de Touzot qui évaluait la survie rénale et globale, s'élevant respectivement à 75 et 100%, chez 8 patients recevant du RTX en rattrapage après un traitement d'induction standard [35], cependant la créatinine moyenne était de $282 \mu\text{mol/l}$ dans cette série, témoignant de formes moins sévères que dans notre population.

Chez les patients avec atteinte rénale isolée, dépendants de la dialyse et avec 100% de croissants à la PBR, il n'est pas recommandé d'initier un traitement maximal, au vu du faible gain sur la fonction rénale [30]. Le pronostic rénal de ces patients semble peu amélioré par le type ou la durée du traitement IMS. Néanmoins, dans notre étude, parmi les patients sans HIA, 70 % des 87 patients dialysés à M3 et 52% des 81 patients dialysés à M6 étaient encore traités par CTC +/- IMS.

Au cours de la première année de suivi, la complication principale relevée était d'origine infectieuse, essentiellement respiratoire, urinaire et bactériémique. Le risque infectieux était majeur sur le premier mois de suivi mais se poursuivait jusqu'à la fin de la première année, avec des patients pouvant présenter 1 (70%), 2 (23%) ou 3 (7%) infections en 1 an.

Les facteurs de risque d'infection à 1 an en analyse bivariée étaient un indice de Charlson élevé avec tout particulièrement l'antécédent de diabète et l'âge avancé au diagnostic et la présence d'ANCA. Cependant, en analyse multivariée le seul facteur de risque indépendant d'infection était l'âge. Il n'existait aucune différence de traitement, à la fois sur le type et la durée, entre les patients ayant présenté ou non une infection. Ces résultats soulignent la plus grande susceptibilité aux infections des patients âgés. En effet, la forte proportion d'infections le premier mois de prise en charge souligne l'impact de l'immunosuppression et des agressions aiguës (gestes invasifs, saignements) sur le risque infectieux. Les ANCA ressortaient en analyse bivariée car ils sont positivement associés à l'âge [52, 53,54].

Parmi les autres complications, 23% des patients ont présenté un événement CV sur la première année dont 11 (30%) ont mené au décès. Bien qu'une des principales complications des IMS soit CV, 82% de ces patients avaient soit un FDRCV soit déjà un antécédent CV favorisant la survenue d'un nouvel événement.

La principale cause de décès sur la première année était d'origine infectieuse, notamment des bactériémies sur cathéters. En analyse bivariée, les facteurs de risque de décès à 1 an étaient l'âge, l'antécédent de diabète, d'HTA, d'événement CV et un indice de Charlson élevé. Sur l'ensemble du suivi, les causes de décès étaient essentiellement CV et infectieuses.

Dans notre étude, nous avons trouvé un faible taux de mortalité sur l'ensemble du suivi par rapport à d'autres affections telles que les vascularites à ANCA [51]. Le taux de mortalité retrouvé dans la littérature est de 17% à 5 ans dans l'étude de Van Daalen en 2018 [39] et 32% dans l'étude de Cui [50].

Aux dernières nouvelles 78% des patients ont évolué vers l'IRCT dont la moitié dialysés et l'autre moitié transplantés. La sévérité de l'atteinte rénale initiale a été retrouvée à de nombreuses reprises comme facteur de mauvais pronostic de survie rénale [31, 50]. Ainsi, la créatinine ≥ 500 $\mu\text{mol/l}$ au diagnostic, l'oligoanurie, le recours à la dialyse et l'atteinte histologique étaient 4 facteurs corrélés au mauvais pronostic rénal dans notre cohorte. La survie rénale en fonction du recours à la dialyse au diagnostic était ainsi proche de celle retrouvée dans l'étude de Levy (8% à 1 an et 5% à la fin du suivi si créatininémie ≥ 500 $\mu\text{mol/l}$ avec dialyse à l'arrivée) [31]. De plus, les patients non dialysés à la prise en charge et qui ont évolué vers l'IRCT avaient d'autres critères de mauvaise survie rénale au diagnostic. Le pourcentage de croissants glomérulaires est également fortement associé à une mauvaise survie rénale [22,39], dans notre cohorte 67% des patients avaient une atteinte diffuse ($> 50\%$ des glomérules atteints) contre 85% dans la publication de Jennette en 2003 [23].

Nos résultats soulignent le lien entre la profondeur du syndrome inflammatoire biologique (reflet de l'activité de la maladie) et le pronostic rénal. En effet, l'importance du taux de CRP était corrélée à la sévérité de l'atteinte rénale.

A contrario, la présence au diagnostic d'une HIA s'avère être bénéfique en termes de survie rénale car le retentissement respiratoire permet un diagnostic probablement plus précoce et incite à traiter rapidement et de façon intensive.

Il n'existait aucune différence de traitement en fonction du statut IRCT aux dernières nouvelles, mais cependant, à 1 an de suivi, nous retrouvions une tendance à moins de patients hémodialysés dans le groupe avec traitement maximal ($p=0,053$).

Au vu de nos résultats, les patients indemnes d'atteinte respiratoire peuvent être divisés en 3 groupes : les patients avec créatinine < 500 $\mu\text{mol/l}$ et les patients avec créatinine ≥ 500 $\mu\text{mol/l}$ mais sans recours à la dialyse sont les 2 groupes qui doivent bénéficier du traitement maximal au vu des possibilités de récupération rénale. Le troisième groupe rassemble les patients dialysés au diagnostic pour lesquels il paraît raisonnable de stratifier le risque d'un traitement IMS plus ou moins intensif et prolongé à la fois sur l'histologie et sur les comorbidités.

Ainsi, dans notre étude, aucun patient dialysé au diagnostic avec atteinte scléreuse ne récupérait de FRC. Chez les patients avec atteinte scléreuse ou une prédominance de croissants, il apparaît licite de réaliser un traitement d'induction non maximal et d'arrêter tout traitement en l'absence de récupération à partir de M3, au vu du risque infectieux majeur. L'étude de Van Daalen en 2018, confirmait ainsi que les patients dépendants de la dialyse au diagnostic avec plus de 50% de glomérules scléreux ou 100% de croissants avaient une survie rénale nulle et qu'ils devaient probablement bénéficier d'un traitement conservateur [39]. Parmi les 9 patients sevrés de la dialyse, 2 avaient une atteinte histologique focale et 7 une

atteinte avec croissants cellulaires. Ces résultats plaident en faveur de l'intérêt de l'histologie pour estimer les possibilités de récupération rénale. Il serait intéressant d'évaluer davantage chez ces patients dialysés le pronostic rénal en fonction du pourcentage de croissants, afin de mieux cibler les patients pouvant bénéficier d'un traitement intensif.

Seulement 12 (7%) rechutes ont été dénombrées, avec un délai médian de 11 mois par rapport à l'arrêt du traitement IMS. Ces patients étaient plus jeunes, avec une atteinte rénale moins sévère au diagnostic. Seulement 1 patient a récidivé sur greffon rénal à 23 mois de sa transplantation et faisait partie des 4 patients en IRCT après rechute. Tous les patients ont bénéficié d'un traitement IMS et 8 ont eu une évolution favorable (3 atteintes pulmonaires isolées et 5 atteintes rénales isolées). Les rechutes du syndrome de Goodpasture sont rares, 3% dans l'étude de Levy [46] et celles post-transplantation encore plus rares, 2,7% dans l'étude de Tang [48]. Ces rechutes sont le plus souvent pulmonaires et déclenchées par une nouvelle exposition au tabac ou aux hydrocarbures. Pourtant dans notre étude, il s'agissait de rechutes rénales isolées dans plus de 50% des cas. Ces rechutes rénales pourraient s'expliquer pour certaines par la double positivité ANCA et anti-MBG présente au diagnostic (3 des 7 rechutes rénales). Nous avons comparé ce groupe de patients avec les patients non rechuteurs dont l'atteinte rénale était moins sévère au diagnostic, afin de mettre en évidence d'autres facteurs prédictibles de rechute. Il n'existait aucune différence entre ces 2 groupes en termes d'atteinte immuno-histologique, d'atteinte respiratoire ou de prise en charge thérapeutique. Chez les patients plus jeunes et avec une fonction rénale conservée, se pose donc la question d'un traitement d'entretien plus prolongé et d'une surveillance plus rapprochée d'éventuels symptômes de récurrence. En effet, d'après nos résultats, ce sont des patients plus à risque de rechute et moins à risque d'infection (moins de comorbidités), qui pourraient donc bénéficier d'une immunosuppression plus prolongée.

Les limites de cette étude sont représentées d'une part par son caractère rétrospectif, ayant rendu parfois difficile le recueil d'informations et amené à un certain nombre de données manquantes. De plus, la classification histologique a été réalisée sur la base des comptes rendus anatomopathologiques sans relecture des lames. Il existait également un biais de sélection, notamment chez les patients avec atteinte respiratoire pure puisque nos patients étaient sélectionnés sur des critères néphrologiques. Enfin, le faible nombre de rechutes ne nous a pas probablement pas permis d'en évaluer tous les facteurs de risque.

Les points forts de notre étude résident principalement dans le fait que ce soit une cohorte de grande ampleur dans une pathologie rare. La durée de suivi était également relativement

longue (4,5 ans) et il existait peu de perdus de vue permettant d'avoir un certain recul sur l'évolution à moyen et long terme des patients.

CONCLUSION

La maladie de Goodpasture est associée à un pronostic rénal très péjoratif mais à une survie globale relativement bonne. Les complications infectieuses restent cependant fréquentes au cours des premiers mois de prise en charge, favorisées par l'âge, les comorbidités des patients et l'immunosuppression. Le traitement maximal associant CTC+CYC+EP doit être initié rapidement chez les patients avec atteinte pulmonaire et chez les patients avec atteinte rénale isolée si créatinine < 500 µmol/l ou ≥ 500 µmol/l sans nécessité de dialyse. Chez les patients dialysés, la décision thérapeutique devra prendre en compte l'histologie rénale et les comorbidités des patients afin d'évaluer les risques et bénéfices d'un traitement IMS. Enfin, les rechutes sont relativement rares mais semblent favorisées par le jeune âge et une atteinte rénale moins sévère au diagnostic, un traitement d'entretien plus prolongé et une surveillance rapprochée pourraient être bénéfiques chez certains patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F *et al.* 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1-11.
2. Lerner RA, Glassock RJ, Dixon FJ. The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Exp Med* 1967; 126:989-1004.
3. Hellmark T, Johansson C, Wieslander J. Characterization of anti-GBM antibodies involved in Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 1994; 46:823-829.
4. Hellmark T, Segelmark M, Unger C, Burkhardt H, Saus J, Wieslander J. Characterization of a single conformational epitope as a target of pathogenic autoantibodies. *J Biol Chem* 1999; 274:25862-8.
5. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003; 348:2543-2556.
6. Kalluri R, Wilson CB, Weber M, Gunwar S, Chonko AM, Neilson EG *et al.* Identification of the alpha-3 chain of type IV collagen as the common autoantigen in antibasement membrane disease and Goodpasture syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1178-1185.

7. Wieslander J, Bygren P, Heinegard D. Isolation of the specific glomerular basement membrane antigen involved in Goodpasture syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:1544-1548.
8. McAdoo SP, Pusey CD: Clustering of Anti-GBM Disease. Clues to an Environmental Trigger? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11(8):1324-1326.
9. Canney M, O'Hara PV, McEvoy CM, Medani S, Connaughton DM, Abdalla AA *et al*. Spatial and temporal clustering of anti-glomerular basement membrane disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1392-1399.
10. Gu QH, Xie LJ, Jia XY, Ma R, Liao YH, Cui Z *et al*. Fever and prodromal infections in anti-glomerular basement membrane disease. *Nephrology* 2017 Mar 6.
11. Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 1983; 2:1390-3.
12. Bombassei GJ, Kaplan AA. The association between hydrocarbure exposure and anti-GBM antibody-mediated disease. *Am J Ind Med* 1992; 21: 141-153.
13. Fischer M, Pusey CD, Vaughan RW, Rees AJ. Susceptibility to anti-glomerular basement membrane disease is strongly associated with HLA-DRB1 genes. *Kidney Int* 1997; 51: 222-229.
14. Ooi JD, Chang J, O'Sullivan KM, Pedchenko V, Hudson BG, Vandenbark AA *et al*. The HLA-DRB1*15:01-restricted Goodpasture's T cell epitope induces GN. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 419-431.
15. Luo H, Chen M, Cui Z, Yang R, Xu PC, Zhou XJ *et al*. The association of HLA-DQB1,-DQA1 and -DPB alleles with anti-glomerular basement membrane disease in Chinese patients. *BMC Nephrol* 2011; 12:21.
16. Phelps RG, Jones V, Turner AN, Rees AJ. Properties of HLA class II molecules divergently associated with Goodpasture's disease. *Int Immunology* 2000 (12): 1135-1143.
17. Salama AD, Levy JB, Lightstone L, Pusey CD. Goodpasture's disease. *Lancet* 2001; 358:917-920.
18. Pusey CD. Antiglomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1535-1550.
19. Zhao J, Yan Y, Cui Z, Yang R, Zhao MH. The immunoglobulin G subclass distribution of anti-GBM autoantibodies against rHalpha3 (IV) NC1 is associated with disease severity. *Hum Immunol* 2009; 70: 425-429.
20. Segelmark M, Butkowski R, Wieslander J. Antigen restriction and IgG subclasses among anti-GBM autoantibodies. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 991-996.

21. Olson SW, Arbogast CB, Baker TP, Owshalimpur D, Oliver DK, Abbott KC *et al.* Asymptomatic autoantibodies associate with future anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1946.
22. Fischer EG, Lager DJ. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis: A morphologic study of 80 cases. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 445-450.
23. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003, 63: 1164-1177.
24. Chen M, Cui Z, Zhao M. ANCA-associated vasculitis and anti-GBM disease: the experience in China. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2062-2065.
25. McAdoo SP, Tanna A, Hruskova Z, Holm L, Weiner M, Arulkumaran N *et al.* Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int* 2017; 92: 693-702.
26. Bosch X, Mirapeix E, Font J, Borrellas X, Rodríguez R, López-Soto A *et al.* Prognostic implication of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol* 1991; 36: 107-113.
27. Jayne DR, Marshall PD, Jones SJ, Lockwood CM. Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990; 37: 965-970.
28. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004; 66:1535–1540.
29. Lindic J, Vizjak A, Ferluga D, Kovac D, Ales A, Kveder R *et al.* Clinical outcome of patients with coexistent antineutrophil cytoplasmic antibodies and antibodies against glomerular basement membrane. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 278–281.
30. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group: KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; Suppl 2: 139-274.
31. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033–1042.
32. Biesenback P, Kain R, Derfler K, Perkmann T, Soleiman A, Benharkou A *et al.* Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with immunoadsorption. *Plos One* 2017; 9: e103568.

33. Zhang YY, Tang Z, Chen DM, Gong DH, Ji DX, Liu ZH. Comparison of double filtration plasmapheresis with immunoadsorption therapy in patients with anti-glomerular basement membrane nephritis. *BMC Nephrol* 2014; 15: 128.
34. De Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Vanhille P *et al.* EUVAS (European Vasculitis Study Group): Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 670-680.
35. Touzot M, Poisson J, Faguer S, Ribes D, Cohen P, Geffray L *et al.* Rituximab in anti-GBM disease: a retrospective study of 8 patients. *J Autoimmun* 2015; 60: 74-79.
36. Mori M, Nwaogwugwu U, Akers GR, McGill RL. Anti-glomerular basement membrane disease treated with mycophenolate mofetil, corticosteroids and plasmapheresis. *Clin Nephrol* 2013; 80: 67-71.
37. Garcia-Canton C, Toledo A, Palomar R, Fernandez F, Lopez J, Moreno A *et al.* Goodpasture's syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 920-922.
38. Alchi B, Griffiths M, Sivalingam M, Jayne D, Farrington K. Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease: clinicopathologic analysis of two center cohort. *Nephro Dial Transplant* 2015; 30: 814-821.
39. Van Daalen EE, Jennette JC, Mcadoo SP, Pusey CD, Alba MA, Poulton CJ *et al.* Predicting outcome in patients with anti-GBM glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 63-72.
40. Segelmark M, Hellmark T, Wieslander J. The prognostic significance in Goodpasture's disease of specificity, titre and affinity of antiglomerular-basement-membrane antibodies. *Nephron Clin Pract* 2003; 94: c59-c68.
41. Shah MK, Huggins SY. Characteristics and outcomes of patients with Goodpasture's syndrome. *South Med J* 2002; 95: 1411-1418.
42. Huart A, Josse AG, Chauveau D, Korach JM, Heshmati F, Bauvin E *et al.* Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: A nationwide cohort-based study from French Society of Hemapheresis. *J Autoimmun* 2016; 73: 24-29.
43. Yang R, Hellmark T, Zhao J, Cui Z, Segelmark M, Zhao MH *et al.* Levels of epitope-specific autoantibodies correlate with renal damage in anti-GBM disease. *Nephrol dial Transplant* 2009; 24: 1838-1844.
44. Liu P, Waheed , Boujelbane L, Maursetter LJ. Multiple recurrences of anti-GBM disease with variable antibody detection: can the laboratory be trusted? *Clin Kidney J* 2016; 9: 657-660.

45. Gu B, Magil AB, Barbour SJ. Frequently relapsing anti-GBM disease with changing clinical phenotype and antibody characteristics over time. *Clin Kidney J* 2016; 9: 661-664.
46. Levy JB, Lachmann RH, Pusey CD. Recurrent Goodpasture's disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 573-578.
47. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2535-2542.
48. Tang W, McDonald SP, Hawley CM, Badve SV, Boudville NC, Brown FG. Anti-GBM disease is an uncommon cause of end-stage renal disease. *Kidney Int* 2013; 83: 503-510.
49. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K *et al.* Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 10: 1628-36.
50. Cui Z, Zhao J, Jia XY, Zhu SN, Jin QZ, Cheng XY *et al.* Anti-Glomerular Basement Membrane Disease Outcomes of Different Therapeutic Regimens in a Large Single-Center Chinese Cohort Study. *Medicine* 2011; 90: 303-311.
51. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(9):1566-1574.
52. Weiner M, Mein Goh S, Mohammad AJ, Hruskova Z, Tanna A, Bruchfeld A *et al.* Outcome and treatment of Elderly patients with ANCA associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1128-1135.
53. Little MA, Nightingale P, Verbugh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C *et al.* Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6): 1036-43.
54. Haris A, Polner K, Aranyi J, Braunitzer H, Kaszas I, Mucsi I. Clinical outcomes of ANCA-associated vasculitis in elderly patients. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 1595-160.

FIGURES ET TABLEAUX

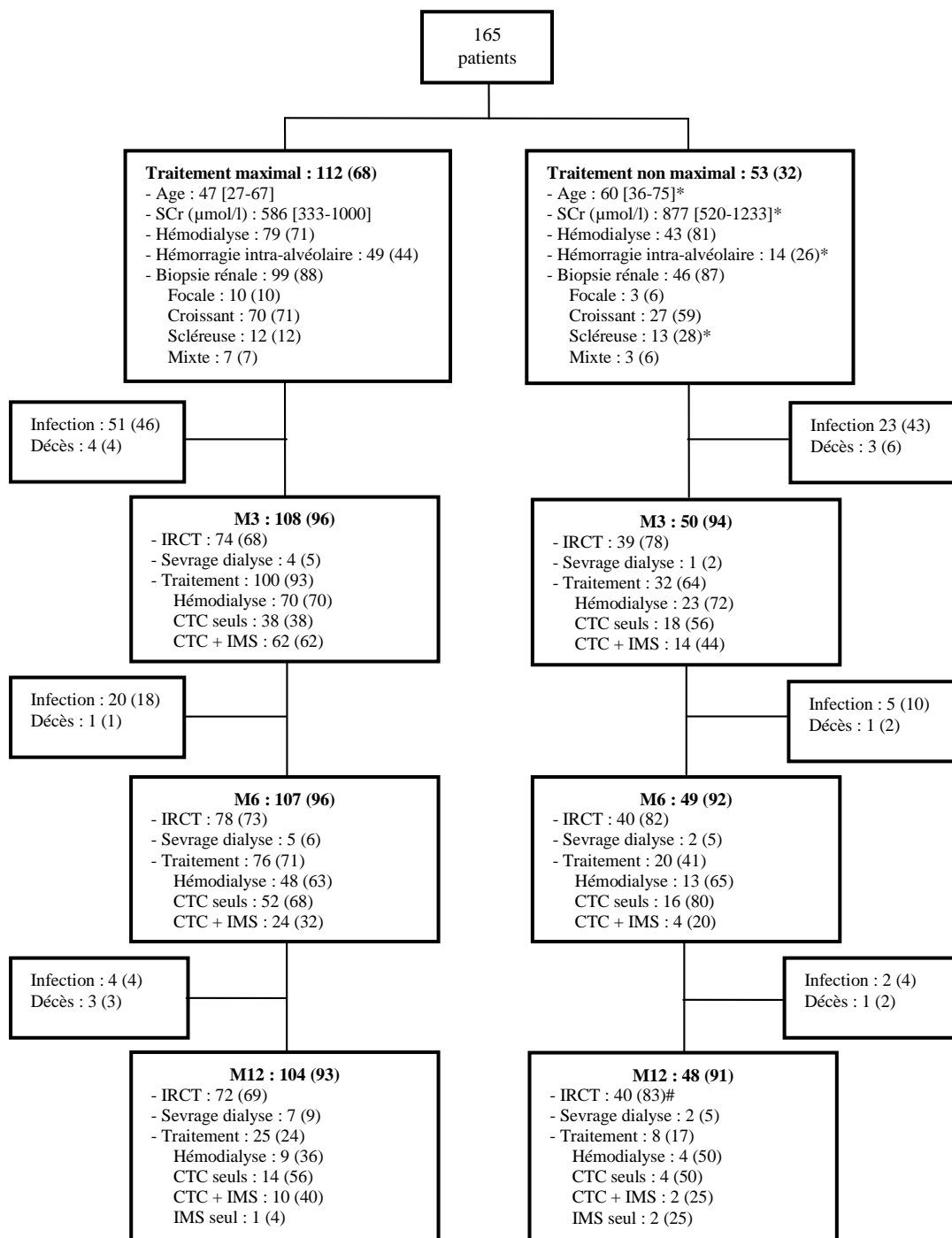


Figure 1 : Répartition des patients selon la stratégie thérapeutique

Données exprimées en n (%), médiane [Interquartiles Range]. SCr, Serum Creatinine; IRCT, insuffisance rénale chronique terminale; CTC, corticoïdes; EP, échanges plasmatiques; IMS, immunosuppresseur; CYC, Cyclophosphamide; RTX, Rituximab; MMF, Mycophénolate Mofétil; AZA, Azathioprine; Infection, nombre de patients ayant présenté une infection. * p<0,05 et #=0,053.

Le traitement maximal été défini par l'association CTC + EP + IMS (CYC ou RTX). Le traitement non maximal été défini par l'association CTC + EP ou CTC + IMS ou EP + IMS ou CTC seuls ou traitement

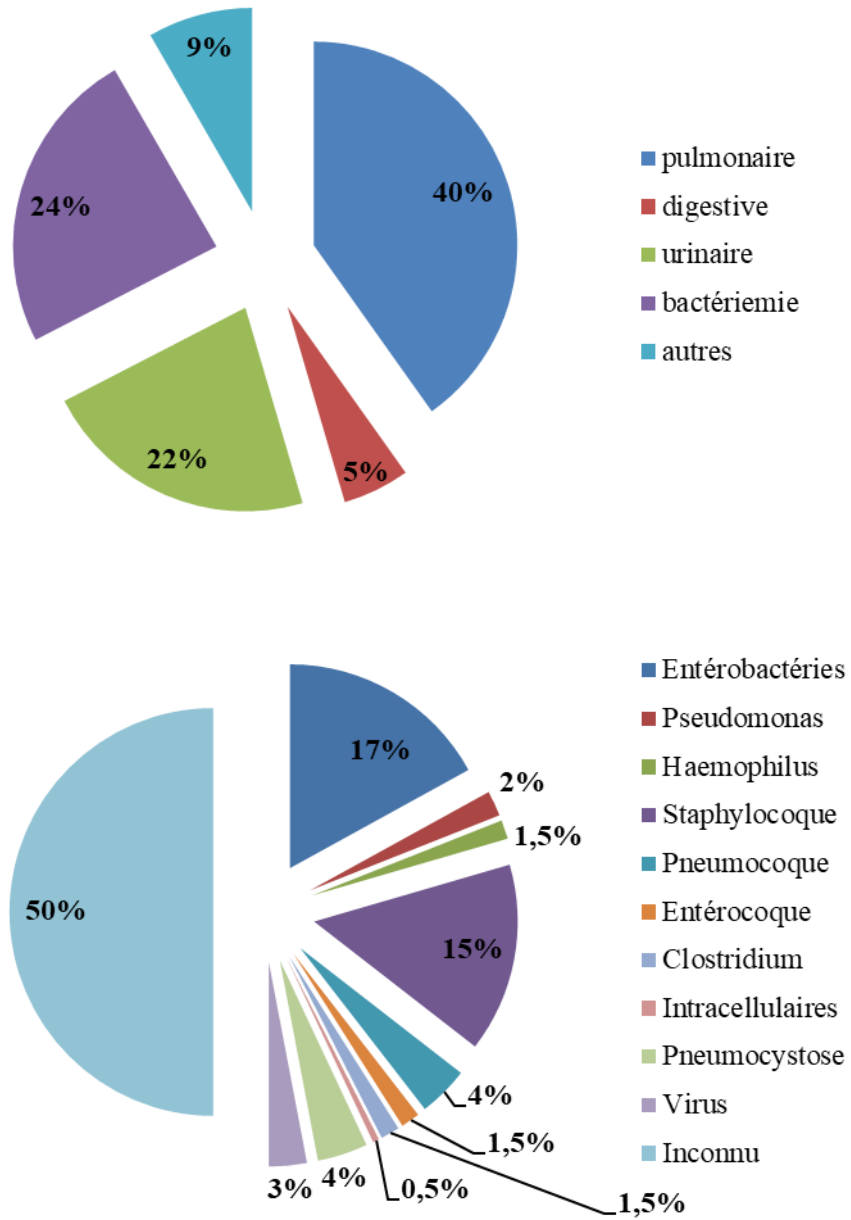


Figure 2 : Répartition des infections au cours des 12 premiers mois

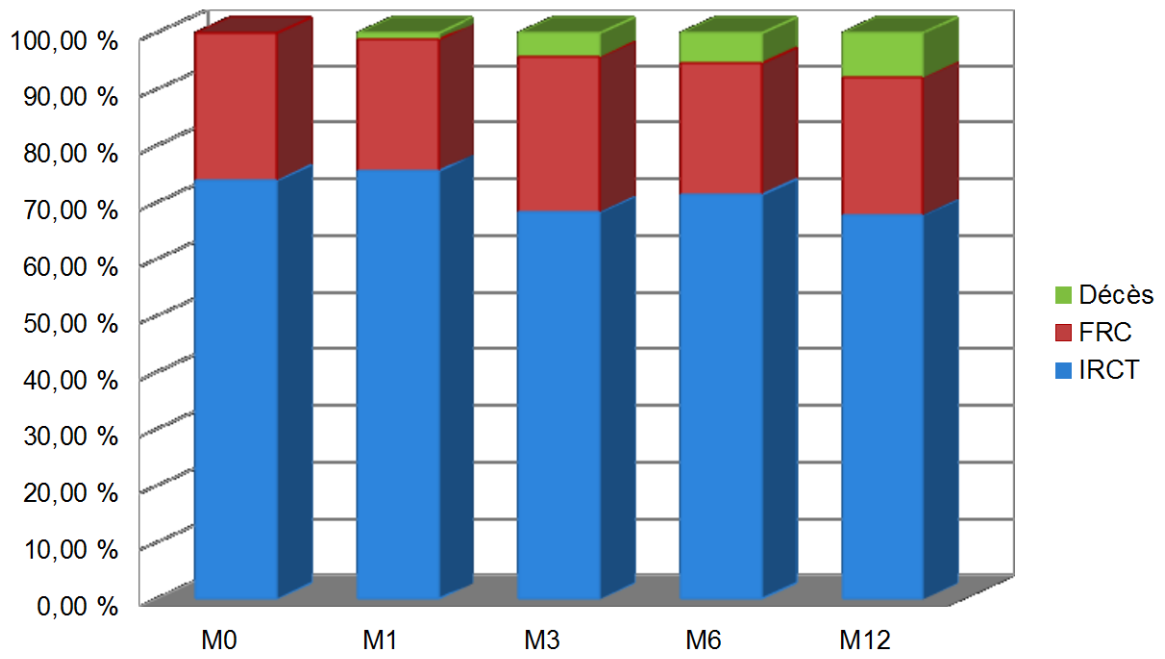
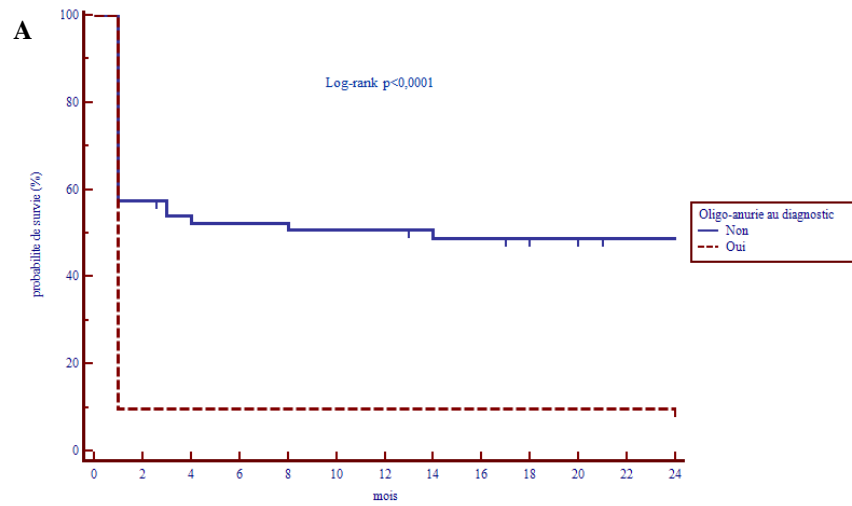
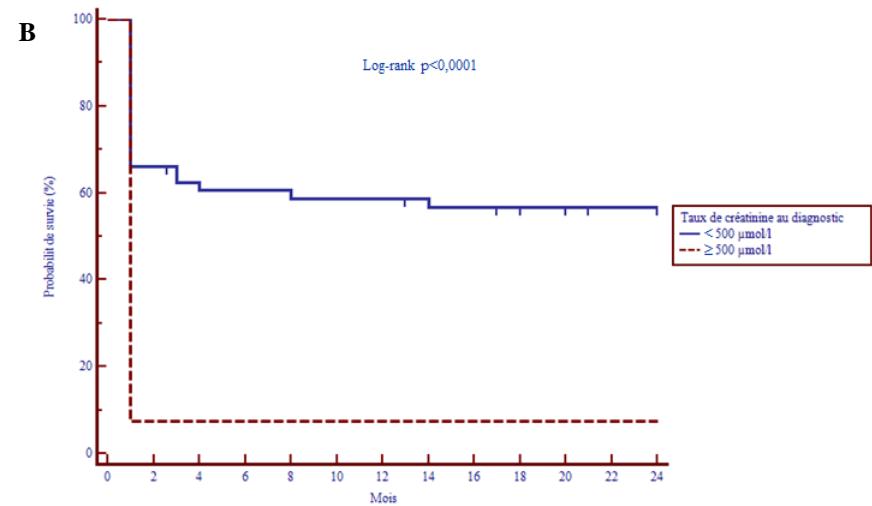


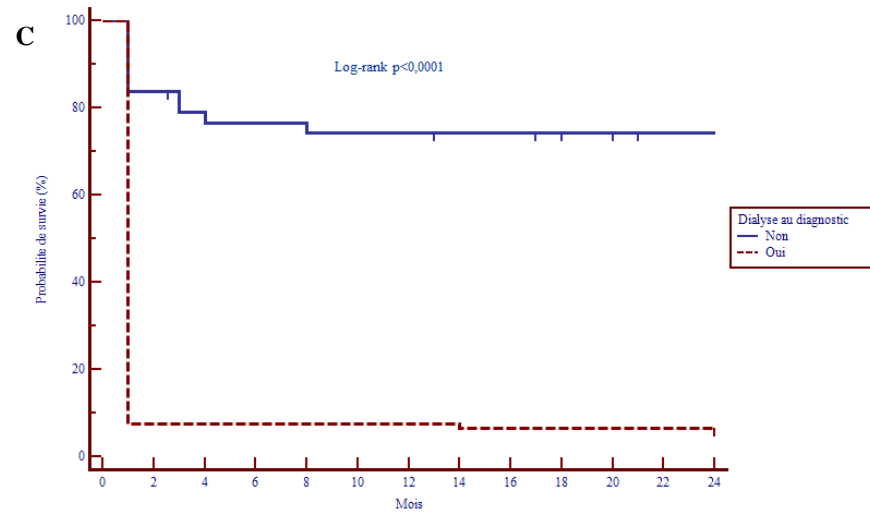
Figure 3 : Devenir des patients au cours des 12 premiers mois de prise en charge



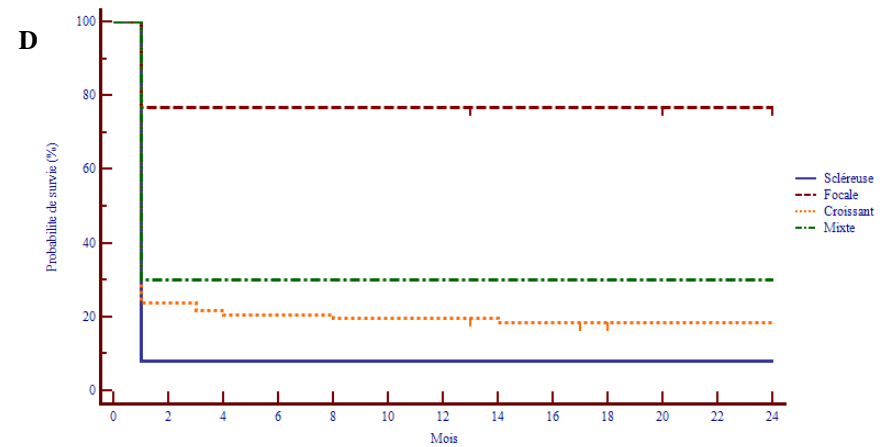
Nombre de patients		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Diurèse conservée	61	35	31	31	30	30	30	27	27	24	23	22	22	22
Oligo-anurie	104	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9



Nombre de patients		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
SCr $\ge 500 \mu\text{mol/l}$	56	37	33	33	32	32	32	29	29	26	25	24	23	23
SCr $< 500 \mu\text{mol/l}$	109	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8



Nombre de patients		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Non dialysés	43	36	32	32	31	31	31	29	29	26	25	24	24	24
Dialysés	122	9	9	9	9	9	9	8	8	8	8	8	8	7



Nombre de biopsies		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Scléreuse	25	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Focale	13	10	10	10	10	10	10	9	9	9	8	8	7	7
Croissant	97	23	20	20	19	19	19	17	17	14	14	14	14	14
Mixte	10	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Figure 4 : Courbes de survie rénale selon Kaplan-Meier en fonction de l'oligoanurie (A), de la créatinine (B), du recours à la dialyse (C) et de l'atteinte histologique (D).

Tableau 1 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients au diagnostic

Paramètres	Total (n=165)	IRCT (n=128)	FRC (n=37)	p-value
Sexe masculin	96 (58)	72 (56)	24 (65)	0,35
Age	52 [28-68]	55 [31-72]	44 [22-60]	0,06
Comorbidités				
Diabète	11 (7)	10 (8)	1 (3)	0,27
Hypertension	52 (32)	46 (36)	6 (16)	0,02
Tabac	71 (43)	50 (39)	21 (57)	0,056
Évènements CV	15 (9)	13 (10)	2 (5)	0,86
Cancer	16 (10)	15 (12)	1 (3)	0,10
Score de Charlson	1 [0-4]	2 [0-4]	1 [0-2]	0,04
Performance Status	1 [1-2]	1 [1-2]	1 [1-2]	0,08
Anticorps				
Anti-MBG	147 (89)	117 (91)	30 (81)	0,08
ANCA	48 (29)	39 (30)	9 (24)	0,47
-MPO	24 (50)	19 (49)	5 (56)	0,77
-PR3	5 (10)	3 (8)	2 (22)	0,21
Atteinte rénale				
Oligo-anurie	104 (63)	97 (76)	7 (19)	<0,001
HTA	101 (61)	90 (70)	11 (30)	<0,001
SCr (µmol/l)	682 [361-1063]	843 [528-1235]	225 [687-860]	<0,001
SCr ≥ 500 µmol/l	109 (66)	103 (81)	6 (16)	<0,001
Protéinurie ≥ 1,5 (g/j)	119 (72)	96 (75)	23 (62)	0,13
Hémodialyse	122 (74)	115 (90)	7 (19)	<0,001
Biopsie rénale				
-Focale	13 (9)	3 (3)	10 (32)	<0,001
-Croissant	97 (67)	81 (71)	16 (52)	0,04
-Scléreuse	25 (17)	22 (19)	3 (10)	0,07
-Mixte	10 (7)	8 (7)	2 (6)	0,49
Atteinte pulmonaire				
Hémorragie intra-alvéolaire	63 (38)	43 (34)	20 (54)	0,02
Détresse respiratoire	30 (18)	21 (16)	9 (24)	0,27
Paramètres inflammatoires				
Albumine (g/l)	27 [23-32]	26 [23-30]	29 [24-35]	0,01
Leucocytes (Giga/mm ³)	10,5 [7,9-12,5]	10,7 [8,1-12,9]	9,4 [6,8-12,3]	0,12
Hémoglobine (g/dl)	8,7 [7,5-10]	8,6 [7,5-9,9]	9,2 [7,7-10,7]	0,22
C-reactive Protein (mg/l)	104 [37-180]	120 [46-183]	50 [11,8-117]	0,001
Complément C3 (g/l)	1,24 [1,04-1,39]	1,23 [1,03-1,38]	1,3 [1,13-1,40]	0,22
Complément C4 (g/l)	0,27 [0,22-0,35]	0,28 [0,22-0,35]	0,26 [0,25-0,32]	0,99

Données exprimées en n (%), médiane [Interquartiles Range]. IRCT, insuffisance rénale chronique terminale ; FRC, fonction rénale conservée ; CV, cardiovasculaires ; Anti-MBG, anticorps anti-membrane basale glomérulaire ; ANCA, anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; MPO, Myéloperoxidase ; PR3, Protéinase 3 ; SCr, serum creatinine.

Tableau 2 : Caractéristiques des rechutes au cours du suivi

Délai (mois)	Atteinte	Anti-MBG	Statut	Traitement	Arrêt traitement (mois)	Evolution
137	pulmonaire	-	Tx	CTC + EP + RTX	127	favorable
13	rénale	+	FRC	CTC + MMF	7	recupération rénale
86	pulmonaire	+	FRC	CTC + CYC	80	favorable
37	rénale	+	FRC	CTC + RTX	13	recupération rénale
20	rénale	-	FRC	CTC + CYC	-	recupération rénale
28	pulmonaire	+	HD	EP + RTX	23	favorable
16	rénale	+	FRC	CTC + RTX	-	recupération rénale
14	rénale	+	FRC	CTC + EP + CYC	9	IRCT
12	rénale	+	FRC	EP + CYC	-	recupération rénale
62	pneumo-rénale	+	Tx	CTC + EP + CYC	50	IRCT
17	rénale	-	FRC	CTC + CYC	5	IRCT
83	pneumo-rénale	+	FRC	CTC + EP	24	IRCT

Anti-MBG, anticorps anti-membrane basale glomérulaire; FRC, fonction rénale conservée ; IRCT, insuffisance rénale chronique terminale ; Tx, transplantation ; HD, hémodialyse; CTC, Corticoïdes; EP, échanges plasmatiques; MMF, Mycophénolate Mofetil. CYC, Cyclophosphamide ; RTX, Rituximab.