



**HAL**  
open science

# Identification de facteurs pronostiques de survie rénale et globale dans la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire : à partir d'une étude multicentrique française de 119 patients

Cindy Marques

## ► To cite this version:

Cindy Marques. Identification de facteurs pronostiques de survie rénale et globale dans la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire : à partir d'une étude multicentrique française de 119 patients. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02293118

**HAL Id: dumas-02293118**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02293118>**

Submitted on 20 Sep 2019

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 177

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Identification de facteurs pronostiques de survie rénale et globale  
dans la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire :  
à partir d'une étude multicentrique française de 119 patients

Présentée et soutenue publiquement  
le 28 septembre 2018

Par

***Cindy MARQUES***

Née le 29 mars 1989 à Villeneuve-Saint-Georges (94)

Dirigée par M. Le Professeur David Saadoun, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Patrice Cacoub, PU-PH ..... Président

Mme Le Professeur Emmanuelle Plaisier, PU-PH

M. Le Professeur Jacques Cadranel, PU-PH

Mme Le Docteur Marie-Bénédicte Matignon, PH



# Le Serment d'Hippocrate

---

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

# Remerciements

---

**Au Professeur Patrice CACOUB**, pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Avec toute mon admiration et mon plus profond respect.

**Au Professeur David SAADOUN**, pour avoir dirigé les travaux de cette thèse, et me transmettre l'enthousiasme de la recherche médicale et scientifique.

**Au Professeur Jacques CADRANEL**, pour me faire l'honneur d'être membre du jury et d'apporter votre regard de pneumologue sur la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire. Je garde un souvenir chaleureux de mon semestre au sein de votre service.

**Au Professeur Emmanuelle PLAISIER**, pour avoir accepté de partager votre expertise sur ces travaux à la frontière entre la néphrologie et la médecine interne. C'est un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse.

**Au Docteur Marie-Bénédicte MATIGNON**, pour avoir répondu avec enthousiasme à ma sollicitation et apporter votre regard de néphrologue sur ce travail. Vous me faites l'honneur de participer au jury.

**Au Docteur Lucie BIARD**, votre expertise en biostatistique et épidémiologie clinique à été primordiale à la réalisation de ma thèse. Merci pour votre disponibilité, en France et Outre-Atlantique.

**Aux Professeurs Jean-Jacques BOFFA, Alexandre HERTIG, Olivier MORANNE et Djibril ANNANE et aux Docteurs Noémie JOURDE-CHICHE, Julien CARVELLI, Stanislas FAGUER, Alexis PIEDRAFITA, François PROVÔT, Maxime TOUZOT, Xavier BELENFANT, Thomas QUEMENEUR, Hassan IZZEDINE et Nicolas BRECHOT** pour leur participation aux travaux de cette étude et leur accueil au sein de leurs services.

**Au Docteur Nizar JOHER**, mon ami, brillant néphrologue, pour ton œil critique et ton oreille attentive.

**A mes collègues de la Pitié Salpêtrière**, pour votre soutien et votre aide précieuse.

**A Rémy, ma famille et mes ami.e.s**, pour votre relecture et votre présence, bien que certain.e.s aient pu être déçu.e.s que « ce ne soit pas un lupus » !

# Table des matières

---

<b>LE SERMENT D'HIPPOCRATE</b>	<b>2</b>
<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>3</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>5</b>
<b>TABLE DES ABREVIATIONS</b>	<b>7</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>10</b>
<b>I. NOMENCLATURE ET HISTOIRE</b>	<b>10</b>
<b>II. PHYSIOPATHOLOGIE</b>	<b>12</b>
1. CARACTERISTIQUES DE LA MEMBRANE BASALE GLOMERULAIRE	12
2. REPONSE HUMORALE	13
3. REPONSE CELLULAIRE T	15
4. RUPTURE DE TOLERANCE IMMUNOLOGIQUE	16
5. IMPLICATION DES LYMPHOCYTES T REGULATEURS	16
<b>III. EPIDEMIOLOGIE ET ASSOCIATIONS ETIOLOGIQUES</b>	<b>17</b>
1. INCIDENCE	17
2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	17
3. FACTEURS GENETIQUES	18
<b>IV. PRESENTATION CLINIQUE</b>	<b>20</b>
1. SIGNES GENERAUX	20
2. ATTEINTE RENALE	20
3. ATTEINTE PULMONAIRE	23
4. PARTICULARITE DES PATIENTS ANCA POSITIFS	24
<b>V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE</b>	<b>26</b>
1. ECHANGES PLASMATIQUES	26
2. TRAITEMENTS IMMUNOSUPPESSEURS	27
3. PLACE DES BIOTHERAPIES	27
4. THERAPEUTIQUES ASSOCIEES	28
<b>VI. EVOLUTION ET PRONOSTIC</b>	<b>29</b>
1. RECHUTES	29
2. SURVIE RENALE	29
3. TRANSPLANTATION RENALE	31
4. EVOLUTION PULMONAIRE	31
5. SURVIE GLOBALE	32
<b>VII. OBJECTIFS</b>	<b>33</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>34</b>
<b>I. SELECTION DES PATIENTS</b>	<b>34</b>

<b>II. DONNEES COLLECTEES</b>	<b>36</b>
<b>III. ANALYSES STATISTIQUES</b>	<b>38</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>39</b>
<b>I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ANTI-MBG</b>	<b>39</b>
2. EXPOSITION TOXIQUE	40
3. CARACTERISTIQUES AU DIAGNOSTIC	41
4. ATTEINTE RENALE	42
5. ATTEINTE PULMONAIRE	42
6. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	43
<b>II. COMPARAISON DES PATIENTS ANTI-MBG SELON LE STATUT ANCA</b>	<b>45</b>
1. CARACTERISTIQUES GENERALES	45
2. EXPOSITION TOXIQUE	45
3. PRESENTATION CLINIQUE	45
4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	46
<b>III. FACTEURS PRONOSTIQUES DE SURVIE RENALE</b>	<b>48</b>
1. SURVIE RENALE A TROIS MOIS	48
2. SURVIE RENALE A LONG TERME	50
3. RECHUTES	53
<b>IV. FACTEURS PRONOSTIQUES DE SURVIE GLOBALE</b>	<b>54</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>58</b>
<b>I. FACTEURS PRONOSTIQUES DE SURVIE RENALE</b>	<b>58</b>
<b>II. CARACTERISATION DE L'ATTEINTE PULMONAIRE</b>	<b>60</b>
<b>III. FACTEURS PRONOSTIQUES DE SURVIE GLOBALE</b>	<b>61</b>
<b>IV. CARACTERISATION DES PATIENTS EN FONCTION DE LEUR STATUT ANCA</b>	<b>62</b>
<b>V. LIMITES DE NOTRE ETUDE</b>	<b>63</b>
<b>VI. PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS</b>	<b>64</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>67</b>



## Table des abréviations

---

$\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$	domaine non-collagène de la chaîne $\alpha 3$ du collagène de type IV
AAV	vascularite associée aux ANCA
ANCA	anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
CRP	C reactive protein
CYC	cyclophosphamide
DLCO	diffusion libre du monoxyde de carbone
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation
EFR	épreuves fonctionnelles respiratoires
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EndoS	endoglycosidase S
EP	échanges plasmatiques
GN	glomérulonéphrite
GNRP	glomérulonéphrite rapidement progressive
HA	hémorragie alvéolaire
HR	hazard ratio
IdeS	enzyme de dégradation des IgG de <i>S. pyogenes</i>
Ig	Immunoglobuline
IgG	immunoglobuline G
IRC	insuffisance rénale chronique
IRCT	insuffisance rénale chronique terminale
IV	intraveineux
LBA	lavage bronchoalvéolaire
M3	trois mois
MBG	membrane basale glomérulaire
NC1	domaine non-collagène de type 1
PaO <sub>2</sub>	pression artérielle en oxygène
PBR	ponction biopsie rénale
PO	per os
SG	survie globale

**SYK** tyrosine kinase splénique  
**VS** vitesse de sédimentation

# Table des illustrations

---

<b>Figure 1.</b> Classification des vascularites selon la conférence de consensus de Chapel-Hill (5)	11
<b>Figure 2 -</b> Organisation en triple hélice du collagène de type IV	12
<b>Figure 3.</b> PBR d'un modèle de GN anti-MBG chez le singe	14
<b>Figure 4.</b> PBR dans la maladie des anti-MBG.	22
<b>Figure 5.</b> Scanner thoracique haute résolution montrant une hémorragie alvéolaire au cours de la maladie anti-MBG.	24
<b>Figure 6.</b> Histogramme de répartition des âges au diagnostic	39
<b>Figure 7.</b> Courbe de survie sans insuffisance rénale chronique terminale après 3 mois de suivi	51
<b>Figure 8.</b> Courbe de survie globale	55
<b>Figure 9.</b> Courbe de survie globale en fonction du recours aux échanges plasmatiques	57
<b>Tableau 1.</b> Répartition des centres participant à l'étude	34
<b>Tableau 2.</b> Caractéristiques cliniques des 119 patients au diagnostic	44
<b>Tableau 3.</b> Comparaison des patients anti-MBG en fonction de leur statut ANCA.	47
<b>Tableau 4.</b> Comparaison des patients anti-MBG en fonction de leur statut rénal à 3 mois	50
<b>Tableau 5.</b> Facteurs pronostiques de survie sans insuffisance rénale chronique terminale	52
<b>Tableau 6.</b> Facteurs pronostiques de survie globale	56

# Introduction

---

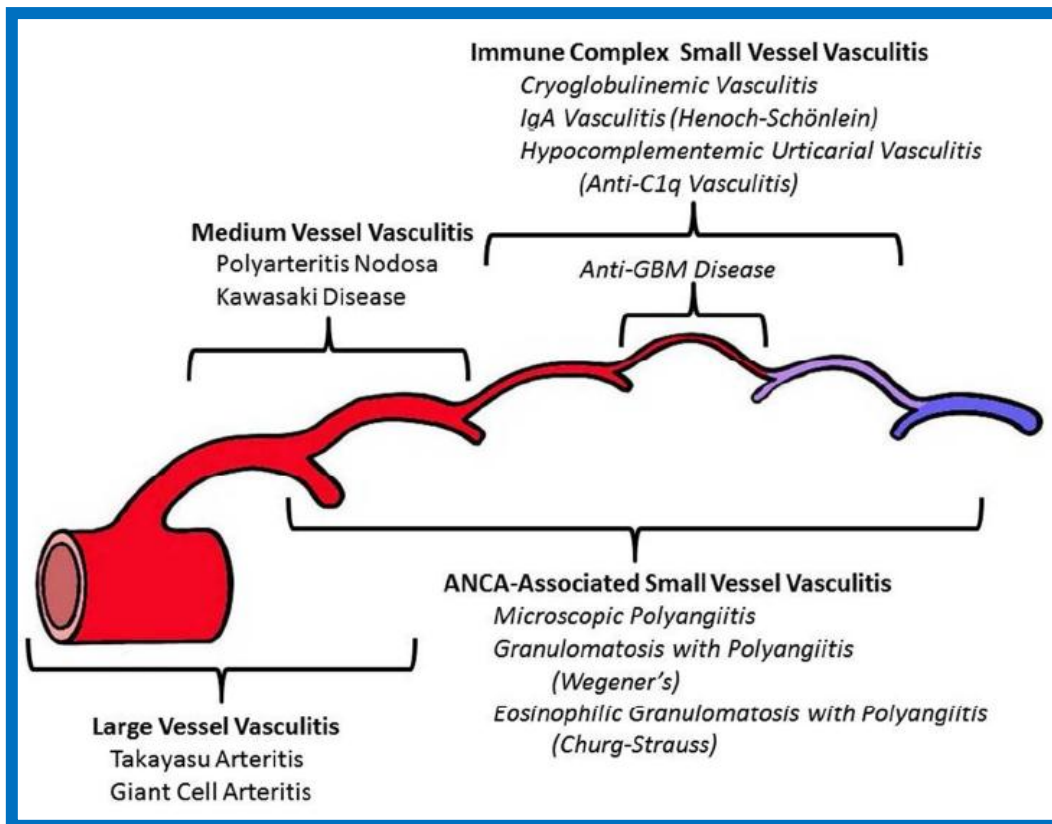
## I. Nomenclature et histoire

La première description de la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire remonte à 1919. Ernest Goodpasture, médecin et anatomopathologiste américain, rapporte le cas d'un patient de 18 ans décédé au cours de la pandémie grippale de 1918 – 1919 (1). Celui-ci a présenté un épisode grippal typique suivi d'une altération de l'état général, d'une anémie, d'une toux persistante et d'une hémoptysie sans argument pour une surinfection bactérienne. L'évolution fut défavorable conduisant au décès six semaines après la primo-infection virale. L'examen anatomopathologique post-mortem des poumons retrouvait une hémorragie alvéolaire massive avec des zones de nécrose des parois alvéolaires et des bouchons de fibrine. Les coupes de rate et d'intestin retrouvaient également des lésions inflammatoires. Enfin, les reins présentaient une néphropathie glomérulaire avec exsudat fibrineux dans la capsule de Bowman et une prolifération cellulaire glomérulaire. Certains tubules étaient remplis d'érythrocytes. Aucun micro-organisme n'a cependant été retrouvé dans l'ensemble des liquides testés. Par ailleurs, un cobaye inoculé par voie intrapéritonéale avec du poumon broyé est mort en quarante-huit heures, mais seul un liquide péritonéal stérile clair a été retrouvé et les hémocultures étaient négatives.

Quarante ans plus tard, en 1958, M.C. Stanton et J.D. Tange, deux médecins Australiens, décrivent neuf nouveaux cas de glomérulonéphrite (GN) associées à une hémorragie alvéolaire. Ils attribuent alors la découverte de la maladie au Dr Goodpasture, utilisant pour la première fois le terme « maladie de Goodpasture » (2). Cependant, ces dix cas ont été rapportés avant le développement de l'immunofluorescence dans les années 1960, permettant la détection tissulaire d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG), réalisée par Scheer R.L. et al en 1964 (3). Le caractère pathogène de ces auto-anticorps a été confirmé par Lerner R.A. et al, qui rapportent en 1967 le transfert de la GN aiguë à des singes receveurs par le sérum ou l'éluat rénal de trois patients ayant des anti-MBG (4). Enfin, les docteurs Wilson et Dixon décrivent en 1973 une première série de 63 patients présentant une GN avec anticorps anti-MBG.

Les termes « maladie de Goodpasture » et « syndrome de Goodpasture », utilisés avant la découverte des auto-anticorps, ont longtemps persisté afin de décrire le syndrome pneumo-rénal. Aujourd’hui, le terme de maladie des anticorps anti-MBG est largement utilisé pour décrire cette affection, avec ou sans atteinte pulmonaire.

Elle est classée comme une vascularite des petits vaisseaux à complexes immunitaires dans la Conférence internationale de consensus révisée de Chapel Hill (5).



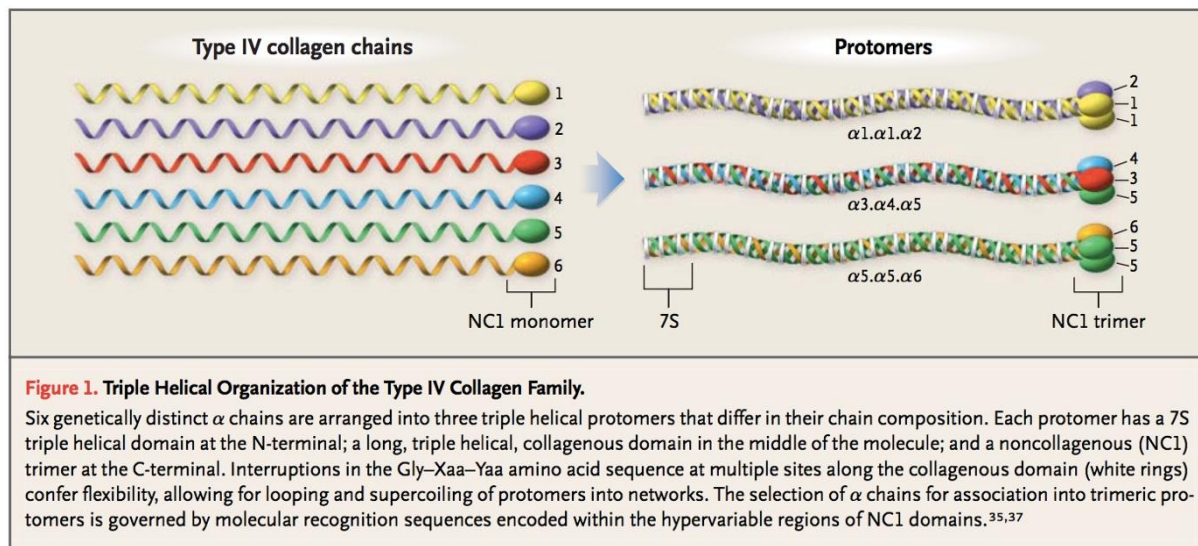
**Figure 1.** Classification des vascularites selon la conférence de consensus de Chapel-Hill

## II. Physiopathologie

### 1. Caractéristiques de la membrane basale glomérulaire

La membrane basale glomérulaire est synthétisée par les cellules endothéliales et les podocytes du feuillet interne de la capsule, chacune sur leurs versants respectifs. Il s'agit d'un réseau organisé de protéines et de protéoglycanes en interaction. Des collagènes et des laminines forment deux réseaux principaux reliés par des antactines et des perlécenes. Ce maillage forme un filtre sélectif s'opposant au passage des grosses molécules du sang vers la chambre urinaire, excluant les protéines de poids moléculaire supérieur à 70 kDa.

Le collagène de type IV a été découvert en 1966 (6). Présent dans toutes les lames basales, il est constitué de trois chaînes  $\alpha$  dont il existe six types différents. Le réseau de molécules de collagène est constitué de protomères à triples hélices composés de trois domaines différents, un domaine court 7S N-terminal, un domaine long central et un domaine non-collagène (NC1) C-terminal (7).



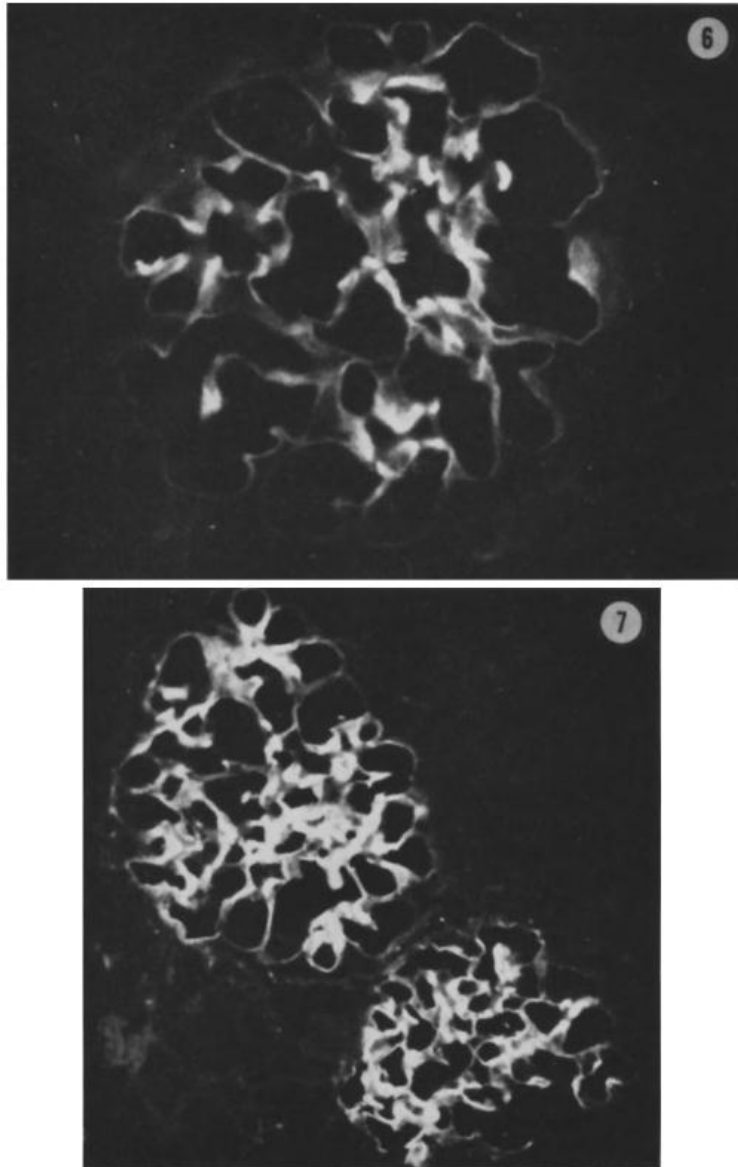
**Figure 2 - Organisation en triple hélice du collagène de type IV**

La cible antigénique principale des anticorps anti-MBG est le domaine non-collagène (NC1) de la chaîne  $\alpha 3$  [ $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$ ] (8), décrite comme « l'auto-antigène Goodpasture ». Cet auto-antigène est restreint aux membranes basales des capillaires glomérulaires et alvéolaires, et dans une moindre mesure, à la rétine, le plexus choroïde et la cochlée ; expliquant le profil

clinique de la maladie. Deux épitopes au sein de l'autoantigène ont été identifiés ; désignés EA et EB, ils sont généralement séquestrés dans la structure quaternaire des domaines non solubles de la triple hélice des chaînes  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  et  $\alpha 5$  (9). Une certaine proportion de sérum de patients présente une réaction contre d'autres chaînes de collagène de type  $\alpha 4$  et  $\alpha 5$ , possiblement selon un processus de « propagation d'épitope » après une réponse primaire contre la chaîne  $\alpha 3$  (10).

## **2. Réponse humorale**

Dans les années 1960, différentes équipes initient des travaux de transfert passif de la maladie à partir d'éluats de patients humains porteurs de la maladie. Ils montrent ainsi le potentiel pathogène des auto-anticorps à la fois chez l'homme et chez différentes espèces. En 1962, Steblay et al. montrent l'induction d'une GN chez des moutons injectés avec des anticorps anti-MBG hétérologues provenant de sérums humains, de singes, de lapins ou de rats (11). En 1967, l'équipe du Dr Lerner montre pour la première le développement de la GN avec croissants extracellulaires à des primates après transfert d'éluats d'anti-MBG humains (4).



**Figure 3.** PBR d'un modèle de GN anti-MBG chez le singe

**A)** Biopsie rénale d'un singe 24 heures après injection des immunoglobulines anti-MBG éluées d'un patient porteur de la maladie et ajout IgG anti-humaines de lapin : dépôts d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire. Grossissement x 350. **B)** Section identique avec grossissement x250 : localisation glomérulaire des dépôts d'IgG (4).

Ces premiers travaux soutiennent l'importance de la réponse humorale dans la physiopathologie de la maladie, avec un rôle pathogène direct des auto-anticorps anti-MBG. D'autres études ont par la suite montré une corrélation entre la sous-classe d'immunoglobuline G (IgG), leur avidité et la gravité de la maladie. En 1990, une étude suédoise montrait la prédominance de la sous-classe IgG1 mais également la présence d'un



groupe de patientes présentant des taux relativement élevés d'IgG4 (12). Dans une étude publiée en 2009, Zhao et al ont comparé les sous-classes d'IgG chez des individus sains (groupe A) et dans 3 groupes de patients anti-MBG en fonction de leur taux de créatininémie au diagnostic (groupes B, C et D). La présence d'IgG1 anti-MBG semblait corrélée à la gravité de l'atteinte rénale puisqu'aucun des patients du groupe A ne présentant d'IgG1 anti-MBG, contre 7,7%, 69% et 93,5% des patients des groupes B, C et D respectivement. De même, l'IgG3 anti-MBG était plus fréquemment retrouvée chez les patients les plus sévères. A l'inverse, les taux d'IgG2 et IgG4 anti-MBG étaient plus élevés dans le groupe B (13). La même équipe a par ailleurs montré une corrélation entre l'avidité des anti-MBG et le taux de croissants glomérulaires (14). Ces données physiopathologiques sont corroborées par la pratique clinique avec l'apparition d'une meilleure réponse rénale et une meilleure survie globale avec la clairance des anticorps anti-MBG par échanges plasmatiques (15). De même, l'apparition de rechutes est corrélée à la réascension des auto-anticorps (16). Enfin, il a été montré que la transplantation rénale doit être réalisée en l'absence d'anticorps anti-MBG pour éviter toute réapparition de la maladie après la greffe (17).

### **3. Réponse cellulaire T**

Si la réponse humorale est ainsi primordiale, elle n'est pas suffisante pour entraîner une maladie active. Tout d'abord, il existe une importante prolifération intra-glomérulaire lymphocytaire T, de monocytes et de macrophages dans les biopsies de GN avec prolifération extra-capillaire (18).

Ensuite, certains modèles animaux suggèrent que la réponse lymphocytaire peut contribuer directement à une lésion glomérulaire en l'absence d'une immunité humorale significative. Une GN auto-immune expérimentale a ainsi été induite par immunisation contre des hétérodimères  $\alpha 3\alpha 5(\text{IV})\text{NC1}$  chez des souris C57BL/6 ou déficientes chaîne  $\mu$  ne présentant pas de lignée B (19). De même, une équipe américaine a induit une GN active chez des rats naïfs après injection d'une lignée lymphocytaire Th1 spécifique de l'antigène  $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$ . S'il n'existait pas de fixation linéaire d'IgG le long de la MBG, l'examen anatomopathologique des biopsies rénales retrouvait la présence de croissants extracellulaires caractéristiques (20).

#### **4. Rupture de tolérance immunologique**

Par ailleurs, il semble exister une participation des lymphocytes T autoréactifs dans la pathogénèse. Il a été démontré que les individus en bonne santé présentent de faibles taux de lymphocytes T réactifs contre l' $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$ , anergiques, avec des spécificités similaires aux cellules T autoréactives trouvées chez les patients atteints de la maladie (21), suggérant que la tolérance à l'auto-antigène n'est pas totalement atteinte au cours du développement immunologique. En revanche, les patients présentent une plus grande prolifération en réponse aux auto-antigènes  $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$  et  $\alpha 4(\text{IV})\text{NC1}$  que les individus sains (22).

De même, il a été démontré qu'un titre élevé d'anticorps anti-MBG est antérieur à l'apparition de la maladie clinique de plusieurs mois. Olson SW et al ont ainsi analysé les échantillons de sérum précédant le diagnostic dans un délai moyen de 195 jours chez 30 patients porteurs de la maladie. Soixante-dix pour cent d'entre eux présentaient des taux détectables d'anti-MBG dont 4 patients avec des taux élevés (23). Ces données soulignent que plusieurs mécanismes de tolérance doivent être perturbés avant que la maladie ne survienne.

Cependant, ces mécanismes à l'origine de la rupture de tolérance restent peu connus. L'hypothèse d'une modification de la structure quaternaire de l'autoantigène, entraînant la modification ou l'exposition d'épitopes habituellement cachés a été avancée. En effet, dans la maladie, les auto-anticorps se lient aux domaines EA et EB de l' $\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$  mais pas à la structure native réticulée  $\alpha 3\alpha 4\alpha 5\text{NC1}$  (10). Ces modifications pourraient être favorisées par l'exposition à des toxiques comme le tabagisme ou l'inhalation d'hydrocarbures modifiant le développement alvéolaire ; ou des contraintes mécaniques comme la lithotritie extracorporelle pouvant modifier la MBG et exposer des épitopes habituellement cachés (24, 25).

#### **5. Implication des lymphocytes T régulateurs**

Enfin, même en l'absence d'immunosuppression, la phase de récupération de la maladie anti-MBG est associée à une chute progressive des titres d'auto-anticorps et des cellules T réactives (26). Celle-ci semble être favorisée par l'émergence d'une population de lymphocytes T régulateurs permettant ainsi de rétablir la tolérance immunologique à l'auto-antigène et diminuer le risque de récurrences (27).

### **III. Epidémiologie et associations étiologiques**

#### **1. Incidence**

La maladie des anti-MBG est une maladie rare touchant environ 1 individu par million d'habitants par an en Europe. Cette incidence étant estimée à partir de quelques cohortes monocentriques basées sur l'examen anatomopathologique ou le dosage des anticorps anti-MBG, il est difficile de la définir précisément. L'estimation la plus précise provient d'une étude nationale irlandaise de 2016 identifiant tous les cas entre 2003 et 2014. Le taux, discrètement plus élevé que les séries précédentes, était de 1,64 par million d'habitants par an (28).

Il s'agit d'une maladie bien décrite dans les populations caucasiennes et asiatiques, mais plus rare dans les populations africaines (29 – 33). Il s'agit d'une maladie de l'adulte, très rare chez l'enfant, avec seulement 4 cas décrits sur 25 ans de suivi aux Etats-Unis dans une étude de 2011 (34).

L'incidence de la maladie suit une distribution d'âge bimodale. Le premier pic d'incidence se situe dans la troisième décennie, il est marqué par une prépondérance masculine, une atteinte pulmonaire et rénale sévère. Le second pic se trouve autour de la septième décennie. L'atteinte pulmonaire est alors moins fréquente, la maladie est le plus souvent moins sévère (35). Si la survie rénale est similaire au cours des deux pics d'incidence, la population âgée présente un pronostic vital sombre (36).

#### **2. Facteurs environnementaux**

L'existence d'un rôle environnemental dans le déclenchement initial de la maladie est soutenu par l'observation d'épidémies saisonnières avec un regroupement spatio-temporels des cas rapportés (37, 38). En particulier, l'hypothèse d'une association aux infections des voies respiratoires hautes et des infections pulmonaires a été évoquée par plusieurs équipes.

Les études de Perez et de Wilson rapportent ainsi une possible association avec la grippe A (39, 40). De même, une étude chinoise publiée en mai dernier portant sur 140 patients montrait que 67,1% des patients avaient présenté de la fièvre dans les 48 heures précédant l'hospitalisation ; 78,7% d'entre eux dans le cadre d'une infection broncho-pulmonaire ou des voies aériennes supérieures (41).

En modifiant la perméabilité capillaire, en induisant des lésions inflammatoires locales et en perturbant possiblement la structure des membranes basales, les toxiques tels que la cigarette, les hydrocarbures ou les pesticides pourraient avoir un rôle direct dans l'apparition de la maladie.

Par ailleurs, la perturbation iatrogène du système immunitaire et notamment des populations T régulatrices pourrait être à l'origine des mécanismes de rupture de tolérance entraînant son déclenchement. Ainsi, des cas de maladie anti-MBG ont été rapportés après traitement par alemtuzumab, un anticorps monoclonal anti-CD52 utilisé dans la sclérose en plaque. L'appauvrissement du pool de lymphocytes T régulateurs ou une repopulation anormale de celui-ci après traitement pourrait expliquer l'apparition de la maladie après exposition (42).

### **3. Facteurs génétiques**

Comme dans de nombreuses maladies auto-immunes, il existe une forte association de certains types HLA avec la maladie, notamment l'haplotype HLA-DR2, retrouvé chez près de 80% des patients. Par ailleurs, certains allèles, bien que courants dans la population générale et fréquents dans d'autres maladies auto-immunes, ont été identifiés comme fortement corrélés à la maladie, tels que HLA DRB1 \* 1501 et DRB1 \* 0401. D'autres semblent au contraire protecteurs, comme l'HLA DRB1 \* 07. La répartition des haplotypes varie bien sûr en fonction des régions mondiales étudiées. Ainsi, l'HLA DRB1 \* 1501 est corrélé à la maladie chez les patients asiatiques (43, 44).

D'autres gènes, codant notamment pour les récepteurs Fc $\gamma$ , semblent impliqués dans la susceptibilité de la maladie (45), ces données concordant avec le rôle des auto-anticorps pathogènes dans l'apparition de la maladie.

A l'inverse, les polymorphismes de COL4A3, le gène codant pour l'autoantigène de Goodpasture, ne semblent pas impliqués dans la prédisposition à la maladie (46).

## **IV. Présentation clinique**

La présentation classique de la maladie est caractérisée par un syndrome pneumo-rénal et concerne 60 à 80% des patients. En revanche, 20 à 40% des patients présentent une GNRP seule et moins de 10% des patients présentent une atteinte pulmonaire isolée (47). Le diagnostic est donc porté devant l'association d'un tableau clinique compatible avec présence d'anticorps anti-MBG circulants ou déposés le long de la MBG sur la biopsie rénale.

### **1. Signes généraux**

La plupart des patients présentent au diagnostic une altération de l'état général plus ou moins sévère. Celle-ci est marquée par une asthénie, une anorexie et une perte de poids dans 70% des cas. On note également de la fièvre, des myalgies, des arthralgies voire un gonflement articulaire de façon plus rare.

Au plan biologique, on note un syndrome inflammatoire avec élévation des marqueurs biologiques d'inflammation tels que la protéine C réactive (CRP), la vitesse de sédimentation (VS) ou le fibrinogène. Une anémie normo- ou microcytaire est fréquemment retrouvée, en raison du syndrome inflammatoire et de l'hémorragie alvéolaire (48). Celle-ci est modérée à sévère avec un taux médian de 9,6 g/dl d'hémoglobine et un taux d'hématocrite à 29% au diagnostic dans une étude de 2007 (49).

### **2. Atteinte rénale**

#### **1) Eléments cliniques et biologiques**

Quatre-vingt à quatre-vingt-dix pour cent des patients présentent une atteinte rénale, se présentant comme une GN rapidement progressive (GNRP). Celle-ci est définie comme une insuffisance rénale rapidement progressive évoluant entre en quelques jours à quelques semaines. La protéinurie est volontiers de rang sub-néphrotique, associée à une hématurie parfois microscopique et une leucocyturie (50). La maladie anti-MBG représente 1 à 5% des GN mais environ 20% des GNRP, dont les autres étiologies sont les GN à complexes immuns

et vascularites à anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (51 – 53). La maladie des anti-MBG est la GNRP présentant la forme la plus agressive, caractérisée par une insuffisance rénale sévère corrélée à la présence de croissants extra-capillaires à la ponction biopsie rénale (PBR) (50).

## 2) Eléments anatomopathologiques

Une PBR est le plus souvent réalisée à visée diagnostique et pronostique. L'étude histologique met en évidence la formation caractéristique de croissants extra-capillaires dans 95% des cas. Leur nombre est étroitement corrélé au degré d'insuffisance rénale au diagnostic (43, 54).

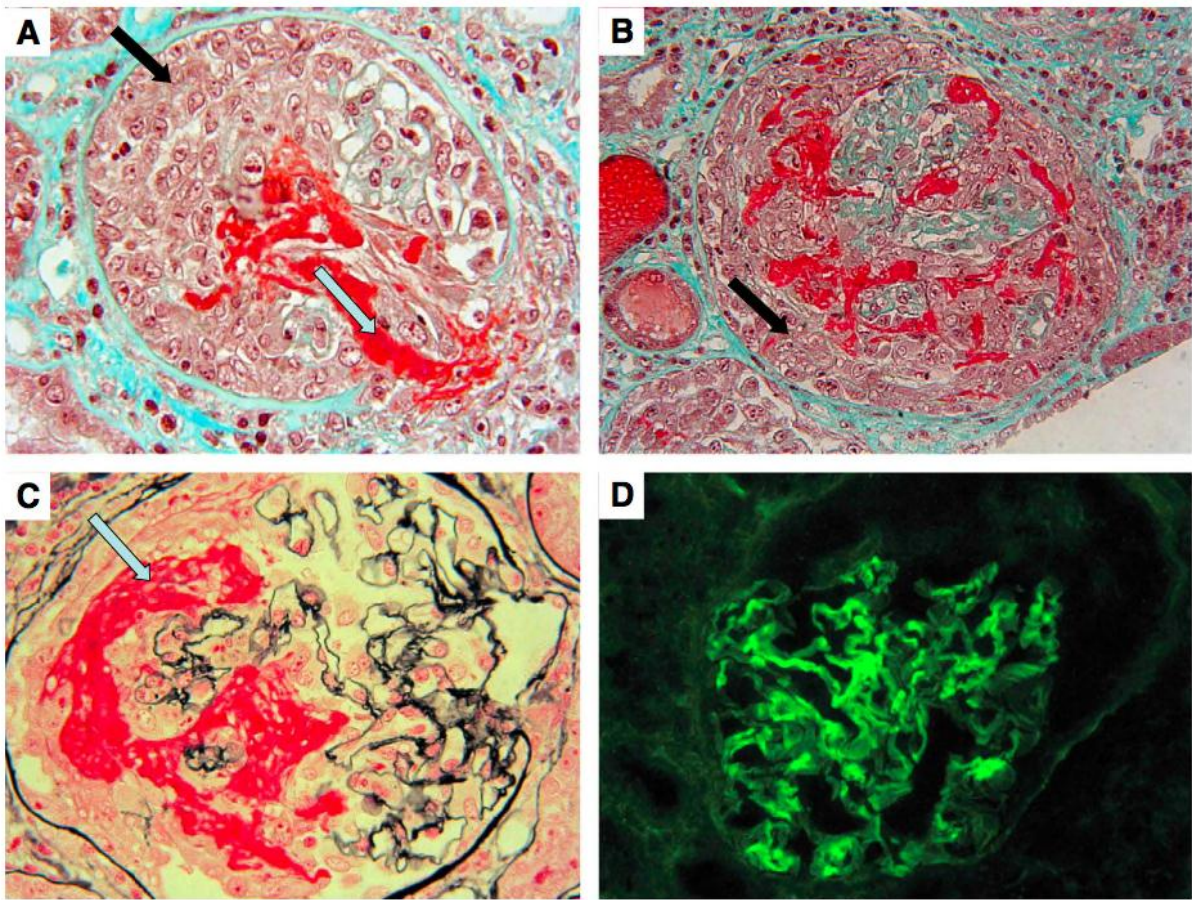
Plus de la moitié des glomérules sont atteints dans plus de 80% des cas (50) et en moyenne, 75% des glomérules sont affectés (55). Ces croissants sont le plus souvent d'âge uniforme, contrairement aux autres causes de GNRP notamment les vascularites à ANCA, présentant un mélange de croissants cellulaires, fibro-cellulaires et fibreux. Il peut exister des zones de nécrose fibrinoïde dans les amas glomérulaires. On note également la présence d'une infiltration de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes, volontiers observée aux stades plus précoces de la maladie. L'atteinte sévère est marquée par la rupture de la capsule de Bowman et l'apparition d'une infiltration péri-glomérulaire progressant vers la formation de granulomes géantocellulaires.

La fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire sont en revanche assez rares en l'absence de néphropathie sous-jacente préexistante.

L'examen en immunofluorescence directe permet la détection de dépôts d'Ig sur les tissus congelés. L'aspect typique est linéaire et continu, en forme de ruban, le long de la MBG. Toutes les sous-classes d'IgG peuvent être détectées, ainsi que les éléments du complément et notamment de C3 et de C1q (43). Certains patients peuvent également présenter des dépôts d'Ig ou de complément le long des membranes basales tubulaires.

La détection des dépôts d'Ig peut être limitée par les destructions architecturales liées à la gravité de la maladie en cas de biopsie à un stade avancé.

Par ailleurs, d'autres néphropathies peuvent se caractériser par des dépôts d'Ig et notamment la néphropathie diabétique, la GN lupique ou la GN fibrillaire.



**Figure 4.** PBR dans la maladie des anti-MBG.

**A) et B)** Prolifération extra-capillaire diffuse avec formation de croissants cellulaires d'âges variés (flèche noire) associée à de la nécrose fibrinoïde (flèche blanche). Microscopie optique, grossissement x400. **C)** Croissants fibro-cellulaires. Coloration argentique, grossissement x400. **D)** Dépôts linéaires d'IgG le long de la MBG. Marquage avec des anti-IgG, grossissement x400 (48).



### 3. Atteinte pulmonaire

#### 1) Eléments cliniques et biologiques

L'atteinte pulmonaire est caractérisée par une hémorragie alvéolaire (HA). Elle est définie comme la présence de liquide rosé et/ou hémorragique au lavage broncho-alvéolaire (LBA), d'un score de Golde supérieur à 100 et/ou d'une HA à l'examen anatomopathologique de la biopsie pulmonaire.

On note ainsi une toux le plus souvent sèche et persistante, une dyspnée et une hémoptysie clinique pouvant être abondante. L'atteinte pulmonaire isolée semble plus fréquente chez les sujets fumeurs, puisque dans une cohorte de 2007, 89% des patients étaient fumeurs avec une consommation médiane de 5 paquets-années. Outre le tabagisme, une exposition respiratoire récente avait été observée dans un tiers des cas, dont 25% avec une exposition à la cocaïne, le cannabis, l'héroïne, les vapeurs de diesel, les insecticides et le gaz lacrymogène (49).

Lorsqu'elle est abondante, l'hémoptysie peut entraîner une altération des échanges gazeux et ainsi une hypoxémie avec diminution de la pression artérielle en oxygène (PaO<sub>2</sub>) aux gaz du sang artériel, modérée (inférieure à 80 mmHg) dans un tiers des cas et sévère (inférieure à 60% des cas) (49).

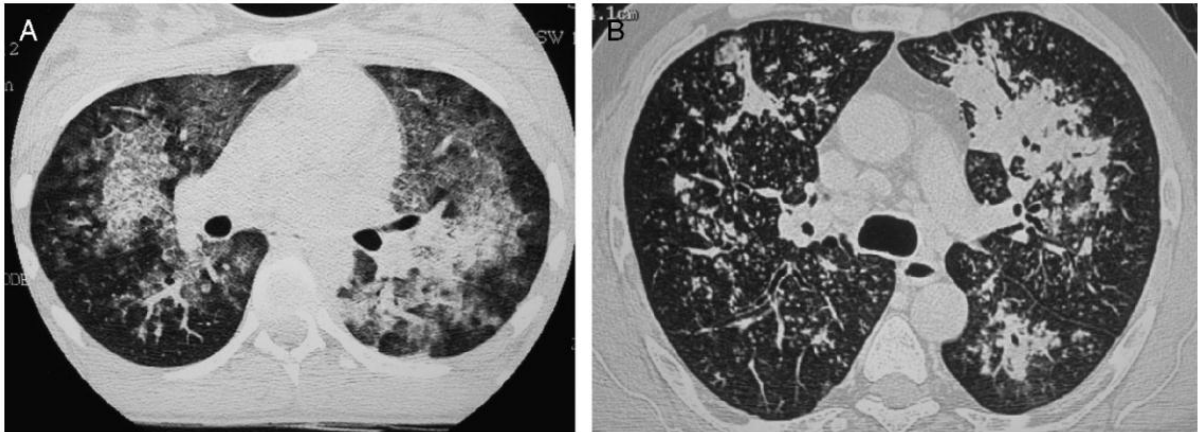
#### 2) Eléments radiologiques, anatomopathologiques et fonctionnels

La radiographie de thorax montre des anomalies à type de foyers de condensation et d'opacités alvéolaires dans plus de 80% des cas, prédominant aux champs pulmonaires inférieurs. Le scanner thoracique en haute résolution montre des infiltrats pulmonaires bilatéraux avec opacités en verre dépoli localisées ou diffuses, des foyers de condensation parenchymateuse et des images nodulaires de façon plus rare.

Le diagnostic de certitude repose sur le LBA réalisé au cours d'une fibroscopie bronchique. Celui-ci est macroscopiquement rosé ou hémorragique. L'examen microscopique retrouve des macrophages chargés d'hemosidérine, signant le saignement alvéolaire. Le score

de Golde permet de quantifier le saignement et est corrélé à la gravité de l'atteinte pulmonaire. Le LBA permet également d'exclure d'autres pathologies notamment infectieuses communautaires ou mycobactériennes. L'étude anatomopathologique des membranes alvéolaires n'a pas d'intérêt diagnostique.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) montrent un syndrome restrictif rare (27% des cas), l'absence de syndrome obstructif, un trappage aérien dans plus de 50% des cas dans une population fumeuse. On retrouve une élévation de la diffusion libre du monoxyde de carbone alvéolaire (DLCO) supérieur à 120% dans 25% des cas (49). Cependant, les EFR ont un apport diagnostique restreint compte tenu de la potentielle gravité de l'état clinique du patient limitant leur utilité.



**Figure 5.**

**Figure 5.** Scanner thoracique haute résolution montrant une hémorragie alvéolaire au cours de la maladie anti-MBG.

**A)** Opacités en verre dépoli de densité variable et zones de consolidation avec bronchogramme aérien. **B)** Consolidation parenchymateuse partielle avec bronchogramme aérien, atteinte micronodulaire confluyente atypique (49).

#### **4. Particularité des patients ANCA positifs**

La coexistence d'anticorps anti-MBG et d'ANCA, ou « double positivité », est plus fréquente que ne le suppose le hasard, avec des taux variant entre 21 et 60% (56 – 60). Les ANCA anti-myéloperoxydase (MPO) prédominent chez les patients double positifs, c'est la spécificité retrouvée dans 66 à 81% (61, 62). Le mécanisme de cette association n'est pas

clair. Il a été démontré que les ANCA peuvent être détectés avant l'apparition de la maladie anti-MBG, suggérant que l'inflammation glomérulaire induite par les ANCA pourrait être un déclencheur du développement d'une réponse anti-MBG, peut-être par modification ou exposition d'épitopes de la maladie (23). Une étude chinoise a par ailleurs proposé que les deux types d'anticorps reconnaissent des épitopes linéaires et conformationnels de façon séquentielle via un processus d'épitopie inter et intramoléculaire (60).

Ces patients sont généralement plus âgés que ceux porteurs d'anticorps anti-MBG isolés (63) et il semble exister une prédominance masculine (59). Les patients double positifs présentent fréquemment un syndrome pneumo-rénal sévère au diagnostic, avec nécessité de mise en place d'un traitement de façon précoce et intensive. Les rechutes semblent comparables aux patients présentant une vascularite à ANCA, suggérant qu'ils justifient un suivi rapproché à long terme et la poursuite d'un traitement immunosuppresseur de maintenance, à l'inverse des patients présentant des anticorps anti-MBG isolés (64).

## V. Prise en charge thérapeutique

Le traitement standard repose sur l'élimination des auto-anticorps circulants par plasmaphérèse et un traitement immunosuppresseur par corticothérapie et cyclophosphamide (CYC). Cette thérapie combinée décrite pour la première fois en 1976 (65) reste le traitement de référence en première ligne. Une large étude Chinoise en 2011 a confirmé que la thérapie combinée était associée à un bénéfice sur la survie globale [hazard ratio (HR) = 0,31, p = 0,001] et la survie rénale (HR = 0,60, p = 0,032) (36).

### 1. Echanges plasmatiques

Le traitement clé de la maladie repose sur l'élimination des anticorps anti-MBG circulants par échanges plasmatiques (EP). Ces derniers doivent être débutés le plus précocement possible. Ils sont associés à une amélioration de la survie rénale dans les cohortes historiques traitées par immunosuppression seule (54, 66) et à une meilleure survie globale (67).

L'un des protocoles recommandés est le suivant (33) : 4 litres d'échanges quotidiens pour une solution à 5% d'albumine humaine. Ajout de 300 à 600 ml de plasma frais dans les trois jours précédant une procédure invasive telle que la PBR ou en cas d'hémorragie alvéolaire. Les échanges sont à poursuivre pendant 14 jours ou lorsque le taux d'anticorps anti-MBG est indétectable.

Il est recommandé de monitorer précisément le taux d'anti-MBG circulants après l'arrêt du traitement en raison d'un risque de rebond après arrêt. Dans une étude rétrospective de 2016, un nombre limite de 8 séances était associé à des taux prédictifs positif et négatif de survie de 95 et 47% respectivement (67).

L'utilisation alternative de l'immunoabsorption a été proposée par plusieurs équipes et semble présenter des résultats comparables (68, 69). En revanche, ils ne permettent pas l'élimination concomitante des facteurs pro-inflammatoires et pro-coagulants plasmatiques associés.

## 2. Traitements immunosuppresseurs

Le traitement immunosuppresseur limite la production de nouveaux auto-anticorps et limite l'extension de lésions inflammatoires dans les organes cibles. Un traitement par glucocorticoïdes par voie orale à la dose de 0,5 à 1 mg par kilogramme (kg) et par jour est le plus souvent initié de façon précoce. Une décroissance progressive de la corticothérapie orale sur 6 à 12 mois est rapidement initiée. L'utilisation de bolus de corticoïdes par voie intraveineuse (IV), bien que fréquemment utilisée à la dose de 250 à 1000 mg par jour pendant 3 à 5 jours, ne semble pas nécessaire en cas d'initiation précoce des EP (54).

Le traitement immunosuppresseur de référence est le CYC, administré le plus souvent per os (PO), à la dose de 2-3 mg par kg par jour pendant 2 à 3 mois. La dose peut être réduite à 2 mg par kg après 55 ans (33). La plupart des études contrôlées randomisées recommandent la voie PO, bien que certains protocoles proposent par ailleurs la voie IV, suivant les protocoles de traitement des vascularites à ANCA avec injections à 0,6 g/m<sup>2</sup>. Le CYC administré PO semble plus efficace mais plus toxique que le CYC IV (70). Le traitement cytotoxique est poursuivi pour 3 mois dans la plupart des cas. Bien qu'il existe un faible risque de rechute et que le traitement reste limité dans le temps, il reste primordial de monitorer la dose cumulative totale de CYC afin de limiter les complications infectieuses liées à la lymphopénie et les complications néoplasiques à long terme.

L'utilisation d'autres thérapies immunosuppressives dans la maladie anti-MBG est moins bien décrite. L'utilisation alternative du mycophenolate mofetil et de la ciclosporine a été rapportée dans des cas individuels ou des petites séries (33).

## 3. Place des biothérapies

Compte tenu de la pathogénèse des auto-anticorps dans la maladie, l'utilisation d'une thérapie déplétive en lymphocytes B par anticorps monoclonal anti-CD20, a été proposée. Dans une étude rétrospective française en 2015, le rituximab a été utilisé chez 8 patients présentant une atteinte sévère avec dépendance aux séances de plasmaphérèse ou de hautes doses de traitements immunosuppresseurs. Le rituximab a été administré de façon hebdomadaire à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> pendant 4 semaines dans les 2 mois après le diagnostic.

Une rémission complète a été observée chez 7/8 patients dans les 3 mois après traitement. Les survies globale et rénale à 25,6 mois étaient de 100 et 75% respectivement (71).

#### **4. Thérapeutiques associées**

La plupart des patients vont nécessiter une hospitalisation en milieu spécialisé dans un service de médecine interne, de néphrologie ou de réanimation médicale dans les cas les plus sévères. La moitié des patients va nécessiter la mise en place d'une suppléance rénale par hémodialyse au diagnostic (54).

En cas d'insuffisance respiratoire sévère, la mise en place d'une ventilation mécanique après intubation orotrachéale est nécessaire. Dans une étude de 2007, elle a été nécessaire chez 11% des patients pris en charge pour hémorragie alvéolaire, pour une durée médiane de 3 jours. Le recours à l'oxygénation membranaire extracorporelle chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire très sévère est rare mais décrite (72, 73).

De même, un soutien transfusionnel en culots globulaires est nécessaire en cas d'anémie profonde. Enfin, un traitement par triméthopril-sulfaméthoxazole est nécessaire en cas de thérapie immunosuppressive lymphopénisante notamment par CYC afin de limiter le risque d'infection invasive à *Pneumocystis jirovecii*.

## **VI. Evolution et pronostic**

### **1. Rechutes**

La maladie des anti-MBG est habituellement de début brutal, sévère et monophasique. Cependant, des rechutes sont observées dans 3 à 10% des cas. Celles-ci peuvent survenir dans des délais très variables après l'épisode initial, dans les jours, les mois, voire les années suivant le diagnostic, rendant parfois la distinction difficile entre une aggravation initiale de la maladie et une rechute vraie.

Les récurrences sont fréquemment associées à la résurgence des anti-MBG circulants, la production monoclonale d'anti-MBG, la décroissance et l'arrêt des traitements immunosuppresseurs, la coexistence d'une vascularite à ANCA, et la poursuite de l'exposition aux toxiques tels que la cigarette, les hydrocarbures ou les expositions toxiques professionnelles. (54, 57, 74 – 84).

Il est recommandé de réaliser une nouvelle PBR en cas de récurrence afin d'exclure toute autre pathologie concomitante. Le traitement entrepris sera alors le même que le traitement de la pathologie initiale.

### **2. Survie rénale**

La survie rénale est définie comme l'absence d'évolution en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) correspondant à une clairance de la créatininémie inférieure à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> après 3 mois d'évolution. Dans la maladie des anti-MBG, elle est dépendante de la gravité de l'insuffisance rénale initiale, de la proportion de croissants glomérulaires à la PBR, et de l'oligurie au diagnostic (43, 54, 63). Ainsi, dans une étude anglaise de 2001 concernant 71 patients traités par la combinaison thérapeutique classique, la survie rénale dépendait du taux de créatininémie initial : inférieure à 500 µmol/L, la survie rénale était de 95% à 1 an et 94% à 5 ans, respectivement. En cas de créatininémie supérieure à 500 µmol/L, sans nécessité de suppléance rénale initiale, elle était de 82% et 50% aux mêmes temps,

respectivement. Lorsque la dialyse était nécessaire d'emblée, la survie rénale n'était que de 8% à 1 an (53).

Dans l'étude chinoise de 2011 portant sur 221 patients, l'analyse multivariée montrait également que le taux de créatininémie au diagnostic était un facteur indépendant de sévérité rénale. La thérapie combinée montrait également un bénéfice en comparaison à la corticothérapie seule, avec des taux de survie rénale bas, de 58% à 2 mois et 29,3% à 1 an, avec une durée de survie rénale moyenne de 21,8 mois (36).

Dans une seconde étude anglaise en 2015 portant sur 43 patients, la survie rénale à 1 an n'était que de 16%. L'âge, le taux de créatininémie supérieur à 500  $\mu\text{mol/L}$  et l'oligo-anurie étaient des facteurs de mauvais pronostic rénal. L'oligo-anurie au diagnostic était le seul facteur prédictif indépendant de mauvaise évolution rénale. Ainsi, seuls 2 des 35 patients nécessitant une hémodialyse d'emblée et aucun de ceux présentant une oligurie au diagnostic n'ont récupéré de fonction rénale. De même, la présence de croissants glomérulaires à la biopsie rénale était un facteur de mauvais pronostic (63).

Enfin, dans l'étude française issue de la société française de plasmaphérèse, 68% des patients avaient nécessité un recours à la dialyse dans le mois suivant le diagnostic. Parmi eux, seuls 2,4% ont récupéré une fonction rénale à 6 mois d'évolution. Quarante-vingt-un pour cent des patients ANCA positifs nécessitant encore une suppléance rénale à 1 an. Là encore, en analyse univariée, un taux de créatininémie inférieur à 500  $\mu\text{mol/L}$  au diagnostic et un taux de croissants glomérulaires inférieur à 75% étaient associés à une meilleure survie rénale (67).

Ainsi, chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère dialysée d'emblée avec un taux de croissants glomérulaires de 100% à la PBR, la question d'un traitement immunosuppresseur intensif, lourd de conséquences notamment infectieuses, est légitime. Cependant, certains cas de recouvrement de la fonction rénale malgré une atteinte sévère ont été décrits, motivant la mise en place d'un traitement immunosuppresseur au moins de façon précoce et sur un temps court, avec monitoring de la fonction rénale avant un éventuel arrêt du traitement (84). De même, la clairance rapide des auto-anticorps peut être nécessaire avant d'envisager une transplantation rénale précoce.



### **3. Transplantation rénale**

En raison d'un risque de récurrence de la maladie allant jusqu'à 50% dans les plus anciennes séries en cas de persistance d'anti-MBG circulants, la clairance des auto-anticorps avant transplantation rénale est indispensable (17). La séronégativité doit être soutenue pendant au moins 6 mois avant d'entreprendre la greffe (85).

Dans ce contexte, les rechutes sont exceptionnelles. Ainsi, dans une étude australienne et néo-zélandaise de dialyse et transplantation (ANZDATA), seuls 6 des 449 patients (2,7%) avaient développé une récurrence de la maladie, conduisant à l'échec de la greffe dans 2 cas (53). La survie globale et rénale après transplantation et les autres causes d'échec de greffe étaient similaires aux autres causes d'insuffisance rénale chronique terminale transplantée.

A l'inverse, dans une étude européenne de 1999, la survie globale semblait légèrement favorable chez les patients transplantés pour une maladie des anti-MBG par rapport aux autres causes ; bien que l'âge plus jeune des patients à la transplantation puisse en partie expliquer cette différence (86).

### **4. Evolution pulmonaire**

L'évolution clinique, radiologique et fonctionnelle a été suivie chez 24 patients présentant une maladie des anti-MBG avec atteinte pulmonaire (49). L'aggravation pulmonaire sous traitement a été observée dans 29% des cas avec récurrence d'une hémoptysie et/ou d'opacités pulmonaires au scanner thoracique a été observée chez 5 patients, dans un délai médian de 10 mois après le diagnostic, avec en moyenne 1 épisode. Ces patients présentaient des taux de créatininémie au diagnostic moins élevés que les patients sans aggravation pulmonaire (76 vs. 217  $\mu\text{mol/L}$ ). Aucun ne présentait des ANCA.

L'étude des EFR à 11 mois d'évolution montrait un syndrome restrictif modéré dans 20% des cas, un syndrome obstructif modéré dans 10% des cas. Dans un tiers des cas, la DLCO et son rapport sur le volume alvéolaire étaient diminués de façon modérée.

## 5. Survie globale

Le taux de mortalité varie entre 10 et 15% à un an. Les causes de décès les plus fréquentes sont la gravité de l'atteinte respiratoire initiale et les complications septiques à court, moyen et long terme. Dans l'étude anglaise de 2015, la survie globale à 1 an était de 88%. Cinq patients étaient décédés dans la première année avec un délai médian de 2 mois entre le diagnostic et le décès. L'âge de plus de 60 ans, les comorbidités, l'oligo-anurie et la positivité des ANCA étaient négativement associés à la survie. Aucun décès n'avait été observé en cas de diurèse conservée supérieure à 500 ml par jour (63).

Dans l'étude française de Huart et al. en 2016, la survie globale à 1 an était de 86,9%. Tous les patients décédés l'ont été dans les six mois après le diagnostic avec un délai médian de 57 jours. En analyse multivariée, l'âge inférieur à 60 ans, le nombre d'échanges plasmatiques, le traitement par CYC oral et l'absence d'agent immunosuppresseur alternatif étaient des facteurs de bon pronostic (67).

Dans l'étude ANZDATA, la survie des 449 patients porteurs de la maladie anti-MBG était comparable aux autres causes d'IRCT, que les patients soient toujours dialysés ou qu'ils soient transplantés (53).

## **VII. Objectifs**

Compte tenu du faible nombre de cohortes larges et homogènes, et l'absence d'études contrôlées et randomisées, peu de données sont disponibles quant aux facteurs pronostics de survie rénale et globale à long terme.

Notre étude a été réalisée afin de reporter les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques de 119 patients porteurs de la maladie.

Nous comparerons les patients anti-MBG en fonction de leur statut ANCA et analyserons les facteurs pronostics de survie rénale et globale.

# Matériel et méthodes

---

## I. Sélection des patients

Nous avons étudié de façon rétrospective les dossiers de tous les patients présentant une maladie des anti-MBG et suivis dans différents services de médecine interne, de néphrologie, de pneumologie et de réanimation médicale de plusieurs centres hospitaliers français. Ces centres ont été contactés par le Pr Saadoun et ont participé sur le principe du volontariat. Au total, 16 centres ont participé à l'étude (**Tableau n°1**).

N°	Hôpital	Ville
1.	Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière	Paris
2.	Hôpital Tenon	Paris
3.	Hôpital Henri Mondor	Créteil
4.	Hôpital Raymond Poincaré	Garches
5.	Hôpital Européen Georges Pompidou	Paris
6.	Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille	Lille
7.	Centre Hospitalier Universitaire de Valenciennes	Valenciennes
8.	Centre Hospitalier Intercommunal André Grégoire	Montreuil
9.	Hôpital de la Timone	Marseille
10.	Centre Hospitalier du Pays d'Aix	Aix-en-Provence
11.	Centre Hospitalier Universitaire Carémeau	Nîmes
12.	Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier	Montpellier
13.	Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne	Saint-Etienne
14.	Centre Hospitalier Universitaire de Nice	Nice
15.	Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse	Toulouse
16.	Centre Hospitalier Universitaire de Nantes	Nantes

**Tableau 1.** Répartition des centres participant à l'étude

Les données ont été collectées par trois internes dans les différents centres, par relecture des dossiers médicaux et informatisés, en remplissant un formulaire préétabli. La liste des dossiers a été réalisée par recherche des mots clés « Goodpasture » ou « maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire » ou « anti-MBG » dans les différents registres

de dossiers médicaux des services, dans les bases de données biologiques des laboratoires d'immunologie ou dans les registres des services d'anatomopathologie.

Le diagnostic de la maladie anti-MBG reposait sur :

- Un tableau clinique, biologique et radiologique compatible avec une atteinte rénale et/ou pulmonaire,
- Et la présence d'anticorps anti-MBG circulants par méthode immuno-enzymatique ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) ou immunofluorescence,
- Et/ou la présence de dépôts d'IgG linéaires le long de la MBG sur l'examen anatomopathologique d'une PBR.

Ont été exclus les patients ne présentant pas les critères d'inclusion après relecture du dossier. Les patients inclus n'appartenaient pas à l'étude de cohorte de la Société française de d'Hémaphérèse (66).

## II. Données collectées

Nous avons collecté les données démographiques concernant l'âge, le genre, l'ethnie, une exposition au tabac, à l'alcool ou au cannabis et les antécédents médicaux personnels et familiaux de chaque patient.

Par ailleurs, nous avons également noté une éventuelle exposition toxique préalable, la date des premiers symptômes, le motif de recours à la structure de soin, la date du diagnostic et le lieu initial de prise en charge.

Les données cliniques et biologiques initiales suivantes ont été enregistrées : poids, taille, hypertension artérielle, positivité et spécificité des ANCA, taux d'hémoglobine, dosage du complément et de la protéine C réactive.

Concernant l'atteinte rénale, la créatininémie, la protéinurie, la créatininurie, l'hématurie microscopique - définie comme supérieure à 10 hématies/mm<sup>3</sup> ou 10<sup>4</sup> hématies/ml, la leucocyturie - définie comme supérieure à 10 leucocytes/mm<sup>3</sup> ou 10<sup>4</sup> leucocytes/ml, le taux d'albumine et les caractéristiques anatomopathologiques de la PBR ont été rapportés.

Concernant l'atteinte pulmonaire, l'existence d'une dyspnée, d'une toux, d'une hémoptysie, le taux de PaO<sub>2</sub> aux GDS, la description du scanner thoracique et du LBA et les résultats des EFR ont été notés.

En cas de séjour en réanimation médicale, la durée d'hospitalisation, la nécessité d'une intubation orotrachéale pour ventilation mécanique et la nécessité d'un recours à un support vasopresseur ont également été notifiées.

Au plan thérapeutique, la nécessité d'une dialyse initiale, d'un recours à l'oxygénation extracorporelle (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO), les traitements antihypertenseurs, le nombre et le volume des échanges plasmatiques, les modalités de la corticothérapie (dates, bolus, dose, durée), les dates, la voie, et la dose cumulée de

cyclophosphamide, de rituximab ou de tout autre immunosuppresseur ont également été colligés.

Concernant le suivi, le taux des anti-MBG, les données clinico-biologiques, radiologiques et fonctionnelles à 1, 3, 6, 12, 36 et 60 mois ainsi qu'aux dernières nouvelles ont également été rapportés. En cas de rechute ou d'aggravation, de complication des traitements, de transplantation ou de décès, les dates et les différents éléments cliniques et paracliniques ont été notifiés.

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) a été définie comme la persistance de l'insuffisance rénale avec anurie ou un taux de filtration glomérulaire inférieur à 15 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> après trois mois d'évolution.

Le diagnostic d'hémorragie alvéolaire a été établi chez des patients présentant une hémoptysie manifeste et / ou des opacités interstitielles pulmonaires au scanner thoracique et / ou une hémorragie alvéolaire avérée lors d'un lavage broncho-alvéolaire.

### III. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'équipe de statistiques de l'hôpital Saint-Louis.

Pour la description selon le statut ANCA et le statut rénal à M3, les variables quantitatives ont été comparées par le test de Wilcoxon ou le test de Kruskal-Wallis. Les variables qualitatives ont été comparées par le test de Fisher ou le test  $\chi^2$ .

La survie globale (SG) était définie comme le temps écoulé entre la date du diagnostic et la date du décès ou du dernier suivi. La survie sans IRCT a été examinée chez des patients sans IRCT initiale, elle n'a donc pu être déterminée qu'après 3 mois d'évolution. Elle est ainsi définie comme le délai entre M3 et l'apparition d'une IRCT.

La SG et la survie sans IRCT ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Des analyses univariées des facteurs associés à la survie ont été effectuées par des modèles de régression de Cox, ou en utilisant le test LogRank en fonction de celui qui était le plus approprié.

L'hypothèse de risques proportionnels et l'hypothèse de linéarité logarithmique pour les variables quantitatives ont été évaluées.

Les tests étaient bilatéraux et un niveau de signification inférieur à 0,05 a été considéré comme significatif.

Les analyses ont été effectuées avec le logiciel statistique R, version 3.4.1 (<https://cran.r-project.org/>).



# Résultats

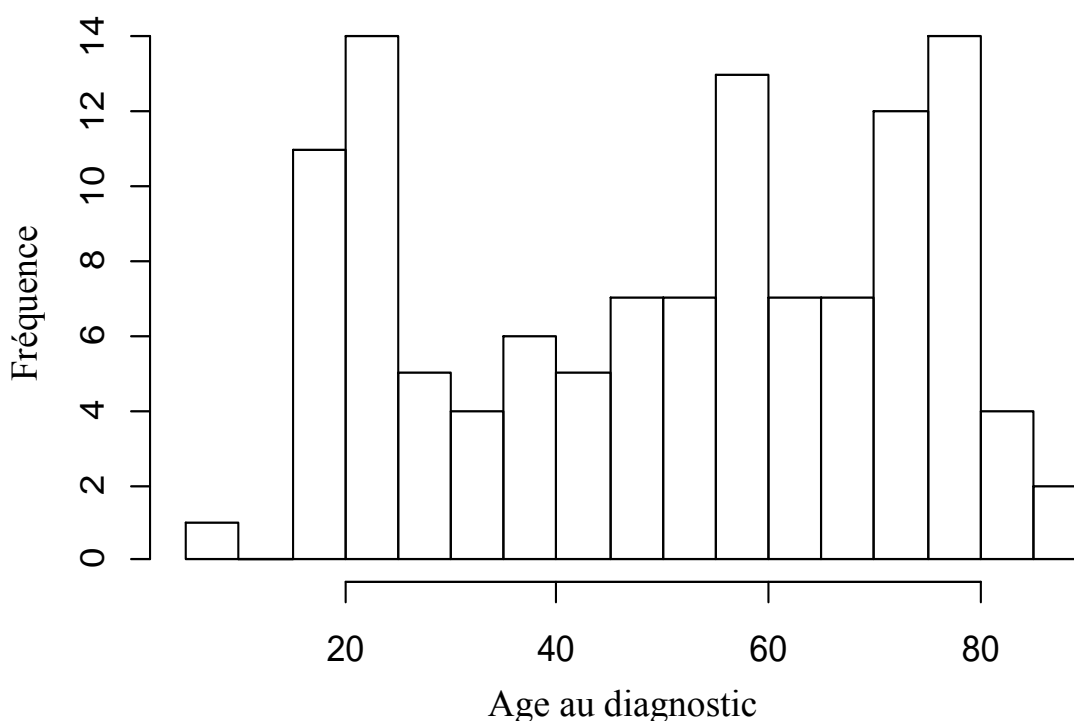
---

## I. Caractéristiques des patients anti-MBG

### 1. Caractéristiques générales

Les principales caractéristiques cliniques, biologiques, pathologiques et immunologiques sont résumées dans le **tableau 2**. Au total, 119 patients ont été inclus dans les 16 centres.

Il y avait 60 hommes et 59 femmes. L'âge médian au moment du diagnostic était de 54 ans, avec des âges extrêmes allant de 5 à 86 ans. Comme cela est fréquemment décrit, il existait une distribution bimodale des âges avec deux pics différents. Le premier pic se situait autour de la troisième décennie, le second vers soixante ans (**figure n°6**).



**Figure 6.** Histogramme de répartition des âges au diagnostic

Concernant l'origine ethnique, la grande majorité des patients (n = 94 ; 83%) étaient caucasiens. Quatorze patients (12%) étaient originaires d'un pays arabe, 4 patients (4%) étaient afro-américains et 1 (1%) patient était asiatique.

Un tiers des patients (n = 40 ; 34%) présentaient une hypertension artérielle chronique, 14 patients (12%) présentaient une dyslipidémie et 9 patients (8%) un diabète.

Douze patients (10%) avaient des antécédents de maladie systémique, auto-immune, inflammatoire ou granulomateuse, parmi lesquelles :

- Une thyroïdite auto-immune (n = 3),
- Une polyarthrite rhumatoïde (n = 2),
- Une sclérodermie systémique (n = 2),
- Un syndrome de Gougerot-Sjögren (n = 1),
- Une vascularite nécrosante (n = 1),
- Une maladie de Takayasu associée à une maladie de Crohn (n = 1),
- Une histiocytose langerhansienne (n = 1),
- Une thrombophilie sans précision (n = 1).

## **2. Exposition toxique**

Concernant l'exposition toxique, 50 patients, soit 46% de l'effectif total, présentaient une intoxication tabagique chronique avec une consommation moyenne de 19 paquets-années.

Six patients (6%) présentaient un éthylysme chronique avec une consommation d'alcool de 50 grammes par jour en moyenne.

De même, 6 patients (6%) avaient une consommation chronique de cannabis. Tous avaient une co-intoxication tabagique mais n'étaient pas exposés à l'alcool.

Enfin, 12 patients (10%) ont signalé une exposition à un autre toxique dans les semaines précédant l'apparition de symptômes. On notait ainsi une exposition :

- À une drogue récréative : ecstasy (n = 2), poppers (n = 1), amphétamines (n = 1),
- À des plantes chinoises (n = 1),

- À des compléments alimentaires sportifs (n = 1),
- À l’amiante (n = 1),
- À des produits ménagers d’entretien de type décapants (n = 2),
- À un pesticide agroalimentaire (n = 2),
- À d’éventuels rejets toxiques d’une usine (n = 1).

### 3. Caractéristiques au diagnostic

Les principaux symptômes ayant amené à consulter étaient :

- L’asthénie (n = 38 ; 33%),
- Une anomalie du bilan biologique, au premier rang desquelles, l’insuffisance rénale (n = 25 ; 22%),
- L’hémoptysie (n = 15 ; 13%),
- La dyspnée (n = 11 ; 10%),
- La fièvre (n = 10 ; 9%),
- L’hématurie macroscopique (n = 9 ; 8%),
- La toux (n = 7 ; 6%),
- Le motif de consultation n’était pas spécifié dans 4 cas.

Les patients ont été pris en charge dans différents services en fonction de la gravité du tableau clinique, de la spécificité de l’atteinte rénale ou pulmonaire et de la disponibilité locale de prise en charge. Ainsi,

- 83 patients (72%) ont été hospitalisés dans un service de néphrologie ou une unité de soins intensifs de néphrologie,
- 20 patients (17%) ont été pris en charge dans une unité de réanimation médicale,
- 6 patients (5%) ont été hospitalisés dans un service de médecine interne,
- 5 patients (4%) ont été admis dans un service de pneumologie,
- 1 patient (1%), âgé de 5 ans au diagnostic, a été hospitalisé dans un service de pédiatrie générale,
- Le lieu de prise en charge était inconnu pour 4 patients.

Concernant les dosages biologiques réalisés lors de la prise en charge initiale, 30 patients (28%) présentaient une positivité des ANCA. Par ailleurs, le taux d’hémoglobine médian au diagnostic était de 8,9 g/dL. Le taux de C3 médian était de 1,18 g/L, celui du C4

était de 0,27 g/L et du CH50 de 111%. Le dosage de la CRP médian était de 93 mg/L au diagnostic.

#### **4. Atteinte rénale**

La grande majorité des patients, 101 d'entre eux (91%), présentait une insuffisance rénale aiguë au diagnostic avec un taux de créatinine sérique médian de 634  $\mu\text{mol/L}$  (35 – 2378  $\mu\text{mol/L}$ ). Une hématurie microscopique, définie comme supérieure à 10 hématies/ $\text{mm}^3$  ou  $10^4$  hématies/ml, a été observée chez 81 patients (98%). Une leucocyturie, définie comme supérieure à 10 leucocytes/ $\text{mm}^3$  ou  $10^4$  leucocytes/ml a été retrouvée chez 42 patients (93%). La protéinurie médiane était de 1,76 g/L soit 1,73 g/24h. Un taux d'albumine sérique au diagnostic était disponible pour 53 patients. Il était en médiane de 27 g/L.

Cent-un patients (86%) ont bénéficié d'une ponction biopsie-rénale, dans un délai médian de 23 jours après les premiers symptômes. Dans un tiers des cas ( $n = 69$ , 68%), on notait une prolifération extra capillaire active ou chronique. En moyenne, 17 glomérules ont été analysés en microscopie optique. On observait en moyenne 57% de croissants cellulaires, 17% de croissants fibreux et 17% de pains à cacheter. Il existait une rupture capsulaire dans 76% des cas pour lesquels cela été précisé dans le compte-rendu d'anatomopathologie ( $n = 32/42$ ) et une fibrose interstitielle dans 64% des cas ( $n = 39/58$ ). On notait la présence de thrombi hyalins dans 15% des cas ( $n = 11$ ). On retrouvait des dépôts d'Ig le long des MBG dans 99% des cas.

#### **5. Atteinte pulmonaire**

Une dyspnée était présente dans un tiers des cas ( $n = 42$ , 35,6%), 39 des patients présentaient une toux sèche (32,8%) et un quart présentaient une hémoptysie clinique ( $n = 31$ , 26,1%). Au total, 55 patients (46,2%) ont présenté une hémorragie alvéolaire confirmée par un scanner thoracique chez 40 patients (33,6%) et un lavage broncho-alvéolaire chez 23 patients (19,3%).

Les résultats d'éventuelles analyses anatomopathologiques au cours de bronchoscopie ne sont pas disponibles. De même, un seul patient a bénéficié d'EFR au diagnostic.

Quarante-huit patients (40%) avaient une atteinte rénale et pulmonaire combinées, alors que 64 (54%) et 7 (6%) avaient une atteinte rénale ou pulmonaire isolée, respectivement.

Le diagnostic de la maladie anti-MBG a été évalué par la présence d'anticorps anti-MBG (n = 103, 87%) et / ou par histologie rénale révélant des dépôts linéaires d'IgG basales glomérulaires (n = 101, 86%).

## **6. Prise en charge thérapeutique**

Un tiers des patients (n = 36, 31%) ont nécessité, au cours de la prise en charge initiale, un séjour en réanimation médicale, pour une durée médiane de 7 jours. Huit d'entre eux ont nécessité une ventilation mécanique et 3 un soutien vasopresseur. Un traitement de suppléance rénale par dialyse a été nécessaire chez 91 patients (78%).

Quatre-vingt-dix-sept patients (82%) ont reçu des EP. Le non-recours aux EP a le plus souvent été décidé en cas d'atteinte rénale sévère avec lésions cicatricielles étendues à la PBR.

Parmi les 115 patients (97%) qui ont reçu des doses dégressives de prednisone par voie orale, 81 ont également reçu 1 à 3 bolus intraveineux de méthylprednisolone (70%). Au total, 97 personnes (82%) ont reçu du CYC, par voie intraveineuse dans les deux tiers des cas. Le traitement par rituximab a été instauré dans les 3 mois suivant le diagnostic chez 11 patients (9%). Quatre patients ont reçu d'autres agents immunosuppresseurs (azathioprine, n = 3, mycophénolate mofétil, n = 1).

<b>Caractéristiques cliniques</b>	
Age (années, médiane [IQR])	54 [29 ; 72]
Femmes (%)	59 (50)
Groupe ethnique*	
Caucasien (%)	94 (83)
Autres ethnies (%)	19 (17)
Toxiques	
Tabac (%)*	50 (46)
Cannabis*	6 (6)
Autre	12 (10)
Comorbidités	
Hypertension artérielle (%)*	40 (34)
Diabète (%)*	9 (8)
Dyslipidémie (%)*	14 (12)
Temps écoulé entre les premiers symptômes et le diagnostic (mois, médiane [IQR])	0.4 [0,1 ; 0,9]
Symptôme amenant à consulter*	
Asthénie (%)	38 (33)
Fièvre (%)	10 (9)
Dyspnée (%)	11 (10)
Toux (%)	7 (6)
Hémoptysie (%)	15 (13)
Hématurie microscopique (%)	9 (8)
Anomalie du bilan biologique (%)	25 (22)
<b>Caractéristiques biologiques</b>	
Positivité des ANCA (%)*	30 (28)
Taux d'hémoglobine (g/dL, médiane [IQR])*	9 [8 ; 10]
CRP (mg/L, médiane [IQR])*	93 [38 ; 164]
<b>Atteinte rénale</b>	
Insuffisance rénale aiguë (%)*	101 (91)
Taux de créatinine sérique (µmol/L, médiane [IQR])*	634 [368 ; 1006]
Protéinurie (> 0,5g/j, %)*	72 (91)
Hématurie microscopique (%)*	81 (98)
Leucocyturie (%)*	42 (93)
Taux d'albumine sérique (g/l, médiane [IQR])*	27 [22 ; 31]
Ponction biopsie rénale (%)*	101 (86)
Prolifération extra capillaire (%)*	69 (68)
Rupture capsulaire (%)*	32 (76)
Fibrose interstitielle (%)*	38 (64)
Thrombi hyalins (%)*	11 (15)
Positivité de l'immunofluorescence (%)*	91 (99)
<b>Atteinte pulmonaire</b>	
Dyspnée (%)*	42 (38)
Toux (%)*	39 (35)
Hémoptysie (%)*	31 (27)
Opacités pulmonaires au scanner thoracique (n, %)*	40 (57)
Hémorragie alvéolaire au lavage broncho alvéolaire (n, %)*	23 (92)
PaO2 (mmHg, médiane [IQR])*	77 [60 ; 86]
<b>Prise en charge thérapeutique</b>	
Admission en réanimation médicale (%)*	36 (31)
Ventilation mécanique (%)	8 (22)
Dialyse initiale (%)*	91 (78)
Echanges plasmatiques (%)*	97 (82)
Bolus de corticoïdes IV (%)*	81 (70)
Corticothérapie orale (%)*	115 (97)
Cyclophosphamide (%)*	97 (82)
Voie intraveineuse (%)*	67 (73)
Oral (%)*	25 (27)
Dose cumulée (mg, médiane [IQR])*	4000 [1100 ; 6112]
Rituximab (%)*	11 (9)
Autre agent immunosuppresseur (%)*	4 (3)

\* Présence de données manquantes

*IQR*, interquartiles ; *ANCA*, antineutrophil cytoplasm antibodies; *CRP*, C reactive protein

**Tableau 2.** Caractéristiques cliniques des 119 patients au diagnostic

## **II. Comparaison des patients anti-MBG selon le statut ANCA**

Le dosage des ANCA était disponible pour 107 des 119 patients inclus dans l'étude. Parmi ceux-ci, 30 étaient positifs (ANCA +, 28%), avec une spécificité anti-MPO dans la majorité des cas (27/30). La comparaison des groupes ANCA+ et ANCA- est reportée dans le **tableau 3**.

### **1. Caractéristiques générales**

On observe que les patients ANCA+ étaient significativement plus âgés que les patients ANCA- avec un âge médian de 70 ans vs 47 ans,  $p < 0,0001$ . Le ratio femmes/hommes était comparable dans les deux groupes. De même, les comorbidités telles que l'hypertension artérielle, le diabète ou la dyslipidémie étaient réparties de façon similaire dans les deux groupes.

### **2. Exposition toxique**

Concernant l'exposition toxique, les patients ANCA+ étaient moins fumeurs (26% contre 54%,  $p = 0,03$ ) et moins souvent consommateurs de cannabis (0% contre 7%) que les patients ANCA négatifs (ANCA-). Il n'y avait pas de différence notable concernant l'exposition à l'alcool ou à tout autre toxique dans les semaines précédant l'apparition des premiers symptômes.

### **3. Présentation clinique**

Bien que l'on ne puisse observer de différences statistiquement significatives, il semble que les patients ANCA+ présentaient une atteinte rénale plus sévère que les patients ANCA-. Ainsi, 100% d'entre eux avaient une insuffisance rénale aiguë au moment du diagnostic contre 86% des patients ANCA-, bien que les taux de créatinine sérique soient comparables (620 vs. 643  $\mu\text{mol/L}$ ). De même, les patients ANCA+ présentaient plus fréquemment une protéinurie (100 vs. 89%), une hématurie microscopique (100 vs. 98%) et

une leucocyturie significatives (100 vs. 89%) que les patients ANCA-. Par ailleurs, les données anatomopathologiques issues des PBR étaient comparables dans les deux groupes.

A l'inverse, les patients ANCA+ présentaient une atteinte pulmonaire moins marquée. La présentation initiale comprenait moins fréquemment une dyspnée (34 vs. 39%), une toux (31 vs. 37%) et une hémoptysie (14 vs. 32%) que les patients ANCA-. Lorsqu'elle était mesurée, la PaO<sub>2</sub> au diagnostic étaient plus élevée dans le groupe ANCA+ (81 vs. 77 mmHg).

#### **4. Prise en charge thérapeutique**

Les deux groupes avaient des taux d'hospitalisation comparables en réanimation médicale, avec un taux plus élevé de ventilation mécanique (38 vs. 20%) et d'hémodialyse initiale (83 vs. 74%) dans le groupe ANCA+, bien que ces résultats soient non statistiquement significatifs.

Les schémas thérapeutiques comprenaient des échanges plasmatiques, des corticostéroïdes et du cyclophosphamide à des taux comparables. Cependant, le traitement par rituximab a été initié chez 17% des ANCA + contre seulement 8% des ANCA-, bien que cette différence ne soit pas significative sur le plan statistique.



	ANCA - (n = 77)	ANCA + (n = 30)	P
<b>Caractéristiques cliniques</b>			
Age (années, médiane [IQR])	47 [26 ; 62]	70 [57 ; 78]	< <b>0.0001</b>
Femmes (%)	35 (45)	17 (57)	0.39
<b>Toxiques</b>			
Tabac (%)*	40 (54)	6 (26)	<b>0.03</b>
Cannabis*	5 (7)	0 (0)	0.33
Autres	9 (12)	3 (10)	1
<b>Comorbidités</b>			
Hypertension artérielle (%)*	22 (29)	13 (46)	0.10
Diabète (%)*	8 (10)	1 (3)	0.44
Dyslipidémie (%)*	7 (9)	7 (24)	0.055
<b>Atteinte rénale</b>			
Insuffisance rénale aiguë (%)*	64 (86)	30 (100)	0.059
Taux de créatinine sérique (µmol/L, médiane [IQR])*	643 [368 ; 920]	620 [338 ; 1044]	0.74
Protéinurie (> 0,5g/j, %)*	48 (89)	19 (100)	0.33
Hématurie microscopique (%)*	56 (98)	21 (100)	1
Leucocyturie (%)*	25 (89)	15 (100)	0.54
Taux d'albumine sérique (g/l, médiane [IQR])*	26 [22 ; 31]	29 [25 ; 33]	0.40
<b>Ponction biopsie rénale (%)</b>			
Prolifération extra capillaire (%)*	48 (94)	14 (93)	1
Rupture capsulaire (%)*	23 (85)	9 (64)	0.23
Fibrose interstitielle (%)*	24 (60)	11 (69)	0.76
Thrombi hyalins (%)*	7 (15)	3 (15)	1
Positivité de l'immunofluorescence (%)*	60 (100)	23 (96)	0.29
<b>Atteinte pulmonaire</b>			
Dyspnée (%)*	29 (39)	10 (34)	0.82
Toux (%)*	28 (37)	9 (31)	0.65
Hémoptysie (%)*	24 (32)	4 (14)	0.085
Opacités pulmonaires au scanner thoracique (n, %)*	27 (55)	12 (63)	0.60
Hémorragie alvéolaire au lavage broncho alvéolaire (n, %)*	15 (88)	7 (100)	1
PaO2 (mmHg, médiane [IQR])*	77 [60 ; 82]	81 [75 ; 93]	0.41
<b>Prise en charge thérapeutique</b>			
Admission en réanimation médicale (%)*	25 (32)	8 (28)	0.81
Ventilation mécanique (%)	5 (20)	3 (38)	0.37
Hémodialyse initiale (%)*	57 (74)	24 (83)	0.45
Echanges plasmatiques (%)	64 (83)	25 (83)	1
Bolus de corticoïdes IV (%)	56 (73)	19 (63)	0.36
Corticothérapie orale (%)	76 (99)	29 (97)	0.48
Cyclophosphamide (%)	63 (82)	25 (83)	1
Rituximab (%)	6 (8)	5 (17)	0.29
Autre immunosuppresseur (%)	3 (4)	1 (3)	1

\* Présence de données manquantes

Les valeurs P significatives sont représentées en gras

IQR, interquartile ; ANCA, antineutrophil cytoplasm antibodies ; CRP, C reactive protein

**Tableau 3.** Comparaison des patients anti-MBG en fonction de leur statut ANCA.

### III. Facteurs pronostiques de survie rénale

#### 1. Survie rénale à trois mois

Compte tenu de la gravité et la soudaineté de la maladie, de nombreux patients ont bénéficié d'un suivi dans différents centres, avec, par exemple, un séjour en réanimation médicale dans un premier hôpital, puis en néphrologie dans un second, avant un suivi prolongé dans un centre de dialyse. Ainsi, la collection des données sur le long terme fut difficile dans un certain nombre de cas.

Pour mémoire, la survie rénale est définie comme l'absence d'évolution vers une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) correspondant à une clairance de la créatininémie inférieure à 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> après 3 mois d'évolution.

Nous avons ainsi distingué trois groupes de patient en fonction de leur statut après 3 mois de suivi :

- Groupe 1 : patients en IRCT à 3 mois (IRCT+), n = 55, 46%
- Groupe 2 : patients sans IRCT à 3 mois (IRCT-), n = 37, 31%
- Groupe 3 : patients perdus de vue à 3 mois, n = 27, 23%

Nous avons ensuite comparé les caractéristiques initiales de ces différents groupes de patients pour évaluer les facteurs prédictifs d'évolution vers une IRCT à 3 mois, ou non. Les données de comparaison des trois groupes sont résumées dans le **Tableau 4**.

Le groupe IRCT+ comprenait des patients plus âgés que ceux du groupe IRCT- (57 vs 37 ans, p = 0,003), et une proportion de femmes plus importante (56 vs. 41%) bien que cette différence ne soit pas significative. Il existait moins souvent une exposition toxique préalable à l'initiation de la maladie (4 vs. 14%, p = 0,057). Le taux de patients double-positifs anti-MBG/ANCA était similaire dans les deux groupes (29 et 24% respectivement). En revanche, les patients IRCT+ présentaient un syndrome inflammatoire plus marqué au diagnostic, avec un dosage médian de la CRP à 128 mg/L, contre 84 mg/L dans le groupe IRCT- (p = 0,044).

De façon attendue, le taux de créatinine sérique au diagnostic était bien plus important chez les patients évoluant vers une IRCT (807 vs. 351 µmol/L, p < 0,0001). De même, la proportion de patients présentant une protéinurie (96 vs. 86%), une hématurie microscopique

(100 vs. 97%) ou une leucocyturie (100 vs. 89%) était plus importante chez les patients évoluant défavorablement sur le plan rénal. On note également un taux d'albuminémie plus bas chez les patients évoluant vers une IRCT (26 vs. 30 g/L).

De même, les paramètres anatomopathologiques semblaient également associés à une insuffisance rénale à court terme. Ainsi, l'analyse des PBR au diagnostic des patients IRCT+ montre une plus grande sévérité des lésions histologiques, avec davantage de prolifération extra capillaire (74 vs. 60%), de rupture capsulaire (89 vs. 55%), de fibrose interstitielle (69 vs. 56%) et de thrombi hyalins (19 vs. 10%).

De façon plus étonnante, la présence de manifestations pulmonaires au diagnostic semble être un facteur protecteur d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale à court terme. Ainsi, les patients en IRCT à 3 mois avaient moins souvent présenté une dyspnée (30 vs. 50%), une toux (23 vs. 58%,  $p = 0,004$ ) et une hémorragie alvéolaire (71 vs. 36%,  $p = 0,002$ ) au diagnostic que les patients sans IRCT à 3 mois.

Les patients ayant évolué défavorablement à 3 mois avaient nécessité plus fréquemment un traitement de remplacement rénal au début de la maladie (96% contre 44% dans le groupe IRCT-,  $p < 0,0001$ ) et avaient moins nécessité de ventilation mécanique (13 vs. 62%), possiblement en raison d'une moindre atteinte pulmonaire sévère.

Les modalités de traitement par échanges plasmatiques et corticoïdes étaient similaires. En revanche, les patients IRCT+ avaient reçu moins de CYC (76 vs 94%,  $p = 0,06$ ) et moins de rituximab (5 vs. 17%,  $p = 0,23$ ) que les patients IRCT-.

	IRCT- (n = 37, 31%)	IRCT+ (n = 55, 46%)	Perdus de vue (n=27, 23%)	P
<b>Caractéristiques cliniques</b>				
Age (années)	37 [25 ; 56]	57 [38 ; 74]	65 [40;76]	<b>0.003</b>
Femmes (%)	15 (41)	31 (56)	13 (48)	0.35
Toxiques				
Tabac (%)*	20 (57)	22 (43)	8 (35)	0.22
Cannabis (%)*	3 (9)	1 (2)	2 (9)	0.34
Autre (%)	5 (14)	2 (4)	5 (19)	0.057
Comorbidités				
Hypertension artérielle*	11 (31)	19 (35)	10 (37)	0.88
Diabète (%)*	3 (8)	2 (4)	4 (15)	0.15
Dyslipidémie*	4 (11)	6 (11)	4 (15)	0.87
Temps écoulé entre les premiers symptômes et le diagnostic (mois, médiane [IQR])*	0.5 [0.1 ; 1.0]	0.3 [0.1 ; 0.8]	0.6 [0.2;1.2]	0.32
<b>Caractéristiques biologiques*</b>				
Positivité des ANCA (%)	8 (24)	14 (29)	8 (32)	0.70
Taux d'hémoglobine (g/dL, médiane [IQR])*	9 [8 ; 10]	9 [8 ; 10]	9 [8 ; 10]	0.70
CRP (mg/L, médiane [IQR])*	84 [28 ; 142]	128 [86 ; 239]	71 [30;138]	<b>0.044</b>
<b>Atteinte rénale</b>				
Taux de créatinine sérique (μmol/L)*	351 [122 ; 522]	807 [566 ; 1262]	752 [464;1054]	<b>&lt;0.0001</b>
Protéinurie (> 0,5 g/j, %)*	25 (86)	27 (96)	20 (91)	0.43
Hématurie microscopique (%)*	31 (97)	28 (100)	22 (96)	0.74
Leucocyturie*	16 (89)	12 (100)	14 (93)	0.77
Taux d'albumine sérique (g/L)*	30 [22 ; 33]	26 [23 ; 31]	26 [22;29]	0.25
Ponction biopsie rénale (%)*				
Prolifération extra capillaire(%)*	18 (60)	37 (74)	14 (67)	0.41
Rupture capsulaire (%)*	6 (55)	16 (89)	10 (77)	0.12
Fibrose interstitielle (%)*	6 (56)	20 (69)	8 (67)	0.64
Thrombi hyalins (%)*	2 (10)	7 (19)	2 (15)	0.69
Positivité de l'immunofluorescence (%)*	29 (97)	46 (100)	16 (100)	0.50
<b>Atteinte pulmonaire</b>				
Dyspnée (%)*	16 (50)	16 (30)	10 (38)	0.20
Toux (%)*	19 (58)	12 (23)	8 (31)	<b>0.004</b>
Hémorragie alvéolaire (%)*	25 (71)	19 (36)	10 (37)	<b>0.002</b>
<b>Prise en charge thérapeutique</b>				
Admission en réanimation médicale (%)*				
Ventilation mécanique (%)	5 (62)	2 (13)	1 (8)	<b>0.015</b>
Dialyse initiale (%)*	15 (44)	53 (96)	23 (85)	<b>&lt;0.0001</b>
Echanges plasmatiques (%)*	32 (89)	44 (80)	21 (78)	0.45
Bolus de corticoïdes IV (%)*	25 (69)	36 (68)	20 (74)	0.84
Cyclophosphamide (%)*	34 (94)	42 (76)	21 (78)	0.06
Rituximab (%)*	6 (17)	3 (5)	2 (7)	0.23
Autre traitement immunosuppresseur (%)*	2 (6)	2 (4)	0 (0)	0.69

\* Présence de données manquantes.

Les valeurs P significatives (<0.05) sont représentées en gras.

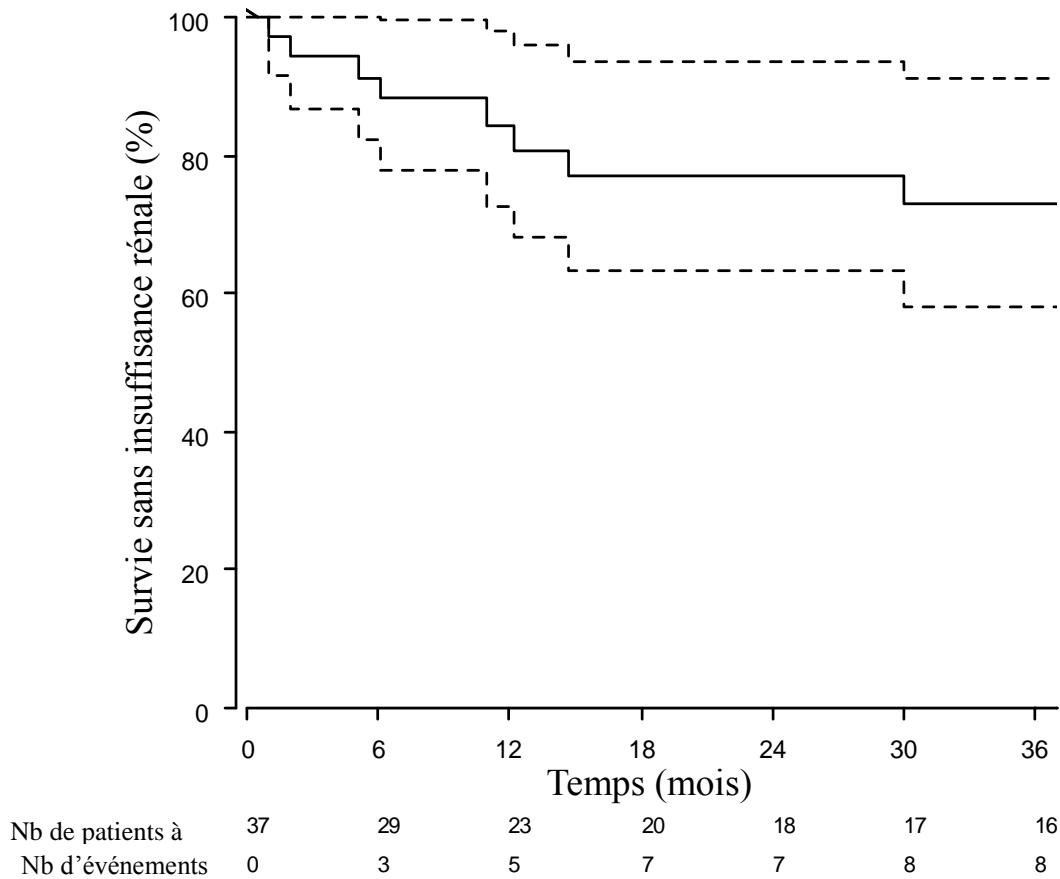
ANCA, antineutrophil cytoplasm antibodies ; CRP, C reactive protein

**Tableau 4.** Comparaison des patients anti-MBG en fonction de leur statut rénal à 3 mois

## 2. Survie rénale à long terme

Nous avons ensuite voulu examiner les facteurs prédictifs de survie rénale à plus long terme. Nous avons alors étudié la survie rénale chez les patients qui n'étaient pas en IRCT à 3 mois d'évolution (IRCT-, n = 37). La survie sans insuffisance rénale est ainsi représentée dans la **Figure 7**.

À partir de 3 mois de suivi (M3), le suivi médian était de 44 mois. Au cours du suivi, 10 des 37 patients IRCT- ont finalement développé une insuffisance rénale terminale suite à l'évolution défavorable de la fonction rénale ou à la rechute de la maladie. Deux de ces 10 patients sont décédés.



**Figure 7.** Courbe de survie sans insuffisance rénale chronique terminale après 3 mois de suivi

Les facteurs pronostiques de survie sans insuffisance rénale sont présentés dans le **Tableau 5**. La sévérité de l'atteinte histologique avec la présence de thrombi hyalin sur la biopsie rénale [HR 17 (intervalle de confiance à 95% (IC) 1,06 ; 271,6)  $p = 0,045$ ] ; et la consommation de cannabis [HR 7,64 (1,80 ; 32,5)  $p = 0,006$ ] étaient associées à une mauvaise survie rénale.

	HR [95% IC]	P
<b>Caractéristiques cliniques</b>		
Age (HR pour 10 ans)	1.02 [0.67 ; 15.7]	0.14
Genre masculin	3.24 [0.67 ; 1.45]	0.91
Toxiques		
Tabac	1.00 [0.27 ; 3.74]	1
Cannabis	7.64 [1.80 ; 32.5]	<b>0.006</b>
Autre	0.9 [0.11 ; 7.32]	0.92
Comorbidités		
Hypertension artérielle	0.66 [0.14 ; 3.17]	0.60
Diabète		0.29*
Dyslipidémie	1.20 [0.15;9.59]	0.87
Temps écoulé entre les premiers symptômes et le diagnostic (HR pour 1 mois)	0.76 [0.42 ; 1.40]	0.38
<b>Caractéristiques biologiques</b>		
Positivité des ANCA	1.15 [0.23 ; 5.74]	0.86
Taux d'hémoglobine	1.34 [0.68 ; 2.64]	0.40
CRP (HR pour 10 mg/L)	1.01 [0.83 ; 1.23]	0.92
<b>Atteinte rénale</b>		
Taux de créatinine sérique (HR pour 100 µmol/L)	1.01 [0.78 ; 1.31]	0.95
Protéinurie		0.35*
Hématurie microscopique		0.49*
Leucocyturie		0.35*
Taux d'albumine sérique	0.91 [0.77 ; 1.09]	0.31
Ponction biopsie rénale		
Prolifération extra capillaire	0.76 [0.18 ; 3.22]	0.71
Rupture capsulaire	0.82 [0.05 ; 13.2]	0.89
Fibrose interstitielle	3.11 [0.34 ; 28.7]	0.32
Thrombi hyalins	17 [1.06 ; 271.6]	<b>0.045</b>
Positivité de l'immunofluorescence		0.73*
<b>Atteinte pulmonaire</b>		
Dyspnée	1.26 [0.31 ; 5.08]	0.75
Toux	2.99 [0.60 ; 14.9]	0.18
Hémorragie alvéolaire	3.81 [0.47 ; 30.5]	0.21
<b>Prise en charge thérapeutique</b>		
Admission en réanimation médicale	1.43 [0.29 ; 7.16]	0.66
Ventilation mécanique	2.73 [0.55 ; 13.6]	0.22
Dialyse initiale	1.72 [0.46 ; 6.44]	0.42
Echanges plasmatiques	0.30 [0.06 ; 1.48]	0.14
Bolus de corticoïdes IV	1.62 [0.34 ; 7.84]	0.55
Cyclophosphamide		0.45*
Rituximab		0.18*
Autre traitement immunosuppresseur	1.57 [0.20 ; 12.6]	0.67

\* Valeurs P définies par tests Log Rank, en raison du nombre limité d'événements dans les groupes définis par les variables candidates.

Les valeurs P significatives (<0.05) sont représentées en gras.

HR, hazard ratio ; IC, intervalle de confiance ; ANCA, antineutrophil cytoplasm antibodies ; CRP, C reactive protein.

## Tableau 5. Facteurs pronostiques de survie sans insuffisance rénale chronique terminale

À la fin du suivi des 92 patients pour lesquels des données à plus de 3 mois d'évolution étaient disponibles, 29 patients (31%) étaient encore en hémodialyse et 33 (36%) avaient reçu une transplantation rénale. La créatininémie médiane des patients non transplantés et non dialysés en fin de suivi était de 127 µmol/L.

### 3. Rechutes

Dix-huit (20%) des 92 patients suivis à plus de trois mois ont présenté une rechute. Celle-ci est apparue dans un délai médian de 13 mois après le diagnostic. On note :

- 13 rechutes rénales,
- 4 rechutes pulmonaires,
- 1 rechute affectant les deux organes.

De façon intéressante, 3 des 4 rechutes pulmonaires concernaient des patients ayant présenté une atteinte pulmonaire isolée au diagnostic.

L'étude des modalités thérapeutiques des patients rechuteurs montre que :

- 15 sur 18 avaient bénéficié d'échanges plasmatiques,
- 17 sur 18 avaient bénéficié d'une corticothérapie systémique,
- 16 sur 17 avaient été traités par CYC,
- 1 seul avait été traité par rituximab.

Enfin, aucune rechute n'a été observée après transplantation rénale.

#### IV. Facteurs pronostiques de survie globale

La survie globale est représentée dans la **Figure 8**. Elle était de 95% (IC 95% : 90-99) à 1 an et de 92% (IC 95% : 86-98) à 3 et 5 ans.

Onze patients sont décédés au cours du suivi. Le délai médian entre le diagnostic de la maladie et le décès était de 13 mois (1,5 – 60). Quatre patients sont décédés au cours des 6 premiers mois et 5 au cours de la première année. Le taux de créatinine sérique au diagnostic était supérieur à 500 µmol/L pour 9 d'entre eux.

Ces 11 patients ont nécessité la mise en place d'une hémodialyse au cours du premier mois de prise en charge. Cinq avaient par ailleurs une atteinte rénale isolée.

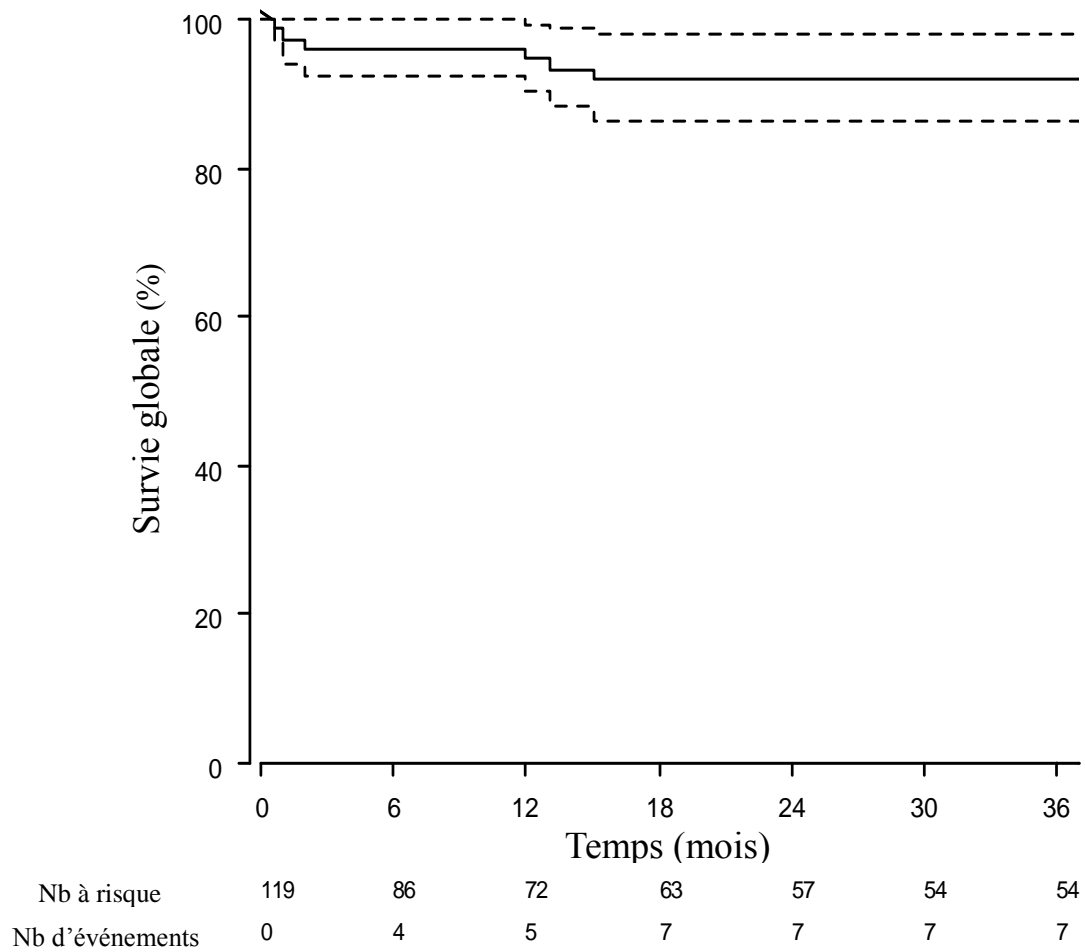
Les causes de décès étaient :

- Une complication néoplasique chez 3 patients,
- Une complication infection sévère chez 2 patients,
- Un œdème pulmonaire aigu cardiogénique chez 1 patient,
- L'arrêt de l'hémodialyse après discussion collégiale éthique (limitation des thérapeutiques actives) pour 1 patient,
- Une grabatisation progressive chez 1 patient,
- Dans les autres cas, la cause du décès n'a pas été précisée.

Concernant les complications néoplasiques, on note :

- Un cancer pulmonaire après 104 mois de suivi,
- 2 cancers urothéliaux à 15 et 168 mois de suivi respectivement).





**Figure 8.** Courbe de survie globale

Les facteurs pronostiques de survie globale sont résumés dans le **Tableau 6**. En analyse univariée, l'âge avancé au diagnostic est un facteur péjoratif de survie avec un HR pour 10 ans d'âge de 4,10 [(1,89 - 8,88)  $p = 0,0003$ ].

Les facteurs de risque cardiovasculaire sont également prédictifs d'une plus grande mortalité. Ainsi, l'hypertension artérielle [HR 19,9 (2,52 - 157,2)  $p = 0,005$ ] et la dyslipidémie [HR 11,1 (2,72 - 45)  $p = 0,0008$ ] associés au décès.

Concernant les modalités de prise en charge, la nécessité de recours à la ventilation mécanique [HR 5,20 (1,02 - 26,4)  $p = 0,047$ ] et hémodialyse initiale ( $p < 0,0001$ ) sont également des facteurs prédictifs négatifs.

A l'inverse, le recours aux échanges plasmatiques est associé à une meilleure survie [HR 0,29 (0,08 - 0,98)  $p = 0,046$ ]. La courbe de survie en fonction du recours ou non aux échanges plasmatiques est représentée dans la **Figure 9**.

Le genre, l'hémorragie alvéolaire, le statut ANCA ou l'utilisation d'un immunosuppresseur alternatif n'ont pas été associés au décès.

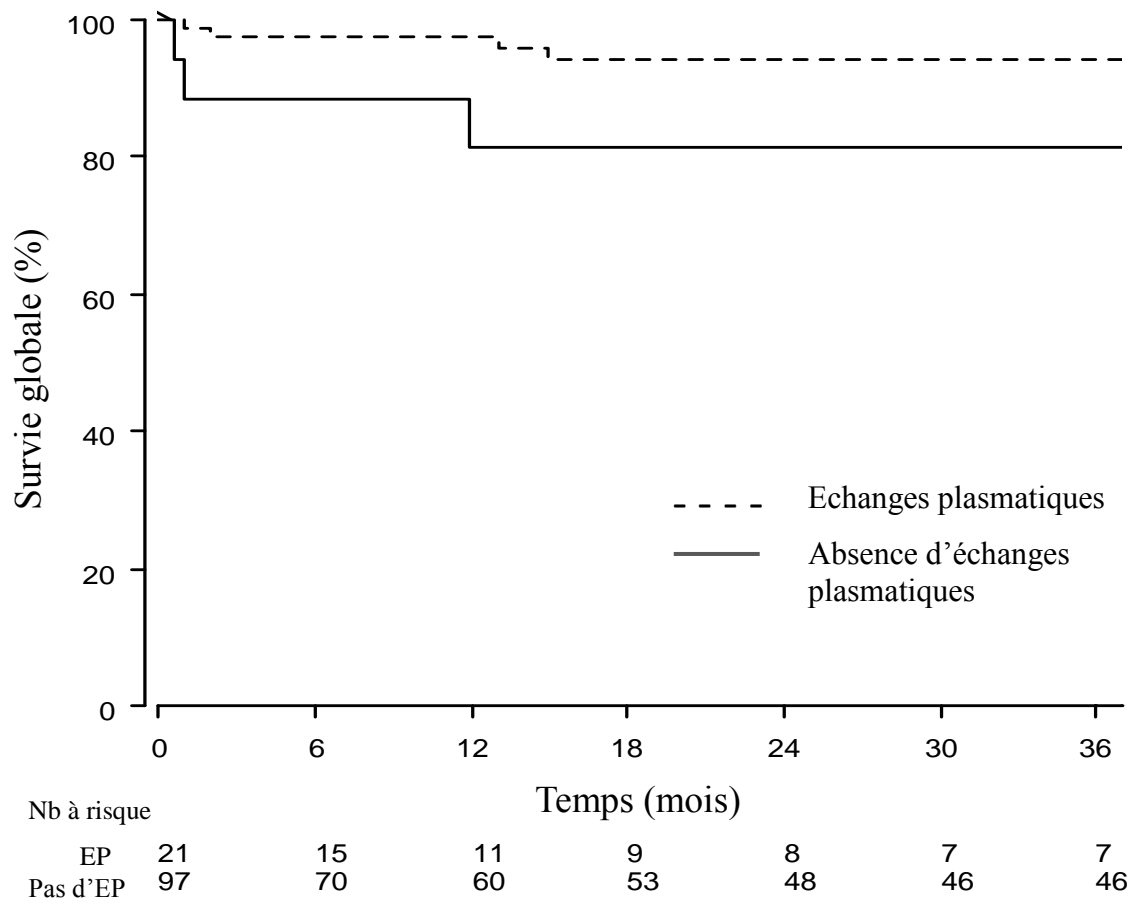
	HR [95% IC]	<i>P</i>
<b>Caractéristiques cliniques</b>		
Age (HR pour 10 ans)	4.10 [1.89 ; 8.88]	<b>0.0003</b>
Genre masculin	1.02 [0.31 ; 3.34]	0.98
Toxiques		
Tabac	0.59 [0.17 ; 2.01]	0.40
Cannabis		0.50*
Autres	1.37 [0.17 ; 11.0]	0.77
Comorbidités		
Hypertension artérielle	19.9 [2.52 ; 157.2]	<b>0.005</b>
Diabète		0.51*
Dyslipidémie	11.1 [2.71 ; 45.0]	<b>0.0008</b>
Temps écoulé entre les premiers symptômes et le diagnostic (HR pour 1 mois)	0.010 [0.000 ; 1.69]	0.078
<b>Caractéristiques biologiques</b>		
Positivité des ANCA	3.01 [0.78 ; 11.7]	0.11
Taux d'hémoglobine	0.87 [0.32 ; 2.36]	0.79
CRP (HR pour 10 mg/L)	0.79 [0.46 ; 1.37]	0.41
<b>Atteinte rénale</b>		
Taux de créatinine sérique (HR pour 100 µmol/L)	0.96 [0.84 ; 1.10]	0.57
Protéinurie (>0,5 g/j)		0.41*
Hématurie microscopique		0.67*
Taux d'albumine sérique	1.22 [0.79 ; 1.89]	0.38
Ponction biopsie rénale		
Prolifération extra capillaire	1.91 [0.23 ; 16.0]	0.55
Positivité de l'immunofluorescence		0.27*
<b>Atteinte pulmonaire</b>		
Dyspnée	0.73 [0.19 ; 2.86]	0.66
Toux	0.52 [0.11 ; 2.45]	0.41
Hémorragie alvéolaire	1.13 [0.34 ; 3.72]	0.84
<b>Prise en charge thérapeutique</b>		
Admission en réanimation médicale	1.67 [0.42 ; 6.56]	0.46
Ventilation mécanique	5.20 [1.02 ; 6.56]	<b>0.047</b>
Dialyse initiale		<b>&lt;0.0001*</b>
Echanges plasmatiques	0.29 [0.08 ; 0.98]	<b>0.046</b>
Bolus de corticoïdes IV	0.73 [0.21 ; 2.50]	0.42
Cyclophosphamide	0.58 [0.15 ; 2.20]	0.42
Rituximab		0.33*
Autre agent immunosuppresseur		0.50*

\* Valeurs *P* définies par tests Log Rank, en raison du nombre limité d'événements dans les groupes définis par les variables candidates.

Les valeurs *P* significatives (<0.05) sont représentées en gras.

HR, hazard ratio ; IC, intervalle de confiance ; ANCA, antineutrophil cytoplasm antibodies ; CRP, C reactive protein.

**Tableau 6.** Facteurs pronostiques de survie globale



**Figure 9.** Courbe de survie globale en fonction du recours aux échanges plasmatiques

# Discussion

---

La maladie des anti-MBG est une maladie rare avec une incidence estimée entre 0,5 et 1,6 cas par million et par an (28), mais elle représente 1 à 5% de tous les types de glomérulonéphrite et environ 20% de tous les cas de GNRP (51 – 53). Il s'agit d'une maladie brutale et sévère, dont le pronostic est grevé d'une lourde morbidité rénale et d'un taux de mortalité important. Cette sévérité justifie d'identifier les facteurs de mauvais pronostic afin de cibler précocement les patients nécessitant un traitement plus agressif.

Cette étude a en outre permis de mettre en évidence des facteurs pronostiques de survie rénale et de survie globale ; mais également de mieux caractériser les patients double positifs anti-MBG/ANCA au cours de la maladie des anti-MBG.

## **I. Facteurs pronostiques de survie rénale**

Dans notre étude, une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) à 3 mois a été observée dans 46% des cas. Les patients IRCT+ étaient plus âgés, plus fréquemment des hommes et avaient un taux de créatinine sérique plus élevé au diagnostic que ceux sans IRCT. La sévérité de l'atteinte histologique avec la présence de thrombi hyalin sur la biopsie rénale et la consommation de cannabis étaient associées à une mauvaise survie rénale à plus long terme. Ces résultats concordent avec ceux des études précédentes montrant que l'apparition de l'oligurie ou de l'anurie, une élévation de la créatininémie au moment de la présentation et le pourcentage de croissants glomérulaires histologiques étaient des facteurs de risque d'IRCT (36).

Malheureusement, le recueil rétrospectif des données n'a pas permis de déterminer précisément la gravité de l'atteinte rénale initiale. En effet, le volume de diurèse et l'évolution du taux de créatininémie au cours des premiers jours d'hospitalisation auraient permis de classer plus clairement l'atteinte rénale initiale selon les critères AKI (85). Nous aurions

ainsi pu évaluer l'anurie comme facteur péjoratif d'évolution rénale dans la maladie, comme cela a déjà été montré précédemment (63).

De façon étonnante, la protéinurie n'apparaît pas comme un facteur pronostique péjoratif d'évolution rénale. Son évolution à trois puis six mois n'a pu être que rarement rapportée, limitant notre interprétation de l'évolution de la néphropathie glomérulaire des patients au cours de la maladie. De même, l'existence ou non d'une hypertension artérielle et d'un traitement par bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone aurait pu nous permettre d'apprécier l'impact de l'hypertension artérielle sur la survie rénale et globale.

Notre étude se heurte également à l'absence de relecture des pièces anatomopathologiques des ponctions biopsies rénales. Celles-ci ont été réalisées dans différents centres, et seuls les compte-rendus, souvent parcellaires, ont pu être analysés. La présence de thrombi hyalins reste un élément peu spécifique, notamment dans les glomérulonéphrites aiguës. Nous n'avons pas pu préciser ni leur localisation ni leur nombre. De même, la présence de lésions de nécrose tubulaire aiguë et/ou de vascularite n'a pas été rapportée. Ces éléments auraient pu apparaître comme facteurs pronostiques d'évolution rénale. Par ailleurs, on note un taux important de fibrose interstitielle (64%), or celle-ci est rare dans les GNRP. Elle peut être artificiellement augmentée par l'intégration des lésions d'inflammation interstitielle lors de la collection des données. Cependant, on note qu'elle est plus fréquente chez les patients ANCA+ (69%) que chez les patients ANCA- (60%), ce qui peut témoigner de poussées de vascularite antérieures.

Enfin, en cas de rechute rénale, la réalisation d'une PBR n'a pas été systématique, ne permettant pas d'exclure d'absence d'une vascularite à ANCA ou d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse.

## II. Caractérisation de l'atteinte pulmonaire

Au cours de notre étude, 7 (6%) patients présentaient une atteinte pulmonaire isolée, et 48 (40%) un syndrome pneumo-rénal. Parmi les 31 patients présentant une hémoptysie, 13 ont bénéficié d'un LBA confirmant l'hémorragie alvéolaire.

Nous avons choisi de définir l'hémorragie alvéolaire comme la présence d'une hémoptysie et/ou de lésions compatibles au scanner thoracique et/ou d'un LBA concordant. Cependant, la présence d'une hémorragie alvéolaire au plan radiologique est délicate, les opacités en verre dépoli pouvant également correspondre à un œdème pulmonaire, fréquent chez les patients en IRA. Dans notre étude, 40 patients présentaient des opacités en verre dépoli au scanner. Parmi eux, seuls 19 présentaient une hémoptysie et 14 ont bénéficié d'un LBA confirmant l'hémorragie alvéolaire. Ainsi, certains patients présentant uniquement une atteinte radiologique compatible isolée ont pu être considérés à tort comme ayant un syndrome pneumo-rénal.

La réalisation d'une étude comparant des patients avec atteinte rénale isolée, à ceux avec une atteinte pulmonaire isolée ou une atteinte mixte confirmée par un LBA pourrait permettre d'évaluer plus précisément la proportion d'atteintes pulmonaires certaines et de mieux évaluer l'impact de l'atteinte pulmonaire dans le pronostic global de la maladie.

Par ailleurs, il aurait été utile de savoir si les patients fumeurs ont continué à s'exposer au tabac et/ou au cannabis afin d'évaluer l'impact de la persistance de l'exposition sur l'évolution de la maladie.

### III. Facteurs pronostiques de survie globale

Ensuite, cette grande cohorte nous a permis d'identifier quatre facteurs pronostiques de décès ; l'âge des patients au diagnostic, l'existence de facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'hypertension artérielle et la dyslipidémie, l'agressivité de la prise en charge initiale avec nécessité de recours précoce à l'hémodialyse et la ventilation mécanique. Par ailleurs, notre étude confirme les résultats d'autres séries sur l'importance des échanges plasmatiques, associés positivement à la survie globale (54, 56, 67).

La mortalité des anti-MBG fut longtemps extrêmement élevée, atteignant 95% dans les séries plus anciennes (87) et était principalement liée à une hémorragie pulmonaire ou à une insuffisance rénale terminale. Les nouveaux protocoles thérapeutiques, incluant la plasmaphérèse, les glucocorticoïdes et le CYC, ont considérablement amélioré la survie des patients. Dans notre étude, la survie à un an a atteint 95% chez 119 patients. Ce taux était supérieur à la survie globale observée dans les autres séries récentes. Proskey et al ont rapporté un taux de survie de 88% dans une étude anglaise de plus de 20 ans (88). Huart et al ont rapporté un taux de survie à un an de 86,9% (67).

Cette amélioration du taux de survie pourrait s'expliquer par le taux relativement faible de complications infectieuses (23%) et les infections graves ne représentent que 2 décès sur 11. En revanche, 3 décès étaient attribuables à des cancers, apparus respectivement 15, 108 et 162 mois après le diagnostic de la maladie anti-MBG, dont 2 autres après transplantation rénale. Ces résultats soulignent la nécessité de prendre en compte la toxicité des traitements immunosuppresseurs lourds (principalement le CYC) utilisés dans la phase aiguë de la maladie, et celle des traitements anti-rejet après transplantation. À cet égard, le traitement par rituximab, qui présente un risque infectieux similaire au CYC lorsqu'il est associé aux corticoïdes, pourrait néanmoins réduire le risque de développer un cancer secondaire.

#### **IV. Caractérisation des patients en fonction de leur statut ANCA**

Notre étude a également permis d'analyser plus précisément les patients en fonction de leur statut ANCA. Dans notre étude, la positivité des ANCA a été retrouvée chez 28% des patients, conformément aux séries précédentes (56, 59, 89).

Les patients ANCA+ et ANCA- semblaient présenter deux phénotypes cliniques différents :

- Les patients ANCA+ étaient plus âgés (70 ans d'âge médian), moins fumeurs (26%), présentaient une atteinte rénale sévère avec une IRA dans 100% des cas et moins fréquemment une atteinte pulmonaire (14% d'hémoptysie),
- A l'inverse, les patients ANCA-, plus jeunes (47 ans d'âge médian), étaient bien plus souvent fumeurs (54%), avaient moins fréquemment une IRA au diagnostic (86%) et présentaient plus souvent une atteinte pulmonaire (32% d'hémoptysie).

Ces résultats contrastent quelque peu avec ceux d'une grande cohorte européenne, menée par McAdoo et al. Les patients ANCA+ de cette étude présentaient une maladie rénale mais également pulmonaire sévère au diagnostic, nécessitant un traitement immunosuppresseur agressif (64). Cependant, le tabagisme des patients n'était pas précisé dans la publication de l'étude. Au cours du suivi à long terme, ces patients rechutaient à une fréquence comparable à une cohorte parallèle de patients atteints de vascularite associée aux ANCA (AAV), ce qui suggère un suivi plus rapproché et plus prolongé que les patients simples positifs, mais également une possible immunosuppression d'entretien comme cela est envisagé dans les AAV (90).

Le rôle physiopathologique des ANCA reste peu clair. Il a été démontré qu'ils pouvaient être détectés avant l'apparition de la maladie anti-MBG. Olson et al (23) suggèrent que l'inflammation glomérulaire induite par les ANCA peut déclencher une réponse anti-MBG, peut-être en modifiant ou en exposant les épitopes de maladies habituellement séquestrées dans la MBG.



## V. Limites de notre étude

Nous reconnaissons certaines limites dans notre étude. Tout d'abord, notre analyse a été effectuée de manière rétrospective. Nous n'avons pas été en mesure de recueillir des données longitudinales complètes d'évolution des patients. Ceux-ci ont le plus souvent été suivis dans différents centres et de nombreuses données manquantes figuraient sur les recueils de données. Quelques patients initiaux ont été perdus de vue peu après le diagnostic, le plus souvent en raison d'un changement de centre médical pour une dialyse ou une évaluation pré-transplantation. Ainsi, 68 patients (57%) étaient encore suivis à 12 mois, 44 (37%) à 3 ans et 31 (26%) à 5 ans. Une relecture systématique et standardisée des histologies rénales n'a pas pu être réalisée.

Les taux d'anticorps anti-MBG n'ont pu être que très rarement collectés au cours du suivi. Ainsi, leur taux après échanges plasmatiques n'était disponible que pour 56 patients (47%), puis pour 45 patients (38%) à 3 mois et 37 patients (31%) à 6 mois ; limitant l'interprétation de l'impact des traitements sur la clairance des auto-anticorps.

Bien que nous fournissions des analyses univariées de la survie sans IRCT et de la survie globale, en raison du nombre limité d'événements, nous n'avons pas pu effectuer d'analyses multivariées pour ces résultats (91). Le recueil prospectif des données aurait été idéal, mais difficile à réaliser dans ce type de maladie rare.

## VI. Perspectives et conclusions

La maladie des anti-MBG est une maladie auto-immune archétypale, dans laquelle l'auto-antigène et l'auto-anticorps sont clairement identifiés. Cependant, bien qu'elle soit l'une des maladies auto-immunes les mieux caractérisées, des questions demeurent sans réponse concernant sa pathogenèse. Une meilleure connaissance des sous-classes d'Ig et de leur spécificité, du rôle de la réponse lymphocytaire T, et en particulier du rôle des lymphocytes T régulateurs pourrait ainsi avoir un impact clinique et thérapeutique considérable. Une étude de 2015 (92) a suggéré que l'initiateur de la réponse auto-immune ne serait pas nécessairement l'auto-antigène lui-même, mais plutôt un peptide « anti-sens / complémentaire » à l'auto-antigène. Dans cette étude, des rats Wistar Kyoto (WKY) ont été immunisés avec un peptide  $\alpha 3$  complémentaire (c- $\alpha 3$ -Gly) constitué d'acides aminés qui « complètent » l'épitope bien caractérisé [ $\alpha 3$ (IV)NC1]. Dans les 8 semaines suivant l'immunisation, ces animaux ont développé une GNRP, soutenant l'hypothèse que celle-ci pourrait être initiée par une réponse immunitaire contre un peptide anti-sens ou complémentaire de l'auto-antigène. Avancer dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques pourrait également permettre de mieux caractériser les différentes formes variantes de la maladie afin de proposer des thérapeutiques plus ciblées.

Concernant la prise en charge thérapeutique, la coordination de vastes études prospectives sur la maladie anti-MBG est rendue difficile par sa rareté et sa gravité. En outre, l'efficacité des schémas thérapeutiques actuels, lorsqu'ils sont mis en route suffisamment tôt, est largement acceptée. Notre étude a confirmé l'importance des échanges plasmatiques comme facteur pronostic associé à la survie. Dans une étude de 2016, Huart et ses collaborateurs ont montré qu'un seuil de 8 était associé à des taux de survie prédictifs positifs et négatifs de 95 et 47%, respectivement (67). Étant donné l'importance physiopathologique de la clairance des autoanticorps dans la maladie, le nombre d'échanges plasmatiques pourrait être contrôlé en fonction de l'évolution des taux d'anti-MBG circulants.

Les études thérapeutiques futures pourraient peut-être se concentrer sur l'identification de traitements « complémentaires » susceptibles d'améliorer les résultats dans les maladies graves. Le rituximab, un anticorps chimérique monoclonal anti-CD20, induisant une déplétion des lymphocytes B périphériques, a été utilisé dans plusieurs maladies auto-immunes médiées

par des anticorps, y compris l'AAV, avec une meilleure efficacité et une meilleure sécurité que le CYC (93). Par ailleurs, des études contrôlées randomisées récentes de grande envergure ont mis en évidence son efficacité à la fois pour le traitement d'induction et le traitement d'entretien dans les vascularites à ANCA (93 – 96). Néanmoins, seules des données rares ont été publiées à ce jour concernant l'efficacité de cette biothérapie dans la maladie anti-MBG. En 2015, Touzot et al, ont publié une étude sur 8 patients anti-MBG traités par rituximab après échec d'une première ligne thérapeutique conventionnelle par plasmaphérèse et CYC. Après 4 injections de rituximab à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> par semaine, la survie globale et rénale fut de 100 et 75% respectivement. Ces résultats laissent supposer que les anti-CD20 puissent être un traitement efficace chez les patients les plus sévères et réfractaires aux thérapeutiques conventionnels. Sa place en traitement d'induction reste cependant encore à définir.

Par ailleurs, d'autres travaux ont porté sur des thérapeutiques moins conventionnelles dans les maladies auto-immunes et les GN. Ainsi, il a été démontré récemment que le fostamatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase splénique (SYK), empêche efficacement la formation de croissants glomérulaires dans des modèles murins de GN anti-MBG (97). Par ailleurs, l'équipe de McAdoo a également montré que la présence de SYK intra-glomérulaire a pu être détectée sur des échantillons de biopsie rénale de patients anti-MBG (98), suggérant que cette voie pourrait présenter un intérêt pour de futurs travaux de recherche.

Récemment, deux enzymes streptococciques clivant les IgG circulantes et membranaires ont été découvertes : l'enzyme de dégradation des IgG de *S. pyogenes* (IdeS – IgG-degrading enzyme of *S. pyogenes*) et l'endoglycosidase S (EndoS). Elles ont montré leur capacité de dégrader les IgG fixées aux MBG in vivo et de prévenir l'apparition de lésions glomérulaires sur modèles murins de maladie anti-MBG (99). Son impact dans la clairance rapide des IgG pathogènes dans la maladie anti-MBG sévère est proposée dans une étude clinique ouverte de phase II initiée en 2016 en Suède (numéro EudraCT: 2016-004082-39).

En conclusion, cette étude nationale française a permis de mettre en évidence les facteurs de mauvais pronostic rénal dans la maladie des anti-MBG : un âge plus avancé au moment du diagnostic, le genre masculin, un taux élevé de créatinine sérique au diagnostic et une prolifération extra capillaire à l'examen de la PBR. Par ailleurs, l'âge au diagnostic, l'existence de facteurs de risque cardiovasculaire, l'agressivité de la prise en charge initiale

avec nécessité de recours à l'hémodialyse et à la ventilation mécanique ainsi que l'absence de plasmaphérèse sont les facteurs pronostiques associés au décès chez les patients anti-MBG.

# Bibliographie

---

1. Goodpasture EW. Landmark publication from The American Journal of the Medical Sciences: The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci.* août 2009;338(2):148-51.
2. Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). *Australas Ann Med.* mai 1958;7(2):132-44.
3. Scheer RL. Immune Aspects of the Glomerulonephritis Associated with Pulmonary Hemorrhage. *Annals of Internal Medicine.* 1 juin 1964;60(6):1009.
4. Lerner RA, Glasscock RJ, Dixon FJ. The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J Exp Med.* 1 déc 1967;126(6):989-1004.
5. 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.* janv 2013;65(1):1-11.
6. Kefalides NA. A collagen of unusual composition and a glycoprotein isolated from canine glomerular basement membrane. *Biochem Biophys Res Commun.* 4 janv 1966;22(1):26-32.
7. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med.* 19 juin 2003;348(25):2543-56.
8. Saus J, Wieslander J, Langeveld JP, Quinones S, Hudson BG. Identification of the Goodpasture antigen as the alpha 3(IV) chain of collagen IV. *J Biol Chem.* 15 sept 1988;263(26):13374-80.
9. Netzer KO, Leinonen A, Boutaud A, Borza DB, Todd P, Gunwar S, et al. The goodpasture autoantigen. Mapping the major conformational epitope(s) of alpha3(IV) collagen to residues 17-31 and 127-141 of the NC1 domain. *J Biol Chem.* 16 avr 1999;274(16):11267-74.

10. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, Vanacore R, Voziyan P, Kitching AR, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med.* 22 juill 2010;363(4):343-54.
11. Steblay RW. Glomerulonephritis induced in sheep by injections of heterologous glomerular basement membrane and Freund's complete adjuvant. *J Exp Med.* 1 août 1962;116:253-72.
12. Segelmark M, Butkowski R, Wieslander J. Antigen restriction and IgG subclasses among anti-GBM autoantibodies. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5(12):991-6.
13. Zhao J, Yan Y, Cui Z, Yang R, Zhao M-H. The immunoglobulin G subclass distribution of anti-GBM autoantibodies against rHalpha3(IV)NC1 is associated with disease severity. *Hum Immunol.* juin 2009;70(6):425-9.
14. Cui Z, Zhao M-H. Avidity of anti-glomerular basement membrane autoantibodies was associated with disease severity. *Clin Immunol.* juill 2005;116(1):77-82.
15. Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int.* févr 1973;3(2):74-89.
16. Levy JB, Lachmann RH, Pusey CD. Recurrent Goodpasture's disease. *Am J Kidney Dis.* avr 1996;27(4):573-8.
17. Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant.* nov 2006;6(11):2535-42.
18. Nolasco FE, Cameron JS, Hartley B, Coelho A, Hildreth G, Reuben R. Intraglomerular T cells and monocytes in nephritis: study with monoclonal antibodies. *Kidney Int.* mai 1987;31(5):1160-6.
19. Dean EG, Wilson GRA, Li M, Edgton KL, O'Sullivan KM, Hudson BG, et al. Experimental autoimmune Goodpasture's disease: a pathogenetic role for both effector cells and antibody in injury. *Kidney Int.* févr 2005;67(2):566-75.
20. Wu J, Hicks J, Borillo J, Glass WF, Lou Y-H. CD4(+) T cells specific to a glomerular basement membrane antigen mediate glomerulonephritis. *J Clin Invest.* févr 2002;109(4):517-24.

21. Zou J, Hannier S, Cairns LS, Barker RN, Rees AJ, Turner AN, et al. Healthy individuals have Goodpasture autoantigen-reactive T cells. *J Am Soc Nephrol.* févr 2008;19(2):396-404.
22. Derry CJ, Ross CN, Lombardi G, Mason PD, Rees AJ, Lechler RI, et al. Analysis of T cell responses to the autoantigen in Goodpasture's disease. *Clin Exp Immunol.* mai 1995;100(2):262-8.
23. 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.* oct 2011;22(10):1946-52.
24. Xenocostas A, Jothy S, Collins B, Loertscher R, Levy M. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis after extracorporeal shock wave lithotripsy. *Am J Kidney Dis.* janv 1999;33(1):128-32.
25. Guerin V, Rabian C, Noel LH, Droz D, Baron C, Lallemand F, et al. Anti-glomerular-basement-membrane disease after lithotripsy. *Lancet.* 7 avr 1990;335(8693):856-7.
26. Salama AD, Chaudhry AN, Holthaus KA, Mosley K, Kalluri R, Sayegh MH, et al. Regulation by CD25+ lymphocytes of autoantigen-specific T-cell responses in Goodpasture's (anti-GBM) disease. *Kidney Int.* nov 2003;64(5):1685-94.
27. Salama AD, Chaudhry AN, Ryan JJ, Eren E, Levy JB, Pusey CD, et al. In Goodpasture's disease, CD4(+) T cells escape thymic deletion and are reactive with the autoantigen alpha3(IV)NC1. *J Am Soc Nephrol.* sept 2001;12(9):1908-15.
28. 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.* 8 août 2016;11(8):1392-9.
29. McPhaul JJ, Mullins JD. Glomerulonephritis mediated by antibody to glomerular basement membrane. Immunological, clinical, and histopathological characteristics. *J Clin Invest.* févr 1976;57(2):351-61.
30. Taylor DM, Yehia M, Simpson IJ, Thein H, Chang Y, de Zoysa JR. Anti-glomerular basement membrane disease in Auckland. *Intern Med J.* juin 2012;42(6):672-6.

31. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol.* oct 2008;12(5):339-47.
32. Li FK, Tse KC, Lam MF, Yip TPS, Lui SL, Chan GSW, et al. Incidence and outcome of antiglomerular basement membrane disease in Chinese. *Nephrology (Carlton).* avr 2004;9(2):100-4.
33. Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int.* oct 2003;64(4):1535-50.
34. Williamson SR, Phillips CL, Andreoli SP, Nailescu C. A 25-year experience with pediatric anti-glomerular basement membrane disease. *Pediatr Nephrol.* janv 2011;26(1):85-91.
35. Cui Z, Zhao J, Jia X, Zhu S, Zhao M. Clinical features and outcomes of anti-glomerular basement membrane disease in older patients. *Am J Kidney Dis.* avr 2011;57(4):575-82.
36. Cui Z, Zhao J, Jia X, Zhu S, Jin Q, Cheng X, et al. Anti-glomerular basement membrane disease: outcomes of different therapeutic regimens in a large single-center Chinese cohort study. *Medicine (Baltimore).* sept 2011;90(5):303-11.
37. Savage CO, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ, Lockwood CM. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1 févr 1986;292(6516):301-4.
38. Fischer EG, Lager DJ. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis: a morphologic study of 80 cases. *Am J Clin Pathol.* mars 2006;125(3):445-50.
39. Perez GO, Bjornsson S, Ross AH, Aamato J, Rothfield N. A mini-epidemic of Goodpasture's syndrome clinical and immunological studies. *Nephron.* 1974;13(2):161-73.
40. Wilson CB, Smith RC. Goodpasture's syndrome associated with influenza A2 virus infection. *Ann Intern Med.* janv 1972;76(1):91-4.
41. Gu Q-H, Xie L-J, Jia X-Y, Ma R, Liao Y-H, Cui Z, et al. Fever and prodromal infections in anti-glomerular basement membrane disease. *Nephrology (Carlton).* mai 2018;23(5):476-82.



42. Clatworthy MR, Wallin EF, Jayne DR. Anti-glomerular basement membrane disease after alemtuzumab. *N Engl J Med.* 14 août 2008;359(7):768-9.
43. Fisher M, Pusey CD, Vaughan RW, Rees AJ. Susceptibility to anti-glomerular basement membrane disease is strongly associated with HLA-DRB1 genes. *Kidney Int.* janv 1997;51(1):222-9.
44. Yang R, Cui Z, Zhao J, Zhao M-H. The role of HLA-DRB1 alleles on susceptibility of Chinese patients with anti-GBM disease. *Clin Immunol.* nov 2009;133(2):245-50.
45. Zhou X, Lv J, Bu D, Yu L, Yang Y, Zhao J, et al. Copy number variation of FCGR3A rather than FCGR3B and FCGR2B is associated with susceptibility to anti-GBM disease. *Int Immunol.* janv 2010;22(1):45-51.
46. Persson U, Hertz JM, Carlsson M, Hellmark T, Juncker I, Wieslander J, et al. Patients with Goodpasture's disease have two normal COL4A3 alleles encoding the NC1 domain of the type IV collagen alpha 3 chain. *Nephrol Dial Transplant.* août 2004;19(8):2030-5.
47. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Pagliuca G, et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev.* mars 2015;14(3):246-53.
48. Dammacco F, Battaglia S, Gesualdo L, Racanelli V. Goodpasture's disease: a report of ten cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev.* sept 2013;12(11):1101-8.
49. Lazor R, Bigay-Gamé L, Cottin V, Cadranet J, Decaux O, Fellrath J-M, et al. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Medicine (Baltimore).* mai 2007;86(3):181-93.
50. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* mars 2003;63(3):1164-77.
51. Kluth DC, Rees AJ. Anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol.* nov 1999;10(11):2446-53.
52. Andrassy K, Küster S, Waldherr R, Ritz E. Rapidly progressive glomerulonephritis: analysis of prevalence and clinical course. *Nephron.* 1991;59(2):206-12.
53. Tang W, McDonald SP, Hawley CM, Badve SV, Boudville NC, Brown FG, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease is an uncommon cause of end-stage renal disease. *Kidney Int.* mars 2013;83(3):503-10.

54. 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.* 5 juin 2001;134(11):1033-42.
55. Jennette JC, Thomas DB. Crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 Suppl 6:80-2.
56. DE Zoysa J, Taylor D, Thein H, Yehia M. Incidence and features of dual anti-GBM-positive and ANCA-positive patients. *Nephrology (Carlton).* nov 2011;16(8):725-9.
57. Jayne DR, Marshall PD, Jones SJ, Lockwood CM. Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int.* mars 1990;37(3):965-70.
58. Verburgh CA, Bruijn JA, Daha MR, van Es LA. Sequential development of anti-GBM nephritis and ANCA-associated Pauci-immune glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* août 1999;34(2):344-8.
59. Hellmark T, Niles JL, Collins AB, McCluskey RT, Brunmark C. Comparison of anti-GBM antibodies in sera with or without ANCA. *J Am Soc Nephrol.* mars 1997;8(3):376-85.
60. Li J-N, Cui Z, Wang J, Hu S-Y, Jia X-Y, Guan Z, et al. Autoantibodies against Linear Epitopes of Myeloperoxidase in Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 avr 2016;11(4):568-75.
61. 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.* oct 2004;66(4):1535-40.
62. 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.* sept 1991;36(3):107-13.
63. Alchi B, Griffiths M, Sivalingam M, Jayne D, Farrington K. Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease: clinicopathologic analysis of a two-centre cohort. *Nephrol Dial Transplant.* mai 2015;30(5):814-21.

64. McAdoo SP, Tanna A, Hrušková 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(3):693-702.
65. Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Peters DK, Wilson CB. Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet.* 3 avr 1976;1(7962):711-5.
66. Simpson IJ, Doak PB, Williams LC, Blacklock HA, Hill RS, Teague CA, et al. Plasma exchange in Goodpasture's syndrome. *Am J Nephrol.* 1982;2(6):301-11.
67. Huart A, Josse A-G, Chauveau D, Korach J-M, Heshmati F, Bauvin E, et al. Outcomes of patients with Goodpasture syndrome: A nationwide cohort-based study from the French Society of Hemapheresis. *J Autoimmun.* 2016;73:24-9.
68. Biesenbach 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.* 2014;9(7):e103568.
69. Zhang Y, Tang Z, Chen D, Gong D, Ji D, Liu Z. Comparison of double filtration plasmapheresis with immunoadsorption therapy in patients with anti-glomerular basement membrane nephritis. *BMC Nephrol.* 3 août 2014;15:128.
70. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 19 mai 2009;150(10):670-80.
71. 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.* juin 2015;60:74-9.
72. Balke L, Both M, Arlt A, Rosenberg M, Bewig B. Severe adult respiratory distress syndrome from Goodpasture syndrome. Survival using extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2015;191(2):228-9.
73. Herbert DG, Buscher H, Nair P. Prolonged venovenous extracorporeal membrane oxygenation without anticoagulation: a case of Goodpasture syndrome-related pulmonary haemorrhage. *Crit Care Resusc.* mars 2014;16(1):69-72.

74. Borza D-B, Chedid MF, Colon S, Lager DJ, Leung N, Fervenza FC. Recurrent Goodpasture's disease secondary to a monoclonal IgA1-kappa antibody autoreactive with the alpha1/alpha2 chains of type IV collagen. *Am J Kidney Dis.* févr 2005;45(2):397-406.
75. Bowley NB, Steiner RE, Chin WS. The chest X-ray in antiglomerular basement membrane antibody disease (Goodpasture's syndrome). *Clin Radiol.* juill 1979;30(4):419-29.
76. Burke BR, Bear RA. Recurrent Goodpasture's syndrome. *Can Med Assoc J.* 1 nov 1983;129(9):978-9.
77. Daly C, Conlon PJ, Medwar W, Walshe JJ. Characteristics and outcome of anti-glomerular basement membrane disease: a single-center experience. *Ren Fail.* janv 1996;18(1):105-12.
78. Fervenza FC, Terreros D, Boutaud A, Hudson BG, Williams RA, Donadio JV, et al. Recurrent Goodpasture's disease due to a monoclonal IgA-kappa circulating antibody. *Am J Kidney Dis.* sept 1999;34(3):549-55.
79. Hind CR, Bowman C, Winearls CG, Lockwood CM. Recurrence of circulating anti-glomerular basement membrane antibody three years after immunosuppressive treatment and plasma exchange. *Clin Nephrol.* avr 1984;21(4):244-6.
80. Kalluri R, Meyers K, Mogyorosi A, Madaio MP, Neilson EG. Goodpasture syndrome involving overlap with Wegener's granulomatosis and anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol.* nov 1997;8(11):1795-800.
81. Klasa RJ, Abboud RT, Ballon HS, Grossman L. Goodpasture's syndrome: recurrence after a five-year remission. Case report and review of the literature. *Am J Med.* avr 1988;84(4):751-5.
82. Mehler PS, Brunvand MW, Hutt MP, Anderson RJ. Chronic recurrent Goodpasture's syndrome. *Am J Med.* avr 1987;82(4):833-5.
83. Rees AJ, Lockwood CM, Peters DK. Enhanced allergic tissue injury in Goodpasture's syndrome by intercurrent bacterial infection. *Br Med J.* 17 sept 1977;2(6089):723-6.
84. Laczika K, Knapp S, Derfler K, Soleiman A, Hörl WH, Druml W. Immunoabsorption in Goodpasture's syndrome. *Am J Kidney Dis.* août 2000;36(2):392-5.

85. KDIGO-GN-Guideline.pdf [Internet]. [cité 23 août 2018]. Disponible sur: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf)
86. Briggs JD, Jones E. Renal transplantation for uncommon diseases. Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. *Nephrol Dial Transplant*. mars 1999;14(3):570-5.
87. Benoit FL, Rulon DB, Theil GB, Doolan PD, Watten RH. GOODPASTURE'S SYNDROME: A CLINICOPATHOLOGIC ENTITY. *Am J Med*. sept 1964;37:424-44.
88. Proskey AJ, Weatherbee L, Easterling RE, Greene JA, Weller JM. Goodpasture's syndrome. A report of five cases and review of the literature. *Am J Med*. févr 1970;48(2):162-73.
89. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 juill 2017;12(7):1162-72.
90. Pagnoux C, Guillevin L, French Vasculitis Study Group, MAINRITSAN investigators. Rituximab or azathioprine maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 22 2015;372(4):386-7.
91. Regression Modeling Strategies - With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis | Frank Harrell | Springer [Internet]. [cité 23 août 2018]. Disponible sur: <https://www.springer.com/gb/book/9781441929181>
92. Reynolds J, Preston GA, Pressler BM, Hewins P, Brown M, Roth A, et al. Autoimmunity to the alpha 3 chain of type IV collagen in glomerulonephritis is triggered by « autoantigen complementarity ». *J Autoimmun*. mai 2015;59:8-18.
93. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 15 juill 2010;363(3):221-32.
94. Charles P, Néel A, Tieulié N, Hot A, Pugno G, Decaux O, et al. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford)*. mars 2014;53(3):532-9.
95. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 6 nov 2014;371(19):1771-80.

96. Shah Y, Mohiuddin A, Sluman C, Daryanani I, Ledson T, Banerjee A, et al. Rituximab in anti-glomerular basement membrane disease. *QJM*. févr 2012;105(2):195-7.
97. McAdoo SP, Reynolds J, Bhangal G, Smith J, McDaid JP, Tanna A, et al. Spleen tyrosine kinase inhibition attenuates autoantibody production and reverses experimental autoimmune GN. *J Am Soc Nephrol*. oct 2014;25(10):2291-302.
98. McAdoo SP, Bhangal G, Page T, Cook HT, Pusey CD, Tam FWK. Correlation of disease activity in proliferative glomerulonephritis with glomerular spleen tyrosine kinase expression. *Kidney Int*. juill 2015;88(1):52-60.
99. Yang R, Otten MA, Hellmark T, Collin M, Björck L, Zhao M-H, et al. Successful treatment of experimental glomerulonephritis with IdeS and EndoS, IgG-degrading streptococcal enzymes. *Nephrol Dial Transplant*. août 2010;25(8):2479-86.

## Identification de facteurs pronostiques de survie rénale et globale dans la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire : à partir d'une étude multicentrique française de 119 patients

**Objectif :** Déterminer les facteurs pronostiques de survie globale et rénale dans la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG).

**Méthodes :** Nous avons analysé rétrospectivement les caractéristiques initiales, les modalités thérapeutiques et l'évolution d'une cohorte multicentrique de patients anti-MBG.

**Résultats :** 119 patients ont été inclus [âge médian de 54 ans, 42% de fumeurs], 54% avec une atteinte rénale seule et 6% une hémorragie alvéolaire isolée. Une dialyse initiale a été nécessaire chez 78% des patients ; 82% ont bénéficié d'échanges plasmatiques (EP), 82% de cyclophosphamide et 9% de rituximab. 28% des patients présentaient des ANCA ; ils étaient plus âgés (70 vs. 47 ans,  $p<0,0001$ ), moins fumeurs (26% vs. 54%,  $p=0,03$ ) et présentaient moins fréquemment une atteinte pulmonaire que les patients ANCA-. À M3, 46% des patients étaient en insuffisance rénale chronique terminale (IRCT+). Ceux-ci étaient plus âgés (57 vs. 37 ans,  $p=0,003$ ), plus fréquemment des hommes (56 vs. 41%) avec une atteinte rénale sévère au diagnostic [créatininémie 807 vs 351  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p<0,0001$ ] que les patients IRCT.

La survie globale (SG) était de 95% à 1 an et de 92% à 3 et 5 ans. Onze (9,2%) patients sont décédés au cours du suivi, dont trois de cancers. Les facteurs de risque de décès étaient l'âge au diagnostic [HR 4,10 par décennie (1,89-8,88)  $p=0,003$ ], les antécédents médicaux d'hypertension [HR 19,9 (2,52-157,2)  $p=0,005$ ] et de dyslipidémie [HR 11,1 (2,72-45)  $p=0,0008$ ] et la nécessité d'une dialyse initiale ( $p<0,0001$ ) ou de ventilation mécanique [HR 5,20 (1,02-26,4)  $p=0,047$ ]. Le recours aux EP était associé à une meilleure survie [HR 0,29 (0,08-0,98)  $p=0,046$ ].

**Conclusion:** Cette grande cohorte française décrit les facteurs pronostiques de la survie rénale et globale chez les patients anti-MBG.

Mots-clés : maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire, syndrome de Goodpasture, glomérulonéphrite

## Long-term outcome and prognosis factors in anti-glomerular basement membrane disease : a multicenter study of 119 patients

**Objective :** To report the overall and renal long-term outcome in anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease.

**Methods :** We retrospectively analyzed medical charts of a multicenter cohort of patients with a diagnosis of anti-GBM disease.

**Results :** 119 patients were included [median age 54 years, 42% smokers], among which 54% had an exclusive renal involvement and 6% an isolated alveolar hemorrhage. Initial renal replacement therapy (RRT) was required in 78% of patients ; 82% received plasmapheresis, 82% cyclophosphamide, and 9% rituximab. ANCA were positive in 28% of patients, who were older (70 vs. 47 years,  $p<0.0001$ ), less frequently smokers (26 vs. 54%,  $p=0.03$ ) and had less pulmonary involvement than ANCA- patients. At M3, 46% of patients had reached end-stage renal disease (ESRD). They were older (57 vs. 37 years,  $p=0.003$ ) and more frequently male (56 vs 41%) with a more severe renal involvement at presentation [serum creatinine 807 vs 351  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p<0.0001$ ] than ESRD- patients.

The overall survival (OS) was 95% at 1 year and 92% at 3 and 5 years. Eleven (9.2%) patients died during the follow-up, 3 of them from cancers. Risk factors of death were age at onset [HR 4.10 per decade (1.89-8.88)  $p=0.003$ ], medical history of hypertension [HR 19.9 (2.52-157.2)  $p=0.005$ ] and dyslipidemia [HR 11.1 (2.72-45)  $p=0.0008$ ] and need for initial RRT ( $p<0.0001$ ) or mechanical ventilation [HR 5.20 (1.02-26.4)  $p=0.047$ ]. The use of plasmapheresis was associated with better survival [HR 0.29 (0.08-0.98)  $p=0.046$ ].

**Conclusion :** This large French nationwide cohort describes the prognosis factors of renal and overall survival in anti-GBM patients.

Keywords : anti-GBM disease ; Goodpasture's syndrome ; glomerulonephritis

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06