

SOCIETE MEDICALE DES HOPITAUX DE PARIS

Association reconnue d'utilité publique - FMC n° 11752573775

Hôpital Hôtel Dieu - Service de Médecine Interne
1, place du Parvis Notre-Dame - 75181 PARIS Cedex 4

54^e JOURNEE FRANÇAISE DE MEDECINE

Sous la présidence du Professeur Daniel SERENI

LES VASCULARITES ASSOCIÉES AUX ANCA

Organisateur :

Professeur Loïc GUILLEVIN

Vendredi 1^{er} Juin 2007

9 h 00 – 17 h 00

**Amphithéâtre Rouvillois
Ecole d'Application du Service de Santé des Armées
1, Place Alphonse Laveran – 75005 Paris**

MATINEE

ASPECTS FONDAMENTAUX ET DIAGNOSTIQUES **Présidents de séance : Daniel Séréni et Christian Pagnoux**

- 9 h 00** Introduction par *Pr Loïc Guillevin*
- 9 h 10** Pathogénie des vascularites associées aux ANCA
Pr Luc Mouthon, Hôpital Cochin, Paris
- 9 h 50** Classification et épidémiologie des vascularites nécrosantes
Pr Loïc Guillevin, Hôpital Cochin, Paris
- 10 h 30** PAUSE
- 11 h 00** Pronostic et évolution de la granulomatose de Wegener
Dr Christian Pagnoux, Hôpital Cochin, Paris
- 11 h 30** Vascularites pulmonaires et pathologies interstitielles associées aux ANCA
Pr Jean-François Cordier, Hôpital Wertheimer, Lyon

APRES-MIDI

ASPECTS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES **Présidents de séance : Loïc Guillevin, Claire Le Jeune**

- 14 h 00** Les atteintes ORL et trachéo-bronchiques
Pascal Corlieu, Hôpital Cochin, Paris
- 14 h 30** Les atteintes ophtalmologiques
Antoine Brézin, Hôpital Cochin, Paris
- 15 h 00** Le rein des vascularites ANCA+
Philippe Lesavre, Hôpital Necker, Paris
- 15 h 30** Traitement des vascularites associées aux ANCA
Pr Loïc Guillevin, Hôpital Cochin, Paris
- 16 h 30** Conclusions
- 17 h 00** Fin de la journée

PATHOGENIE DES VASCULARITES ANCA-POSITIVES

Pr Luc MOUTHON

*UPRES EA 4058, Université Paris Descartes, Paris, Pôle de Médecine Interne
Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et Université Paris V, Paris*

La pathogénie des vascularites systémiques associées aux anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles (ANCA) est encore incomplètement élucidée. Parmi les vascularites ANCA-positives, qui intéressent les vaisseaux de petit calibre, on distingue la granulomatose de Wegener (GW), la polyangéite microscopique (MPA) et le syndrome de Churg et Strauss (SCS). Au cours de ces pathologies, les ANCA constituent un outil précieux d'aide au diagnostic. Des ANCA dirigés contre la protéinase 3 sont détectés chez plus de 90 % des malades atteints de forme systémique de GW, tandis que des ANCA anti-myéloperoxydase (MPO) sont présents chez 60 à 75 % des malades atteints de MPA et 40 à 60 % des malades atteints de SCS. Le rôle pathogène des ANCA est maintenant bien documenté *in vivo*, et le transfert passif des ANCA anti-MPO est suffisant pour induire des lésions de glomérulonéphrite extra-capillaire dans un modèle de souris invalidées pour le gène de la MPO et immunisées avec cet antigène. *In vitro*, chez la souris et chez l'homme, les ANCA anti-protéinase 3 sont capables d'activer les polynucléaires neutrophiles en présence de TNF- α et contribuent à la survenue des lésions. De plus, des lymphocytes T (LT) pourraient jouer un rôle dans la pathogénie de la GW, des LT helper de type 1 ayant été détectés dans les tissus de patients ayant une GW localisée, tandis que LT helper de type 2 ont été identifiés au sein de lésions vascularites de malades ayant une forme systémique de GW. Enfin, les polynucléaires éosinophiles pourraient jouer un rôle dans la pathogénie du SCS.

**CLASSIFICATION ET EPIDEMIOLOGIE
DES VASCULARITES NECROSANTES**

*Pr Loïc GUILLEVIN
Hôpital Cochin, Paris*

PRONOSTIC ET EVOLUTION DE LA GRANULOMATOSE DE WEGENER

Dr Christian PAGNOUX

*Praticien Hospitalier, Pôle de Médecine,
Centre de référence national Maladies rares – Groupe I – Maladies systémiques et auto-
immunes rares, en particulier Vascularites nécrosantes et Sclérodermies systémiques,
Groupe Français d'Etude des Vascularites
Hôpital Cochin, Paris*

La granulomatose de Wegener (GW) est une vascularite systémique nécrosante [1-3], associée chez plus de 90 % des patients atteints de forme généralisée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles à renforcement cytoplasmique en immunofluorescence indirecte (C-ANCA), de spécificité anti-protéinase 3 (PR3). Elle est rare (prévalence située entre 24 et 157 cas/million d'habitants), même si son incidence semble être en augmentation ces dernières années, actuellement estimée entre 2 et 12 cas/an/million d'habitants [4].

Elle survient surtout chez l'adulte âgé de 45 à 60 ans. Les manifestations ORL, pulmonaires et/ou rénales représentent les signes cardinaux de la maladie. Les signes généraux sont fréquents, de même que les atteintes neurologiques (neuropathie périphérique chez 11 à 68 % des patients, essentiellement multinévrite) ou cutanées (10 à 50 % des patients, surtout purpura, éventuellement ulcérations nécrotiques), mais aussi oculaires et/ou orbitaires (rapportées chez 14 à 60 % des patients). Les atteintes neurologiques centrales, digestives et cardiaques sont plus rares, concernant 6–13 %, 5–11 % et 6 % des patients en moyenne, respectivement [5, 6]. Le risque d'accident veineux thrombo-embolique semble également élevé durant les phases actives de la maladie [7, 8].

La maladie est mortelle dans presque tous les cas en l'absence de traitement. De nos jours et avec les thérapeutiques disponibles, la rémission peut être obtenue plus de 80 % des cas et le taux de mortalité globale à 5 ans a diminué à 10–15 %. Toutefois, les rechutes restent fréquentes et sont même quasiment obligatoires en l'absence de traitement prolongé, dit d'entretien car visant à maintenir la rémission. Cependant, même avec ces traitements, le taux de survie sans rechute ne dépasse pas 42–57 % à 5 ans [9]. De plus, certains patients présentent des rechutes multiples et/ou réfractaires aux traitements habituels.

D'autres traitements, plus ciblés et/ou moins toxiques – anticorps monoclonaux en particulier – sont donc en cours d'évaluation ou de développement dans les vascularites associées aux ANCA. Il est cependant très peu probable qu'ils soient efficaces à 100 % et donc peu probable qu'ils remplacent totalement le traitement conventionnel de première ligne par corticoïdes et cyclophosphamide, qui met déjà plus de 75 % des patients en rémission. Le coût important de ces nouvelles biothérapies risque par ailleurs de sérieusement limiter leur large emploi.

Il apparaît donc nécessaire dès à présent de pouvoir identifier précocement les patients réfractaires aux traitements conventionnels et ceux les plus à risque de rechute, et en particulier de multiples rechutes. Des études ont été menées ces dernières années dont les

résultats, loin d'être encore admis unanimement sur le plan international, semblent individualiser d'une part différents profils cliniques, biologiques et évolutifs de la maladie, et d'autre part certains paramètres associés à la qualité de la réponse thérapeutique, voire au pronostic global.

La première tendance est de distinguer les formes systémiques/généralisées/diffuses (que certains appellent formes sévères) des formes limitées/localisées, principalement ORL, qui n'engagent pas le pronostic vital et représenteraient jusqu'à 29 % des cas [10]. Ces 2 formes diffèrent d'un point de vue clinique mais aussi biologique : les ANCA sont retrouvés dans plus de 90 % des formes généralisées contre seulement 50 à 78 % des formes limitées/localisées [11]. Le passage d'une forme localisée/limitée à une forme généralisée/diffuse est possible, et vice versa, à tout moment de l'évolution de la maladie.

La distinction entre les formes à prédominance granulomateuse (atteinte ORL, pseudo-tumeur orbitaire, nodule pulmonaire) et celles à prédominance « vascularitique » (atteinte rénale, hémorragie alvéolaire, neuropathie, signes généraux) semble assez proche de celle faite entre les formes systémiques/généralisées/diffuses et limitées/localisées, mais elle a l'avantage de reposer aussi sur des arguments immunologiques, puisque la réaction immunitaire lymphocytaire et le profil cytokinique est d'avantage orienté vers la voie TH1 (IFN-alpha) dans les formes granulomateuses prédominantes, et vers la voie TH2 (IL-4 et IL-10) dans les formes « vascularitiques » [12]. L'étude plus précise des caractéristiques de ces différents patients, d'un point de vue clinique, évolutif et immunologique, mais aussi génétique, est l'un des axes majeurs de recherche actuellement en France (PHRC 2007 - Individualisation et description des profils cliniques et évolutifs de la maladie de Wegener et du syndrome de Churg et Strauss – coordonateur principal : Pr Guillevin ; coordonateurs associés : Pr Cordier, Dr Pagnoux) et à l'étranger.

Peu d'études sont disponibles à ce jour concernant les éventuels paramètres prédictifs de la réponse au traitement d'induction, par corticoïdes et cyclophosphamide le plus souvent. D'après les résultats de la phase de pré-inclusion de l'étude WEGENT [13], il semble que les patients ayant une forme à prédominance « vascularitique », notamment ceux ayant un syndrome pneumo-rénal, aient une moins bonne réponse thérapeutique et une mortalité initiale plus élevée. Ces résultats confirment en tout cas l'impression clinique habituelle, qui est, qu'en pratique, les atteintes ORL ou les nodules pulmonaires mettent rarement le pronostic vital en jeu, mais sont souvent plus lents à régresser.

En terme de survie globale, il semble que l'existence d'une insuffisance rénale (définie dans une étude par un taux de créatinine > 160 $\mu\text{mol/l}$), ainsi que l'âge (> 50–52 ans) soient de mauvais pronostic [14, 15]. A l'inverse, la présence d'une atteinte ORL, granulomateuse, pourrait être un élément de bon pronostic [14]. Les résultats sont plus controversés pour les valeurs pronostiques des atteintes pulmonaires. Sur le plan biologique, un taux très élevé, en immunocapture ELISA, de C-ANCA anti-PR3 au moment du diagnostic serait également associé à un moindre taux de survie [16]. Il n'est pas inutile de rappeler ici que l'échelle FFS [17] n'est pas applicable pour la maladie de Wegener.

L'existence de rechutes antérieures [18], l'atteinte ORL et/ou les formes avec C-ANCA anti-PR3, par opposition à celles avec P-ANCA anti-MPO, [19] ont été identifiées comme potentiellement prédictives de rechute. A l'inverse, l'existence d'une atteinte rénale semble associée à un moindre risque dans certaines séries [18]. Les valeurs prédictives positives de rechutes d'une atteinte cardiaque lors du diagnostic, d'un traitement initial « moins intense »

[20], et/ou d'une atteinte pulmonaire sont plus débattues. Dans un travail récent, encore non publié, nous avons observé que les formes à prédominance granulomateuse étaient plus à risque de rechute.

Il est nécessaire de rappeler la mauvaise valeur prédictive du suivi des ANCA. Il est aujourd'hui admis au niveau international (à l'exception, relative, des néerlandais qui mènent actuellement encore une étude prospective au cours de laquelle le traitement immunosuppresseur est adapté en fonction du suivi des ANCA) que le traitement ne doit pas être adapté ou modifié en fonction de la seule réapparition ou de la variation du titre des ANCA. Ce n'est que la combinaison d'arguments cliniques et paracliniques qui permet de faire le diagnostic de rechute. La persistance des ANCA sous traitement, en particulier lors du passage au traitement d'entretien chez un patient en rémission clinique complète, était associée à un taux de rechute ultérieure de 86 % vs 20 % chez les patients devenus ANCA-négatifs dans une première étude [21], et à un risque relatif de rechute multiplié par 2,6 dans une seconde plus récente [22]. Cependant, parmi les patients qui ont été mis en rémission, 30 % de ceux dont les ANCA persistent, 18 à 43 % de ceux dont les C-ANCA réapparaissent ou augmentent par la suite en immunofluorescence, et 29 % de ceux dont le titre d'anti-PR3 augmente en ELISA, ne feront pas de rechute par la suite [23, 24].

Enfin, le risque relatif de rechute est augmenté chez les patients porteurs chroniques de *Staphylococcus aureus* dans leurs fosses nasales [18]. La prise prolongée de cotrimoxazole (TMP/SMZ 160/800 mg x 2/j) est de ce fait recommandée après l'arrêt du traitement immunosuppresseur d'entretien, en pratique chez tous les patients, quel que soit le résultat de l'écouvillonnage nasal. L'application locale de mupirocine dans les gîtes du portage, lorsque celui-ci est prouvé, est conseillée par certains, mais ne repose sur aucune étude contrôlée.

Il convient pour conclure de souligner que même si la survie des patients atteints de granulomatose de Wegener s'est nettement améliorée en 30 ans, le risque de rechute est encore mal maîtrisé aujourd'hui, et que les séquelles fonctionnelles et sociales liées à la maladie, et parfois aux traitements employés, sont souvent sous-estimés. Seuls 11–14 % des patients ne gardent aucune séquelle [25, 26] et seuls 44 % d'entre eux peuvent continuer ou reprendre leur travail [27].

Références

1. Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *AMA Arch Pathol* 1954; 58:533-53.
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K *et al.* Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187-92.
3. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1101-7.
4. Mahr AD, Neogi T, Merkel PA. Epidemiology of Wegener's granulomatosis: Lessons from descriptive studies and analyses of genetic and environmental risk determinants. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:S82-91.
5. Pagnoux C, Teixeira L. [Wegener's granulomatosis.]. *Presse Med* 2007; 36:860-874.
6. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J* 1958; 2:265-70.
7. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT *et al.* Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med* 2005; 142:620-6.
8. Weidner S, Hafezi-Rachti S, Rupprecht HD. Thromboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2006; 55:146-9.

9. Sanders JS, Slot MC, Stegeman CA. Maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349:2072-3; author reply 2072-3.
10. Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2299-309.
11. Nolle B, Specks U, Ludemann J, Rohrbach MS, DeRemee RA, Gross WL. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989; 111:28-40.
12. Guilpain P, Guillevin L, Mouthon L. [New insights into the pathogenesis of ANCA-positive vasculitides.]. *Presse Med* 2007; 36:854-859.
13. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P *et al.* Treatment of ANCA-associated vasculitides: corticosteroids and pulse cyclophosphamide followed by maintenance therapy with methotrexate or azathioprine: a prospective multicenter randomized trial (WEGENT). *Arthritis Rheum* 2005; 52:S272.
14. Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, Mouthon L, Guillevin L. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 51:83-91.
15. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U *et al.* An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1021-32.
16. Westman KW, Selga D, Isberg PE, Bladstrom A, Olsson H. High proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) level measured by the capture enzyme-linked immunosorbent assay method is associated with decreased patient survival in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2926-33.
17. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M *et al.* Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:17-28.
18. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 120:12-7.
19. Hogan SL, Falk RJ, Chin H *et al.* Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005; 143:621-31.
20. Koldingsnes W, Nossent JC. Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2003; 30:80-8.
21. Kyndt X, Reumaux D, Bridoux F *et al.* Serial measurements of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic vasculitis. *Am J Med* 1999; 106:527-33.
22. Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM, Stegeman CA. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 51:269-73.
23. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ *et al.* Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2025-33.
24. Tervaert JW, Huitema MG, Hene RJ *et al.* Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 1990; 336:709-11.
25. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY *et al.* Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116:488-98.
26. Seo P, Min YI, Holbrook JT *et al.* Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Arthritis Rheum* 2005; 52:2168-78.
27. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS *et al.* Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol* 2002; 29:309-16.

**VASCULARITES PULMONAIRES ET PATHOLOGIES INTERSTITIELLES
ASSOCIEES AUX ANCA**

Pr Jean-François CORDIER

Hôpital Wertheimer, Lyon

LES ATTEINTES ORL ET TRACHEO-BRONCHIQUES

Dr Pascal CORLIEU

Hôpital Cochin, Paris

Les vascularites associées aux ANCA concernent les granulomatoses de Wegener, la polyangéite microscopique et le syndrome de Churg et Strauss.

Dans notre expérience les maladies de Wegener sont les plus fréquentes, les polyangéites microscopiques sont rares et les syndromes de Churg et Strauss un peu plus fréquents.

Dans la granulomatose de Wegener les atteintes ORL sont très fréquentes à type de rhinites croûteuses souvent importantes, associées à des sinusites chroniques essentiellement maxillaires et ethmoïdales avec de possibles extensions intra-orbitaires pseudo-tumorales. Les lésions cartilagineuses à type de polychondrite atrophiante provoquent des perforations septales et des atteintes de la pyramide nasale avec ensellure nasale caractéristique. Les manifestations otologiques comprennent des lésions de chondrite atrophiante du pavillon auriculaire, des atteintes de l'oreille moyenne avec surdité de transmission par otites séreuses fréquentes et plus rarement des surdités de perception par labyrinthite.

Une paralysie faciale unilatérale voire une diplégie faciale ont été observées.

Les atteintes pharyngées du Wegener sont surtout des lésions croûteuses du rhino-pharynx favorisant la survenue des otites séreuses. Au niveau laryngé et trachéal, les lésions sont plus rares mais de pronostic plus sévère car ces granulations peuvent être sténosantes à l'origine de dyspnée pouvant nécessiter des gestes chirurgicaux de dilatation laryngée ou trachéale voire une trachéotomie

Dans le syndrome de Churg et Strauss les sinusites chroniques muco-purulentes sont fréquentes, associées ou non à une polypose naso-sinusienne et une bronchite chronique.

LES ATTEINTES OPHTALMOLOGIQUES

Dr Antoine BREZIN

Hôpital Cochin, Paris

Les manifestations oculaires des vascularites à ANCA sont variées. L'atteinte ophtalmologique est présente dans 29 à 58 % des cas de maladie de Wegener. Deux mécanismes peuvent être impliqués : (1) la formation d'un granulome inflammatoire orbitaire pouvant entraîner une exophtalmie, une obstruction des voies lacrymales, ou une compression du nerf optique, ou (2) la présence de vascularites, essentiellement responsables d'épisclérites, de sclérites, de kératites périphériques ulcéranes, de vascularites rétiniennes, ou de névrites optiques ischémiques. Certaines formes très limitées de maladie de Wegener peuvent avoir une expression clinique restreinte aux manifestations ophtalmologiques. La survenue d'une poussée ophtalmologique motive fréquemment un changement thérapeutique. Une poussée retentissant sur la fonction visuelle est généralement traitée par bolus de cyclophosphamide et de corticoïdes. Ce traitement est habituellement efficace pour permettre une remontée de l'acuité visuelle, sauf en cas de neuropathie optique.

LE REIN DES VASCULARITES ANCA+

Dr Philippe LESAVRE

Service de Néphrologie, Hôpital Necker, Paris

Les GN nérosantes à croissants (ou rapidement progressives) sont liées à une lésion particulière : la nécrose capillaire touchant la majorité des glomérules et entraînant secondairement une prolifération des cellules épithéliales pariétales associées à infiltration par des monocytes et macrophages. Cette réponse relativement non spécifique explique que ces lésions peuvent se produire dans des circonstances variées. Les principales causes des GN nérosantes à croissants, classées selon leurs mécanismes et les constatations de l'examen en immunofluorescence de la biopsie rénale.

Le diagnostic :

Ce diagnostic urgent est facile, à condition qu'il soit évoqué. Il repose sur :

1. Le syndrome glomérulaire :

La présentation clinique des GNNC associe des signes reflétant la nécrose glomérulaire (donc communs aux différentes formes) et des signes particuliers aux différentes formes, variables selon l'affection causale.

Lorsque plus de 50 % des glomérules sont lésés, le syndrome glomérulaire associe : une protéinurie en règle inférieure à 2 g/l, sans syndrome néphrotique, une hématurie microscopique souvent abondante pratiquement constante et une insuffisance rénale évoluant rapidement (d'où le nom de GN « maligne » ou de GN « rapidement progressive »). Les œdèmes et l'hypertension artérielle sont inhabituels.

2. La recherche de signes extra-rénaux :

- Signes cliniques d'atteinte pulmonaire souvent associée à une anémie microcytaire
- Signes de maladie systémique
- Anomalies immunologiques
 - anticorps ANCA dirigés contre les constituants cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles (ANCA), que l'on retrouve dans près de 85 % des cas de GNNC isolées ou associés à une vascularite primitive. Les ANCA sont principalement dirigés contre la myéloperoxydase et plus rarement contre la protéinase.
 - anticorps anti membrane basale glomérulaire (MBG) de classe IgG, dirigé contre la chaîne $\alpha 3$ du collagène de type IV, constituant principal des membranes basales glomérulaire et pulmonaire. Ils sont spécifiques et présents dans plus de 90 % des cas de syndrome de Goodpasture.

- maladie systémique : facteurs antinucléaires, cryoglobuline, sérologie virale C, foyer infectieux profond.

3. La biopsie rénale

Devant ce tableau, étant donné la gravité du pronostic rénal spontané et l'efficacité d'un traitement précoce, il est capital de faire le plus rapidement possible le diagnostic de cette forme de GN et de confirmer sa cause par la biopsie rénale, en particulier par l'examen en immunofluorescence afin d'entreprendre sans tarder le traitement.

Traitement

Le début immédiat d'un traitement par bolus de méthylprednisolone puis prednisone orale à fortes doses (1 mg/kg/j) initialement puis décroissante (0,5 mg/kg/j à deux semaines, 0,25 mg/kg/j à deux mois) a transformé le pronostic. L'utilisation des immunosuppresseurs en traitement d'entretien (cyclophosphamide puis azathioprine) s'est accompagné d'une amélioration du pronostic en diminuant le risque de rechutes. Les échanges plasmatiques sont prescrits dans tous les cas de syndromes de Goodpasture (en dehors des cas où existent des lésions fibreuses étendues irréversibles) et dans les formes les plus graves de GNNC associées aux ANCA.

TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA

Pr Loïc GUILLEVIN

Hôpital Cochin, Paris