

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2004

N°7

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Médecine Générale

par

Jean-Philippe COINDRE

né le 8 décembre 1971 à Guérande (Loire-Atlantique)

Présentée et soutenue publiquement le 22 avril 2004

**Le syndrome pneumo-rénal :
proposition d'un algorithme décisionnel**

Président : Monsieur le Professeur ESNAULT Vincent
Directeur de thèse : Monsieur le docteur GERMAUD Patrick

COMPOSITION DU JURY :

Mr Vincent Esnault	Professeur	Président du jury
Me Maryvonne Hourmant	Professeur	
Mr Edmond Chailleux	Professeur	
Mr Patrick Germaud	Docteur	Directeur de thèse
Mr Mohamed Hamidou	Docteur	

**A mes parents,
pour leur générosité et leur dévouement.**

**A mon frère, Emmanuel,
pour son courage,
sa passion de la mer,
et tous ses efforts.**

A Maud.

**Au Dr Nadine Boullanger,
du Centre Hospitalier du Mans,**

Et à celles et ceux qui ont enrichi ma vie.

Au président du jury,

Professeur Vincent Esnault,

Vous m'avez accueilli au sein de votre service pendant mes études et m'avez fait très tôt apprécier la Néphrologie. Le respect et la confiance que vous accordez à vos étudiants sont avec vos enseignements la meilleure école et pas seulement pour le « métier de médecin ».

C'est un grand honneur pour moi que vous ayez accepté de juger ce travail.

Aux membres du jury,

Professeur Maryvonne Hourmant,

Vous avez permis la réalisation de ce travail en m'autorisant à utiliser certains dossiers cliniques. J'ai pu apprécier à maintes reprises votre disponibilité et votre sympathie. Merci pour votre accompagnement ici et recevez toute ma reconnaissance. C'est un honneur pour moi que vous participiez à ce jury.

Professeur Edmond Chailleux,

Alors interne dans votre service, vous m'avez initié à la « diversité » de la Pneumologie et à l'interprétation de l'imagerie thoracique. Ce travail est né de votre enseignement. Je vous suis particulièrement reconnaissant de faire partie de mes juges.

Docteur Patrick Germaud,

Vous avez accepté de diriger ce travail, votre disponibilité, vos conseils et vos encouragements n'ont jamais manqué. Merci de m'avoir aidé et conseillé dans toutes les étapes de la réalisation de ce travail. C'est un immense plaisir pour moi que vous participiez à ce jury.

Docteur Mohamed Hamidou,

Votre compétence et votre expérience ont marqué toutes les étapes de ce travail. La valeur de vos conseils est très grande, soyez assuré de toute ma reconnaissance. Merci d'avoir accepté d'être un de mes juges.

Table des matières

Abréviations.....	9
--------------------------	----------

Introduction.....	10
--------------------------	-----------

1^{ère} partie – Revue de la littérature :

1)- Préambule	12
----------------------------	-----------

2)- Les microvascularites nécrosantes pauci-immunes à ANCA	15
---	-----------

2-1) Introduction	15
-------------------------	----

2-2) Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA).....	16
---	----

□ Découverte des ANCA	16
-----------------------------	----

□ Détection des ANCA	16
----------------------------	----

□ Intérêts cliniques des ANCA	18
-------------------------------------	----

□ Pathogénie des ANCA	22
-----------------------------	----

2-3) La polyangéite microscopique	25
---	----

□ Terminologie de l'affection	25
-------------------------------------	----

□ Définition – Frontière de la maladie	25
--	----

□ Etiologies – Contexte de survenue	26
---	----

□ Clinique	26
------------------	----

□ Examens nécessaires et inutiles.....	27
--	----

□ Critères de diagnostic pratique.....	28
--	----

□ Evolution et complications.....	28
-----------------------------------	----

2-4) La granulomatose de Wegener	29
--	----

□ Historique – Epidémiologie.....	29
-----------------------------------	----

□ Anatomopathologie	29
---------------------------	----

□ Etiologie – Pathogénie	29
□ Clinique	30
□ Examens nécessaires et inutiles.....	32
□ Critères de diagnostic pratique.....	33
□ Evolution et complications.....	34
2-5) Le syndrome de Churg et Strauss.....	35
□ Définition – Classification	35
□ Epidémiologie	35
□ Clinique	35
□ Examens nécessaires et inutiles.....	37
□ Evolution – Pronostic	38
3)- Les microvascularites sans ANCA	39
3-1) Vascularite à anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG).....	39
□ Définition – Epidémiologie – Pathogénie	39
□ Clinique	40
□ Examens nécessaires et inutiles.....	41
□ Evolution – Pronostic	42
3-2) Vascularites à complexes immuns	43
□ Purpura rhumatoïde de Henoch-Schöenlein	43
□ Vascularite cryoglobulinémique	44
4)- Sarcoïdose.....	46
5)- Sclérodermie systémique.....	48
6)- Lupus systémique.....	51
7)- Polychondrite atrophiante.....	55

2^{ème} partie – Cas cliniques :

1)- Observation n° 1	59
2)- Observation n° 2	61
3)- Observation n° 3	63
4)- Observation n° 4	65
5)- Observation n° 5	67
6)- Observation n° 6	69

3^{ème} partie – Discussion :

1)- Discussion des cas cliniques.....	72
2)- Discussion des éléments diagnostiques.....	78
3)- Proposition d'un algorithme décisionnel.....	88
4)- Actualités thérapeutiques.....	92

Conclusions	96
--------------------------	-----------

Annexes	97
----------------------	-----------

Références bibliographiques	98
--	-----------

Abréviations :

AAN	Ac antinucléaire
Ac	Anticorps
ANCA	Ac anti-cytoplasme des PNN
Anti-MBG	Ac anti-membrane basale glomérulaire
ASLO	Ac anti-streptolysine O
AVC	Accident vasculaire cérébral
α1-AT	Alpha-1 anti-trypsine
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPK	Créatinine phosphokinase
CRP	Protéine-C réactive
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EFR	Exploration fonctionnelle respiratoire
FGF	Fibroblast growth factor
FR	Facteur rhumatoïde
GW	Granulomatose de Wegener
HLA	Human leucocyte antigen
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
IDR	Intra-dermo réaction
IFI	Immunofluorescence indirecte
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
INFγ	Interféron γ
LBA	Liquide de lavage bronchoalvéolaire
LEAD	Lupus érythémateux aigu disséminé
LPS	Lipopolysaccharide
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
MPO	Myéloperoxydase
NFS	Numération formule sanguine
PAM	Polyangéite microscopique
PAN	Périartérite noueuse
PBR	Ponction biopsie rénale
PCA	Polychondrite atrophiante
PDGF	Platelet derived growth factor
PNN	Polynucléaire neutrophile
PR3	Protéinase 3
RNB	Ribonucléoprotéine
RT	Radiographie thoracique
TDM	Tomodensitométrie
TNFα	Tumor necrosis factor α
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
VS	Vitesse de sédimentation

Introduction :

Le syndrome pneumo-rénal est défini par l'association d'une atteinte alvéolaire type « alvéolite pulmonaire » et d'une glomérulonéphrite rapidement progressive.

Un grand nombre de vascularites primitives ou secondaires peuvent être discutées chez les patients se présentant avec un syndrome pneumo-rénal aigu. Il s'agit de situations compromettant le pronostic vital à court terme, motifs fréquents d'admission en Unités de Soins Intensifs (USI) [14], et nécessitant donc une investigation urgente. Le traitement approprié dépend d'un diagnostic précis.

L'objectif essentiel est non seulement de confirmer la présence de la vascularite mais aussi et surtout de choisir les examens qui permettent de différencier les différents types de syndrome de vascularite pneumo-rénale.

Le syndrome de Goodpasture et les microvascularites nécrosantes sont les étiologies les plus fréquentes. Des marqueurs sérologiques sont couramment utilisés (Ac. anti-MBG et ANCA), permettant aux cliniciens d'identifier et de distinguer ces deux entités, voire d'hâter l'initiation de thérapeutiques actuellement mieux standardisées, lesquelles améliorent le pronostic des patients. Cependant ces marqueurs sérologiques ont leurs limites de telle manière que la clinique et la ponction-biopsie rénale restent essentielles dans le diagnostic d'un syndrome pneumo-rénal.

Objectif de ce travail :

Après avoir présenté une revue de la littérature sur les principales étiologies et la physiopathologie du syndrome pneumo-rénal, nous proposerons un arbre de décision diagnostique à propos de six observations d'un tel syndrome.

**- Première partie -
Revue de la littérature :**

1)-Préambule :

Le syndrome pneumo-rénal n'est pas une entité unique et peut être causé par une variété de conditions :

Tableau 1 – Diagnostic étiologique des syndromes pneumo-rénaux [1] :

- ☐ Syndrome de Goodpasture
- ☐ Nombreuses formes de vascularites systémiques associées à une séropositivité pour les ANCA
- ☐ Cryoglobulinémie
- ☐ Lupus érythémateux aigu disséminé
- ☐ Formes systémiques de la sclérodermie
- ☐ Syndrome des anticorps anti-phospholipides
- ☐ Sarcoïdose
- ☐ Infectieux : endocardites et pneumopathies bactériennes compliquées d'une glomérulonéphrite, légionellose
- ☐ Thromboembolique : embolie pulmonaire accompagnant une thrombose d'une veine rénale
- ☐ Hémodynamique : œdème aigu pulmonaire au décours d'un syndrome néphrotique ou d'une insuffisance rénale aiguë sévère
- ☐ Médicaments : D-pénicillamine (DP), propyl-thiouracile (PTU)
- ☐ Facteurs environnementaux

L'approche diagnostique d'un patient présentant *un syndrome pneumo-rénal* requiert une bonne connaissance de l'ensemble de ces étiologies afin en effet de :

- 1- reconnaître les situations cliniques dans lesquelles une vascularite doit être suspectée,
- 2- déterminer si la vascularite est primitive ou secondaire,
- 3- estimer les risques immédiats du patient et de l'urgence des procédures diagnostiques et thérapeutiques,
- 4- exclure les maladies ayant une présentation similaire et un traitement différent (en particulier les infections),
- 5- sélectionner les examens ayant la meilleure sensibilité-spécificité pour confirmer le diagnostic et les moins invasifs.

Les syndromes pneumo-rénaux sont pour la plupart associés aux **ANCA** [2,3,4,5]. Les cibles antigéniques des vascularites systémiques sont principalement représentées par la **protéinase-3 (PR3)**, et la **myéloperoxydase (MPO)** [6,7,8,19]. La rapidité d'utilisation des tests sérologiques appropriés au contexte clinique améliore les délais diagnostiques. Par ailleurs ces différentes vascularites systémiques ont un mode d'expression histologique commun rendant leur différenciation difficile, et peuvent représenter un spectre de maladie qui souvent défit toute classification précise [9].

L'artériographie et les biopsies cutanées, musculaires et nerveuses sont généralement inappropriées dans ce contexte. Ces examens peuvent confirmer la présence d'une vascularite mais habituellement ne sont pas assez spécifiques pour différencier ces affections. **Une biopsie rénale ou pulmonaire doit être la principale approche diagnostique** [13]. La biopsie pulmonaire a la morbidité potentielle la plus importante, si bien que la biopsie rénale est souvent la meilleure option. Une glomérulonéphrite nécrosante focale et segmentaire avec ou sans vascularite représente l'expression histologique commune aux micro-vascularites à ANCA (granulomatose de Wegener, polyangéite microscopique, syndrome de Churg et Strauss), aux vascularites des petits vaisseaux non-associées aux ANCA, ainsi qu'un certain nombre d'autres maladies.

Tableau 2 : Diagnostic étiologique des glomérulonéphrites nécrosantes focales et segmentaires [17] :

- ☐ Granulomatose de Wegener
- ☐ Polyangéite microscopique
- ☐ Angéite de Churg et Strauss
- ☐ Artérite giganto-cellulaire
- ☐ Purpura rhumatoïde
- ☐ Maladie de Behçet
- ☐ Lupus érythémateux systémique
- ☐ Cryoglobulinémie mixte essentielle
- ☐ Vascularite de l'arthrite rhumatoïde
- ☐ Polychondrite atrophiante
- ☐ Endocardite subaiguë bactérienne
- ☐ Maladie à anticorps anti-membrane basale glomérulaire

L'examen en immunofluorescence ainsi que les sérologies permettent généralement de distinguer ces différentes maladies.

La biopsie pulmonaire peut présenter une bonne spécificité lorsqu'elle est dirigée pour inclure des lésions cavitaires ou nodulaires et comporter une étude en immunofluorescence. Elle a par contre peu d'intérêt, par rapport au LBA, dans les lésions d'hémorragies alvéolaires.

Les vascularites systémiques des petits vaisseaux ou micro-vascularites et le syndrome de Goodpasture sont les deux diagnostics essentiels [11] à évoquer devant un syndrome associant hémorragie pulmonaire et glomérulonéphrite. Cliniquement ces patients se présentent avec un sédiment urinaire actif, une insuffisance rénale de sévérité variable et des infiltrats alvéolaires diffus. Une hémoptysie et une anémie sévère peuvent être présentes. L'asthme, l'éosinophilie, l'atteinte de l'appareil respiratoire haut et les nodules pulmonaires plus ou moins excavés sont souvent absents. La présence d'un purpura infiltré est plus en faveur d'une vascularite non liée à un syndrome de Goodpasture. La biopsie pulmonaire retrouve des hémorragies alvéolaires et/ou une capillarite. L'examen en immunofluorescence du poumon ou du rein confirme le syndrome de Goodpasture lorsqu'il montre des dépôts linéaires d'IgG le long des membranes basales.

La biopsie rénale percutanée a l'avantage de distinguer les autres étiologies qui peuvent ressembler à ces deux atteintes (**néphrite lupique, purpura rhumatoïde, connectivite mixte, cryoglobulinémie**) [12].

Cependant, **la biopsie rénale percutanée** ne permet que très rarement de désigner le type de microvascularites à ANCA, notamment si les granulomes sont absents, ce qui est une situation fréquente. Le syndrome de Churg et Strauss peut pratiquement toujours être identifié sur des bases cliniques. La granulomatose de Wegener peut parfois comporter une hémorragie pulmonaire et développer dans un deuxième temps les lésions typiques sinusiennes et pulmonaires. Les arguments diagnostiques lors de ces présentations atypiques comportent notamment les ANCA positifs, une mauvaise réponse aux corticoïdes, et le développement secondaire de lésions des voies respiratoires supérieures, de nodules voire de lésions excavées pulmonaires.

2)-Les microvascularites nécrosantes pauci-immunes à ANCA :

2-1) Introduction :

Les microvascularites à ANCA constituent la cause la plus fréquente de vascularites primitives des petits vaisseaux chez l'adulte et comportent **trois sous-groupes** en fonction de la présence ou non de lésions granulomateuses et des organes préférentiellement atteints :

1. la granulomatose de Wegener,
2. la micropolyangéite (ou polyangéite microscopique),
3. et le syndrome de Churg et Strauss.

Ces microvascularites sont histologiquement identiques touchant les artérioles, les capillaires, et les veinules mais pouvant également atteindre les artères et les veines. La granulomatose de Wegener est différenciée des deux autres par la présence d'une inflammation granulomateuse nécrosante et l'absence d'asthme, le syndrome de Churg et Strauss est différencié par la présence d'asthme, d'hyperéosinophilie et d'une inflammation granulomateuse nécrosante, et enfin la micropolyangéite est différenciée par l'absence d'inflammation granulomateuse et d'asthme. Un diagnostic rapide des microvascularites à ANCA est indispensable en raison du pronostic vital immédiat de ces atteintes et de leur amélioration par le traitement immuno-suppresseur. Des délais dans le diagnostic sont malheureusement fréquents et entraînent une morbidité grave. Lorsque l'atteinte rénale et/ou pulmonaire se manifeste, l'évolution est habituellement rapidement progressive.

Les microvascularites à ANCA peuvent survenir à tout âge mais sont plus fréquentes chez l'adulte âgé de 50 à 60 ans sans prédominance sexuelle. L'incidence annuelle est d'environ 1 à 2 pour 100 000. Les signes précoces sont peu spécifiques : fièvre, asthénie, arthralgies, myalgies, amaigrissement, élévation de la CRP et du fibrinogène dont la persistance doivent faire rechercher la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et une atteinte pulmonaire et/ou rénale. Bien que ces microvascularites soient caractérisées par leur association avec des ANCA, il est important de noter qu'environ 5

à 10 % de ces patients ne présentent pas d'ANCA détectables malgré des caractéristiques cliniques et histologiques identiques.

2-2) Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) :

Les ACPN ou ANCA (« *antineutrophil cytoplasmic antibodies* ») constituent une nouvelle famille d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (PNN) et des monocytes, ouvrant la voie des marqueurs de certaines vascularites [20], notamment la granulomatose de Wegener et la polyangéite microscopique. Ils sont présents dans des maladies où existe une altération des polynucléaires, avec libération du contenu de leurs granules.

□ Découverte des ANCA :

Les ANCA ont été décrits pour la première fois en 1982 par Davies et coll. [15] chez huit patients présentant une glomérulonéphrite extracapillaire nécrosante sans dépôts d'immunoglobulines et des signes cliniques de vascularite systémique. En 1985, Van der Woud et coll. [16] soulignait la forte sensibilité diagnostique des ANCA et leur valeur en tant que marqueurs de l'activité de la granulomatose de Wegener. Ultérieurement, les ANCA ont été décrits dans la périartérite noueuse [18], la micropolyangéite [16], le syndrome de Churg et Strauss [18], le purpura rhumatoïde [16] et les glomérulonéphrites rapidement progressives [19] avec nécrose focale des floculus sans dépôts d'immunoglobulines dites « pauci-immunes ». Bien que des ANCA aient été décrits au cours d'autres affections (rectocolite ulcéro-hémorragique, maladie de Crohn, cholangite sclérosante primitive, cirrhose biliaire primitive [49,50,51,52,53,54]), la spécificité des ANCA pour le groupe des vascularites nécrosantes systémiques et/ou des glomérulonéphrites rapidement progressives « pauci-immunes » est très élevée de l'ordre de 94 à 99 %.

□ Détection des ANCA :

La méthode de référence pour la détection des ANCA est un test d'immunofluorescence indirecte (IFI) [15,22] sur frottis de polynucléaires humains fixés par de l'éthanol. La positivité des ANCA en IFI est déterminée avec une dilution de départ au 1/16^{ème} et le titre des ANCA est obtenu par dilutions successives du sérum testé.

On peut observer **deux types d'immunofluorescence** [16] :

- **une première « cytoplasmique »** diffuse, fine, granuleuse des PNN et des monocytes définissant les **c-ANCA**,
- **une seconde à renforcement « périnucléaire »** des PNN, appelée **p-ANCA**, due à une redistribution artéfactuelle par l'éthanol autour des noyaux de certains antigènes cationiques solubles du cytoplasme comme *la myéloperoxydase* ou encore *la lactoferrine, l'élastase, la cathepsine G*...Après fixation des PNN dans le formol-acétone qui provoque des liaisons intermoléculaires covalentes, l'aspect périnucléaire disparaît pour laisser place à un seul type de fluorescence cytoplasmique, de type granulaire diffus, permettant la distinction parfois difficile entre anticorps anti-noyaux et p-ANCA.
- quand l'aspect en immunofluorescence ne correspond ni à celui des c-ANCA, ni à celui des p-ANCA, il est par convention dit « **atypique** » (**x-ANCA**).

Les ANCA ne donnent pas de fluorescence sur les macrophages matures, les lymphocytes, les polynucléaires éosinophiles. La distinction entre les p-ANCA et les anticorps anti-nucléaires peut également se faire sur des frottis sanguins totaux.

Parallèlement à l'identification des antigènes cibles des ANCA, des tests en phase solide : « **Enzyme-linked immunosorbent assay** » (**ELISA**) ont été développés. Une standardisation de ces tests est indispensable [33,42,43,44], les résultats pouvant varier en fonction des réactifs utilisés et des différents laboratoires pour un même réactif. Le test ELISA, utilisant des antigènes purifiés, permet de préciser la cible antigénique des ANCA du malade.

La protéinase 3 ou PR3 [23] est une enzyme protéolytique à sérine de 29 kD qui clive l'hémoglobine, l'élastine, la fibronectine et d'autres protéines de la membrane basale comme le collagène de type IV et la lamina. Deux autres protéases en sont proches : l'azurophile granule protéine 7 et la myéloblastine. Les anticorps anti-PR3 (ou anti-myéloblastine) donnent la fluorescence de type c-ANCA dans 95% des cas.

La myéloperoxydase ou MPO [23] est une enzyme à activité oxydante puissante bactériolytique (146 kD) située dans les granules alpha des PNN : les anticorps anti-MPO sont responsables de 80 à 90 % des cas de fluorescence périnucléaire de type p-ANCA. L'élastase, la cathepsine G des granules primaires, la lactoferrine des granules secondaires rendent compte d'autres cas.

Le plus souvent les ANCA sont des anticorps de classe IgG (IgG1 et 4) [21], mais tous les isotypes sont possibles : des IgM ANCA ont

été décrits et seraient associés avec une fréquence élevée à des hémorragies alvéolaires sévères [24].

Habituellement les patients ont soit des c-ANCA, soit des p-ANCA, l'association étant possible mais exceptionnelle [24], un même malade gardant le plus souvent le même type d'ANCA.

□ Intérêts cliniques des ANCA [18,21,22,48] :

Dans la maladie de Wegener, la mise en évidence des c-ANCA, plus précisément des anti-PR3 est d'un grand intérêt diagnostique, en particulier dans les formes limitées : vascularite rétinienne, sténose sous-glottique, polyarthrite ne faisant pas sa preuve...

La micropolyangéite s'accompagne volontiers d'ANCA et plus souvent de p-ANCA, dirigés contre la myéloperoxydase, alors que **la périartérite noueuse** est plus rarement associée à ces anticorps. Un certain nombre d'études ont démontré que le titre d'ANCA était corrélé à l'activité clinique de la maladie et qu'une ascension des taux d'anticorps précédait la rechute clinique [25]. Le parallélisme entre l'activité de la granulomatose de Wegener et le titre d'ANCA n'est cependant pas total. D'authentiques Wegener disséminés ne s'accompagnent pas d'ANCA et jusqu'à 43 % des patients en rémission de leur maladie conservent des taux élevés d'ANCA sans qu'une rechute soit observée. Des études récentes ont confirmé que les ANCA ont une bonne spécificité pour le diagnostic de vascularite [18], mais le titre d'ANCA déterminé par ELISA n'était pas corrélé à la sévérité de la maladie. En revanche, la disparition des ANCA était constamment associée à une rémission de la vascularite. Pour Bajema et coll. [28], une ascension du titre des ANCA ne précède la rechute clinique de la GW que chez 24 % des patients. Des constatations analogues ont été faites au cours de périartérites noueuses avec l'absence de rechute après 10 à 63 mois de suivi malgré la persistance d'ANCA [26] ou au cours d'autres vascularites, notamment s'il s'agit de vascularites associées à des p-ANCA.

D'autres affections peuvent s'accompagner de la présence d'ANCA : syndrome de Churg-Strauss (anti-myéloperoxydase), syndrome de Kawasaki, polychondrite atrophiante, syndrome de Sweet, myxome de l'oreillette, quelques silicoses avec une hyalinose glomérulaire segmentaire et focale et des p-ANCA, glomérulopathies extracapillaires à faible composante immunitaire (p-ANCA), autres maladies rénales...

En revanche, il n'y a pas d'ANCA au cours de la vascularite rhumatoïde, de la sclérodermie. Dans le LEAD, il est parfois difficile de trancher entre ANCA et anticorps antinucléaires spécifiques des PNN [55,58], mais un certain nombre de glomérulonéphrites lupiques paraissent s'accompagner de p-ANCA. Certaines infections pourraient provoquer l'apparition d'ANCA. Enfin une réaugmentation franche de la CRP sans réélévation des

ANCA au cours d'une vascularite systémique fait craindre une complication infectieuse.

Dans la granulomatose active de Wegener, de nombreuses séries rapportent plus de 88 % de séropositivité aux ANCA [27,28,29]. Les résultats dans la polyangéite microscopique varient d'environ 75 à 90 % [29,30,31]. L'étude réalisée par Westman et coll. [32], incorporant la technique de capture par ELISA rapporte 97 % de positivité pour des primo-diagnostic de Wegener et de la micropolyangéite. Plus encore, la combinaison de l'immuno-fluorescence indirecte et des tests ELISA PR3/MPO aboutit à une très grande spécificité (99 %) [33]. De nombreux patients deviennent ANCA-négatifs dès lors qu'ils sont en rémission, et la positivité persistante ou intermittente aux ANCA est rapportée comme un facteur de risque de rechute ; une proportion significative de patients devenant séropositifs pour les ANCA autour de la période encadrant la rechute [34,35,36]. De même dans certaines séries, la montée du titre des ANCA précède la phase clinique de rechute [37,38]. La réponse favorable aux traitements immunosupresseurs (≥ 90 % des patients sont en rémission) suggère aussi une étiologie auto-immune pour les vascularites systémiques associées aux ANCA. Enfin, les ANCA sont détectés dans le sérum d'environ 20 à 40 % des patients ayant des anticorps anti-MBG, et semblent moduler ses traits cliniques en augmentant la fréquence de systématisation et de rechute [39].

Tableau 3 : Indications cliniques pour la détection des ANCA [40-41] :

- ☐ Glomérulonéphrites (rapidement progressives)
- ☐ Hémorragie pulmonaire (tout spécialement le syndrome pneumo-rénal)
- ☐ Vascularites systémiques
- ☐ Nodules pulmonaires multiples
- ☐ Maladie destructive chronique des voies respiratoires supérieures
- ☐ Sinusites ou otites chroniques, réfractaires aux traitements
- ☐ Sténose trachéale sous-glottique
- ☐ Mononévrite multiple ou neuropathie périphérique
- ☐ Tumeur rétro-orbitaire

Tableau 4 : Signification clinique des ANCA [20,23] :

Sensibilité des ANCA	ANCA positifs		ANCA négatifs
	c-ANCA (ou PR3-ANCA)	p-ANCA (ou MPO-ANCA)	
Granulomatose de Wegener	85%	10%	5%
Polyangéite microscopique	20%	75%	5%
Syndrome de Churg et Strauss	10%	60%	30%
Glomérulonéphrite nécrosante focale	25%	65%	10%
Périartérite noueuse	<10%	<15%	75%

c-ANCA : ANCA cytoplasmique à spécificité anti-protéinase 3 (anti-PR3)

p-ANCA : ANCA périmucléaire à spécificité anti-myéloperoxydase (anti-MPO)

Tableau 5 : Sensibilité des p-ANCA hors vascularites primitives (pathologies principales) [23] :

Maladies	Prévalence	Cible antigénique
- Lupus systémique	20-30%	LF, EL, LZ
- Syndrome de Gougerot-Sjögren	20-30%	LF, EL, CG, LZ
- Polymyosite	< 10%	LF, EL, CG, LZ
- Rectocolite hémorragique	60-75%	LF, EF, LZ, BPI
- Maladie de Crohn	10-20%	LF, EF, LZ, BPI
- Cholangite sclérosante primitive	60-85%	LF, EF, LZ, BPI
- Polyarthrite rhumatoïde	20-40%	LF, EF, CG, LZ
- Polyarthrite rhumatoïde et Felty	90-100%	LF, EF, CG, LZ
- Polyarthrite rhumatoïde et vascularite	50-75%	LF, EF, CG, LZ

NB : Les **p-ANCA** sont moins spécifiques que les **c-ANCA** et peuvent s'observer dans certaines vascularites systémiques, comme le syndrome de Churg et Strauss, dans les glomérulonéphrites à « croissants », la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, la polychondrite atrophique ou les colites inflammatoires, voire chez le sujet sain (**LF** : Lactoferrine, **EL** : Elastase, **CG** : Cathepsine G, **LZ** : Lysozyme, **BPI** : Bactericidal permeability increasing protein).

Tableau 6 : Caractéristiques de la protéinase 3 (PR3), auto-antigène de la granulomatose de Wegener [23] :

Structure	Fonction
-Sérine protéase cationique de la famille des Trypsines -Glycoprotéine de 229 acides aminés -Poids moléculaire de 29 kD -Homologie de séquence : 54% avec l'élastase -Point isoélectrique = 9,5	-Protéolyse: élastine, fibronectine, laminine, hémoglobine, collagène de type IV -Antibiotique: <i>E. coli</i> , <i>C. albicans</i> -Régulation de la différenciation myéloïde (PR3 = myéloblastine) -Apoptose des cellules endothéliales, activateur plaquettaire -Augmentation de la synthèse de l'interleukine 8 (IL-8) -Inhibée par l' α 1-antitrypsine, l' α 2-macroglobuline, les antisérines protéases et le phénylméthylsulfonylfluoride

Tableau 7 : Principales caractéristiques des ANCA [20,23,45,46,47] :		
Aspect en IFI :	Antigènes cibles :	Maladies associées :
c-ANCA -immunofluorescence de type cytoplasmique, fine, granuleuse, diffuse avec des accentuations centrales et interlobulaires	Protéinase 3 (PR3) : -présente dans les granules azurophiles des PNN, et des monocytes, -activité protéolytique, -régulation de la différenciation myéloïde, -propriétés anti-microbiennes.	Granulomatose de Wegener (80-90%) Polyangéite microscopique (20-40%) Syndrome de Churg et Strauss (10-35%) Glomérulonéphrites rapidement progressives pauci-immunes (20-40%)
p-ANCA -immunofluorescence de type périnucléaire, avec de fines extensions nucléaires, causée par la redistribution artéfactuelle de l'antigène MPO autour du noyau -sans extensions nucléaires	Myéloperoxydase (MPO) seule : -présente dans les granules alpha des PNN et azurophiles des cellules de la lignée myéloïde comme les promyélocytes, -activité oxydante (radicaux oxygénés comme l'HclO), -propriétés microbicides Autres spécificités reconnues : - Catalase - Enolase - Actine - Lactoferrine - Lysozyme - Elastase - Cathepsine G - BPI(****) etc...	GW (10%) PAM (75%) Syndrome de Churg et Strauss (60%) Glomérulonéphrites rapidement progressives pauci-immunes (50-65%) PAN (*) LEAD (**) Syndrome de Gougerot-Sjögren Syndrome de Felty Rectocolite inflammatoire Maladie de Crohn Polyarthrite rhumatoïde(***) LEAD Cholangite sclérosante primitive Hépatites auto-immunes Vascularites médicamenteuses Certaines infestations parasitaires (amibiase...)
ANCA atypiques (x-ANCA) -immunofluorescence mixte, amas neigeux	Multiples et non spécifiques : - lactoferrine - Lysozyme - Beta-glucuronidase - Cathepsine G - BPI(****) etc...	Polyarthrite rhumatoïde Colites inflammatoires Hépatites auto-immunes Vascularites médicamenteuses

(*) PAN : périartérite noueuse

(**) LEAD : Lupus érythémateux aigu disséminé

(***) Environ 50 % des p-ANCA dans la polyarthrite rhumatoïde reconnaissent la lactoferrine

(****) BPI : Bactericidal permeability increasing protein

□ Pathogénie des ANCA :

Certaines propriétés des ANCA démontrées in vitro sont en faveur de leur rôle pathogène (au cours des microvascularites et des glomérulonéphrites rapidement progressives) mais ces arguments restent indirects en l'absence d'étude concluante de transfert d'ANCA chez l'animal ou de transmission maternofoetale démontrée [60]. Un rash vasculaire transitoire chez un nouveau-né d'une mère souffrant de la rechute d'une micropolyangéite séronégative aux ANCA, a été décrit immédiatement après la naissance [61], pouvant suggérer l'acquisition d'un facteur pathogénique, possiblement une IgG, provenant de la circulation maternelle. A noter enfin chez certains patients traités par un antithyroïdien de synthèse, le *propyl-thiouracile*, le développement de microvascularites à ANCA (MPO-ANCA) [62].

Actions des ANCA sur les polynucléaires neutrophiles [63,64,65,66] :

Quand se produit un phénomène inflammatoire comme l'association à une infection, les PNN stimulés par les lymphokines des macrophages (*IL1, IL6, IL8, TNF α*) ou des extraits bactériens (*lipopolysaccharides = LPS*) se transforment en PNN activés. Le résultat de cette activation conduit à la libération extracellulaire d'enzymes lysosomiales (entre autres la PR3 et la MPO). Ces enzymes avant d'être libérées subissent une translocation depuis les granules lysosomiaux jusqu'à la membrane cellulaire. En présence d'ANCA, se produit un processus d'amplification de l'activation leucocytaire qui s'initie par la reconnaissance des cibles antigéniques (PR3 ou MPO) à partir des fragments Fab des ANCA, et par la fixation du fragment Fc aux récepteurs Fc γ RIIa et RIIBb. Le complexe antigène-anticorps est donc responsable, par l'intermédiaire du fragment Fc des ANCA, de la transduction d'un message d'activation intracellulaire. Le Fc γ R représente ainsi la voie d'activation médiée par les ANCA.

Action des ANCA sur l'endothélium vasculaire [67,68,69,70,71] :

La cellule endothéliale n'est pas un élément passif mais semble très impliquée dans le processus inflammatoire des vascularites à ANCA. Cette activité est régie par la libération de cytokines des autres cellules impliquées dans la réaction inflammatoire comme les macrophages (*via MCP-1*) ou les PNN (*via IL8*). L'endothélium répond à la présence de ces cytokines sériques par l'expression de molécules d'adhésion (*E-selectine, ICAM-1, VCAM-1*) sur sa surface cellulaire, favorisant l'infiltration leucocytaire. La cellule endothéliale semble donc s'activer en réponse à l'action des ANCA. La présence de taux sérique élevé de PR3 favorise l'adhésion passive de l'antigène circulant sur l'endothélium.

En définitif, l'implication de l'endothélium dans la pathogénie des vascularites à ANCA est liée à l'expression :

- 1) de cytokines proinflammatoires et chimioattractantes,
- 2) en surface de molécules d'adhésion en réponse à la présence sérique de ces cytokines,
- 3) en surface de molécules d'adhésion à l'union des ANCA.

La plupart des propriétés des ANCA sont largement amplifiées si les PNN et les cellules endothéliales ont été mis en présence de **TNF α** . La présence de TNF α paraît indispensable pour que se produise l'activation intravasculaire des PNN, élément clef du développement d'une vascularite nécrosante. En effet, le TNF α facilite et amplifie l'activation des PNN par les ANCA en induisant l'expression des antigènes cibles à la surface cellulaire, et amplifie les interactions entre les PNN et les cellules endothéliales (adhésion des PNN, lyse des cellules endothéliales [72,73]).

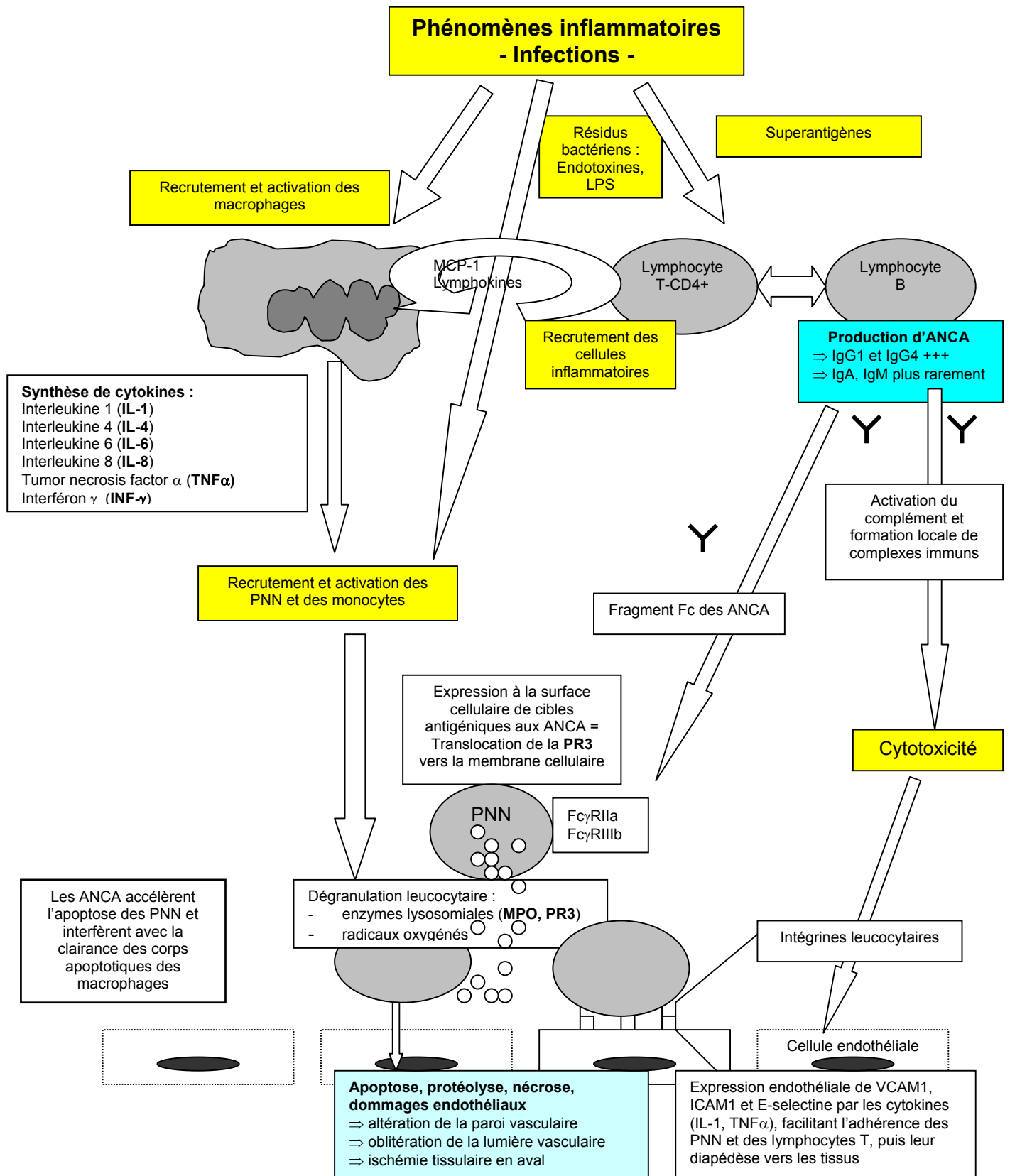
Les ANCA anti-PR3 diminuent l'activité des inhibiteurs naturels des antiprotéases telles l' α 2-macroglobuline, l' α 1-antitrypsine. Cet effet pourrait jouer un rôle dans l'intense nécrose tissulaire observée dans les lésions de la granulomatose de Wegener [74,75]. L'action des ANCA anti-PR3 sur les monocytes immatures faciliterait le développement de maladies granulomateuses.

Dans l'état actuel des données de la littérature, la seule présence des ANCA ne semble pas suffisante pour entraîner une activation des PNN capable de générer des lésions de vascularite [36,38,41,56,57]. Le deuxième élément serait l'élévation locale du taux de certaines cytokines et plus particulièrement le TNF α et l'IL1 β . L'événement à l'origine de cette élévation des cytokines est encore peu expliqué.

La plupart de ces résultats sont issus d'études majoritairement sur des séries de patients avec GW et ANCA reconnaissant la PR3. On ne sait pas actuellement si les ANCA anti-MPO ou spécifiques d'autres antigènes des granules azurophiles des PNN peuvent reconnaître les antigènes à la surface de l'endothélium.

Si l'on reconnaît les ANCA comme des facteurs pathogéniques cela doit conduire à une meilleure connaissance des interactions **«ANCA-endothélium »** en vue de nouvelles pistes thérapeutiques, de même que la soustraction des ANCA sériques par la plasmaphérèse ou l'immunoabsorption.

Tableau 8 : Pathogénie des ANCA : d'après Speck [21], « modifié »



2-3) La polyangéite microscopique :

□ Terminologie de l'affection :

Le nom de polyangéite microscopique (PAM) correspond mieux à l'atteinte des petits vaisseaux (artérioles, veinules, capillaires) qui caractérise cette maladie que le terme de polyartérite microscopique ou de polyartérite noueuse microscopique qui ont été également utilisés.

□ Définition – Frontière de la maladie :

La PAM est une vascularite nécrosante primitive sans dépôts immuns des petits vaisseaux qui se manifeste par un syndrome pneumo-rénal : hémorragie alvéolaire diffuse, glomérulonéphrite nécrosante segmentaire, parfois associées à une vascularite cutanée, articulaire, neurologique ou digestive. Cette définition exclut les vascularites secondaires à des cancers, lymphomes, infections ou connectivites.

La nomenclature des vascularites systémiques récemment revue tente de séparer la PAM des autres vascularites systémiques responsables de syndrome pneumo-rénal [74].

Tableau 8 : Syndromes pneumo-rénaux dus à des vascularites [74] :

Les différents types de vascularites pouvant se manifester par une vascularite pulmonaire et une glomérulonéphrite sont classés en fonction des lésions immunopathologiques. Ces vascularites peuvent également ne se manifester qu'au niveau pulmonaire.

1- Peu ou pas de dépôts immuns : (présence fréquente d'ANCA)

- granulomatose de Wegener
- polyangéite microscopique
- syndrome de Churg et Strauss

2- Dépôts de complexes immuns :

- cryoglobulinémie
- purpura rhumatoïde
- autres vascularites des petits vaisseaux avec complexes immuns (lupus, maladie sérique...)

3- Dépôts d'anticorps anti-membrane basale :

- syndrome de Goodpasture

Le terme de granulomatose de Wegener (GW) ne sera utilisé que chez les malades présentant une inflammation nécrosante granulomateuse, que celle-ci soit prouvée histologiquement ou déduite d'investigations non traumatiques (par exemple : opacité

pulmonaire excavée ou ulcération ORL chronique). Cette définition de la GW permet d'en exclure les malades présentant une capillarite pulmonaire hémorragique sans signes ORL chroniques ni preuves histologiques de granulomatose.

PAM et GW sont cependant très proches puisqu'une GW peut apparaître plusieurs années après un tableau initial de PAM.

La polyartérite noueuse macroscopique (PAN classique) se distingue de la PAM par l'atteinte des vaisseaux de moyen calibre (visualisée sur les angiographies). Elle est souvent due au virus de l'hépatite B. Les anticorps anti-cytoplasme des PNN (ANCA) sont rares [75].

Dans la PAM, les lésions histopathologiques ne contiennent pas ou peu de dépôts d'immunoglobulines, ce qui la différencie du **syndrome de Goodpasture** caractérisé par des dépôts linéaires d'anticorps anti-membrane basale, et des autres vascularites associées à des dépôts granuleux d'immuns complexes, telles que le **purpura rhumatoïde, les cryoglobulines, le lupus**.

□ Etiologies – Contexte de survenue :

L'étiologie de la PAM est inconnue. Le rôle d'un arbovirus avait été évoqué [15], des cas induits par la **D-pénicillamine** [76] et le **propyl-thiouracile** [77] ont été rapportés.

La PAM concerne les adultes avec une fréquence plus grande autour de 60 ans, et des extrêmes allant de 14 à 85 ans [78,79,80]. Les hommes semblent plus souvent atteints. Le début progressif des signes remonte à quelques semaines ou mois avant le diagnostic. Des prodromes à type de syndrome pseudo-grippal sont fréquents.

□ Clinique :

Tableau 9 : Atteintes cliniques de la polyangéite microscopique :

1- Atteinte pulmonaire :

Elle consiste en une hémorragie alvéolaire secondaire à la capillarite pulmonaire, et concerne **1/3 à 2/3** des malades. L'atteinte respiratoire se manifeste par des hémoptysies, de la dyspnée, parfois des râles crépitants. L'imagerie montre des opacités de type alvéolaire, plus ou moins denses (du verre dépoli au poumon blanc), prédominant aux bases, souvent bilatérales et diffuses, parfois asymétriques, sans nodules ni cavitation. Certains patients présentent des signes cliniques, radiologiques et fonctionnels évocateurs d'une pathologie interstitielle ressemblant à une fibrose pulmonaire [81]. La PAM peut exceptionnellement n'être limitée qu'au poumon.

2- Atteinte extra-pulmonaire :

L'atteinte rénale, **quasi-constante**, se traduit par une hématurie, parfois macroscopique, une protéinurie, une élévation de la créatinine sérique. La fonction rénale se détériore rapidement sans traitement. La polyangéite microscopique est la **cause la plus fréquente des syndromes pneumo-**

rénaux [2].

Le syndrome pneumo-rénal est souvent associé à d'autres signes cliniques témoignant du caractère systémique de l'affection. Les arthralgies et les myalgies se voient dans **50 à 70%** des cas, mais une polyarthrite ou une myosite est rare. Un purpura vasculaire, un érythème se rencontrent dans environ la moitié des observations. Une épisclérite, des signes neurologiques (céphalées, convulsions, neuropathie périphérique) sont moins fréquents. Des douleurs abdominales, une diarrhée, une hémorragie digestive sont possibles (1/3 des cas environ), mais la perforation est exceptionnelle. L'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle sévère sont rares. L'atteinte ORL est peu fréquente et modérée. A la phase d'état, l'état général est altéré, la fièvre est fréquente.

□ **Examens nécessaires et inutiles :**

Tableau 10 : Examens complémentaires dans la micropolyangéite (MPA) :

Examens nécessaires :
- Biologie standard : le syndrome inflammatoire et l'anémie (liée à l'hémorragie alvéolaire, l'inflammation et l'insuffisance rénale), sont constants. La créatinine est en règle supérieure à 120 $\mu\text{mol/l}$.
- Dosage des ANCA : présents dans 75 % des PAM, majoritairement de type périnucléaire (p-ANCA), les autres étant de type cytoplasmique (c-ANCA) [82].
- Fibroscopie bronchique : elle confirme l'hémorragie d'origine alvéolaire par l'aspect sanglant du liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) et par sa teneur élevée en sidérophages, quantifiée par le score de Golde [83], un score supérieur à 100 traduisant une hémorragie alvéolaire.
- Biopsies : la biopsie rénale est nécessaire car les lésions rénales sont le dénominateur commun de la PAM. La biopsie rénale est réalisée même si les anomalies du sédiment urinaire sont modérées et la fonction rénale normale. La nécrose glomérulaire, due à l'inflammation et à la thrombose des capillaires, est le plus souvent segmentaire, et focale [78,84]. Une prolifération extra-capillaire formant des croissants est souvent associée à la nécrose. Des lésions de vascularite sont parfois présentes : nécrose fibrinoïde de la paroi d'artérioles ou d'artères interlobulaires, et infiltrat inflammatoire périvasculaire. En immunofluorescence, les dépôts d'immunoglobulines sont rares ou absents. La confirmation histologique de la vascularite est parfois obtenue au niveau d'autres organes ou tissus que le rein, comme la peau ou le muscle [84].
Examens peu utiles :
- Mesure de transfert du CO (DLCO) : le facteur de transfert, augmenté en cas d'hémorragie alvéolaire récente en raison de la captation du CO par les érythrocytes intra-alvéolaires a été proposé pour le diagnostic des hémorragies alvéolaires [85], mais l'insuffisance respiratoire aiguë gêne sa réalisation.
- Biopsie pulmonaire : rarement indiquée car souvent risquée en raison de l'insuffisance respiratoire [86]. De plus l'alvéolite hémorragique, la capillarite faite de neutrophiles infiltrant les parois alvéolaires, et la nécrose fibrinoïde de ces parois alvéolaires sont peu spécifiques, rencontrées également après des traumatismes ou des infections virales. Les lésions de vascularites sont rares [87]. Ces lésions pulmonaires sont pauci-immunes comme au niveau rénal.

□ Critères de diagnostic pratique :

Tableau 11 : <u>La PAM est à évoquer devant tout syndrome pneumo-rénal.</u> <i>Trois critères doivent être recherchés [31] :</i>	
1	- Présence d'une hémorragie intra-alvéolaire, confirmée par le LBA, en excluant une infection pulmonaire sur les données cliniques et les résultats microbiologiques,
2	- Glomérulonéphrite nécrosante segmentaire pauci-immune à la biopsie rénale ou lésions d'angéite pauci-immune de petits vaisseaux sur la biopsie rénale ou d'autres tissus (peau par exemple).
3	- ANCA circulants de type cytoplasmique diffus (c-ANCA) ou périnucléaire (p-ANCA) à un taux significatif en immunofluorescence ou en ELISA. Ces ANCA, aide précieuse pour le diagnostic, peuvent être négatifs et ne sont pas totalement spécifiques. Affirmer la présence d'une vascularite sur la seule positivité de ce test exposerait à des erreurs de diagnostic et de traitement.

Les autres causes de syndrome pneumo-rénal doivent être exclues : l'absence ou la discrétion des dépôts immuns dans les glomérules ou dans les lésions de vascularite, permet d'écarter le syndrome de Goodpasture, le purpura rhumatoïde, le lupus, les cryoglobulinémies.

La GW est écartée en l'absence d'atteinte ORL prédominante, d'opacités pulmonaires localisées excavées, d'inflammation granulomateuse histologique. Toutefois, la distinction entre GW et PAM reste souvent difficile. La présence de p-ANCA (anti-myéloperoxydase) évoque plutôt une PAM qu'une GW, les c-ANCA présents dans les deux affections ne sont pas discriminants [74].

□ Evolution et complications :

La gravité de cette affection est attestée, chez les malades traités, par une **mortalité** de **18 à 37%** au cours des trois premiers mois suivant le diagnostic, certains malades s'aggravant malgré la mise en route du traitement, d'autres décédant de complications infectieuses favorisées par le traitement [78,80,84].

L'âge, le degré d'altération de la fonction rénale, l'existence d'une hémorragie pulmonaire importante sont des critères de mauvais pronostic. Le délai entre les premiers signes et le diagnostic n'est parfois que de quelques jours en raison de l'évolutivité très rapide de la vascularite.

La survie à un an varie entre **54 à 74%** ; à 5 ans, elle se situe entre **38 et 65%**.

Le **pronostic rénal** dépend du taux initial de créatinine et de l'étendue des lésions sclérotiques glomérulaires sur la biopsie rénale. Environ 1/3 des malades rechutent dans les deux ans qui suivent le diagnostic. **Les séquelles respiratoires** après hémorragies alvéolaires dues à une PAM sont mal connues, mais un syndrome obstructif irréversible est possible [88].

2-4) La granulomatose de Wegener :

[21, 23, 78, 89, 90, 91, 92, 93, 94]

□ Historique – Epidémiologie :

Individualisé en 1937 par Wegener, la granulomatose de Wegener (GW) est une vascularite systémique dont les lésions siègent préférentiellement aux voies aériennes supérieures, aux poumons et aux reins.

Les données épidémiologiques permettent d'estimer la prévalence de la GW à partir de registres hospitaliers, de l'ordre de 3 pour 100 000 habitants.

□ Anatomopathologie :

La GW associe histologiquement trois lésions essentielles :

- ***granulome tuberculoïde, nécrose et vascularite.***

Cependant la triade « complète » n'est observée que dans 3 à 16% des biopsies en sphère ORL. La rentabilité diagnostique des biopsies dépend principalement de la taille des prélèvements. Pour le poumon, la biopsie chirurgicale est recommandée. D'ailleurs l'hétérogénéité dans la distribution des lésions, relevée au fil de coupes sériées au sein d'une même biopsie, paraît en soi un élément d'orientation diagnostique.

L'angéite nécrosante est aiguë, circonférencielle, concerne les artéioles et les veinules. Elle peut apparaître isolée, sans granulome ni nécrose tissulaire. Une capillarite est possible, essentiellement en cause dans la glomérulonéphrite nécrosante et les manifestations d'hémorragie intra-alvéolaire. La thrombose d'artères de gros calibre, responsable de nécrose ischémique, paraît sous-estimée alors qu'elle a une part non négligeable dans le cas de défaillance multiviscérale mortelle.

La nécrose peut être tissulaire, extravasculaire, sans paraître coexister avec un phénomène de vascularite. Par ailleurs, la présence de ***microabcès à polynucléaires*** est assez fréquente et surtout précoce, constituant un bon argument de présomption en cas de tableau histologique « incomplet ».

□ Etiologie – Pathogénie :

La responsabilité d'un agent infectieux colonisant les voies aériennes supérieures a été soulevée dès les premières descriptions mais aucune preuve d'une infection causale n'a pu être apportée, y compris par l'étude du liquide de lavage bronchoalvéolaire.

Une prédisposition génétique reste discutée mais les formes familiales sont exceptionnelles.

Cependant, des facteurs déclenchants sont vraisemblables [23] :
1- une infection virale ou bactérienne précéderait une poussée dans 45% des cas de rechute rénale,
2- une prédominance saisonnière (printemps, hiver) de la poussée inaugurale a été notée dans certaines séries,
3- le portage nasal chronique de staphylocoques coagulase positive s'accompagne d'une fréquence significativement plus élevée de rechutes,
4- l'antibiotique : le cotrimoxazole (BACTRIM®), paraît efficace dans le traitement de certaines formes limitées de GW et dans la prévention des rechutes [94].

Les ANCA participent activement au schéma lésionnel qui aboutit à une vascularite nécrosante.

Les anticorps anti-cellule endothéliale sont non spécifiques et surtout objectivés en cas de maladie active. Ils pourraient faciliter le recrutement et l'adhésion des leucocytes au contact de l'endothélium.

La participation lymphocytaire T est étayée sur certains arguments [23] :
1- infiltrats T présents histologiquement au sein du granulome pulmonaire, qui seraient surtout de phénotype auxiliaire Th1,
2- liaison éventuelle au système HLA,
3- isotype des ANCA de type T-dépendant,
4- élévation du récepteur soluble pour l'interleukine-2, des molécules CD4 et CD8 dans le sérum des patients avec une maladie active,
5- expansion oligoclonale CD4 intense, appréciée par l'analyse du répertoire V β des lymphocytes T circulants. Il ne semble pas y avoir d'activation polyclonale des lymphocytes B dans la GW.

□ Clinique :

La GW peut être observée à tous les âges de la vie. L'âge moyen lors du diagnostic se situe entre 40 et 50 ans, avec une légère prédominance masculine dans certaines séries. Le délai diagnostique moyen est de un an. Ce délai est en fait extrêmement variable, significativement plus long dans les formes sans atteinte rénale. Le début est souvent marqué par des symptômes naso-sinusiens ou respiratoires d'allure banale, dont l'évolution récidivante, le caractère résistant aux traitements antibiotiques, l'association à une fièvre, à une dégradation progressive de l'état général ou à une atteinte viscérale doivent attirer l'attention. Ailleurs, l'évolution peut se faire sur un mode aigu avec l'installation en quelques semaines d'une atteinte diffuse d'emblée, à la fois ORL, pulmonaire, et rénale. Il est rare que la glomérulonéphrite soit révélatrice.

La sinusite destructrice est l'une des caractéristiques de la GW, mais peut être observée également dans d'autres affections.

Tableau 12 : Etiologies des sinusites destructives :

- granulomatose de Wegener,
- angéite de Churg et Strauss,
- polychondrite atrophiante,
- granulome malin de la face,
- granulomatose lymphomatoïde,
- sarcoïdose,
- infection bactérienne ou fongique,
- cancer et cocaïnomanie.

Tableau 13 : Atteintes cliniques de la granulomatose de Wegener :**1- Atteinte ORL :**

Manifestation en règle la plus précoce, touchant **60 à 70%** des patients, et intégrant l'obstruction chronique, rhinorrhée mucopurulente ou sanglante, anosmie, rhinite croûteuse, perforation septale, effondrement de la pyramide nasale avec ensellure, pansinusite, chondrite du pavillon, otite externe, otite moyenne, surdité de transmission ou de perception, vertige ou nystagmus, sténose sous-glottique, dysphonie, stridor, dyspnée inspiratoire, gingivite hyperplasique, parotidite.

2- Atteinte pulmonaire :

Présente dans **50 à 95%** des patients, révélatrice dans environ la moitié des cas : toux sèche, expectoration hémoptoïque, douleur thoracique, dyspnée. En **TDM** : opacités nodulaires de taille variable, parfois pseudo-tumorales, le plus souvent multiples, bilatérales, bien limitées, évoluant vers l'excavation dans la moitié des cas. Des infiltrats diffus doivent faire rechercher une hémorragie intra-alvéolaire. Les sténoses bronchiques sont possibles. Les adénopathies médiastinales sont très rares et doivent *a priori* faire évoquer un autre diagnostic.

3- Atteinte rénale :

Présente dans **45 à 90%** des patients, définit arbitrairement la forme « diffuse » de la GW, par opposition à la forme « localisée » sans néphrite. L'impact pronostique de la glomérulonéphrite est majeure, la survie des patients non-traités était de 5 mois et 42% des malades (traités par immunosuppresseurs) auront une insuffisance rénale chronique. Dans près de la moitié des cas on note une glomérulonéphrite rapidement progressive dite « pauci-immune » : il n'y a pas de prolifération cellulaire endocapillaire et l'étude en immuno-fluorescence est négative, à l'exception du marquage par le sérum anti-fibrinogène. L'insuffisance rénale terminale ne s'accompagne pas d'une extinction de la maladie, les rechutes sont possibles, y compris sur le greffon après transplantation.

4- Atteinte cutanéomuqueuse :

Touche environ la moitié des patients : purpura infiltré, papules, nodules sous-cutanés, ulcérations cutanées, pustules, vésicules, gingivite hyperplasique, voire éruption maculopapuleuse, ulcération génitale, *erythema elevatum diutinum*, xanthome palpébral. L'histologie révèle des lésions de vascularite non granulomateuse dans plus de 3/4 des cas. Des lésions granulomateuses extravasculaires ne sont observées que dans 5% des cas. Un granulome palissadique, centré par une nécrose extravasculaire, est noté dans 10% des cas. La présence d'une vascularite granulomateuse est exceptionnelle, et les biopsies de lésions de purpura sont de rentabilité diagnostique médiocre.

5- Atteinte articulaire et musculaire :

Des myalgies et des arthralgies s'observent dans **60 à 80%** des cas, le plus souvent polyarticulaires et symétriques. Le facteur rhumatoïde peut être positif, mais l'évolution des arthrites n'est ni destructive, ni déformante. La biopsie synoviale peut mettre en évidence une synovite granulomateuse.

6- Atteinte oculaire :
Rarement inaugurale, elle touche 25 à 50% des patients : les manifestations les plus fréquentes (dacryocystite...) ne sont pas spécifiques, et les aspects les plus typiques sont rares (sclérite et pseudotumeur de l'orbite).
7- Atteinte neurologique :
Concerne 20 à 50% des patients : l'atteinte neurogène périphérique est la plus fréquente : mono- ou multinévrite, d'abord sensitive puis mixte, asymétrique. L'atteinte centrale est plus rare mais d'une grande diversité : AVC ischémique, vascularite cérébrale diffuse, hémorragie intracérébrale ou sous-durale, pseudotumeur intracérébrale, hydrocéphalie, thrombose des sinus cérébraux, méningite, myélopathie avec paraparésie spastique, syndrome de Claude-Bernard-Horner, œdème papillaire isolé.
8- Atteinte uro-génitale :
Peut être révélatrice et touche 1 à 10% des patients : orchite, prostatite, sténoses urétérales pouvant se révéler par une colique néphrétique. Le clinicien doit différencier infection, iatrogénèse liée à la toxicité urothéliale de l'Endoxan®, et atteinte spécifique.
9- Atteinte cardiaque :
Présente dans 5 à 45% des patients : péricardite, tamponnade, myocardite, coronarite, infarctus du myocarde, troubles du rythme supraventriculaire, valvulopathie aortique. A noter cependant que la fréquence anatomique des lésions cardiaques contraste franchement avec la faible incidence des complications cliniques cardiaques.
10- Atteinte digestive :
Rarement symptomatique : ulcérations, hémorragies, perforations, infarctus splénique, ascite, pancréatite, cholécystite aiguë. Des anomalies des tests hépatiques sont souvent objectivées.
11- Autres manifestations :
Plus rarement décrites : pseudotumeurs inflammatoires de tous sièges (rein, espace rétropéritonéal, sein, glandes salivaires, cerveau...), adénopathies superficielles, atteinte endocrinienne (posthypophysaire avec diabète insipide ou antéhypophysaire, ovaires, surrénales), rares thrombophlébites.
La forme «diffuse» de la GW est de pronostic plus sévère que la forme «localisée» . Le résultat de la recherche des ANCA ne permet pas de discriminer ces deux formes. L'existence de formes de passage, dans une séquence souvent stéréotypée (atteinte ORL puis pulmonaire et enfin rénale), font considérer la GW comme ayant un spectre clinique continu.

□ Examens nécessaires et inutiles :

Tableau 14 : Examens complémentaires dans la granulomatose de Wegener :
Examens nécessaires :
- Biologie standard : le syndrome inflammatoire, l'anémie (liée à l'hémorragie alvéolaire, l'inflammation et l'insuffisance rénale), l'hyperleucocytose neutrophile, et la thrombocytose sont la règle dans les formes diffuses. Une leucopénie est exceptionnelle et doit faire remettre en question le diagnostic. Une hyperéosinophilie est observée dans environ 10% des cas, en règle inférieure à 1 500/mm ³ .
- Facteur rhumatoïde : décelé dans environ la moitié des cas, rarement associé à la présence de cryoglobulines. Il n'y a en général pas d'hyper-gamma-globulinémie polyclonale . Le complément sérique et ses fractions ne sont pas abaissés. La recherche de facteurs antinucléaires (FAN) est négative.

- Dosage des ANCA : présents dans 80% des GW, majoritairement de type cytoplasmique (c-ANCA), les autres étant de type périnucléaire (p-ANCA) [21].
- Fibroscopie bronchique : elle confirme l'hémorragie d'origine alvéolaire par son aspect hémorragique du liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) et par sa teneur élevée en sidérophages, quantifiée par le score de Golde [83], un score supérieur à 100 traduisant une hémorragie alvéolaire. Associée au LBA, elle permet aussi d'écarter un processus tumoral ou une infection.
- Biopsies : La biopsie rénale est le plus souvent compatible avec le diagnostic, sans spécificité franche en l'absence d'artérolite ou de granulome, objectivant le plus souvent une glomérulonéphrite nécrosante « pauci-immune », d'autres anomalies sont également possibles : granulome épithélioïde périglomérulaire ou médullaire, thrombose des capillaires glomérulaires, infiltrat lymphohistiocytaire et interstitiel, atteinte tubulaire proximale. La preuve histologique de la GW peut être difficile à obtenir car les biopsies associent rarement la triade classique. Elles sont fréquemment multiples (ORL, transbronchique, cutanée) et chirurgicales.
Examens peu utiles :
- Mesure de transfert du CO (DLCO) : le facteur de transfert augmenté en cas d'hémorragie alvéolaire récente en raison de la captation du CO par les érythrocytes intra-alvéolaires a été proposé pour le diagnostic des hémorragies alvéolaires [85], mais l'insuffisance respiratoire aiguë gêne sa réalisation.

□ Critères de diagnostic pratique :

La maladie de Wegener est une entité anatomoclinique, qui se range à la fois sous la rubrique des granulomatoses et celle des vascularites nécrosantes primitives et systémiques. Le statut de maladie auto-immune, suscité par la découverte des ANCA, est cependant loin d'être étayé de façon comparable à celui de la myasthénie, du purpura thrombopénique idiopathique ou même du lupus systémique. La découverte des **ANCA antiprotéinase3 (anti-PR3)** a le mérite de fournir un autre mode d'individualisation de la maladie, différent de l'approche clinique ou de l'histologie. La principale difficulté concerne la distinction entre GW et PAM, puisque la coexistence d'une vascularite rénale et pulmonaire avec la présence de c-ANCA peut figurer un tableau de Wegener incomplet.

L'American College of Rheumatology (ACR) a proposé des critères de classification permettant de retenir, face à une vascularite démontrée, le diagnostic de GW avec une sensibilité de 88,2% et une spécificité de 92%. **La conférence de Chapel-Hill** en 1994 a insisté sur l'aspect histologique, définissant la GW par la présence d'une inflammation granulomateuse des voies aériennes et une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre. **L'histologie** reste donc un élément diagnostique puissant et indispensable, car, comme souvent dans les granulomatoses systémiques, le diagnostic peut se discuter aux confins des infections à germes intracellulaires et des syndromes lymphoprolifératifs (en particulier granulomatose lymphomatoïde de Liebow).

En fait ces classifications n'offrent pas d'intérêt diagnostique au plan individuel, mais elles permettent d'analyser des groupes homogènes de patients dans les études cliniques.

Les ANCA fournissent un appoint diagnostique incontournable [21] et parfois majeur surtout lorsque la situation clinique est grave, nécessitant une décision thérapeutique urgente. La présence d'ANCA à titre élevé avec une spécificité antiprotéinase 3 démontrée est un argument de poids pour le diagnostic de GW, en revanche la négativité des ANCA ne doit pas faire rejeter le diagnostic.

Tableau 15 : Critères de classification de l'ACR pour la granulomatose de Wegener [74, 91] :

- 1- inflammation orale ou nasale,
- 2- radiographie thoracique anormale (nodules pleins ou excavés, infiltrats fixes),
- 3- hématurie microscopique,
- 4- granulome vasculaire, périvasculaire ou extravasculaire,

La présence d'au moins deux critères est requise, pour un patient chez qui une vascularite est démontrée.

En pratique, devant un patient suspect de granulomatose de Wegener, il faut savoir repérer une atteinte infra-clinique ORL, pulmonaire, neurologique ou rénale en proposant :

- 1- un scanner des sinus et un examen ORL,
- 2- un scanner thoracique de haute résolution en coupes fines,
- 3- un électromyogramme +/- une étude des vitesses de conduction nerveuse,
- 4- l'analyse répétée du sédiment urinaire et de la protéinurie.

□ Evolution et complications :

Le pronostic, essentiellement fonction de la présence d'une insuffisance rénale initiale, de l'âge et de la présence de granulomes sur les biopsies, a été considérablement modifié depuis l'introduction du cyclophosphamide, **la mortalité** à 10 ans, selon Hoffman et coll. [27], n'étant plus que d'environ 20 %.

Un aspect particulier de la GW est l'importance de la **morbidity résiduelle** liée à la maladie. Ainsi dans la série du NIH, la majorité des patients restent symptomatiques alors que la maladie est éteinte : une insuffisance rénale chronique est présente dans 46% des cas, une hypoacousie dans 35% des cas, une déformation nasale dans 28% des cas, une sténose trachéale dans 13% des cas, et une baisse d'acuité visuelle dans 8% des cas, ces handicaps pouvant se conjuguer. Le nombre de **rechutes** et l'importance des **séquelles** sont d'ailleurs probablement corrélés. L'importance des séquelles donne cependant la mesure des difficultés médicales, sociales et psychologiques rencontrées par le clinicien en charge de ces malades.

2-5) Le syndrome de Churg et Strauss :

□ Définition – Classification :

Selon la conférence internationale de consensus de Chapell-Hill (1994) [74], le syndrome de Churg et Strauss est défini par l'association d'une inflammation granulomateuse du tractus respiratoire, riche en polynucléaires éosinophiles, d'une vascularite nécrosante affectant les vaisseaux de petit et moyen calibre, d'un asthme, et d'une hyperéosinophilie périphérique.

Les critères de classification de l'**American College of Rheumatology (ACR)** en 1990 permettent de standardiser la définition du syndrome de Churg et Strauss au sein d'un groupe de patients présentant une vascularite systémique, avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 99,7%.

Tableau 16 : Critères de classification de l'ACR pour le syndrome de Churg et Strauss [95] :

- | |
|--|
| 1- asthme,
2- éosinophilie sanguine supérieure à 10%,
3- mono- ou polyneuropathie,
4- infiltrats pulmonaires labiles,
5- douleur ou opacité sinusienne,
6- présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie. |
|--|

□ Epidémiologie :

L'incidence annuelle du syndrome de Churg et Strauss a été estimée à 2,4 cas/million/an [96].

L'âge moyen du diagnostic est de 45 à 50 ans [97]. Il existe une prédominance féminine modérée (sex ratio de 1/1 à 1/3 selon les séries) [98].

□ Clinique :

Trois phases évolutives ont été schématiquement décrites par Lanham et coll. [99], bien qu'elles ne soient pas toujours distinctes :

- 1- **asthme** et **rhinite** de type **allergique**, souvent compliquée de polyposse nasale et/ou accompagnée d'une sinusite,
- 2- apparition d'une **hyperéosinophilie** périphérique et tissulaire (notamment pulmonaire et/ou intestinale),
- 3- **vascularite systémique**.

La phase initiale d'asthme et de rhinite allergique peut durer plusieurs années. Le délai moyen entre l'asthme et l'apparition des symptômes de vascularite systémique est de trois ans, mais des délais plus longs (jusqu'à 61 ans) ont été rapportés [97]. Un délai bref serait de mauvais pronostic [97]. A l'opposé l'asthme et la vascularite peuvent apparaître simultanément.

Tableau 17 : <u>Atteintes cliniques du syndrome de Churg et Strauss</u> :
1- Atteinte pulmonaire :
- L'asthme est quasiment constant [99], d'apparition plus tardive que l'asthme commun, mais plus sévère. Les crises sont de plus en plus rapprochées et sévères jusqu'à l'apparition de la vascularite mais l'asthme peut au contraire s'atténuer lorsque celle-ci est présente [99]. Dans certains cas exceptionnels, l'asthme peut apparaître après les manifestations de vascularite [97]. - La présence de granulomes endobronchiques macroscopiquement visibles par endoscopie bronchique est rare. - Des infiltrats pulmonaires sont présents à l'imagerie dans 40 à 60% des cas, typiquement : opacités non systématisées, transitoires, sensibles au traitement corticoïde. En TDM [103] : opacités en « verre dépoli » ainsi que des opacités parenchymateuses alvéolaires, de distribution périphérique ou en aires disséminées. Très rarement peuvent s'observer des opacités nodulaires (exceptionnellement excavées) ou des opacités alvéolaires diffuses révélatrices d'une hémorragie alvéolaire diffuse.
2- Atteinte ORL :
Présente dans 60 à 75% des cas [97], la rhinite allergique est présente chez 3/4 des patients, et peut s'accompagner de polypose nasale, de rhinite croûteuse ou de sinusite chronique hyperéosinophilique [100]. Toutefois l'atteinte ORL est beaucoup moins sévère qu'au cours de la granulomatose de Wegener, et rarement destructrice.
3- Atteinte cardiaque :
Présente dans environ 50% des cas, elle est de gravité extrêmement variable (de l'anomalie électrocardiographique asymptomatique à la mort subite). Les trois tuniques cardiaques peuvent être touchées. Les lésions les plus fréquentes consistent en une myocardite à éosinophiles (qui conduit à une insuffisance cardiaque congestive) et en une vascularite coronaire. Les péricardites sont fréquentes (20 à 25%), l'endomyocardite et la fibrose péricardique sont exceptionnelles.
4- Atteinte nerveuse :
Présente dans 60 à 80% des cas, elle se manifeste le plus souvent par une multinévrite, parfois une polynévrite, une radiculonévrite ou une atteinte des nerfs crâniens. L'atteinte du système nerveux central est exceptionnel.
5- Atteinte cutanée :
Présente dans 50 à 60% des cas, consistant en un purpura vasculaire palpable des membres inférieurs, des nodules cutanés des membres et du scalp, plus rarement un <i>livedo reticularis</i> , une nécrose, des macules, des papules, des bulles, voire un urticaire.
6- Atteinte gastro-intestinale :
L'atteinte digestive, par vascularite mésentérique ou infiltration éosinophilique de la paroi intestinale, est responsable de nombreuses complications (ischémie, perforation, fistule, hémorragie, occlusion...) et de 30% des décès au cours du syndrome de Churg et Strauss [101]. La pancréatite est rare, par contre les douleurs abdominales inexplicables sont fréquentes.

7- Atteinte rénale :

Présente dans **25%** des cas, elle est habituellement mineure (hématurie, protéinurie, hypertension artérielle). Une insuffisance rénale survient chez **5%** des patients et une glomérulonéphrite chez **8%** des patients. Cependant, l'insuffisance rénale (par glomérulonéphrite segmentaire et focale, parfois nécrosante avec croissants) était responsable de 14 à 18% de la mortalité au cours du syndrome de Churg et Strauss dans des séries plus anciennes [97, 99].

8- Autres atteintes :

Arthrites, arthralgies, myalgies, névrite optique, anémie hémolytique, sténose urétérale, lésions prostatiques, exophtalmie, douleurs des mâchoires, chondrite auriculaire, peuvent être également rencontrées [97, 102].

La vascularite systémique est la principale cause de décès au cours du syndrome de Churg et Strauss, notamment du fait des atteintes cardiaques. Son installation est le plus souvent marquée par des signes généraux (perte de poids et fièvre), chez un patient présentant déjà un asthme et une hyperéosinophilie. Les symptômes systémiques peuvent cependant précéder l'atteinte respiratoire.

□ Examens nécessaires et inutiles :

Tableau 18 : <u>Examens complémentaires dans le syndrome de Churg et Strauss :</u>
Examens nécessaires :
- Imagerie thoracique : comportant une radiographie thoracique et un examen tomodensitométrique en coupes fines.
- Numération des polynucléaires éosinophiles périphériques : prélevée avant tout traitement corticoïde, la présence d'une hyperéosinophilie supérieure à 1,5 G/L étant un critère du diagnostic. Il s'associe habituellement une hyperéosinophilie alvéolaire (autour de 30%), mais la réalisation du lavage bronchoalvéolaire n'est pas indispensable pour le diagnostic.
- Recherche des ANCA : présents dans 45 à 65% des patients, majoritairement de type périnucléaire (p-ANCA) [21,97], de spécificité anti-myéloperoxydase (anti-MPO).
- Fibroscopie bronchique : l'étude cytologique du liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) peut permettre de différencier un infiltrat à éosinophiles (> à 20 %), d'une hémorragie alvéolaire (par sa teneur élevée en sidérophages, quantifiée par le score de Golde [83]), elle permet également d'écarter un processus tumoral ou une infection.
- Spirométrie : à la recherche d'un trouble ventilatoire obstructif (gazométrie artérielle et étude de la diffusion alvéolo-capillaire sont réalisées en cas d'anomalies).
- Electrocardiogramme : à la recherche d'anomalies électriques infracliniques (scintigraphie myocardique, échocardiographie, mesure isotopique des fractions d'éjection ventriculaires, peuvent permettre un diagnostic précoce des atteintes myocardiques).
- La présence d'un syndrome inflammatoire biologique n'est pas spécifique.
- Explorations rénales : dosage de la protéinurie, hématurie, leucocyturie, créatininémie.
- Biopsies : L'histologie montrant les anomalies caractéristiques du Churg et Strauss ou au moins des signes de vascularite des petits et moyens vaisseaux, est un élément essentiel du diagnostic : biopsie rénale, nerveuse, musculaire, ORL ou cutanée (bien que l'histologie des lésions cutanées manque de spécificité). La biopsie pulmonaire (vidéochirurgicale) est rarement indiquée [86]. Les biopsies transbronchiques ne comportent souvent pas suffisamment de matériel pour une analyse histologique fiable.

Examens peu utiles :

- La présence de **complexes immuns circulants**, de **facteur rhumatoïde**, d'une **élévation des IgE sériques** ont été rapportés mais ne sont pas spécifiques, leur dosage n'est donc pas recommandé de manière systématique.
- Etude des **marqueurs d'activation des polynucléaires éosinophiles** : la mesure du taux sérique de l'*Eosinophil Cationic Protein* (ECP), et/ou de l'élimination urinaire de l'*Eosinophil Derived Neurotoxin* (EDN) ont été proposées comme marqueurs de l'activation éosinophilique, notamment au cours de l'asthme mais leur intérêt est discuté et n'a pas fait l'objet d'études au cours du syndrome de Churg et Strauss.

□ Evolution – Pronostic :

La plupart des patients répondent à une corticothérapie seule à haute dose, mais le recours au cyclophosphamide peut être nécessaire en cas de maladie réfractaire ou récidivante.

L'asthme peut réapparaître après la guérison clinique de la vascularite systémique, souvent cortico-dépendant, empêchant le sevrage définitif de la corticothérapie.

La surveillance au cours du traitement porte sur les symptômes cliniques, la numération des polynucléaires éosinophiles, et la vitesse de sédimentation érythrocytaire. Le titre des ANCA peut être contrôlé à distance, cependant la persistance d'un titre élevé d'ANCA ne reflète pas toujours l'activité de la maladie, et la réascension du titre d'ANCA ne constitue pas en soi une indication à modifier le traitement [104].

Le pronostic des patients atteints de syndrome de Churg et Strauss est très amélioré par le traitement, avec plus de 75% de survie 5 ans après le diagnostic. Dans une étude récente, seule une atteinte myocardique ou gastro-intestinale sévère étaient associées à un mauvais pronostic clinique en analyse multi-variée [97]. La durée du traitement favorise cependant l'apparition des effets secondaires des corticoïdes et du cyclophosphamide : cystite hématurique, cancer de la vessie, immunosuppression et infections opportunistes, hémopathies, insuffisance ovarienne. La surveillance et la prévention de ces complications (par exemple prévention de la pneumopathie à *Pneumocystis carinii* par le cotrimoxazole ou la pentamidine) ont une importance considérable chez ces patients. Un enjeu des études cliniques à venir est d'adapter la stratégie thérapeutique à la forme clinique de la maladie, aux facteurs pronostiques, et à l'activité de la maladie, afin d'obtenir un régime thérapeutique moins iatrogène.

3)-Les microvascularites sans ANCA :

3-1) Vascularite à anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG) :

□ Définition - Epidémiologie - Pathogénie :

Cette vascularite est responsable d'un syndrome pneumo-rénal dit ***syndrome de Goodpasture***, correspondant à une affection auto-immune avec syndrome hémorragique alvéolaire et/ou insuffisance rénale aiguë par glomérulonéphrite extra-capillaire. Le syndrome de Goodpasture (SG) est caractérisé par la présence d'auto-anticorps circulants qui se fixent sur les membranes basales glomérulaires et alvéolaires sous forme de dépôts linéaires et continus [105, 106]. Les données épidémiologiques et pathologiques du SG sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 19 : Syndrome de Goodpasture :
Données épidémiologiques et physiopathologiques :

- Maladie rare : 0,5 cas/million d'habitants/an (Grande Bretagne), - Sexe ratio (homme/femme) = 1 à 3, - 97% des patients sont caucasiens, - Age de survenue : 2/3 des patients ont entre 16 et 25 ans, - Antigène HLA DWR2 : retrouvé dans 88% des cas (contre 32% des sujets dans la population générale), - Rôle favorisant du tabac [107] (augmente la perméabilité capillaire et semble favoriser la survenue des hémorragies alvéolaires), - Autres causes incriminées : toxiques (cocaïne [108], solvants des graisses, peintures, produits décapants, produits anti-rouille, insecticides, vapeurs d'essence ou de diesel...), infections bactériennes ou virales (virus <i>influenzae</i>...).

Le syndrome de Goodpasture (SG) est secondaire à une immunisation contre un constituant spécifique des membranes basales glomérulaires et alvéolaires. L'injection à l'animal d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire permet de transférer la maladie, au moins pour sa composante rénale, ce qui témoigne de leur rôle pathogène. Ces auto-anticorps reconnaissent principalement un épitope de 28 kD, localisé à l'extrémité C terminale (domaine NC1) de la chaîne α_3 du collagène de type IV. Ce domaine NC1 de la chaîne α_3 du collagène IV est appelé antigène de Goodpasture. Les molécules de collagène de type IV, qui sont le constituant principal des

membranes basales, sont formées de trois chaînes enroulées en une triple hélice. Dans la plupart des membranes basales, il s'agit de deux chaînes α_1 et d'une chaîne α_2 , cependant les membranes basales glomérulaires et alvéolaires contiennent également des hétérotrimères formés de chaînes α_3 , α_4 , et α_5 . Cette distribution restreinte de la chaîne α_3 explique bien la localisation des lésions dans le SG [106].

□ Clinique :

Tableau 20 : Atteintes cliniques du syndrome de Goodpasture [105] :
1- Atteinte pulmonaire :
- Tableau inaugural dans 75% des cas en rapport avec les hémorragies alvéolaires diffuses : 1)- hémoptysies +/- abondantes, récidivantes, sous-estimant le saignement intra-alvéolaire car la plupart des érythrocytes sont séquestrés dans les alvéoles, 2)- toux et dyspnée avec hypoxie +/- sévère, 3)- douleurs thoraciques moins fréquentes, parfois associées à une fièvre et à des râles crépitants en foyer. - La radiographie thoracique peut être normale, mais montre le plus souvent des infiltrats bilatéraux et symétriques de densité variable (du verre dépoli au poumon blanc), de topographie surtout péri-hilaire et basale, épargnant les apex pulmonaires. L'atteinte est parfois asymétrique, rarement unilatérale, il n'y a pas d'épanchement pleural, ni d'adénopathies médiastinales. La TDM, plus performante, confirme les données de la radiographie, précisant les opacités alvéolaires en plages de densité variable [109, 110], comportant parfois un bronchogramme aérien. On note généralement une régression rapide des lésions en quelques jours, laissant place dans un premier temps à un épaississement irrégulier de septas interlobulaires et des opacités linéaires irrégulières dans le même territoire, avant de disparaître complètement.
2- Atteintes extra-pulmonaires :
- Des signes rénaux sont révélateurs dans 25% des cas : insuffisance rénale aiguë, souvent grave, pouvant conduire d'emblée à une dialyse. L'hématurie microscopique est quasi-constante. Une protéinurie d'importance variable est souvent notée, provoquant exceptionnellement un syndrome néphrotique. Généralement, il n'y a pas d'hypertension artérielle. Parfois, l'atteinte rénale peut survenir plus tard ou peut exceptionnellement manquer. Les formes à prédominance pulmonaire seraient de meilleur pronostic. - L'anémie par spoliation est constante et souvent intense, avec chute rapide du taux d'hémoglobine. - Manifestations générales : Syndrome grippal, asthénie et pâleur liées à cette anémie ferriprive. - D'autres manifestations sont plus rares : arthrites et/ou myalgies, purpura vasculaire. Si une biopsie cutanée est réalisée, elle met en évidence des dépôts d'IgG d'aspect linéaire [111]. Il a été décrit un décollement de rétine avec fixation d'anticorps anti-membrane basale au niveau des vaisseaux choroïdiens [112].

□ Examens nécessaires et inutiles :

Tableau 21 : <u>Examens complémentaires dans le syndrome de Goodpasture :</u>
Examens nécessaires :
- Recherche d'anticorps anti-MBG : elle s'effectue par immunofluorescence indirecte (IFI), dosage radio-immunologique (RIA) ou immuno-enzymatique (ELISA). Dans un contexte clinique évocateur, les anticorps anti-MBG sont quasi-spécifiques, mais : 1)- il existe des « faux négatifs », ainsi dans des cas authentifiés par immunofluorescence tissulaire, la recherche d'anticorps anti-MBG par IFI est négative dans 25 à 30% des cas, celle par RIA ou ELISA dans 10% des cas. Par ailleurs, du fait d'une fixation tissulaire intense, les anticorps anti-MBG sont indétectables dans certaines poussées respiratoires ou rénales de syndromes de Goodpasture pourtant authentifiés par un dosage sérique initial positif. 2)- il peut y avoir des « faux positifs », des anticorps dirigés contre certains constituants de la membrane basale glomérulaire, et notamment contre la laminine, ont été mis en évidence chez des sujets n'ayant pas de syndrome de Goodpasture [113].
- Imagerie thoracique : comportant une radiographie thoracique et un examen tomodensitométrique en coupes fines.
- Fibroscopie bronchique : elle confirme le saignement diffus de provenance distale par l'aspect hémorragique (rosé ou franchement rouge) du liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) et par sa teneur élevée en sidérophages à la coloration de Perls (macrophages chargés d'hémosidérine), quantifiée par le score de Golde [83], un score supérieur à 100 traduisant une hémorragie alvéolaire. Associée au LBA, elle permet aussi d'écarter un processus tumoral ou une infection.
- Biopsie rénale avec étude en immunofluorescence [105, 106] : 1)- en microscopie optique : glomérulonéphrite extra-capillaire diffuse ou segmentaire et focale non spécifique. Des lésions tubulo-interstitielles sont parfois associées. Les lésions de vascularite sont très exceptionnelles. La biopsie rénale permet également de quantifier l'importance des lésions : le pourcentage de « croissants » et l'intensité de la fibrose sont des facteurs pronostiques péjoratifs influençant les possibilités de récupération et donc l'intensité du traitement nécessaire. 2)- en immunofluorescence directe : dépôts linéaires et continus d'IgG le long des membranes basales glomérulaires (pathognomonique). Des dépôts de la fraction C3 du complément sont fréquemment associés aux dépôts d'IgG.
Examens peu utiles :
- Biopsie pulmonaire : elle est risquée dans un contexte d'hypoxie et d'hémorragies alvéolaires, même une biopsie transbronchique est dangereuse, du fait du risque hémorragique et de pneumothorax. Elle est d'autre part peu fiable car la recherche de dépôts linéaires alvéolaires est difficile, dans une étude prospective de syndrome de Goodpasture, cette biopsie n'apporta le diagnostic que dans 25% des cas alors que l'immunofluorescence rénale était positive dans tous les cas.
- Bilan dysimmunitaire à la recherche d'une pathologie à complexes immuns : il n'y a pas de complexes immuns circulants, ni d'anticorps anti-nucléaires, de facteur rhumatoïde, de cryoglobulinémie ou de baisse du complément sérique. Des auto-anticorps sériques anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont parfois détectés dans le sérum (dans 30% des cas environ) et ils peuvent s'accompagner de signes cliniques de vascularite systémique (notamment articulaire ou cutané). Il existe donc des formes de chevauchement entre le syndrome de Goodpasture et la micropolyangéite à ANCA.

□ Evolution – Pronostic :

Les rémissions spontanées sont exceptionnelles. Dans la majorité des cas, l'évolution spontanée du syndrome de Goodpasture est mortelle, soit dans un tableau d'hypoxie réfractaire par noyade hémorragique alvéolaire, soit dans un tableau d'insuffisance rénale grave. Cette évolution, tout à fait imprévisible, peut être soudaine, voire fulminante.

Des observations de syndrome de Goodpasture à fonction rénale normale ont été rapportées [114]. La biopsie rénale a été effectuée dans tous les cas. Les glomérules étaient optiquement normaux ou ne présentaient que des lésions minimales, mais l'immuno-fluorescence rénale a toujours été positive, même en l'absence de syndrome glomérulaire. Devant une hémorragie alvéolaire d'allure idiopathique, il faut donc penser au syndrome de Goodpasture même s'il n'y a pas d'insuffisance rénale. Ces formes pulmonaires pures sont considérées comme très rares, mais leur fréquence est sans doute sous estimée car dans la plupart des cas d'hémosidéroses pulmonaires étiquetées « idiopathiques » la biopsie rénale n'a pas été réalisée du fait de l'absence d'anomalies biologiques rénales [105].

L'association corticoïdes, cyclophosphamide, échanges plasmatiques, permet en général d'arrêter les hémorragies alvéolaires en 24 à 48 heures et d'améliorer la fonction rénale. Le pronostic a été considérablement amélioré par ces traitements : la mortalité de 90% avant 1965 est actuellement de 15 à 20% [114], le décès étant le plus souvent en rapport avec l'atteinte pulmonaire. Lorsqu'elles disparaissent, les hémorragies alvéolaires, même initialement sévères, ne laissent habituellement pas de séquelles fonctionnelles respiratoires.

Globalement les patients ayant une créatinine plasmatique initiale supérieure à **442 $\mu\text{mol/l}$** et plus de **75%** de glomérules atteints sur une biopsie ont très peu de chance de guérison ou d'amélioration et chez ces patients l'immunosuppression est dangereuse. Inversement les patients ayant une maladie très aiguë chez lesquels les lésions rénales histologiques sont à priori réversibles peuvent bénéficier d'un traitement immunosuppresseur « intensif ». Une fois le cap aigu passé, le syndrome de Goodpasture récidive beaucoup moins souvent que les autres maladies auto-immunes. Mais ces récidives peuvent survenir plusieurs années après une rémission initiale [115]. Il semble raisonnable d'effectuer un suivi mensuel la première année, puis un suivi bi-annuel, comportant un cliché thoracique, un taux d'hémoglobine et de la créatinine plasmatique, un culot urinaire et un dosage d'anticorps anti-MBG : qui disparaissent le plus souvent, sous traitement, dans les deux premiers mois [105], une remontée de ces anticorps pouvant être néanmoins observée sans récidive tissulaire et à l'inverse certaines récidives pouvant survenir alors qu'on ne détecte plus d'anticorps dans le sérum [105].

3-2) Vascularites à complexes immuns :

□ **Purpura rhumatoïde de Henoch-Schöenlein :**

Décrit par Schönlein en 1837 et Henoch en 1874, le purpura rhumatoïde est la plus fréquente des vascularites systémiques chez l'enfant. Le pronostic global est excellent avec une rémission complète spontanée chez 95% des enfants et 90% des adultes, la plupart du temps un traitement symptomatique étant suffisant. La principale cause de morbidité à long terme est l'insuffisance rénale terminale survenant chez 5% des patients à 20 ans.

**Tableau 22 : Purpura rhumatoïde :
Données épidémiologiques et physiopathologiques [116] :**

- Fréquent chez l'enfant (entre 6 mois et 16 ans avec un maximum de fréquence entre 2 et 7 ans), - Peut toucher l'adulte, - Prédominance masculine, - Survient fréquemment en hiver, - Etiologie inconnue, - Rôle suggéré dans son déclenchement d'un épisode infectieux respiratoire préalable (notamment streptococcique, staphylococcique, viral ou tuberculeux), voire d'une prise médicamenteuse [117], - L'histologie d'une biopsie de peau à la jonction dermo-épidermique montre une vascularite « <i>leucocytoclasique</i> » prédominant dans les veinules post-capillaires (peu spécifique) et des dépôts immuns d'IgA dans les parois vasculaires. - Les lésions rénales observées (glomérulonéphrite segmentaire avec hypercellularité mésangiale et dépôts mésangiaux d'IgA et parfois de fibrinogène) sont très proches de celles de la maladie de Berger.

Tableau 23 : Atteintes cliniques du purpura rhumatoïde [116] :

1- Atteinte cutanée :

- Elle est **constante**, consistant en un purpura vasculaire, palpable, infiltré volontiers déclive et orthostatique, parfois aux mains et à la face. Parfois on note des lésions urticariennes.

2- Atteinte articulaire :

- Fréquente (**75%** des cas), touchant les grosses articulations (chevilles, genoux, coudes), au voisinage de l'éruption. Les arthralgies sont prédominantes, symétriques. Parfois il s'agit d'arthrites vraies. L'atteinte articulaire dure quelques jours et disparaît sans laisser de séquelles. Mains et pieds peuvent être le siège d'un œdème localisé qui peut également siéger à la face, aux organes génitaux.

3- Atteinte digestive :
- Dominée par les douleurs de type colique et les hémorragies, qui s'observent dans 36 à 66% des cas. Ces douleurs, fréquemment localisées, paroxystiques, sont en rapport avec des hématomes intra-pariétaux intestinaux. Lorsque les douleurs persistent, elles doivent faire craindre une invagination intestinale aiguë, le plus souvent iléo-iléale.
4- Atteinte rénale :
- Fréquente (25 à 75% des cas), elle doit être systématiquement recherchée (facteur pronostic essentiel). Le signe majeur est l'hématurie, constante, le plus souvent macroscopique associée à une protéinurie dans 75% des cas, seulement 10 à 20% des patients développent une insuffisance rénale. La réalisation d'une biopsie rénale est recommandée chez l'adulte, lorsqu'il existe des symptômes urinaires, en raison de la fréquence et de la sévérité des lésions glomérulaires chez ce dernier.

Tableau 24 : Examens complémentaires dans le purpura rhumatoïde :
- Biopsies cutanées et/ou rénales : il existe une corrélation grossière entre l'expression clinique rénale et les anomalies histologiques glomérulaires. Une hématurie asymptomatique traduit généralement une prolifération mésangiale focale, une protéinurie est plus volontiers associée à une prolifération cellulaire plus marquée et un syndrome néphrotique à des croissants extra-capillaires. Le pourcentage de glomérules atteints par la prolifération extra-capillaire est le déterminant le plus important de l'avenir rénal. Lorsque le pourcentage de croissants dépasse 50%, 18% des patients développent une insuffisance rénale chronique et 38% évoluent vers l'insuffisance rénale terminale.
- Les examens biologiques ne sont pas spécifiques. A l'hémogramme, une anémie en cas d'hémorragies digestives répétées, une hyperleucocytose à polynucléaires, peuvent exister. Le taux d'IgA est souvent au-dessus des valeurs normales, le complément est normal et des ANCA de type IgA ont été rapportés au cours du purpura rhumatoïde.

□ **Vascularite cryoglobulinémique :**

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines qui précipitent au froid. La cryoglobuline « mixte » consiste en une immunoglobuline M monoclonale de type facteur rhumatoïde complexée à une immunoglobuline G polyclonale. La vascularite se développe lorsque les cryoglobulines se déposent dans les petits vaisseaux. La cryoglobuline « mixte essentielle » correspond à une infection par le virus de l'hépatite C dans plus de **80%** des cas [118]. Les autres causes de cryoglobulines sont représentées par les gammopathies monoclonales, les maladies auto-immunes et les infections chroniques. Les concentrations sériques du complément notamment des fractions C3 et C4 sont typiquement abaissées. Les manifestations cliniques associent un purpura vasculaire palpable, des arthralgies, des nécroses distales, une neuropathie périphérique, des douleurs abdominales et une glomérulonéphrite. Ces manifestations notamment l'acrosyndrome sont volontiers déclenchées par le froid. La biopsie rénale retrouve une glomérulonéphrite membrano-proliférative avec des dépôts sous-endothéliaux d'immunoglobulines et des thrombi intra-glomérulaires.

Tableau 25 : Pathologies associées à la production de cryoglobuline [119] :

1)- Hémopathies malignes lymphoïdes B :

Maladie de Waldenström
Myélome multiple
Plasmocytome
Lymphome non hodgkinien
Leucémie lymphoïde chronique
Leucémie à tricholeucocytes

2)- Maladies systémiques et/ou auto-immunes :

Lupus érythémateux disséminé
Périartérite noueuse
Syndrome de Gougerot-Sjögren
Polyarthrite rhumatoïde
Purpura rhumatoïde
Granulomatose de Wegener
Dermatopolymyosite
Sclérodermie
Maladie de Behçet
Sarcoïdose
Thyroïdite auto-immune
Cirrhose biliaire primitive
Hépatites auto-immunes
Maladie coéliquaue
Pemphigus vulgaire
Fibrose endomyocardique
Fibrose pulmonaire idiopathique

3)- Maladies infectieuses bactériennes :

Endocardite subaiguë
Syphilis
Glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique
Maladie de Lyme
Brucellose
Mycoplasme
Fièvre boutonneuse méditerranéenne
Surinfection de shunt atrioventriculaire
Lèpre lépromateuse

4)- Maladies infectieuses virales :

Virus d'Epstein-Barr
Cytomégalovirus
Hépatites virales A, B et C
Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
Adénovirus

5)- Maladies infectieuses parasitaires :

Paludisme
Leishmaniose viscérale
Toxoplasmose
Schistosomiase
Echinococcose
Splénomégalie tropicale

6)- Maladies infectieuses fongiques :

Coccidioïdomycose

7)- Autres :

Glomérulonéphrite extra-capillaire
Cancers : sein, nasopharynx, œsophage.

4)- Sarcoïdose :

La sarcoïdose ou maladie de Besnier-Boeck-Schaumann est une granulomatose systémique d'étiologie inconnue touchant avec prédilection la sphère médiastino-pulmonaire. C'est la première cause de pneumopathie interstitielle en Europe.

**Tableau 26 : Sarcoïdose :
Données épidémiologiques et physiopathologiques [120] :**

- Incidence variable suivant les zones géographiques considérées (gradient de fréquence allant en diminuant du nord au sud),
- 60% des cas sont découverts entre 20 et 40 ans,
- Plus fréquente chez la femme et plus fréquente et plus sévère chez les noirs (surtout les afro-caraïbéens),
- Une des rares maladies respiratoires qui soient moins fréquentes chez les fumeurs que chez les non-fumeurs,
- Il existe des cas familiaux,
- Aucun agent étiologique n'a pu être incriminé,
- **Trois types de lésions**, quel que soit l'organe atteint :
 - ⇒ infiltrat macrophagique et lymphocytaire T,
 - ⇒ granulomes tuberculoïdes sans nécrose caséeuse,
 - ⇒ altération de la micro-architecture des organes atteints et évolution fibrogène possible,
- Entraîne une atténuation de la réaction cutanée tuberculinique (anergie tuberculinique) et une lymphopénie, sans induire d'immunodépression patente clinique, ni de prédisposition aux infections opportunistes.

Tableau 27 : Atteintes cliniques de la sarcoïdose [120, 121] :

1- Atteinte pulmonaire :

- **quasi constante**, la toux est non productive, la dyspnée est tardive ou représente un signe d'évolutivité, pas d'hippocratisme digital, présence de râles crépitants en cas de fibrose et parfois de signes de cœur pulmonaire chronique.

2- Atteinte extra-pulmonaire (NB : tous les organes peuvent être touchés) :

- Adénopathies périphériques uniques ou multiples (20%),
- Ophtalmologiques (25%) : syndrome sec, uvéite, intumescence des glandes lacrymales, voire névrite optique,
- Cutanées (20%) : lésions granulomateuses polymorphes, érythémateuses, chroniques (nodule ou plaque sarcoïde, *lupus pernio*), syndrome de **Lofgren** (association d'adénopathies hilaires bilatérales symétriques, d'un érythème noueux et d'une IDR négative = pronostic excellent),
- Cardiologiques (5%) : atteinte préférentielle du ventricule gauche : troubles acquis de la conduction auriculo-ventriculaire ou intraventriculaire,
- Neurologiques (5%) : méningite lymphocytaire stérile, ménigoencéphalite, myélite, paralysie faciale périphérique, épilepsie, hydrocéphalie, troubles psychiques et de l'axe hypothalamo-hypophysaire (diabète insipide, aménorrhée, voire panhypopituitarisme),
- Rénales (5%) : néphropathies interstitielles granulomateuses, insuffisance rénale par anomalie du métabolisme calcique, néphrocalcinose et lithiases urinaires,

- Hépatosplénique (**5%**) : cholestase intrahépatique simulant un tableau de cirrhose biliaire primitive mais sans les anticorps anti-mitochondries, splénomégalie,
- Parotidite (**5%**) : syndrome de Heerfordt associant une parotidomégalie, une paralysie faciale périphérique, de la fièvre et une uvéite,
- Osseuse (**2-5%**) : arthralgies, polyarthrites, ostéite de Perthes-Jugling.

Tableau 28 : Examens complémentaires dans la sarcoïdose :

- **Cliché thoracique standard** : permet la classification en 5 stades [109] :
 ⇒ **Stade 0** : cliché normal ;
 ⇒ **Stade I** : adénopathies hilaires et/ou médiastinales, bilatérales, symétriques et non compressives, sans anomalie parenchymateuse associée ;
 ⇒ **Stade II** : adénopathies avec atteinte interstitielle ;
 ⇒ **Stade III** : atteinte interstitielle sans adénopathies ;
 ⇒ **Stade IV** : fibrose pulmonaire rétractile des sommets.
- **Tomodensitométrie thoracique** [109] : plus sensible, les images micronodulaires de distribution « lymphatique » sont évocatrices. Permet surtout une appréciation plus fine des lésions susceptibles de réversibilité sous traitement : les lésions granulomateuses sont réversibles (nodules, plages alvéolaires, micronodules, irrégularités des interfaces, « verre dépoli », épaississements sous-pleuraux) ; les lésions fibreuses sont irréversibles (fibrose, distorsion des scissures et pulmonaire apicale, opacités linéaires septales et non septales, rayons de miel, bronchectasies par tractions).
- **EFR** : on observe le plus souvent une baisse de la DLCO, un syndrome restrictif homogène,
- **Endoscopie bronchique** : visualisation d'éventuelles granulations endobronchiques, réalisation de biopsies bronchiques et/ou transbronchiques à la recherche de granulomes et d'un LBA (typiquement alvéolite lymphocytaire avec augmentation du rapport CD4/CD8),
- **Scintigraphie au Gallium 67 - corps entier** : aide au diagnostic (l'association d'une fixation oculaire, parotidienne et pulmonaire est très évocatrice : aspect Panda-Lambda) et au suivi évolutif (détection de foyers évolutifs résiduels),
- **Biopsies des glandes salivaires accessoires, cutanées, hépatiques (PBH), voire ganglionnaires.**
- **Anomalies biologiques rencontrées** : syndrome inflammatoire dans les formes évolutives, lymphopénie, anémie hémolytique ou thrombopénie auto-immune, hypernatrémie en cas de diabète insipide, cholestase hépatique, hypergammaglobulinémie polyclonale, hypercalcémie, hypercalciurie sans hypophosphorémie, parathormone (PTH) basse, enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) élevée (60% des cas, utile pour l'ajustement du traitement).

Tableau 29 : Le diagnostic de la sarcoïdose repose sur trois arguments :

- 1)- Présentation clinico-radiologique et biologique évocatrice,
- 2)- Mise en évidence de lésions granulomateuses sans nécrose caséuse,
- 3)- Exclusion d'une autre affection granulomateuse :
 - ⇒ liée à une infection : Tuberculose, infections à mycobactéries atypiques, Histoplasmoses ;
 - ⇒ liée à une exposition ⇒ agents minéraux : béryllose
 - ⇒ agents organiques : alvéolite allergique extrinsèque
 - ⇒ médicaments
 - ⇒ idiopathique : maladie de Crohn, cirrhose biliaire primitive, granulomatose d'organe.

5)- Sclérodermie systémique :

La sclérodermie est la «connectivite» au sens le plus pur du terme dans la mesure où il s'agit d'une maladie généralisée du tissu conjonctif, surtout responsable d'une fibrose collagène et d'une vasculopathie de la peau et de différents viscères (tube digestif, poumon, rein).

**Tableau 30 : Sclérodermie systémique (SS) :
Données épidémiologiques et physiopathologiques [122, 123] :**

- Prévalence faible, de 25 à 250 cas par millions d'habitants,
- Commence vers l'âge de 40 ans avec un sex-ratio de l'ordre de 15F/1H,
- Plus grande fréquence de SS chez les femmes après grossesse,
- Certains facteurs environnementaux sont capables d'induire un tableau «sclérodermifome» : huile frelatée (épidémie espagnole en 1991), chlorure de vinyle, certains solvants (trichloréthylène...), silice,
- Caractérisée par la présence d'auto-anticorps antinucléaires :
 ⇒ **Ac. antitopo-isomérase I (anti-SCL 70)** = protéine nucléaire non-histone chargée de dérouler le double brin d'ADN avant la réplication ; généralement absents dans la forme limitée (**CREST syndrom**),
 ⇒ **Ac. anticentromères**, absents dans la forme diffuse.
- Les réponses anticorps semblent liées au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et plus précisément aux allèles HLA-DQB1, bien que les allèles DPB1 et DRB1 puissent aussi jouer un rôle,
- La pathogénie implique à la fois le système immunitaire, le métabolisme du tissu conjonctif et les cellules endothéliales : dépôts excessifs de composants de la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine, glycosaminoglycanes), synthèse de lymphokines (IL-2, IL-4, IL-6) stimulant la prolifération et la synthèse des fibroblastes, synthèse de facteurs de croissance comme le PDGF (*platelet derived growth factor*) et le FGF (*fibroblast growth factor*) pouvant sélectionner des sous-populations de fibroblastes produisant des taux élevés de collagène, enfin altérations endothéliales favorisant la migration des lymphocytes CD4 ou CD8 et rôle des intégrines dans l'infiltrat inflammatoire avec expression accrue des $\beta 1$ et $\beta 2$ -intégrines, des ICAM-1 et ELAM-1 en peau pathologique, favorisant le « *homing* » des lymphocytes pathogènes.

**Tableau 31 : Critères cliniques de classification de la
sclérodermie systémique * :**

- **Critère majeur :**
Sclérodermie cutanée proximale (au-dessus des métacarpophalangiennes)
- **Critères mineurs :**
Sclérodactylie
Cicatrice déprimée d'un doigt ou perte de substance de la pulpe
Fibrose pulmonaire des bases

* 1 critère majeur ou 2 mineurs, si l'on exclut les sclérodermies localisées, la sensibilité est de 91% et la spécificité de 99%.

Tableau 32 : Atteintes cliniques de la sclérodermie ^[122,125] :
1- Syndrome de RAYNAUD :
- Acrosyndrome au froid très fréquent (90%), précède souvent de plusieurs années les autres atteintes. La présence de mégacapillaires en capillaroscopie est spécifique d'une atteinte systémique (sclérodermie surtout, mais aussi dermatomyosite, lupus ou syndrome de Sharp).
2- Atteinte cutanéomuqueuse :
- La sclérose doit se voir (disparition des plis et des rides, avec limitation de l'ouverture buccale, aspect lisse et tendu, dépilation) et se palper (induration rétractée, infiltration). Aux mains, on décrit l'aspect de sclérodactylie avec doigts effilés, en légère flexion, les télangiectasies sont parfois profuses, l'hyperpigmentation prédomine sur les zones scléreuses et la calcinose, visible radiologiquement, ne pose de problème que lorsqu'elle s'extériorise avec des ulcérations chroniques crayeuses. - Le « CREST syndrom » associe : C alcifications sous-cutanées, s yndrome de R aynaud, o esophage dystonique, S clérodactylie et T élangiectasies.
3- Atteinte digestive :
- Fréquente (75 à 90%), concerne essentiellement l'œsophage (dysphagie, reflux, œsophagite, endobrachyœsophage) par atteinte de la couche musculieuse, qui se fragmente progressivement, une fibrose collagène diffuse s'y développant. La manométrie œsophagienne associée à la fibroscopie œsogastrique montrent la dyskinésie œsophagienne et la diminution de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage. Plus rarement on peut observer une atteinte intestinale avec syndrome de malabsorption et épisodes sub-occlusifs et des rectorragies sur angiodysplasie. Une cirrhose biliaire primitive s'associe volontiers à une sclérodermie de type CREST et à un syndrome de Gougerot-Sjögren, constituant le syndrome de Reynolds.
4- Atteinte rénale :
- L'insuffisance rénale aiguë est rare, mais peut survenir selon les séries chez 10 à 40% des malades sclérodermiques. Elle se manifeste par un syndrome hémolytique et urémique, le plus souvent avec HTA maligne. Une majoration des signes viscéraux, une altération de l'état général, un syndrome inflammatoire peuvent précéder la « crise vasculorénale ». Il s'agit d'un événement aigu et unique qui peut conduire brutalement à l'insuffisance rénale terminale définitive, voir au décès. La prise d'AINS, ou de corticoïdes est incriminée comme facteur déclenchant, en revanche le traitement par IEC chez les sclérodermiques hypertendus prévient la crise rénale. - La biopsie rénale montre des lésions essentiellement vasculaires (endartérite proliférante ou fibreuse circonférencielle réduisant la lumière artérielle). Des nécroses corticales ou corticomédullaires segmentaires sont possibles, plus tardivement des lésions de néphroangiosclérose dues à l'HTA maligne peuvent se surajouter.
5- Atteinte pulmonaire :
- Fréquente (75 à 95%), elle conditionne avec l'atteinte rénale le pronostic de la maladie : L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) survient surtout dans la forme limitée de type CREST alors que la pneumopathie interstitielle fibrosante complique essentiellement la forme diffuse. Une vascularite peut compliquer 9% des « CREST syndrom » ^[125] , associant une fibrose interstitielle progressive et une vascularite pulmonaire voire un syndrome pneumo-rénal. Une toux chronique, une pneumopathie d'inhalation par RGO doivent être gardées à l'esprit. Les autres manifestations (bronchiolite parfois liée au traitement par D-pénicillamine, bulles d'emphysème, pneumothorax, hémorragie alvéolaire, silicose, cancer bronchique) sont rarement décrites.
6- Autres atteintes :
- Myocardiopathie fibrosante, polymyosite et « sclérodermatomyosite », ostéolyse de la houppe des phalanges distales « en sucre d'orge sucé ».

Tableau 33 : Sclérodermie : Examens complémentaires :

- Cliché thoracique standard [109] : pneumopathie infiltrative interstitielle progressive, cardiomégalie surtout droite, dilatation des artères pulmonaires, - Clichés des mains et des articulations touchées : polyarthrite le plus souvent non destructrice. L'atteinte osseuse fait partie de l'acrosyndrome avec une ostéolyse de la houppe des dernières phalanges, - Electrocardiogramme : signes de cœur droit (onde T négative en V1, V2, V3 ; bloc de branche incomplet droit ; onde P pulmonaire ; aspect S1Q3), - Tomodensitométrie thoracique [124] : lésions à évolution fibrosante touchant surtout les 2/3 inférieurs des poumons et allant de l'aspect en « verre dépoli » aux lésions destructrices micro-kystiques avec bronchectasies de traction. On recherchera également des signes d'HTAP, une atonie œsophagienne, une BOOP, voire un pneumothorax. Les adénopathies médiastinales sont fréquentes, - EFR : peuvent être non perturbées, mais montrent le plus souvent, un syndrome restrictif, une baisse de la DLCO et une diminution de la compliance. Après une épreuve d'exposition au froid, on peut parfois observer une baisse de la capacité vitale (CV), soit l'équivalent d'un « Raynaud pulmonaire », - Endoscopie bronchique : peu réalisée, le LBA montre une alvéolite à polynucléaires neutrophiles et/ou à éosinophiles. L'association au syndrome de Gougerot-Sjögren s'accompagne d'une alvéolite lymphocytaire, - Echocardiographie et cathétérisme cardiaque droit avec test au NO inhalé : reconnaît et mesure l'HTAP, recherche un shunt droit-gauche par foramen ovale perméable, voire une myocardiopathie fibrosante restrictive, rarement hypertrophique. Ultérieurement on éliminera une HTAP secondaire à une hypoxémie chronique, post-thrombo-embolique, médicamenteuse (anorexigènes), des autres maladies systémiques, - Scintigraphie au TcDTPA : qui permet de rapporter l'altération de la Dlco, soit à une fibrose interstitielle, soit à une atteinte vasculaire, - Manométrie œsophagienne : méthode sensible, reproductible et relativement peu invasive pour le diagnostic positif de la dyskinésie, - Capillaroscopie : la présence de nombreuses boucles de mégacapillaires est caractéristique d'un Raynaud secondaire, en particulier d'un CREST, - Biopsies rénales, bronchiques, œsophagiennes.
- Anomalies biologiques rencontrées : Syndrome inflammatoire fréquent, hypergammaglobulinémie polyclonale (50% des cas), facteurs antinucléaires présents dans 70 à 85% des cas, sans anti-DNA, le type de fluorescence le plus spécifique est nucléolaire, mais une fluorescence mouchetée ou homogène est possible : ⇒ Ac. anti-SCL 70 spécifiques de la sclérodermie systémique diffuse ⇒ Ac. anticentromères le plus souvent rencontrés dans le CREST syndrom ⇒ Ac. anti U3-RNP dans les sclérodermies avec atteinte musculaire et pulmonaire grave.

L'évolution de la sclérodermie est imprévisible au plan individuel. A 10 ans, la survie est estimée globalement à 70 et 85% selon les études. Les facteurs d'impact pronostique, prédictifs sur une population de malades, sont surtout :

- une sclérose diffuse avec atteinte du tronc,
- la présence d'anticorps anti-SCL 70,
- l'abaissement de la DLCO et *a fortiori* de la capacité vitale,
- l'HTAP qui grève le pronostic plutôt favorable du type **CREST**,
- une protéinurie, voire une insuffisance rénale évoluée.

6)- Lupus systémique [126, 127, 128, 129, 130] :

Il s'agit du prototype de maladie multisystémique auto-immune ou « connectivite ». C'est une maladie auto-immune avec manifestations viscérales multiples, associées à la présence d'anticorps spécifiques.

**Tableau 34 : Lupus érythémateux systémique (LES) :
Données épidémiologiques et physiopathologiques :**

- L'âge de début se situe entre 10 et 40 ans,
- Il existe une prépondérance féminine nette : 80 à 90% de femmes,
- La prévalence (5 nouveaux cas annuels pour 100 000) est plus élevée dans la race noire et chez les Asiatiques,
- On note certaines prédispositions génétiques (HLA DR2 et DR3), des formes familiales et l'association à un déficit en certaines fractions du complément (fraction C2 et C4),
- La première poussée peut être déclenchée par une exposition solaire (ultraviolets/UVB), une infection, un stress, une prise médicamenteuse,
- Etiologie inconnue, cependant on incrimine des facteurs viraux (rétrovirus, virus d'Epstein-Barr), hormonaux ou médicamenteux, survenant sur un terrain prédisposé. Ce facteur exogène induit ainsi une auto-immunité par perte des fonctions régulatrices thymiques : hyperactivation des lymphocytes T (LT CD4+) et hyperactivation des lymphocytes B (LB CD5+) favorisant une augmentation de la réponse aux anticorps et la sécrétion d'auto-anticorps, liée à l'expression de cytokines comme l'IL10, l'IL6 (activateur polyclonal des LB) et d'interféron gamma (INF γ). Le patient génère de façon excessive certains auto-antigènes comme le nucléosome ou certaines ribonucléoprotéines (RNP). Le LB lie par son immunoglobuline de membrane l'auto-antigène, le dégrade l'apprête et présente aux LT activés différents peptides entraînant une réponse anticorps T-dépendante. Les auto-anticorps produits vont, soit directement, soit en formant des complexes immuns circulants ou *in situ*, se déposer dans les tissus, entraînant la mort cellulaire avec relargage des auto-antigènes nucléaires et mise en boucle de la réaction immunitaire locale, provoquant les lésions organiques.

Tableau 35 : Médicaments pouvant induire un Lupus *:

- **Spécialités cardiologiques :** procainamide (Pronestyl®), dihydralazine (Népressol®), alphasétyldopa (Aldomet®), bêta-bloquants,
- **Spécialités neuropsychiatriques :** hydantoïnes (Di-hydan®), carbamazépine (Tégrétol®), chlorpromazine (Largactil®), L-dopa (Modopar®, Sinemet®), méthylsérergide (Desernil®),
- **Spécialités rhumatologiques :** D-pénicillamine (Trolovol®), sulfasalazine (Salazopyrine®),
- **Spécialités endocrinologiques :** antithyroïdiens de synthèse (Basdène®),
- **Spécialités antibiotiques :** isoniazide (Rimifon®), minocycline (Minocyne®).

* Cette liste n'est pas limitative, en cas de doute, ne pas hésiter à rechercher les anticorps anti-histones très évocateurs de lupus induit.

NB : Les oestrogènes peuvent déclencher une poussée lupique au cours d'un lupus déjà connu, mais ne peuvent classiquement pas induire l'apparition d'un lupus.

Tableau 36 : Atteintes pneumo-rénales du lupus [127, 129] :

1- Atteintes pleuro-pulmonaires (30%) :

- La survenue d'une pleuro-pneumopathie au cours d'un LES traité doit faire avant tout rechercher une étiologie infectieuse, notamment tuberculeuse.
- Les pleurésies lupiques (30%), uni ou bilatérales, exsudatives et lymphocytaires, parfois cliniquement latentes, sont corticostéroïdiques. Elles doivent être distinguées des épanchements satellites d'une embolie pulmonaire.
- Les manifestations aiguës sont surtout le fait d'une « pneumopathie lupique spécifique », parfois liée à une bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée (BOOP), ou d'une hémorragie intra-alvéolaire. De façon plus chronique, **un syndrome restrictif** peut être, soit lié à une atteinte pariétale (pleurite, myosite) avec une réduction de la taille pulmonaire ; la présence d'atélectasies en bande faisant évoquer un « *shrinking lung* », soit la conséquence d'une fibrose interstitielle diffuse.
- L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), rare, peut compliquer des migrations pulmonaires répétées ou survenir de façon « primitive ».

2- Atteintes rénales (50%) :

- Elles ont une importance pronostique majeure. Leur fréquence, estimée sur les paramètres biologiques usuels (protéinurie, hématurie, leucocyturie) est comprise entre 35 et 55%, elle est beaucoup plus élevée (70 à 80%) si l'on se fonde sur les données de l'histologie couplée à l'immunofluorescence. L'atteinte rénale survient en règle dans les cinq premières années d'évolution.
- L'étude histologique montre des lésions principalement glomérulaires, mais aussi tubulo-interstitielles et parfois vasculaires qui coexistent fréquemment sur une même biopsie. On distingue les lésions actives, susceptibles de régresser sous traitement et les lésions inactives irréversibles, faisant chacune l'objet d'un indice quantitatif. La classification de l'OMS (modifiée en 1995) reconnaît 6 classes :
 - ⇒ **Glomérule normal** (classe I) en microscopie optique (MO) : aspect rare,
 - ⇒ **Glomérulonéphrite mésangiale pure** (classe II) : le mésangium est le siège de dépôts immuns et parfois d'une hypercellularité. La traduction biologique est modeste ou absente, le pronostic spontané plutôt favorable.
 - ⇒ **Glomérulonéphrite segmentaire et focale** (classe III) : en plus des aspects précédents, on observe en MO des lésions nécrotiques et prolifératives d'une partie des capillaires de moins de 50% des glomérules. Les dépôts immuns sont présents dans les capillaires de nombreux glomérules. La traduction biologique se limite souvent à une protéinurie modérée avec une hématurie microscopique. Un syndrome néphrotique est présent dans 30% des cas. L'évolution ultérieure vers une forme diffuse n'est pas exceptionnelle.
 - ⇒ **Glomérulonéphrite proliférative diffuse** (classe IV) : la plus fréquente et la plus grave. Histologiquement, les lésions sont identiques à la forme précédente, mais plus marquées. La majorité des glomérules sont touchés à des degrés divers : nécrose, prolifération mésangiale et endothéliale, dépôts endomembraneux avec l'aspect en « wire-loop » des capillaires. La prolifération épithéliale, donnant naissance à des croissants extra-capillaires, est un signe de gravité. L'immunofluorescence révèle l'abondance et la diffusion des dépôts granuleux d'IgG, IgM, IgA, C1q, C3 et C4. La traduction biologique est une protéinurie franche et souvent un syndrome néphrotique impur (hématurie microscopique, HTA et insuffisance rénale). Sous traitement, les lésions actives sont susceptibles de régresser.
 - ⇒ **Glomérulonéphrite extramembraneuse** (classe V) : la paroi des capillaires glomérulaires est épaissie de façon diffuse et régulière par des dépôts immuns. Selon les cas, ces lésions peuvent exister de façon isolée (classe Va) ou bien s'associer à des lésions de type classe II (classe Vb). Quand les lésions prolifératives sont absentes ou modestes, le tableau clinique est généralement celui d'un syndrome néphrotique avec hématurie microscopique inconstante, sans HTA ni insuffisance rénale.
 - ⇒ **Sclérose glomérulaire** (classe VI) : Quand la néphropathie lupique aboutit malgré le traitement à une insuffisance rénale terminale, l'évolutivité du lupus tend à diminuer. Les taux de survie en hémodialyse sont satisfaisants, les récurrences de néphropathie lupique après transplantation rares.

En raison du polymorphisme de l'affection, la description d'une forme typique est difficile, nous avons donc préféré évoquer seulement les manifestations rénales et respiratoires au décours du lupus (tableau 36), en indiquant leur fréquence et leur gravité. Le tableau ci-dessous rappelle les critères diagnostiques du lupus érythémateux systémique, proposés par *l'American College of Rheumatology (ACR)* en 1982 et modifié en 1997 :

Tableau 37 : Critères diagnostiques de l'ACR :

1)- éruption malaire en aile de papillon (vespertilio): érythème malaire fixe, plan ou en relief, tendant à épargner le sillon nasolabial, 2)- lupus discoïde : placards érythémateux surélevés avec des squames kératosiques adhérentes et des bouchons cornés folliculaires. Cicatrices atrophiques pouvant apparaître sur des lésions anciennes, 3)- photosensibilité (lucite) : éruption cutanée résultant d'une réaction inhabituelle au soleil, 4)- ulcérations buccales ou nasopharyngées : ulcérations douloureuses, 5)- arthrites non érosives : touchant au moins deux articulations périphériques, 6)- pleurésie ou péricardite, 7)- atteinte rénale : protéinurie > 0,5 g/jour (ou +++) ou cylindres urinaires (hématies, hémoglobine, leucocytes, cellules tubulaires ou mixte), 8)- atteinte neurologique : convulsion ou psychose : en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique (insuffisance rénale, acidose, troubles électrolytiques), 9)- atteinte hématologique : ⇒ anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose, ⇒ ou leucopénie < 4 000/mm³ retrouvée à au moins 2 reprises, ⇒ ou lymphopénie < 1 500/mm³ à au moins 2 reprises , ⇒ ou thrombopénie < 100 000/mm³ en l'absence de cause médicamenteuse, 10)- désordres immunologiques : ⇒ anticorps anti-DNA natif positif , ⇒ ou présence d'anticorps anti-Sm, ⇒ ou titre anormal d'anticorps anticardiolipines IgG ou IgM, ⇒ ou présence d'un antiprothrombinase, ⇒ ou fausse sérologie syphilitique positive (VDRL+,TPHA-) connue depuis au moins 6 mois, 11)- titre anormal d'anticorps antinucléaires : en l'absence de médicament inducteur, est retenu comme significatif un seuil de dilution positif ≥ 80ème. L'association de 4 critères donne une sensibilité de 88% et une spécificité de 79%.
--

Tableau 38: Syndrome des anticorps anti-phospholipides [128]:

- Anticoagulant circulant (ACC) : allongement du TCA, non-corrigé par sang témoin
- Fausse sérologie syphilitique (VDRL+, TPHA-)
- Risque élevé de thromboses artérielles et veineuses
- Troubles neurologiques centraux
- Risque élevé de fausses couches spontanées et pertes fœtales du 3^{ème} trimestre

On désigne sous le terme d'anticorps anti-phospholipides deux types principaux d'anticorps de spécificité voisine mais distincte : l'anticorps antiprothrombinase ou ACC et l'anticorps anticardiolipine, en réalité spécifiques non pas des phospholipides mais des protéines associées aux phospholipides, comme la β 2-glycoprotéine 1 ou la prothrombine.

Tableau 39 : Lupus : Examens complémentaires :

- **Cliché thoracique standard** : les épanchements pleuraux sont peu fréquents en regard des pleurites, itératives évoluant vers des épaississements, synéchies et adhérences. Le cliché montre des poumons de petite taille et volontiers une cardiomégalie.
 - **Tomodensitométrie thoracique** : objectivant des lésions en verre dépoli, des opacités arciformes, ou en bandes, sous-pleurales, des épaississements pleuraux, plus rarement une BOOP, un pneumothorax, des nodules excavés stériles, la fibrose en rayon de miel est très rare.
 - **Clichés des articulations touchées** : arthrites non destructives, sauf parfois au niveau des articulations temporomandibulaires. Les déformations des mains sont rares et alors réductibles (rhumatisme de Jaccoud). Les ostéonécroses aseptiques sont favorisées par la corticothérapie.
 - **EFR** : syndrome restrictif lié, soit à une atteinte pariétale (pleurite, myosite), son association avec la présence d'atélectasies en bande, doit faire évoquer un « *shrinking lung* », soit à une atteinte interstitielle.
 - **Endoscopie bronchique** : les hémorragies alvéolaires sont classiques au cours du lupus systémique. Leur diagnostic repose sur le LBA. Les lésions correspondent à une capillarite.
 - **Biopsie cutanée** : en peau saine avec examen en immunofluorescence, elle permet de dépister une fixation d'immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) et de complément (C3, C1q) sur la membrane basale, dite « *bande lupique* ».
 - **Ponction biopsie rénale** : elle fait le pronostic de la maladie, 70 à 80% des patients ayant des lésions histologiques rénales, souvent précoces.
 - **Echocardiographie** : à la recherche d'une péricardite, d'atteintes valvulaires à type de végétations aseptiques (endocardite de Libman-Sachs), voire une HTAP volontiers associée à un syndrome de Raynaud ou à la présence d'un syndrome anti-phospholipides (SAPL).
 - **IRM cérébrale +/- angio-MR** : en cas d'atteinte neurologique centrale (thrombophlébite cérébrale, vascularite cérébrale).
 - **Fond d'œil** : à la recherche d'une uvéite, d'une vasculopathie rétinienne avec nodules dysoriques, d'une névrite optique ou d'une thrombose des vaisseaux rétiens.
- **Biologie** : numération formule sanguine, test de Coombs, fonction rénale, bandelette urinaire, dosage des anticorps antinucléaires (95% des cas, mais aspécifiques), anti-DNA natifs (70% des cas, très spécifiques), anti-antigènes nucléaires solubles, anti-Sm (30% des cas, les plus spécifiques), anti-RNP (40% des cas, plus spécifiques des connectivites mixtes/Sharp), anti-SSA et SSB (respectivement 30 à 5% des cas, plus spécifiques du syndrome de Gougerot-Sjögren), facteur rhumatoïde (30% des cas), complément total et fractions libres, électrophorèse des protéines sériques, cryoglobulinémie, anti-coagulant circulant (antiprothrombinase), anticardiolipine et sérologie syphilitique (TPHA / VDRL).

Tableau 40 : Les lupus induits :

- Les lupus induits médicamenteux sont en général des lupus bénins, se manifestant parfois uniquement par une atteinte biologique. Les atteintes cliniques se limitent aux articulations et parfois aux séreuses.
- L'atteinte biologique se caractérise par la présence de facteurs antinucléaires (FAN), d'anticorps anti-DNA dénaturés, d'anticorps anti-histones, il n'y a pas d'anti-DNA natifs (double chaîne).
- Il faut savoir différencier un lupus induit d'un véritable lupus déclenché par un médicament avec une biologie lupique complète et typique de plus mauvais pronostic.

7)- Polychondrite atrophiante :

La polychondrite atrophiante (PCA), aussi dénommée polychondrite récidivante par les Anglo-Saxons, est une connectivite rare caractérisée par l'inflammation récidivante des cartilages de l'oreille, du nez, du larynx et de l'arbre trachéo-bronchique.

Décrite pour la première fois en 1923, la polychondrite a longtemps été considérée comme une affection exceptionnelle. En fait sa fréquence paraît sous-estimée.

Tableau 41 : Polychondrite atrophiante (PCA) :
Données épidémiologiques et physiopathologiques [132, 133] :

- Survient le plus souvent chez l'adulte entre 40 et 50 ans,
- Légère prédominance féminine, mais également aux âges extrêmes de la vie,
- Pathogénie mal connue,
- L'inflammation est principalement périchondrale,
- Susceptibilité accrue chez les sujets HLA-DR4,
- Fréquente association à certaines maladies dysimmunitaires (angéite, lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, dysthyroïdies, diabète, cirrhose biliaire primitive, spondylarthrite ankylosante, rectocolite hémorragique),
- Mise en évidence de dépôts d'immunoglobulines et de complément au sein des lésions chondritiques,
- Présence d'anticorps anticartilage dirigés notamment contre les collagènes de type II, IX, XI,
- Reproduction de la maladie chez l'animal après immunisation par le collagène de type II, apportant une « *forme de preuve* » en faveur d'un mécanisme immunologique,
- Un modèle plus récent fait intervenir un composant non collagène de la matrice cartilagineuse (ou *matrilin-1*) susceptible d'entraîner spécifiquement une chondrite nasale et une laryngomalacie chez le rat [131],
- L'intervention d'enzymes protéolytiques dans la destruction cartilagineuse est également vraisemblable.

Tableau 42 : Critères diagnostiques de Michet pour la
polychondrite atrophiante * [133] :

1)- Critères majeurs :

- Chondrite auriculaire
- Chondrite nasale
- Chondrite laryngotrachéale

2)- Critères mineurs :

- Inflammation oculaire (conjonctivite, kératite, épisclérite, uvéite)
- Hypoacousie
- Syndrome vestibulaire
- Polyarthrite séronégative

* Au moins 2 critères majeurs, ou 1 critère majeur + 2 critères mineurs.

Tableau 43 : Atteintes cliniques de la polychondrite atrophiante [132, 133] :

1- Chondrites :

- Leur mise en évidence est indispensable au diagnostic. Leur apparition est le plus souvent subite et n'est pas toujours signalée par le patient, car souvent transitoire. Elles évoluent en 2 phases : après une ou plusieurs poussées inflammatoires peut survenir une atrophie définitive des pièces cartilagineuses.
- **La chondrite du pavillon de l'oreille (85% des cas)** est pathognomonique : tuméfaction uni ou bilatérale, inflammatoire, touchant une partie cartilagineuse de l'oreille (hélix, anthélix, tragus, conduit auditif externe), sauf le lobule (non cartilagineux), toujours respecté, ce qui différencie la chondrite d'une périchondrite. La biopsie auriculaire, pratiquée lors d'une poussée, est évocatrice quand elle montre l'association d'un infiltrat inflammatoire et de lésions dégénératives marquées du cartilage.
- **La chondrite nasale (65% des cas)** réalise au stade aigu une tuméfaction nasale rarement accompagnée de rhinorrhée ou d'épistaxis et au stade chronique d'atrophie une déformation acquise définitive « *en selle* ».
- **Les chondrites de l'arbre respiratoire (55% des cas)** sont potentiellement graves, survenant plus volontiers chez la femme. L'atteinte laryngée se traduit par une dysphonie, une aphonie, pouvant aboutir à une sténose irréversible pouvant nécessiter une trachéotomie. L'atteinte trachéo-bronchique se complique principalement d'une insuffisance respiratoire obstructive, résultant de sténoses définitives et/ou d'une chondromalacie responsable d'un collapsus expiratoire bronchique.
- **Les chondrites des cartilages costaux (35% des cas)** sont responsables de douleurs pariétales.

2- Atteintes extrachondritiques :

- **Les manifestations rhumatologiques (70 à 85% des cas)** réalisent en règle une oligoarthrite ou une polyarthrite intermittente, asymétrique, migratrice, non nodulaire, non érosive et non déformante.
- **Les manifestations audiovestibulaires (40% des cas)** sont dominées par la surdité de perception. On peut aussi observer des syndromes vestibulaires périphériques. La présence de telles manifestations au cours d'une connectivite inclassée suggère l'éventualité d'une PCA.
- **Les manifestations oculaires (60% des cas)** dominées par l'épisclérite, la sclérite et la conjonctivite. La survenue d'une exophtalmie peut-être liée à une sclérite postérieure, mais doit aussi faire discuter le diagnostic de pseudotumeur inflammatoire dans le cadre d'une granulomatose de Wegener.
- **Les manifestations cardiovasculaires (20 à 40% des cas)** comportent des valvulopathies, des troubles du rythme et de la conduction, des anévrysmes et des sténoses des gros troncs artériels. Une péricardite, une myocardite sont plus rares.
- **Les manifestations dermatologiques (20 à 40% des cas)** résultent souvent d'une telle vascularite (purpura infiltré, livedo). D'autres atteintes (aphtose uni ou bipolaire, hypodermite, phlébites superficielles) ont conduit à l'individualisation d'un « **MAGIC syndrom** » (**Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilages**) qui semble plus proche de la PCA que de la maladie de Behçet.
- **Les manifestations rénales (40% des cas)**, le plus souvent à type de glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune avec prolifération épithéliale, s'observent généralement dans les PCA intriquées à une angéite systémique.

Le diagnostic de la polychondrite atrophiante, souvent porté avec retard, est principalement clinique, l'histologie n'ayant qu'un rôle d'appoint dans les formes débutantes, atypiques ou frustres. Devant une inflammation du pavillon de l'oreille, reconnaître l'existence d'une chondrite ne présente guère de difficultés. Le contexte permet d'écarter d'autres affections : traumatisme (oto-hématome), brûlures, piquûre d'insecte, gelure ou goutte auriculaire tophacée. Le diagnostic d'infection repose sur les circonstances (geste chirurgical, plaie, dermatose préalable, otite chronique...) et sur l'aspect des lésions (non-respect du lobule, adénopathies satellites...).

Devant une déformation nasale « en selle » acquise (éliminant l'exceptionnelle syphilis congénitale), non traumatique, survenant dans un contexte inflammatoire, **deux diagnostics sont à évoquer : la polychondrite atrophiante et la granulomatose de Wegener**. Bien que les aspects histologiques de ces affections soient différents, de nombreuses similitudes cliniques et biologiques (notamment présence d'ANCA, donnant surtout une fluorescence périnucléaire, dans certaines polychondrites) rendent parfois leur distinction difficile.

Certaines polychondrites, en particulier chez le sujet âgé de sexe masculin, se compliquent d'une dysmyélopoïèse acquise (anémie « réfractaire » arégénérative macrocytaire nécessitant des transfusions régulières, neutropénie et/ou thrombopénie) au pronostic péjoratif. La fréquence des syndromes myéloprolifératifs semble également accrue.

Le pronostic demeure sévère, le taux de survie à 5 ans ne dépasse pas 75%, la mort résultant le plus souvent d'atteintes spécifiques (respiratoire ou vasculaire), d'une dysmyélopoïèse associée ou d'une infection favorisée par le traitement.

Tableau 44 : Diagnostic différentiel des chondrites [133] :

- | |
|---|
| <p>1)- Chondrite auriculaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Périchondrite infectieuse : otite chronique externe - Mastoïdite, surtout à pyocyanique - Mycobactériose (lèpre) - Chondrodermatite chronique nodulaire de l'hélix - Hématodermie (LLC) <p>2)- Calcification du pavillon de l'oreille :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie d'Addison - Ochronose - Acromégalie - Hyperparathyroïdie - Hypersensibilité familiale au froid <p>3)- Chondrite nasale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Périchondrite infectieuse - Syndrome de Silverman - Traumatismes - Granulomatose de Wegener - Syphilis congénitale |
|---|

**- Deuxième partie -
Cas-cliniques :**

Observation n° 1 :

Mademoiselle N. Olivia 20 ans a présenté environ une semaine avant son hospitalisation en février 2001, un syndrome pseudo-grippal banal traité en automédication par du paracétamol. Tout est rentré dans l'ordre en 48 heures.

Deux jours avant l'hospitalisation apparaissent :

- une sensation de malaise intense,
- des douleurs lombaires bilatérales,
- des urines foncées.

Puis elle présente 36 heures plus tard une anurie associée à une dyspnée, une toux et une expectoration sanglante.

L'examen initial relève :

- une détresse respiratoire avec un rythme respiratoire à 26/min.,
- une cyanose des extrémités,
- une toux incessante,
- une température à 38,4° c,
- une PA à 180/105 mm Hg,
- une tachycardie à 125/min.,
- des râles crépitants et sous crépitants des deux champs pulmonaires,
- pas d'autre anomalie clinique : touchés pelviens normaux.

La biologie objective :

- **gaz du sang (air ambiant)** : PaO₂ : 8,4kPa ; PaCO₂ : 7kPa ; pH : 7,38 ; bicar. : 22 mmol/l,
- **sang** : urée : 35,2 mmol/l ; créatinine : 480 µmol/l ; Na : 132 ; K : 5,6 ; Ca : 2,28 ; P : 1,68 mmol/l ; enzymes cardiaques normales hormis LDH à N x 1,5 ; Hb : 10,2 g/dl, GB : 17 800, formule sans particularité, plaquettes 95 000, hémostase normale, complément (CH50, C3, C4) normal haut.
- **Urines** : quelques ml obtenus par sondage :
 - sang +++, protéines ++,
 - Na : 70, K : 12, urée : 80 mmol/l,
 - nombreux cylindres de tous types,
 - culture stérile.

L'ECG est sinusal, rapide, sans anomalie.

La radiographie thoracique montre un cœur de taille normale et des opacités « floconneuses » des deux champs pulmonaires prédominant aux bases (figure 1).

L'ASP et l'échographie rénale : pas d'anomalie décelable.

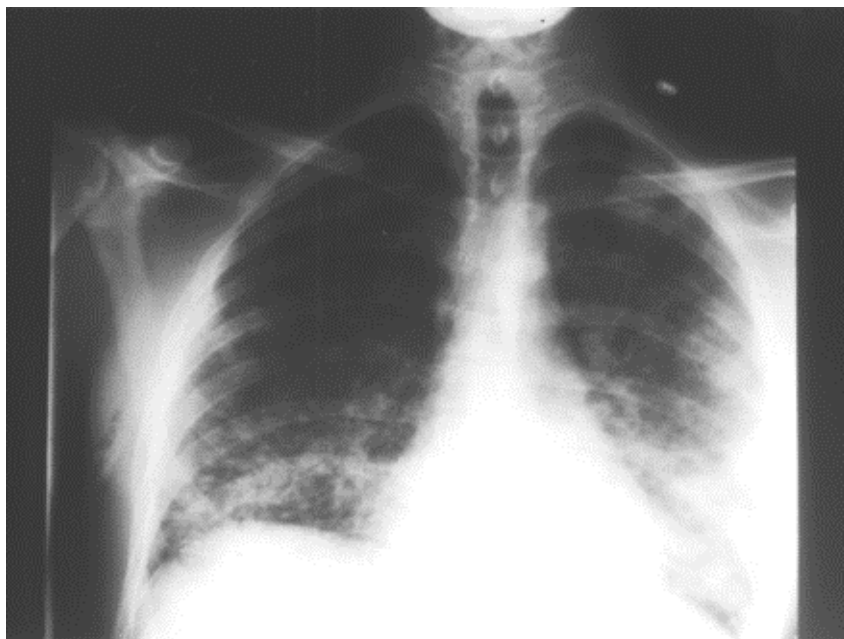


Figure 1 : Radiographie thoracique de face : opacités « floconneuses » basales bilatérales

Cette jeune femme présente donc une association clinico-radio-biologique d'un syndrome pulmonaire et d'un syndrome rénal avec HTA, sédiment urinaire actif (protéinurie, hématurie), que l'on peut définir en un **syndrome pneumo-rénal aigu**.

Un tel tableau doit faire éliminer :

- 1- Un syndrome de Goodpasture,
- 2- Une granulomatose de Wegener,
- 3- Une vascularite type PAN,
- 4- Un lupus grave,
- 5- Une GNA avec OAP hémodynamique.

Ce cas clinique comportant une défaillance rénale aiguë de type glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) et une atteinte pulmonaire grave avec hémoptysie a fait évoquer le diagnostic de **Goodpasture** comme étant l'étiologie la plus probable, la recherche d'un anticorps circulant anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG) revenant positive et celle des ANCA négative.

La prise en charge néphrologique a consisté en la réalisation :

- 1)- **d'une PBR** : avec aspect d'atteinte glomérulaire proliférative, endo et extra-capillaire (figure 2), diagnostic affirmé en immunofluorescence (IF) par le dépôt linéaire d'anticorps anti-MBG le long des basales. Cet aspect en IF, a également été retrouvé sur la basale alvéolaire après réalisation **d'une biopsie pulmonaire transbronchique** (figure 3).
- 2)- **d'une hémodialyse d'urgence avec ultrafiltration**, pratiquée sans héparine,
- 3)- **de bolus IV de corticoïdes** : 1 g de méthylprednisolone (Solumédrol®) pendant 3 jours de suite,
- 4)- **de plasmaphérèses** (8 séances),
- 5)- **d'immunosuppresseurs** : Cyclophosphamide (Endoxan®) et corticothérapie per os (Cortancyl® à raison d'1mg/kg/jour pendant 2 mois, puis à doses progressivement décroissantes).

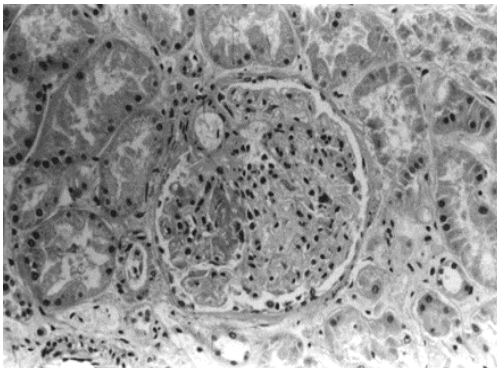


Figure 2 : Glomérulonéphrite extra-capillaire avec "croissants" ; coloration au trichrome (× 180)

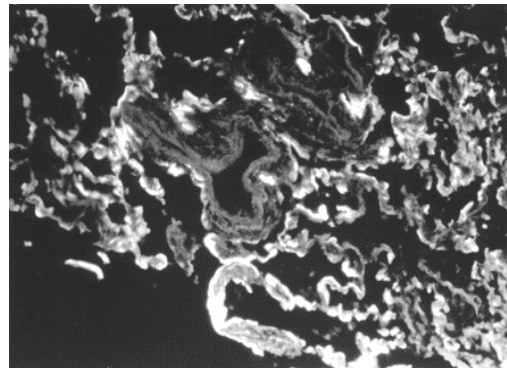


Figure 3 : Etude en immuno-fluorescence : fixation linéaire du sérum anti-IgG le long des membranes basales alvéolaires

Au total : Syndrome pneumo-rénal aigu chez une jeune femme de 20 ans, révélant un syndrome de GOODPASTURE. Patiente en vie, absence de récurrence à ce jour, mais persistance d'une insuffisance rénale chronique avec une clairance de créatinine aux alentours de 28 ml/min.

Observation n° 2 :

Madame E. Marie est hospitalisée en avril 2002 pour le problème d'une altération fébrile de l'état général, qui évolue depuis plusieurs mois.

Il s'agit d'une patiente âgée de 62 ans aux nombreux antécédents :

- appendicectomie à l'âge de 17 ans, nodule thyroïdien opéré par thyroïdectomie partielle en 1970, colectomie droite pour carcinome en 1994, annexectomie droite pour kyste ovarien en 1995 et diverticulose sigmoïdienne.

Depuis 6 mois s'est installée une anorexie progressive entraînant un amaigrissement de 10 kg (poids actuel 52 kg pour 1,65 m). Il existe un purpura pétéchial des membres inférieurs et des paresthésies du pied droit. L'auscultation cardiaque révèle un souffle systolique aortique. La tension artérielle est à 170/105 mmHg. La radiographie thoracique montre des opacités inhomogènes bilatérales (figure 4).

Le premier bilan biologique objective :

- un syndrome inflammatoire avec une VS à 72 à la 1^{ère} heure, une CRP à 250 mg/l,
- leucocytes 12 400/mm³ dont 80% de neutrophiles et 10% d'éosinophiles,
- phosphatases alcalines 185 U/l (normale < 220), natrémie 142 mmol/l, kaliémie 4,3 mmol/l, chlorémie 98 mmol/l, protidémie 72 g/l, créatininémie 158 µmol/l, urée 0.52 g/l,
- bandelette urinaire : protéines ++, hématies +++, nitrites -.

L'échographie abdomino-pelvienne est normale.

La tomodensitométrie thoracique (TDM), en fenêtre parenchymateuse, retrouve des zones de condensations hypodenses diffuses, plutôt périphériques, des opacités en « verre dépoli » et une effusion pleurale de la base pulmonaire gauche (figure 5).



Figure 4 : Radiographie thoracique de face : opacités inhomogènes bilatérales

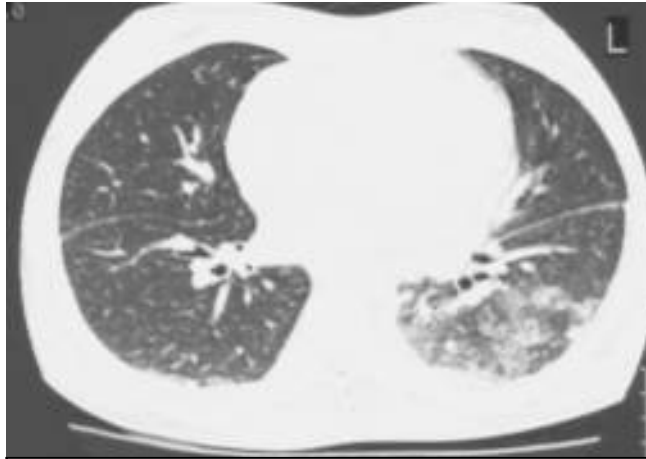


Figure 5 : TDM thoracique en fenêtre médiastinale : opacités en « verre dépoli » et effusion pleurale de la base pulmonaire gauche

Dans ce contexte clinique d'affection systémique, la patiente rassemblant les 4 critères suivants : amaigrissement > 4 kgs, probable atteinte multinévritique du fait des paresthésies des membres inférieurs, hypertension artérielle avec une diastolique > 95 mmHg et atteinte rénale, le diagnostic est en faveur d'une **périartérite noueuse** (PAN classique).

La présence de critères de gravité a nécessité d'associer une corticothérapie orale (1mg/kg/jour pendant 2 mois puis à doses progressivement décroissantes) et des bolus mensuels de cyclophosphamide (ENDOXAN® à raison de 0,6g/m²) pendant 12 mois, réalisés en hospitalisation de jour sous bonne hydratation parentérale associée à l'utilisation de MESNA® (antidote de l'acroléine diminuant le risque de cystite hématurique).

Au 3ème mois, Madame E. Marie a repris 6 kgs, la VS est à 12mm à la première heure, et la créatininémie est à 85 µmol/l.

Au total : Syndrome pneumo-rénal chez une femme de 62 ans révélant une PERIARTERITE NOUEUSE. Evolution favorable sous traitement immunosuppresseur. Patiente en vie.

Observation n° 3 :

Madame M. Julie, 53 ans, connue pour un lupus érythémateux systémique évoluant depuis 3 mois (anticorps antinucléaires : 1/ 640 et anti-DNA natifs positifs), est admise aux Urgences en août 2000 pour dyspnée fébrile, toux, hémoptysie de petite abondance et asthénie, apparues et d'aggravation progressive depuis 48 heures.

L'examen clinique révèle :

- une détresse respiratoire avec tirage intercostal et battement des ailes du nez,
- une cyanose des lèvres avec une saturation en air ambiant à 84%,
- une toux peu productive avec quelques crachats hémoptoïques,
- une température à 38,8°C,
- une PA à 165/95 mmHg,
- une tachycardie à 132/mn,
- de fins râles crépitants, une matité de l'ensemble des deux champs pulmonaires,
- et une oligoanurie.

Le cliché thoracique initial montre des infiltrats hétérogènes diffus associés à une pleurésie bilatérale (figure 6).

La bandelette urinaire réalisée après sondage est perturbée :

- hématurie +++, protéinurie +++.

La tomodensitométrie (TDM) thoracique, en fenêtre parenchymateuse et coupes fines, confirme le syndrome pleural bilatéral avec atélectasies et des opacités en « verre dépoli » (figure 7 et 8).

La biologie objective :

- **gaz du sang (air ambiant)** : acidose avec syndrome d'hypoventilation alvéolaire aiguë : PaO₂ : 8kPa ; PaCO₂ : 6,2kPa ; pH : 7,30 ; bicar. : 19 mmol/l ;
- **sang** : urée : 32,8 mmol/l ; créatinine : 394 µmol/l ; Na : 138 ; K : 5,1 ; Ca : 2,30 ; P : 1,66 mmol/l ; Hb : 11 g/dl ; GB : 3 800 ; plaquettes 126 000 ; hémostase normale .

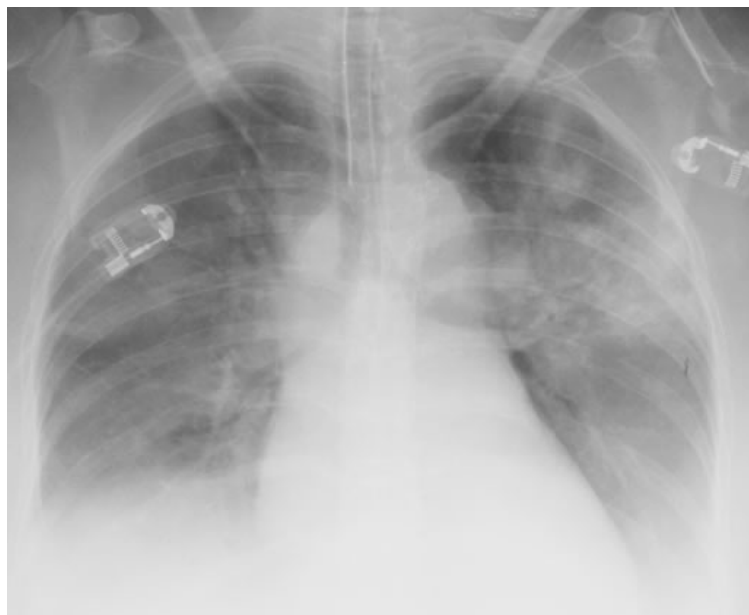


Figure 6 : Radiographie thoracique de face : syndrome alvéolo-interstitiel diffus et pleurésie bilatérale .



Figure 7 : TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse : syndrome pleural bilatéral, atélectasies et opacités en « verre dépoli »



Figure 8 : TDM thoracique en fenêtre médiastinale : syndrome pleural bilatéral

La patiente est traitée efficacement par l'association d'une corticothérapie à raison d'1 mg/kg/jour et d'une oxygénothérapie au masque type « Ventury » (8l/min. pour une Fio2 à 35%), avec amélioration de la symptomatologie initiale en une semaine.

Le contrôle radiologique à trois mois montre, sur le cliché thoracique, la persistance de lignes d'atélectasies planes de la base pulmonaire droite, avec aux explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), un syndrome restrictif évoquant un « *shrinking lung* ».

Le « *monitoring mensuel* » de la créatinine se maintient actuellement aux alentours de 140 µmol/l, sans HTA et la ponction-biopsie rénale retrouve une glomérulonéphrite segmentaire et focale (classe III), avec en immunofluorescence des dépôts immuns granuleux d'IgG, d'IgM, C1q et C4 en quantité modérée, dans les capillaires de quelques glomérules.

Au total : Poussée évolutive « pneumo-rénale » chez une patiente de 53 ans présentant un LUPUS diagnostiqué 3 mois auparavant. L'atteinte pulmonaire a été rapportée à une pneumonie lupique +/- associée à une capillarite alvéolaire. Recul évolutif favorable sous traitement, patiente en vie.

Observation n° 4 :

Monsieur P. Samuel, âgé de 22 ans, sans antécédents particuliers hormis une allergie au pollen, ni traitement habituel, ni facteurs de risques identifiés, est admis aux Urgences le 28/11/2001 pour un tableau clinique aigu associant :

- une altération de l'état général fébrile avec toux, notion d'hématémèse,
- une pneumopathie alvéolo-interstitielle sur le cliché thoracique réalisé en ville,
- un syndrome inflammatoire biologique majeur, une anémie à 7g/dl et une insuffisance rénale aiguë.

L'anamnèse rapporte que le patient présente depuis 8 jours une asthénie, un fébricule à 38,4°C, 3 épisodes d'hématémèses, motivant la réalisation en ville d'une fibroscopie oeso-gastroduodénale retrouvant un syndrome de Mallory-Weiss. Devant la persistance de la symptomatologie, un bilan complémentaire (biologique et radiologique) est réalisé, conduisant à l'admission du patient.

L'examen aux Urgences retrouve une fièvre à 38,6°C, l'absence de points d'appel infectieux, des crépitants des 2 bases, un pouls à 93/min., une TA à 110/60 mmHg, une spO2 à 100% en air ambiant et à la bandelette urinaire initiale : sang +++, protéines +++, pas de leucocyturie ni de nitrites. Le bilan biologique confirme :

- l'anémie normocytaire arégénérative à 6,8 g/dl ;
- le syndrome inflammatoire (VS à 104 mm à la 1^{ère} heure, CRP à 71mmol/l),
- et l'insuffisance rénale aiguë avec un taux d'urée à 33 mmol/l, une créatininémie à 592 µmol/l et une hyperkaliémie à 5,2 mmol/l.

Le contrôle radiologique thoracique retrouve un syndrome alvéolo-interstitiel diffus, bilatéral, prédominant aux 2 bases (figure 9) ; l'ensemble de ces éléments conduisant au transfert de Monsieur P. dans le service de Néphrologie.

Le lendemain, sur le nouveau bilan biologique on note :

- NFS : leucocytes 7310/mm³ ; hémoglobine 6,6 g/dl ; plaquettes 216 000/mm³ ;
- Réticulocytes 5%, schizocytes < 1%, haptoglobine augmentée à 4 × la normale,
- Ionogramme : kaliémie : 5,5 mmol/l ; créatinine : 740 µmol/l ;
- Electrophorèse des protéines sériques normale, complément normal, dosage des anticorps antinucléaires et des ANCA négatifs, facteur rhumatoïde négatif, recherche d'une cryoglobulinémie négative et sérologies hépatites B-C, VIH négatives,
- Anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG) positifs, avec un titre à 100 U.

L'échographie rénale retrouve 2 reins de taille normale, symétriques, bien différenciés.

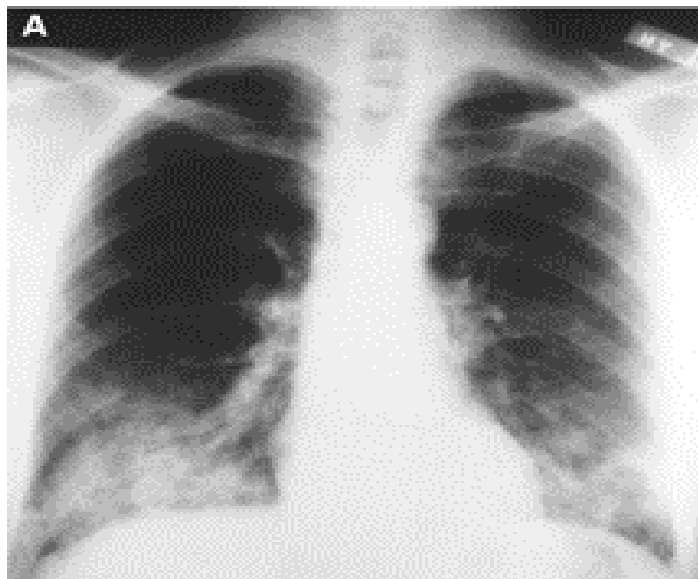


Figure 9 : Radiographie thoracique de face : opacités alvéolo-interstitielles bilatérales , basales

La prise en charge thérapeutique a consisté en une corticothérapie : bolus de Solumédrol® de 1 g., 3 jours de suite relayés par du Cortancyl® per os (1mg/kg/jour), associée à 14 séances d'échanges plasmatiques, à une immuno-suppression par cyclophosphamide Endoxan® (1,5mg/kg/jour) et à des séances d'hémodialyse trihebdomadaires sur cathéter jugulaire tunnelisé droit, débutées le 1/12/2001.

La ponction biopsie rénale réalisée le 3/12/2001 retrouve une glomérulonéphrite extra-capillaire avec fixation linéaire d'IgG et de fibrine (100% de croissants avec fibrine) et des lésions tubulo-interstitielles modérées mais traduisant un retentissement chronique déjà marqué (figures 10 et 11).

Progressivement on note une bonne amélioration de l'état général, un amendement du syndrome pulmonaire et une absence de récupération rénale (comme le faisait supposer la PBR) avec la persistance d'une insuffisance rénale terminale (oligurie de 100 cc/24h sous 500 mg de Lasilix®), nécessitant la poursuite d'une hémodialyse chronique et la constitution d'une fistule artério-veineuse (FAV) le 23/01/2002, relayée par une autodialyse à partir du 4/03/2002. La négativation des anticorps anti-MBG est obtenue tardivement et a nécessité un maintien de l'Endoxan® per os pendant 10 semaines (monitoring sérologique des anticorps anti-MBG : initialement à 100 U, à 15 U le 5/02/2002, négatifs le 20/03/2002).

La question d'une éventuelle transplantation rénale est soulevée dès la séronégativité des anticorps anti-MBG. Malheureusement, dû fait de plusieurs transfusions reçues dans le contexte aigu de son syndrome pneumo-rénal initial, le patient a développé une immunisation élevée > à 85% d'anticorps anti-HLA, ainsi qu'un cross-match positif contre les lymphocytes T et B de son frère et de sa mère, contre indiquant une « stratégie familiale » de greffe.

Monsieur P. Samuel de groupe sanguin **O+**, **HLA A01/03 B07/00 DR04/15**, bénéficie d'une première greffe rénale, en fosse iliaque G, avec une durée d'ischémie froide de 36 heures, le 3/05/2003. Le donneur était un jeune homme de 17 ans de groupe sanguin **O+**, **HLA A01/11 B07/08 DR03/04**, prélevé au Mans. Le greffon présentait une duplicité urétérale ainsi qu'une artère polaire supérieure qui a dû être sacrifiée pour la greffe. Le patient a reçu un traitement d'induction par : SAL lapin + Cellcept-corticoïdes, relais : FK 506 (Prograf®). Les suites opératoires sont marquées par une anurie à J8, faisant craindre un rejet, mais due à une sténose de l'implantation urétéro-vésicale, nécessitant une néphrostomie per-cutanée, puis une dérivation par montée de sondes double « J ». Une solution endoscopique est ultérieurement adoptée en accord avec le patient, avec dilatation au ballonnet de l'anastomose urétéro-vésicale.

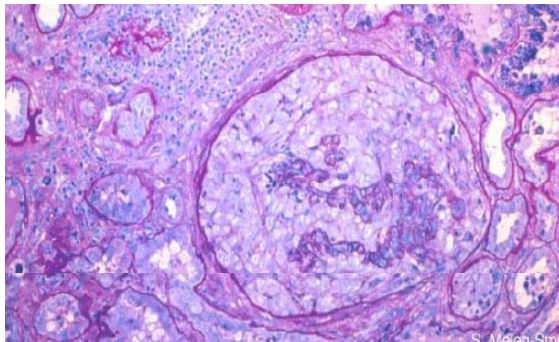


Figure 10 : Glomérulonéphrite extra-capillaire avec « croissants » ; coloration au trichrome (x 180)

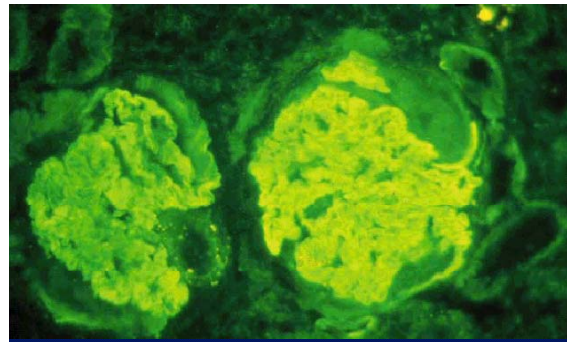


Figure 11 : En immunofluorescence : dépôt linéaire du sérum anti-IgG sur les membranes basales glomérulaires

Au total : Syndrome pneumo-rénal aigu chez un jeune homme de 22 ans révélant un syndrome de GOODPASTURE responsable d'une insuffisance rénale terminale avec diurèse résiduelle nulle : transplantation rénale en Mai 2003.

Monsieur G. André né le 28/04/1940, agent dans une station d'épuration présente dans le courant de l'année **1986** des épisodes de crachats hémoptoïques, attribués à son exposition professionnelle au chlore.

En novembre **1987**, il consulte pour le bilan de plusieurs poussées infectieuses urinaires fébriles à E. Coli (d'avril à septembre), accompagnées d'arthrites inflammatoires diffuses (coudes, genoux, chevilles) et d'hématurie microscopique intermittente (observée à la médecine du travail). Le bilan réalisé retrouve : une protéinurie des 24h. modérée à 0,6g/l ; l'urographie intra-veineuse (UIV) est normale et à l'uréthrocystographie : légère hypertrophie prostatique avec composante inflammatoire.

En avril **1988**, il est hospitalisé pour un nouvel épisode d'infection urinaire avec syndrome infectieux à 40°C, arthralgies et hématurie macroscopique. Les différents examens complémentaires permettent rapidement d'éliminer une uréthrite à chlamydia, un syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter voire une spondylarthrite ankylosante et objectivent :

- Une insuffisance rénale sans HTA, ni syndrome néphrotique : créatinine à 159 µmol/l ; clairance de créatinine à 50 ml/min. ; protéinurie des 24h. à 1g ; ECBU stérile et hématurie sans leucocyturie.
- Un bilan immunologique négatif : dosage du Complément (CH50, C3, C4) normal ; facteur rhumatoïde négatif ; électrophorèse des protéines sériques normale ; dosages des facteurs antinucléaires (AAN), des anticorps anti-DNA et anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) tous négatifs ; dosage de la streptolysine négative.
- A la **PBR** : glomérulonéphrite segmentaire et focale ancienne, avec en microscopie optique d'importantes lésions tubulo-interstitielles et en immunofluorescence présence de dépôts de fibrine dans le flocculus et de C1q, C3, IgM en dépôts granuleux, sans IgA.

La prise en charge a consisté en un traitement par pénicilline retard pendant 6 mois associé d'une cure d'éventuels foyers infectieux ORL et dentaires.

Un avis est demandé auprès du Professeur Guénel, qui complète le bilan par une sérologie yersiniose, négative et une nouvelle uréthrocystographie revenant normale.

Du début **1990** à septembre **1991** Mr. G. André va présenté des épisodes non simultanés d'épistaxis, de rhinite croûteuse, de poussées inflammatoires du pavillon de l'oreille évocatrices de chondrites, d'hémoptysies, d'arthralgies avec syndrome fébrile pendant 24h., spontanément régressives, avec apparition et aggravation d'une dyspnée d'effort, d'œdèmes des membres inférieurs et 2 épisodes d'amaurose transitoires d'environ 15 minutes. Dans ce contexte « complexe » d'aggravation d'une insuffisance rénale avec syndrome néphrotique et d'insuffisance respiratoire chronique rapportée à une probable hémosidérose pulmonaire, une nouvelle hospitalisation est organisée pour enquête clinique et paraclinique :

- Créatininémie à 186 µmol/l, clairance de créatinine à 32 ml/min., protéinurie des 24h à 3g., albuminémie à 26 g/l, hématurie microscopique, leucocyturie modérée avec un ECBU stérile, anémie arégénérative à 10,6 g/dl d'hémoglobine,
- Sur le plan immunologique : test au Latex positif à 40 U/ml, sérologie de Waaler-Rose négative, complémentémie normale, immunoélectrophorèse des protéines sériques normale, dosages des anticorps anti-DNA natifs, anti-antigènes solubles, anti-histones, anti-cardiolipide, anti-MBG, ANCA, cryoglobulinémie, tous négatifs, anticorps anti-nucléaires positifs au 1/100^{ème}, homogènes et anti-DNA dénaturés positifs au 1/620^{ème},
- Echocardiographie, holter-ECG normaux, échodoppler cervical : plaque modérée sans potentiel emboligène sur la bifurcation de l'artère carotide interne droite,
- Examen ophtalmologique : acuité visuelle 4/10, fond d'œil = hémorragie en tâche disséminée autour de la macula, angiographie rétinienne = augmentation du temps de remplissage veineux,
- Fibroscopie bronchique constatant une hypersécrétion séro-muqueuse diffuse associée à une dyskinésie dynamique des bronches avec collapsus lors de l'inspiration, liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) en faveur d'une hémosidérose et biopsies transbronchiques concluant à un aspect d'angéite non spécifique avec infiltrat lympho-plasmocytaire péri-vasculaire, sans nécrose endothéliale, ni dépôt fibrinoïde, ni signes de malignité,
- Exploration fonctionnelle respiratoire : syndrome obstructif franc avec un VEMS et un rapport de Tiffeneau respectivement à 63% et 57% de la théorique, à noter un TLCO diminué à 76%,
- Gazométrie artérielle : PO₂=68 mmHg, pCO₂=32mmHg,
- Biopsie du cornet droit : lésions de rhinite chronique, très marquée, avec métaplasie malpighienne de surface, régulière, non suspecte, sans argument morphologique en faveur d'une vascularite type Wegener,
- Ponction-biopsie rénale (figure 12) concluant à une glomérulonéphrite segmentaire et focale chronique avec signes d'évolutivité, s'accompagnant de lésions périvasculaires inflammatoires sans granulomes, avec dépôts granuleux, peu spécifiques en IFD d'IgM, C1q, C3 et des traces d'IgA.

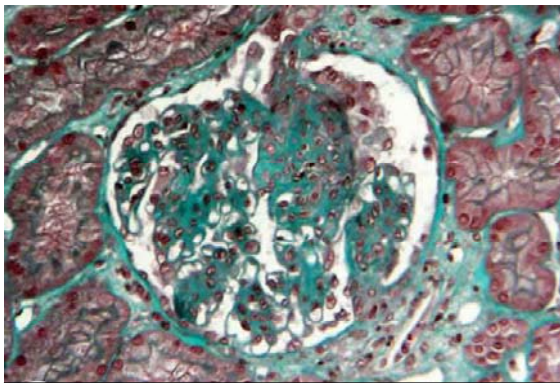


Figure 12 : Glomérulonéphrite segmentaire et focale ; coloration au trichrome (× 160)

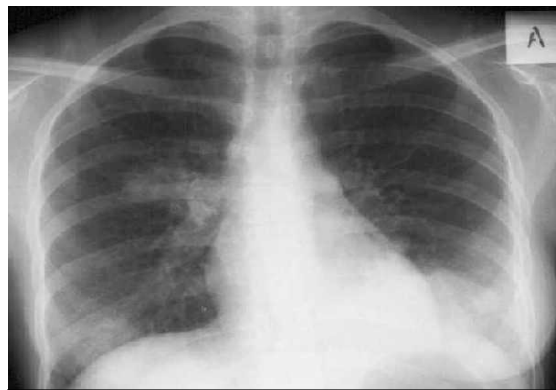


Figure 13 : Radiographie thoracique de face : infiltrats bilatéraux prédominants à droite et tableau « d'emphysème »

Le problème posé par ce patient est donc celui d'un syndrome pneumo-rénal comportant une glomérulonéphrite segmentaire et focale de type proliférative et des hémoptysies récidivantes, associées à des poussées d'arthrites inflammatoires non déformantes, de chondrites, de rhinite croûteuse, d'un syndrome bronchique obstructif avec atteinte pariétale en faveur d'une bronchomalacie et d'amauroses transitoires résolutive. L'ensemble de ces éléments corrélés au profil immunologique, ont fait porter le diagnostic de probable polychondrite atrophiante, et en raison de l'atteinte pulmonaire récidivante, en l'absence de lésions strictement angéitiques, une corticothérapie seule est proposée à raison d'1 mg/kg/jour pendant 2 mois progressivement réduite à une dose d'entretien de 15mg/jour.

En février **1992**, Monsieur G. André est réhospitalisé pour dégradation de sa fonction rénale, hémoptysies récidivantes (figure 13) et mononévrite dans le territoire du nerf sciatique poplité externe droit. Le bilan immunologique retrouve des anticorps anti-nucléaires positifs et des ANCA positifs de spécificité anti-MPO. Un traitement per os comportant l'association Endoxan® (2mg/kg/j), Bactrim® forte et corticoïdes (0,5mg/kg/j) est initié, l'Endoxan sera secondairement relayé en juin par de l'Imurel®.

En août **1992**, le patient présente une pneumopathie à pyocyanique (*Pseudomonas aeruginosa*) avec sepsis sévère et excavation de la base pulmonaire droite, motivant l'arrêt de l'Imurel®.

En septembre **1992**, du fait d'une symptomatologie invalidante associant des myalgies (CRP, CPK et transaminases normales; LDH et aldolase limite supérieure de la normale), des épisodes de rhinite croûteuse et des arthralgies, un traitement immunostimulant par injections d'immunoglobulines IV, selon le protocole du groupe de « Cambridge » (0,4g/kg de Sandoglobuline® pendant 5 jours consécutifs), est proposé par le Professeur Esnault.

En novembre **1995**, est posée une prothèse totale de hanche en raison d'une nécrose de la tête fémorale droite, consécutive à la corticothérapie au long cours.

En octobre **1999**, devant l'aggravation de sa dyspnée d'effort, un nouvel épisode d'amaurose transitoire, une conjonctivite avec épisclérite, des myalgies, des arthralgies, la réapparition d'un syndrome inflammatoire biologique et la persistance d'un taux significatif d'anticorps anti-MPO, l'Imurel® est repris, autorisant une rémission partielle de cette vascularite systémique à anticorps anti-nucléaires et anti-MPO, avec persistance d'une à deux poussées annuelles.

En avril **2003**, Mr. G. André est revu en consultation par le Professeur Esnault, avec une symptomatologie surtout pulmonaire et ORL, le nouveau bilan biologique montre : créatininémie à 650 µmol/l, CRP à 23 mg/l, hémoglobine à 9,6g/dl, ANCA positifs mais de spécificité anti-PR3 sans anti-MPO soit plutôt en faveur d'une rechute d'une vascularite de Wegener : l'Imurel® est remplacé par du Cellcept® (500mg matin et soir), associé aux séances d'hémodialyse.

Au total : Vascularite systémique de cadre nosologique complexe ; syndrome frontière entre polychondrite atrophiante, micropolyangéite et Wegener : persistance de poussées évolutives.

Observation n° 6 :

Monsieur P. Bertrand, né le 3/03/1956, agent de maîtrise, est admis en mars **1989** en pneumologie pour une altération de l'état général fébrile, sueurs nocturnes, amaigrissement de 2 kgs en 3 semaines, dyspnée d'effort, toux et crachats hémoptoïques, malgré une antibiothérapie bien conduite à domicile, l'ensemble étant rapporté à une pneumopathie alvéolo-interstitielle bilatérale diffuse (figure 14) et à une altération de la fonction rénale, inconnue jusqu'alors, avec hématurie microscopique, protéinurie à 1,5g/24h et créatininémie à 117 μ mol/l. Une pathologie infectieuse, notamment tuberculeuse, est rapidement éliminée par la négativité des différents prélèvements (ECBU, hémocultures, LBA, brosse protégée, BK-tubages, sérologie aspergillaire). Devant l'atteinte bipolaire pneumo-rénale, le syndrome inflammatoire biologique (VS >100 mm à la 1^{ère} heure) et la notion depuis 2 ans de sinusite croûteuse chronique avec épistaxis (figure 16), le diagnostic de maladie de **Wegener** est soulevé :

- **La ponction-biopsie de la muqueuse nasale** retrouve des lésions ulcéro-nécrotiques, le chorion étant le siège d'une intense néogénèse vasculaire, piqueté d'un très important infiltrat inflammatoire,
- **La ponction-biopsie rénale** montre une glomérulonéphrite segmentaire et focale nécrosante avec croissants focaux,
- **Les ANCA** sont positifs, de type p-ANCA, avec des IgG anti-MPO.

Un traitement comportant une corticothérapie parentérale sous forme de bolus d'1g/jour, 3 jours de suite, relayés par du Solupred® (1mg/kg/j), associée à de l'Endoxan® (bolus d'1g., puis relais per os : 2mg/kg/j) est instauré en complément de l'oxygénothérapie. Sur le plan pulmonaire l'évolution est rapidement favorable cliniquement et radiologiquement, mais défavorable sur le plan rénale, la créatininémie à **J7** et **J12** passant respectivement de 197 à 400 μ mol/l, motivant un transfert en néphrologie pour la réalisation d'échanges plasmatiques suivis d'immuno-absorption pendant 2 semaines.

Une amélioration de la fonction rénale est observée avec une créatininémie à 209 μ mol/l, sans effets par contre sur le syndrome néphrotique, la protéinurie ne semblant pas être un bon critère de suivi d'efficacité de l'immuno-absorption.

L'immunosuppression par Endoxan® est maintenue 6 mois puis arrêtée devant la bonne stabilité de la fonction rénale (créatininémie à 121 μ mol/l), associée à la corticothérapie à doses décroissantes sur 15 mois et à une couverture antibiotique par Rulid® et Béconase® devant la persistance de sa sinusite chronique.



**Figure 14 : Radiographie thoracique de face :
pneumopathie alvéolo-interstitielle bilatérale diffuse**

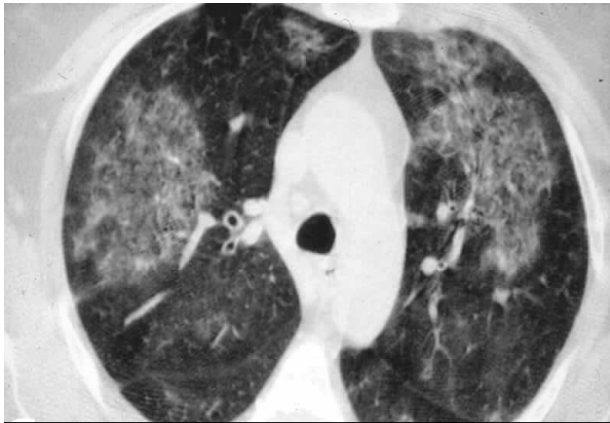


Figure 15 : TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse : hémorragie alvéolaire diffuse

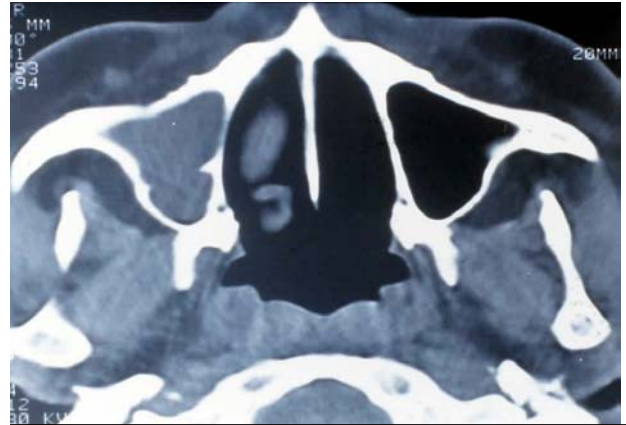


Figure 16 : TDM du massif facial : sinusite maxillaire droite avec érosions osseuses

Une PBR de réévaluation est réalisée en novembre **1989**, concluant à la persistance de lésions glomérulaires segmentaires qui apparaissent de type cicatriciel, avec sclérose, sans dépôt fibrinoïde, ni hypercellularité, ni croissants épithéliaux.

L'évolutivité clinique de sa maladie de Wegener est par la suite marquée par une 2^{ème} et une 3^{ème} poussée, respectivement en février **1994** et décembre **1997**, toujours sous la forme d'un syndrome pneumo-rénal associant une pneumopathie nodulaire bilatérale avec hémoptysies (figure 15), responsable d'un emphysème séquellaire (VEMS à 30%, Tiffeneau à 50% et CV à 60% de la théorique) et d'une dégradation rénale avec majoration du syndrome néphrotique.

En janvier **1999**, la créatininémie est à 586 $\mu\text{mol/l}$, l'urée à 43,5 mmol/l et la protéinurie des 24h > à 4g. La PBR retrouve effectivement des lésions de fibrose interstitielle cicatricielle et séquellaire marquée (figure 17).

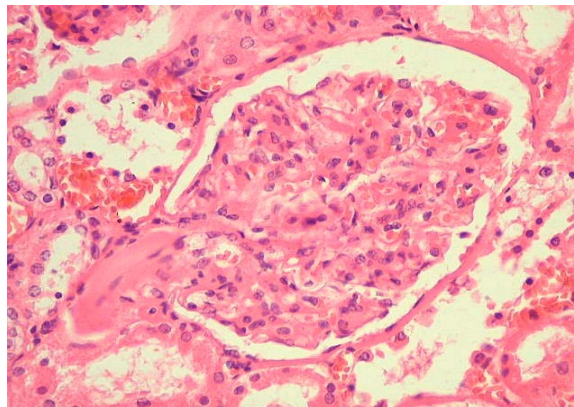


Figure 17 : Glomérulosclérose avec lésions de fibrose interstitielle séquellaire (HEV×160)

Au total : Syndrome pneumo-rénal chez un homme de 48 ans révélant un maladie de WEGENER et nécessitant depuis mars 1999 une hémodialyse périodique. Persistance de poussées évolutives annuelles.

**- Troisième partie -
Discussion :**

1)- Discussion des cas cliniques :

- Tout syndrome « **pneumo-rénal** » doit systématiquement faire éliminer :

- 1- Un syndrome de Goodpasture,
- 2- Une microvascularite nécrosante systémique,
- 3- Une collagénose (lupus érythémateux systémique, sclérodermie...),
- 4- Une sarcoïdose,
- 5- Une glomérulonéphrite aiguë avec OAP hémodynamique.

- La distinction étiologique est parfois difficile, cependant dans un contexte clinique d'affection systémique, comme dans l'observation n°2, l'utilisation des critères de classification définis par **l'American College of Rheumatology (ACR)**, est d'une aide précieuse au diagnostic :

Tableau 45 : Critères diagnostiques de la périartérite noueuse (d'après l'ACR 1990) :

1. amaigrissement ≥ 4 kg depuis le début de la maladie, sans cause diététique,
2. *livedo reticularis*,
3. orchite non infectieuse, non traumatique,
4. myalgies, faiblesse musculaire ou douleurs des membres,
5. mono, multi ou polynévrite,
6. pression artérielle diastolique > 90 mmHg,
7. insuffisance rénale organique : urémie $> 6,65$ mmol/l, créatininémie > 132 μ mol/l sans cause obstructive,
8. marqueurs sériques de l'infection par le virus de l'hépatite B (antigène Hbs $\oplus$),
9. anomalies de l'artériographie coéliomésentérique ou rénale : présence de sténoses artérielles ou d'anévrismes n'étant pas d'origine athéromateuse ou en rapport avec une dysplasie fibromusculaire
10. infiltrats de granocytes ou de cellules mononuclées dans la paroi d'un vaisseau de petit ou de moyen calibre.

Le diagnostic est probable en présence de 3 critères ou plus (sensibilité 82%, spécificité 87%).

- Les principaux critères diagnostiques des microvascularites nécrosantes (d'après l'**ACR**) sont résumés dans le tableau n°46.

Tableau 46 :

⇒ Critères diagnostiques des microvascularites à ANCA :

1. Granulomatose de Wegener :

- Inflammation granulomateuse de l'appareil respiratoire
- Vascularite nécrosante touchant principalement les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles)
- Glomérulonéphrite nécrosante fréquente

2. Micropolyangéite (MPA) :

- Vascularite nécrosante avec peu ou pas de dépôts immuns touchant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles)
- Artérite nécrosante des artères de petit et moyen calibre parfois présente
- Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente
- Capillarite alvéolaire fréquente

3. Syndrome de Churg et Strauss :

- Inflammation granulomateuse riche en éosinophiles de l'appareil respiratoire
- Vascularite nécrosante des vaisseaux de petit (et moyen) calibre
- Eosinophilie sanguine (>1,5G/l)
- Asthme fréquent

⇒ Critères diagnostiques des microvascularites sans ANCA :

1. Purpura rhumatoïde :

- Vascularite avec dépôts immuns d'IgA dans les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles)
- Atteinte cutanée, intestinale et glomérulaire

2. Vascularite cryoglobulinémique :

- Vascularite avec dépôts immuns de cryoglobuline dans les petits vaisseaux
- Atteinte essentiellement cutanée et glomérulaire
- Cryoglobulinémie circulante

3. Syndrome de Goodpasture :

- Vascularite capillaire par anticorps anti-membranes basales glomérulaires et alvéolaires pulmonaires
- Anticorps anti-MBG circulants
- Syndrome pneumo-rénal

- Dans l'observation n°2, sous traitement immunosuppresseur le recul évolutif est favorable, malgré les critères pronostiques définis par Guillevin et coll. (tableau n°47).

Tableau 47 : GUILLEVIN et coll. ont défini des critères pronostiques de la périartérite noueuse :
(five factors score ou FFS)

1. protéinurie > 1 g/24h,
 2. insuffisance rénale avec créatininémie > 140 $\mu\text{mol/l}$,
 3. cardiomyopathie,
 4. atteinte digestive sévère (sauf appendicite ou cholécystite),
 5. atteinte du système nerveux central.
- ° FFS = 0 si aucun des cinq facteurs n'est présent
 - ° FFS = 1 si un seul facteur est présent
 - ° FFS = 2 si deux facteurs ou plus sont présents

- Dans la maladie de Goodpasture, les éléments pronostiques sont représentés par la créatinine plasmatique et l'histologie rénale. Ainsi une créatininémie initiale > à 442 $\mu\text{mol/l}$ et un pourcentage de glomérules atteints > à 75% sur les biopsies, diminuent très fortement les chances de récupération de la fonction rénale (observations n°1 et 4).
- Dans l'observation n°3, l'atteinte pulmonaire a été rapportée à une « pneumonie lupique » +/- associée à une capillarite alvéolaire. Les atteintes pulmonaires du lupus (tableau n°48) sont en effet très variées :

Tableau 48 : Atteintes pulmonaires possibles au décours d'un
lupus :

- Pleurite rétractile,
- Pleurésie purulente ou exsudative lymphocytaire,
- « Pneumonie lupique » aiguë,
- Capillarite avec hémorragie alvéolaire,
- Pneumopathie interstitielle cellulaire restrictive avec fibrose diffuse,
- Thrombose artérielle pulmonaire,
- Embolie pulmonaire,
- Bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée (BOOP),
- Oedème aigu du poumon (OAP), faisant craindre une valvulopathie (endocardite de Libman) ou une cardite lupique,
- Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) primitive ou post-embolique.

- Les syndromes pneumo-rénaux sont pour la plupart associés aux microvascularites nécrosantes à ANCA. Cependant, les ANCA sont parfois négatifs au début, voire leur spécificité antigénique peut varier au décours de l'évolution de la microvascularite, comme dans l'observation n°5, amenant à se poser deux questions :

a)- Est-ce que le type d'ANCA est important ?

- Les mécanismes d'induction des ANCA et ses conséquences restent, comme nous l'avons vu, encore mal connus. Des ANCA dirigés contre une grande variété de cibles antigéniques ont été décrits, comme aux décours d'infections bactériennes, virales, fongiques et parasitaires. C'est le cas de **c-ANCA/PR3-ANCA** rapportés dans des cas d'amibiase hépatique et d'endocardite bactérienne [137, 138]. Dans ces deux cas, les ANCA disparaissent avec le traitement anti-infectieux, suggérant qu'ils puissent apparaître transitoirement lors de processus infectieux et que leur persistance peut survenir sur un terrain privilégié. La voie infectieuse offre donc une hypothèse attractive, conduisant à une « ANCA-réponse » initiale. Cependant, la séroposivité aux c-ANCA (anti-PR3) et p-ANCA (anti-MPO), est extrêmement plus spécifique des microvascularites nécrosantes et peu commune aux infections.
- La spécificité des cibles antigéniques des ANCA et plus spécialement PR3 et MPO, semble avoir un rapport dans les manifestations cliniques des microvascularites.
- La granulomatose de Wegener est préférentiellement associée aux c-ANCA /PR3-ANCA, alors que la micropolyangéite l'est aux p-ANCA /MPO-ANCA [6].
- Une comparaison directe des traits cliniques de patients caractérisés par leur statut aux ANCA, révèle que les manifestations extra-rénales, les formations granulomateuses et les rechutes sont plus fréquentes chez des patients avec des PR3-ANCA que ceux avec des MPO-ANCA [139].
- Au décours d'une glomérulonéphrite pauci-immune ou d'une micropolyangéite, le risque relatif de décès est 3,78 fois plus important chez des patients ayant des c-ANCA, que ceux ayant des p-ANCA.
- L'étude histopathologique des lésions, plus particulièrement des capillarites pulmonaires et des glomérulonéphrites segmentaires et focales, ne permet pas de faire la distinction entre une maladie associée aux PR3-ANCA ou

MPO-ANCA. Pourtant, la caractéristique de la nécrose granulomateuse (présence de **micro-abcès** dans le parenchyme pulmonaire dessinant un aspect « **en carte de géographie** ») et l'inflammation avec de grandes cellules plurinucléées éparses dites « **cellules de Touton** » de la granulomatose de Wegener, est rarement rencontrée chez des patients MPO-ANCA positifs [140, 141].

- La lecture soigneuse d'une série de 173 ponction-biopsies rénales, obtenues au moment du diagnostic, suggère que les lésions rénales actives et chroniques sont plus importantes chez les patients séropositifs aux MPO-ANCA qu'aux PR3-ANCA [142, 143].
- Il semble donc qu'il y ait des différences cliniques et histopathologiques entre les patients PR3 ou MPO-ANCA positifs, reflet des interactions pathogéniques différentes entre les ANCA, leur cible antigénique et l'environnement de l'organe cible.

b)- Les patients séropositifs aux ANCA ne développent pas tous une vascularite active, pourquoi ?

- Premièrement, malgré une meilleure standardisation des méthodes de détection des ANCA, il existe des « faux positifs » [6].
- De nombreuses affections (uvéite, sida, hépatite C, mycobactériose, aspergillose, mucoviscidose, endocardite infectieuse, lymphome non hodgkinien, polyarthrite rhumatoïde) peuvent donner des séropositivités aux ANCA. Cependant, dans tous ces cas de « faux positifs », la recherche d'anticorps antiprotéinase 3 (anti-PR3) était soit non réalisée, soit négative.
- L'observation clinique simple, permet de constater que les microvascularites à ANCA ne rechutent pas toutes quand les ANCA réapparaissent ou persistent [57, 144].
- Les sous-classes d'ANCA, non différenciées par les techniques de détections classiques, interagissent différemment avec leurs cibles antigéniques, entraînant des conséquences fonctionnelles variables. Des études utilisant différents anticorps monoclonaux ont montré que le sérum de patients contenait des quantités variables de sous-classes de PR3-ANCA, reconnaissant différents épitopes [145]. Plus encore, certains PR3-ANCA interfèrent directement avec leur inhibiteur (α 1-AT) [146, 149]. Les ANCA peuvent donc protéger les enzymes protéolytiques (protéinase 3) de leur dégradation par les antiprotéinases. Un déficit en alpha1-

antitrypsine (α 1-AT), qui est un inhibiteur physiologique puissant de la protéinase 3, est d'ailleurs fréquemment associé aux vascularites liées aux ANCA [147, 148].

- Les lésions entraînées par les PR3-ANCA décrits chez des cocaïnomanes, sont différentes de celles rencontrées dans la maladie de Wegener.
- Les sous-classes de PR3-ANCA reconnaissant la configuration épitopique de la pro-forme de la PR3 sont plus sensibles à entraîner des microvascularites actives que les PR3-ANCA interagissant seulement avec les épitopes accessibles de la forme mature de la PR3 [150].
- Les différentes sous-classes d'IgG des ANCA peuvent donc affecter les manifestations cliniques et une proportion importante d'IgG3-ANCA est observée chez des patients ayant des lésions actives [144, 151, 152].
- L'IgG3 est en effet l'activateur du complément le plus efficace se liant avec une très grande affinité avec les récepteurs Fc γ R1a et R11b des neutrophiles et des monocytes.
- Des sous-classes spécifiques d'ANCA doivent donc contribuer à l'hétérogénéité des manifestations cliniques via leur effet fonctionnel différent sur leur cible antigénique et les cellules inflammatoires.

2)- Discussion des éléments diagnostiques :

Le syndrome pneumo-rénal est un syndrome « *bipolaire* », associant une alvéolite pulmonaire responsable d'une hémorragie alvéolaire, le plus souvent diffuse et des lésions rénales à type de glomérulonéphrite rapidement progressive.

Son tropisme particulier le rend d'autant plus intéressant que ses étiologies sont multiples. Une recherche étiologique soigneuse fait tout l'intérêt nosologique et thérapeutique du syndrome pneumo-rénal.

Devant un tableau clinique, radiologique et biologique comportant une dyspnée, une détresse respiratoire aiguë, des hémoptysies (non constantes), une anémie récente contemporaine d'infiltrats pulmonaires « *patchy* » ou diffus et un sédiment urinaire actif, définissant un syndrome pneumo-rénal, quelques règles de bon sens sont à suivre :

1)- évaluer le pronostic vital immédiat, une gravité immédiate imposant parfois le recours à une réanimation d'emblée (ventilation artificielle, hémodialyse, transfusions). En effet, 50% des épisodes d'hémorragies alvéolaires diffuses liés aux vascularites ou collagénoses, requièrent une assistance respiratoire selon l'expérience de certains auteurs comme Schwarz [134],

2)- un interrogatoire précis et réitéré en insistant sur les antécédents, l'exposition à des toxiques, la prise de médicaments comme par exemple le *propyl-thiouracile* (PTU), la *D-pénicillamine*, l'*hydralazine*, l'*allopurinol* ou de drogues comme la *cocaïne* ou le *crack*,

3)- un examen clinique approfondi, en recherchant des signes extra-pulmonaires orientant vers une vascularite (hématurie, protéinurie, cylindres hématiques, arthromyalgies, rhinosinusite chronique, iridocyclite, épisclérite, purpura, urticaire, neuropathie),

4)- une enquête pulmonaire (analyse soigneuse de l'imagerie, du LBA, voire des EFR) **et glomérulaire rapide**,

5)- une histologie précoce (le plus souvent par une ponction-biopsie rénale).

6)- rapidement, un diagnostic différentiel, nécessitant entre autres, une connaissance des étiologies des hémorragies intra-alvéolaires, des capillarites pulmonaires et des pneumopathies interstitielles, présentées dans les tableaux suivants (n°49-50-51).

Tableau 49 : Etiologies des hémorragies intra-alvéolaires :
[120, 135]
1)- Syndrome de Goodpasture
2)- Vascularites systémiques
Granulomatose de Wegener, polyangéite microscopique, périartérite noueuse, cryoglobulinémie essentielle, glomérulonéphrite pauci-immune, syndrome de Churg-Strauss, purpura rhumatoïde, maladie Takayasu, maladie de Behçet
3)- Connectivites
Lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, syndrome mixte de Sharp, polyarthrite rhumatoïde, polymyosite
4)- Toxiques – Traumatiques
Inhalation d'anhydride trimellitique, de dianhydride pyromellitique, de monoxyde de carbone, de cocaïne, de silicose, d'isocyanates Barotraumatisme, contusion pulmonaire, embolie graisseuse
5)- Iatrogènes *
Acide trans-rétinoïde, lymphographie, prothèse en silicone, D-pénicillamine (DP), aminoglutéthimine, amiodarone, vinblastine, dextran 70, propyl-thiouracile (PTU), moxalactan, nitrofurantoïne, méthotrexate (MTX), GM-CSF
6)- Néoplasiques
Sarcome de Kaposi pulmonaire, hémangioendothéliome, angiosarcome, hémangiosarcome, myélome, choriocarcinome, vascularite paranéoplasique, angiosarcome ovarien, embolies tumorales microscopiques intra-artérielles pulmonaires
7)- Infectieux
Leptospirose ictéro-hémorragique, <i>Strongyloïde stercoralis</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , légionellose, immunodépression : pneumopathie à CMV, <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
8)- Anomalies de l'hémostase
Thrombopénie sévère, purpura thrombopénique idiopathique (PTI), purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), traitement anticoagulant : héparine, antivitamines K (AVK), urokinase, streptokinase, syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL), <i>tissu plasminogen activator (TPA)</i>
9)- Causes cardio-vasculaires
Insuffisance cardiaque gauche, rétrécissement mitral, myxome de l'oreillette, embols de cristaux de cholestérol, embolie pulmonaire, maladie veino-occlusive pulmonaire
10)- Hémosidérose
Idiopathique, isolée ou avec maladie cœliaque
11)- Divers
Transplantation médullaire (auto/allogreffe), hernie diaphragmatique congénitale, sclérose tubéreuse de Bourneville, lymphangioléiomyomatose, amyloïdose, sarcoïdose, cirrhose biliaire primitive, hépatite chronique active, pemphigoïde bulleuse, maladie des membranes hyalines, capillarite diabétique, fistules artério-veineuses dans la maladie de Rendu-Osler, allergie aux protéines de vache, OAP d'altitude

* cf : <http://www.pneumotox.com>

**Tableau 50 : Etiologies des capillarites pulmonaires
(par ordre de fréquence) [120, 135] :**

1. Lupus érythémateux systémique
2. Granulomatose de Wegener
3. Polyangéite microscopique
4. Syndrome de Goodpasture
5. Polyarthrite rhumatoïde
6. Polymyosite
7. Syndrome des anticorps anti-phospholipides primaire
8. Sclérodermie systémique
9. Glomérulonéphrite pauci-immune idiopathique
10. Capillarite pulmonaire pauci-immune isolée
11. Purpura rhumatoïde de Henoch-Schöenlein
12. Néphropathie à IgA
13. Syndrome de Behçet
14. Vascularite d'hypersensibilité (*propyl-thiouracile, diphénylhydantoïne, hydralazine*)
15. Syndrome de Churg et Strauss
16. Cryoglobulinémie essentielle
17. Rejet d'allogreffe pulmonaire
18. Syndrome de l'immunodéficience humaine acquise (SIDA)
19. Myasthénie grave
20. Colites ulcérales (RCH, CROHN)
21. Syndrome de l'acide trans-rétinoïque
22. Autogreffe de moelle osseuse

Tableau 51 : Etiologies des pneumopathies interstitielles [134] :

1)- Maladies de système :

Sarcoïdose, histiocytose X, lymphomyomatose, connectivites (lupus, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, dermatopolymyosite), vascularites (granulomatose de Wegener, micro-polyangéite, syndrome de Churg et Strauss, périartérite noueuse), maladie de Goodpasture

2)- Fibrose interstitielle diffuse idiopathique

3)- Phacomatose = Sclérose tubéreuse de Bourneville

4)- Exogènes :

- **poussières minérales** = pneumoconioses (silicose, asbestose...)
- **poussières organiques** = alvéolites allergiques extrinsèques
- **toxiques inhalés** (O₂ à fort débit, SO₂, chlore, Zn, Cu, Cadmium...)

5)- Oedème aigu du poumon – Poumon « mitral »

6)- Infectieuses :

- **pneumopathies virales et à germes atypiques :**
⇒ *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii* (fièvre Q),
Mycoplasma pneumoniae, *Legionella pneumophila*...
- **miliaire tuberculeuse**
- **pneumocystose pulmonaire des immunodéprimés**

7)- Lymphangite carcinomateuse - Lymphome malin - Pneumopathie interstitielle lymphocytaire (LIP)

8)- Iatrogènes :

- **poisons** (paraquat...)
- **radiations ionisantes** (poumon radique)
- **chimiothérapies anticancéreuses** (bléomycine, méthotrexate, busulfan, cyclophosphamide, CCNU...)
- **médicaments :**
⇒ **cardiologie** (amiodarone, bêta-bloquants, dihydralazine...)
⇒ **rhumatologie** (sels d'or, D-pénicillamine...)
⇒ **neurologie** (bromocriptine, méthylsérergide...)

Le tropisme du ***syndrome pneumo-rénal*** justifie d'une double enquête, pulmonaire et glomérulaire. **Les outils paracliniques utiles sont donc représentés par :**

1. l'imagerie thoracique [103, 109, 120] :

**Tableau 53 :
Étiologies d'une
pneumopathie excavée :**

- 1. Microvascularites
nécrosantes à ANCA :**
 - Wegener +++
 - Churg et Strauss
- 2. Infectieux :**
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Legionella*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Nocardia*
 - Anaérobies (*Prevotella*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Actinomyces*)
 - *Klebsiella*
 - Mycobactéries
 - Mycoses (*Aspergillus*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces*, *Coccidioides immitis*)
- 3. Granulomatose
lymphomatoïde**
- 4. Bronchiolite
oblitérante avec
pneumopathie
organisée (BOOP)**
- 5. Néoplasie / infarctus
pulmonaire**
- 6. Bulles et kystes
infectés**

- **cliché thoracique standard (face plus profil) :** en cas d'hémorragie alvéolaire, on peut distinguer des opacités pulmonaires correspondant à un syndrome de comblement alvéolaire mal limité, bilatéral, juxta-hilaire et basal, pouvant simuler un œdème pulmonaire. On recherchera attentivement la présence de lignes de Kerley B, suggérant une autre cause d'hémorragie alvéolaire diffuse, comme une maladie veino-occlusive pulmonaire, un rétrécissement mitral voire un œdème pulmonaire dû à une myocardite, laquelle peut-être aussi une complication d'une vascularite. Ces opacités sont parfois unilatérales, régressives en quelques jours, récidivantes dans d'autres territoires. La radiographie peut être normale dans les hémorragies alvéolaires modérées. Certains aspects radiologiques plus caractéristiques, en fonction de l'étiologie du syndrome pneumo-rénal, sont présentés dans le tableau n°52, de même que ci-contre, les étiologies possibles d'une pneumopathie excavée (tableau n°53).
- **Tomodensitométrie (TDM), plus performante pour l'étiologie :** les opacités « en verre dépoli » ou condensations sont habituelles. De toute manière, l'analyse de l'imagerie portera toujours sur la topographie des lésions (sommets, champs moyens, bases ou diffuses), la recherche d'images élémentaires (lignes septales, verre dépoli, mosaïque, opacités alvéolaires avec bronchogramme aérien, microkystes sous-pleuraux, « rayon de miel », « bronchectasies de traction ») et d'images associées (ganglions, épanchement pleural, épaississement pleural, pneumothorax).

2. L'endoscopie bronchique :

- Surtout intéressante pour la réalisation d'un lavage bronchoalvéolaire (**LBA**) dont l'aspect sanglant, affirme l'hémorragie alvéolaire. Lorsque celle-ci évolue depuis plus de 72 heures, le LBA contient plus de 20 à 30% de macrophages chargés en hémosidérine (sidérophages). **Le score de Golde** (0 à 400) quantifie la surcharge ferrique de 0 à 4 dans une moyenne de 100 cellules. Une hémorragie alvéolaire sévère est présente lorsque ce score est supérieur à 100 [83]. La biopsie pulmonaire est rarement pratiquée, elle montre l'hémorragie alvéolaire et volontiers une capillarite [86].

Tableau 52 – Éléments diagnostiques de l'atteinte pulmonaire dans le cadre d'un syndrome pneumo-rénal :

	Signes cliniques respiratoires	Radiographie thoracique standard et signes tomodensitométriques plus spécifiques :	
		R.T.	T.D.M.
Syndrome de Goodpasture	Hémoptysie +++	Infiltrats diffus, bilatéraux, symétriques prédominant aux bases, dans les régions périhilaires, épargnant les apex pulmonaires.	Infiltrats réticulo-nodulaires Opacités alvéolaires de densité variable, comportant parfois un bronchogramme aérien.
Granulomatose de Wegener	Hémoptysie + Dyspnée Toux, stridor Ulcérations orales Mouchage purulent ou sanglant Rhinite croûteuse	Infiltrats multi-nodulaires +/- excavés simulant une tuberculose Macro-nodules Nodule unique Pseudo-abcès ++ Sténose trachéale serrée	Nodules angio-centriques +/- excavés et/ou infiltrats et/ou condensations alvéolaires
L.E.A.D.	Hémoptysie + Dyspnée Douleur thoracique (pleurite)	« Pneumonie lupique » Infiltrats diffus Épanchement pleural « <i>Shrinking lung</i> » = <i>atélectasies en bande, planes</i> Syndrome interstitiel diffus	BOOP (*) Opacités en verre dépoli Opacités arciformes ou en bande, sous-pleurales Atteintes pleurales : épaississements, synéchies, adhérences
Polyangéite microscopique	Hémoptysie + Dyspnée	Opacités alvéolaires +/- denses, souvent bilatérales, diffuses, prédominant aux bases, sans nodules ni cavitations	BOOP (*) Opacités en verre dépoli
Syndrome de Churg et Strauss	Asthme (100%)+++ Rhinosinusite Pansinusite	Infiltrats labiles, non systématisés (migrateurs ou transitoires) Excavations (rares) Épanchement pleural	Opacités en verre dépoli et alvéolaires, micro-nodules centro-lobulaires peu denses, à limites floues, de distribution diffuse
Granulomatose lymphomatoïde	Hémoptysie +	Infiltrats Macro-nodules +/- excavés	Opacités en verre dépoli
Sarcoïdose	Dyspnée	Classification en 5 stades : -stade 0 : cliché normal -stade I : ADP (**) hilaires et/ou médiastinales, bilatérales, non compressives -stade II : ADP + atteinte interstitielle -stade III : atteinte interstitielle sans ADP -stade IV : fibrose pulmonaire rétractile des sommets	Atteinte interstitielle micro ou réticulo-nodulaire diffuse de distribution péribroncho-vasculaire et ADP (**) Plus rarement : opacités en verre dépoli, septales, scissurales et sous-pleurales
Amylose	Dyspnée	Atteinte trachéo-bronchique et interstitielle, épanchement pleural Cardiomégalie ADP (**) médiastinales	Trachéopathie ostéoplastique Infiltrats réticulo-nodulaires Microcalcifications au sein d'opacités alvéolaires
Pneumopathie Médicamenteuse	Dyspnée	Opacités non systématisées, migrantes Pneumopathie interstitielle +/- épanchement pleural +/- ADP (**) médiastinales	BOOP (**) Opacités en verre dépoli Atteintes septales ou panlobulaires
Sclérodermie	Dyspnée Toux	Pneumopathie interstitielle infiltrative progressive des 2/3 inférieurs des poumons ++ « Fibrose » Cardiomégalie à prédominance droite, dilatation de l'artère pulmonaire droite	Lésions à évolution fibrosante allant de l'aspect en verre dépoli, aux lésions destructrices micro-kystiques avec bronchectasies de traction Signes d'HTAP Atonie œsophagienne ADP (**) médiastinales

(*) BOOP = bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée / (**) ADP = adénopathies

- L'hémorragie alvéolaire d'origine immunologique par capillarite pulmonaire dans le cadre d'une vascularite systémique, est rapportée dans **10 à 30%** des cas de polyangéite microscopique et dans environ **10%** des cas de maladie de Wegener. Elle peut représenter le premier événement de la maladie systémique lupique, dans **20%** des cas. Après plusieurs épisodes d'hémoptygies répétées, on constate souvent l'évolution vers une fibrose pulmonaire et/ou un emphysème avec un syndrome obstructif [40, 136].

3. L'enquête glomérulaire, qui comporte la réalisation :

- D'une numération formule sanguine + plaquettes (NFS+P), d'un ionogramme sanguin, d'une créatininémie et d'une clairance de la créatinine ($C_{creat.}$)
- D'un bilan inflammatoire : VS, CRP, fibrinogène
- D'un bilan hépatique (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, γ -glutamyl transférase)
- D'un examen cytobactériologique des urines (ECBU), avec étude en microscopie à contraste de phase et compte d'Addis (à la recherche d'une cylindrurie, d'une déformation des hématies...)
- D'une protéinurie des 24h
- D'une immuno-électrophorèse des protéines urinaires
- D'un bilan immunologique complet :

⇒ **Ac. anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG)**

⇒ **Ac. anti-nucléaires (AAN) et anti-DNA**

⇒ **Ac. anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)**

⇒ **Ac. antistreptococciques (ASLO)**

⇒ **Complément total CH50 et ses fractions libres C3, C4**

⇒ **Facteur rhumatoïde (Latex, Waaler-Rose)**

⇒ **Cryoglobulinémie**

⇒ **Immuno-électrophorèse des protéines sériques**

⇒ **Sérologies hépatites B et C, HIV, syphilis (TPHA/VDRL)**

- D'un bilan d'hémostase et d'hémolyse (haptoglobine, test de Coombs, LDH, bilirubine libre et totale, schizocytes et réticulocytes)
- Voire d'un dosage des CPK, de l'aldolase et de la troponine-c

- Cette liste est bien sûre à moduler en fonction de la présomption clinique.

- Dans les syndromes pneumo-rénaux l'**hyperleucocytose** et la **thrombocytémie** sont fréquentes. Une **thrombopénie** par contre, indique la possibilité d'un purpura thrombopénique idiopathique (PTI), d'un purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), d'une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), d'une leucémie ou d'un syndrome des

anticorps anti-phospholipides (SAPL) primitif ou associé à un lupus. L'**hyperéosinophilie** et l'augmentation des **IgE totaux**, sont des éléments en faveur d'un syndrome de Churg-Strauss.

- L'**hypocomplémentémie** est à rechercher car observée dans :

⇒ Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse	+++
⇒ Endocardite	++
⇒ Lupus	+++
⇒ Cryoglobulinémie	+
⇒ Glomérulonéphrite membrano-proliférative	+
⇒ Glomérulonéphrite rapidement progressive	+/-

NB : Une maladie rénale athéro-embolique peut causer une hypocomplémentémie transitoire

- De même des modifications des taux de **C3** et de **C4**, sont observées au cours de ces glomérulopathies hypocomplémentémiques secondaires :

Glomérulopathies hypocomplémentémiques :	C3	C4
Glomérulonéphrite post-streptococcique	↓↓	→ ou ↓
Glomérulonéphrite infectieuse	↓	↓
Cryoglobulinémie de type II	→ ou ↓	↓↓
Lupus érythémateux systémique (LES)	↓ ou ↓↓	↓↓

4. L'histologie, principalement représentée par la ponction-biopsie rénale, associée à l'immunohistologie :

- **En l'absence de contre-indications** (trouble de l'hémostase, rein fonctionnel unique), tout syndrome pneumo-rénal, impose la réalisation d'une ponction-biopsie rénale (**PBR**), qui sera réalisée à l'aiguille par voie percutanée chez un patient dont la pression artérielle est parfaitement contrôlée. Dans le cas contraire, elle sera faite par voie transjugulaire (trouble de l'hémostase) ou par voie chirurgicale par lombotomie ou lomboscopie (rein fonctionnel unique).
- **La PBR**, d'un intérêt diagnostique considérable sera réalisée dans les situations suivantes :
 - a)- insuffisance rénale d'installation récente**, définie par une créatininémie > à 120 µmol/L. Ce seuil doit être abaissé chez le malade âgé ou à masse musculaire faible, en fonction de l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) (formule de Cockcroft-Gault) : la PBR est alors indiquée lorsque le DFG est < à 70 ml/mn,
 - b)- protéinurie > ou = à 300 mg/24h à 2 reprises**,
 - c)- hématurie avérée**, définie par un nombre d'hématies > à 10/mm³ (cytologie urinaire quantitative) ou par un débit d'hématies > à 10 000/ml ou mn (compte d'Addis). Une urographie intraveineuse n'est pas nécessaire dans le cadre d'un syndrome pneumo-rénal (car l'hématurie est presque toujours d'origine glomérulaire) sauf en cas de

douleurs abdominales ou lombaires associées qui doivent faire évoquer une nécrose segmentaire urétérale. L'origine glomérulaire de cette hématurie peut être confirmée par une analyse du sédiment urinaire par les méthodes classiques (recherche de cylindres hématiques) ou en contraste de phase.

- **L'échographie rénale** doit être normale pour autoriser la biopsie, guidant également le prélèvement.
- Dans tous les cas, la **PBR** doit comporter **deux prélèvements** : l'un pour l'examen au microscope optique et l'autre pour l'étude en immunofluorescence. L'examen en immunofluorescence directe de la biopsie rénale permet d'identifier le type de glomérulonéphrite associée à la symptomatologie pulmonaire en moins de 12 heures et de mettre en route le traitement approprié. La prise de photographies est indispensable. L'analyse en immunofluorescence (IF) du prélèvement congelé avec du sérum anti-fibrogène permet de poser, le plus souvent, le diagnostic de **glomérulonéphrite extra-capillaire**, si elle met en évidence des dépôts de fibrine le long des capillaires glomérulaires et surtout dans la chambre urinaire de la plupart des glomérules. L'étude des coupes avec des anticorps anti-immunoglobulines (anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM) et anti-complément (anti-C3 et anti-C1q) apporte des renseignements clés pour le diagnostic étiologique.
- **Les glomérulonéphrites extra-capillaires (GEC)** [17] peuvent ainsi être classées, en fonction de l'aspect en immunofluorescence des dépôts d'immunoglobulines et des fractions du complément, en **trois groupes** :

1)- Absence de dépôts immuns significatifs, mais présence de fibrine, très évocatrice d'une glomérulonéphrite nécrosante dite « pauci-immune » dans le cadre d'une vascularite :
- Wegener - Micropolyangéite - Plus rarement, polychondrite atrophiante, maladie de Horton, maladie de Takayashu, maladie de Churg et Strauss, vascularite rhumatoïde et polyarthrite rhumatoïde
2)- Dépôts linéaires d'immunoglobulines (IgG) le long de la MBG :
- Maladie de Goodpasture - Glomérulonéphrite à anticorps anti-MBG
3)- Dépôts granuleux d'immunoglobulines le long de la MBG :
⇒ Prédominance d'IgA : - Purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein - Maladie de Berger ⇒ Prédominance d'IgG et/ou de complément : - Lupus - Glomérulonéphrite post-streptococcique ou infectieuse - Cryoglobulinémie mixte - Glomérulonéphrite primitive (membranoproliférative ou extramembraneuse)

A noter que si la biopsie rénale est essentielle pour affirmer le diagnostic de glomérulonéphrite extra-capillaire, elle a assez peu de valeur pronostique.

- Une protéinurie peut-être séquellaire (défini par un débit stable) et n'est pas dans ce cas une indication de PBR.
- Les principaux éléments diagnostiques de l'atteinte rénale, au décours d'un syndrome pneumo-rénal, sont résumés dans le tableau **n°55**.
- Les biopsies bronchiques ou transbronchiques sont généralement peu réalisées et le résultat de l'immuno-fluorescence pulmonaire est superposable à l'immuno-fluorescence rénale [86]. Ainsi une immunofluorescence pulmonaire négative évoque une maladie de Wegener, une micropolyangéite, une capillarite pulmonaire pauci-immune et/ou une glomérulonéphrite pauci-immune idiopathique.
- Rappelons enfin, que les lésions granulomateuses histologiques ne sont pas exclusives à la maladie de Wegener et peuvent se rencontrer dans **d'autres granulomatoses systémiques** (tableau n°54).

Tableau 54 : Etiologies des granulomatoses systémiques :

1)- Maladies de système :

- Sarcoïdose, lymphome hodgkinien et non hodgkinien, cirrhose biliaire primitive, béryllose, maladie de Crohn, granulomatose de Wegener, syndrome de Churg-Strauss, granulomatose lymphomatoïde

2)- Infections :

- Bactériennes : Tuberculose, *Mycobacterium avium*, germes intra-cellulaires (Yersinioses, Brucellose), Rickettsioses (fièvre Q), Spirochètes (Syphilis)...
- Virales (EBV, CMV, VIH, Varicelle...)
- Parasitaires (*Histoplasme*, *Schistosomias*...)

3)- Médicaments :

- Sulfamides, isoniazide, allopurinol, phénylbutazone, quinidine, carbamazépine...

Tableau 55 - Éléments diagnostiques de l'atteinte rénale dans le cadre d'un syndrome pneumo-rénal :

	Orientation diagnostique clinique	Complément	Principales anomalies immunologiques	Autres éléments diagnostiques importants	Fréquence et type de l'atteinte rénale
Syndrome de Goodpasture	☐ signes pulmonaires (75%) ☐ signes rénaux (25%)	Normal	Ac anti-M.B.G.	-P.B.R. (I.F.) -Endoscopie (L.B.A.)	+++ Glomérulonéphrite extra-capillaire (GEC) + dépôts linéaires d'Ig le long des capillaires glomérulaires et parfois des tubules
Granulomatose de Wegener	☐ signes O.R.L. (60-70%) ☐ signes pulmonaires (50-95%) ☐ signes rénaux (45-90%)	Normal	A.N.C.A. de type c-A.N.C.A. dans 80 à 90% des cas de spécificité anti-PR3	-Biopsie nasale, pulmonaire... -P.B.R. (I.F.) -TDM thoracique, ORL et orbitaire	+++ Glomérulonéphrite extra-capillaire (GEC) « pauci-immune » Granulomes
Polyangéite microscopique	☐ signes pulmonaires (35-75%) ☐ signes rénaux (constants)	Normal	A.N.C.A. de type p-A.N.C.A. dans 75% des cas de spécificité anti-MPO	-P.B.R. (I.F.) -TDM thoracique -Endoscopie (L.B.A.)	+++ Glomérulonéphrite extra-capillaire (GEC) « pauci-immune »
Syndrome de Churg-Strauss	☐ signes O.R.L. (60-75%) ☐ signes pulmonaires (50-95%) ☐ signes rénaux (25%)	Normal	A.N.C.A. de type p-A.N.C.A. dans 45 à 65% des cas de spécificité anti-MPO	-P.B.R. (I.F.) -TDM thoracique -Endoscopie (L.B.A.)	+ Glomérulonéphrite extra-capillaire (GEC) « pauci-immune »
L.E.A.D.	« Maladie lupique » HLA DR2 et DR4 ☐ rhumatologiques (90%) ☐ dermatologiques (70%) ☐ rénales (70%) ☐ neurologiques (40%) ☐ cardiovasculaires (40%) ☐ pleuropulmonaires (30%) ☐ autres - myosite (15%) - adénopathies - splénomégalie - infections	↓↓ C2-C4	F.A.N. (95%) Ac anti-DNA natif (70%) Ac anti-antigènes nucléaires solubles Ac anti-Sm (30%) Ac anti-RNP (40%) Ac anti-SSA (30%) Ac anti-SSB (5%) Fact. rhumatoïde (30%) SAPL Hypergammaglobulinémie polyclonale	-P.B.R. (I.F.) (pronostic +++) -Biopsie cutanée -TDM thoracique -IRM cérébrale	+++ Glomérulonéphrite mésangiale, segmentaire ou focale, proliférative diffuse et extra-membraneuse + dépôts granuleux d'immuns complexes
Vascularite cryoglobulinémique	☐ Purpura vasculaire palpable ☐ arthralgies ☐ acrosyndrome au froid (nécroses distales) ☐ neuropathies périphériques	↓↓	Sérologie hépatite C positive dans 80% des cas	-P.B.R. (I.F.) -Biopsie cutanée	++ Glomérulonéphrite membrano-proliférative (GMP) + dépôts sous-endothéliaux d'Ig et de thrombi intraglomérulaires
P.A.N. « classique »	☐ rhumatologiques ☐ dermatologiques ☐ pleuropulmonaires ☐ neurologiques ☐ rénales ☐ digestives/génitales ☐ cardiologiques	↓↓	C.I.C. F.A.N. A.N.C.A. de type p-A.N.C.A. dans 5 à 15% des cas Sérologie hépatite B (Ag HBs) positive dans 40 à 50% des cas	-Artériographie -Autres biopsies (musculaire, cutanée...) -P.B.R. (I.F.)	+++ Anévrysmes des artères rénales Infarctus rénaux Néphropathie vasculaire

3)- Proposition d'un algorithme décisionnel :

1)- Evaluer le risque respiratoire immédiat en recherchant les signes cliniques et gazométriques de gravité :

- ⇒ Polypnée > à 30/min
- ⇒ Tachycardie > à 120/min
- ⇒ Hypotension artérielle sévère ou HTA maligne
- ⇒ Collapsus circulatoire
- ⇒ Anurie
- ⇒ Syndrome d'hypoventilation alvéolaire
- ⇒ Effet shunt
- ⇒ Acidose respiratoire
- ⇒ Agitation / obnubilation
- ⇒ Difficulté à parler
- ⇒ Cyanose / pâleur extrême / sueurs
- ⇒ Balancement thoracoabdominal
- ⇒ Tirage sus-claviculaire / intercostal
- ⇒ Battement des ailes du nez
- ⇒ Hémoptysie > à 300 ml

• En présence d'une hémoptysie importante :

• Lutter contre l'inondation bronchique et le risque d'asphyxie :

⇒ Liberté des voies aériennes supérieures, désencombrement et aspiration sous-glottique, oxygénothérapie, en attendant l'endoscopie bronchique en urgence +/- intubation/ventilation artificielle

• Lutter contre l'hypovolémie et la spoliation sanguine :

⇒ Mise en place d'une voie veineuse périphérique, remplissage vasculaire avec un soluté macromoléculaire, bilan d'hémostase et prétransfusionnel +/- culots érythrocytaires

• Discuter le traitement hémostatique :

⇒ Injection intraveineuse de Vasopressine : Glypressine®, en l'absence de contre-indications : insuffisance coronarienne, HTA sévère, HTAP, grossesse, état de choc septique

2)- Réalisation de l'enquête étiologique :

Enquête pulmonaire

- Radiographie thoracique (F+P)
- Tomodensitométrie thoracique
- Fibroscopie bronchique (LBA+/- biopsies bronchiques et transbronchiques)
- Explorations fonctionnelles respiratoires avec DLCO

Enquête infectieuse

- Sérologie hépatite B ($\Leftrightarrow$ PAN)
- Sérologie hépatite C ($\Leftrightarrow$ Cryoglobuline)
- Sérologie syphilis (TPHA/VDRL)
- Sérologie VIH
- Ac. antistreptolysine O (ASLO)
- Ac. antistreptokinase
- Ac. antistreptodornase
- Ac. antihyaluronidase
- Séries d'hémocultures si $T > 38,5^{\circ}$

Enquête toxique

- Prise de médicaments : D-pénicillamine, propyl-thiouracile (PTU), ...
- Exposition à des toxiques
- Prise de drogues (cocaïne, crack)

En fonction du contexte

Biopsies nasales, trachéales, cutanées, musculaires ; étude des vitesses de conduction nerveuse (VCN), électromyogramme (EMG), Tomodensitométrie cérébrale et du massif facial

Enquête glomérulaire

1. Examen cyto bactériologique des urines (ECBU), avec étude en microscopie à contraste de phase et compte d'Addis (à la recherche d'une cylindrurie, d'une déformation des hématies...)
2. Protéinurie des 24h
3. Immuno-électrophorèse des protéines urinaires
4. Bilan immunologique complet :

⇒ Ac. anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG)

⇒ Ac. anti-nucléaires (AAN) et anti-DNA

⇒ Ac. anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)

⇒ Ac. antistreptococciques (ASLO)

⇒ Complément total CH50 et ses fractions libres C3, C4

⇒ Facteur rhumatoïde (Latex, Waaler-Rose)

⇒ Cryoglobulinémie

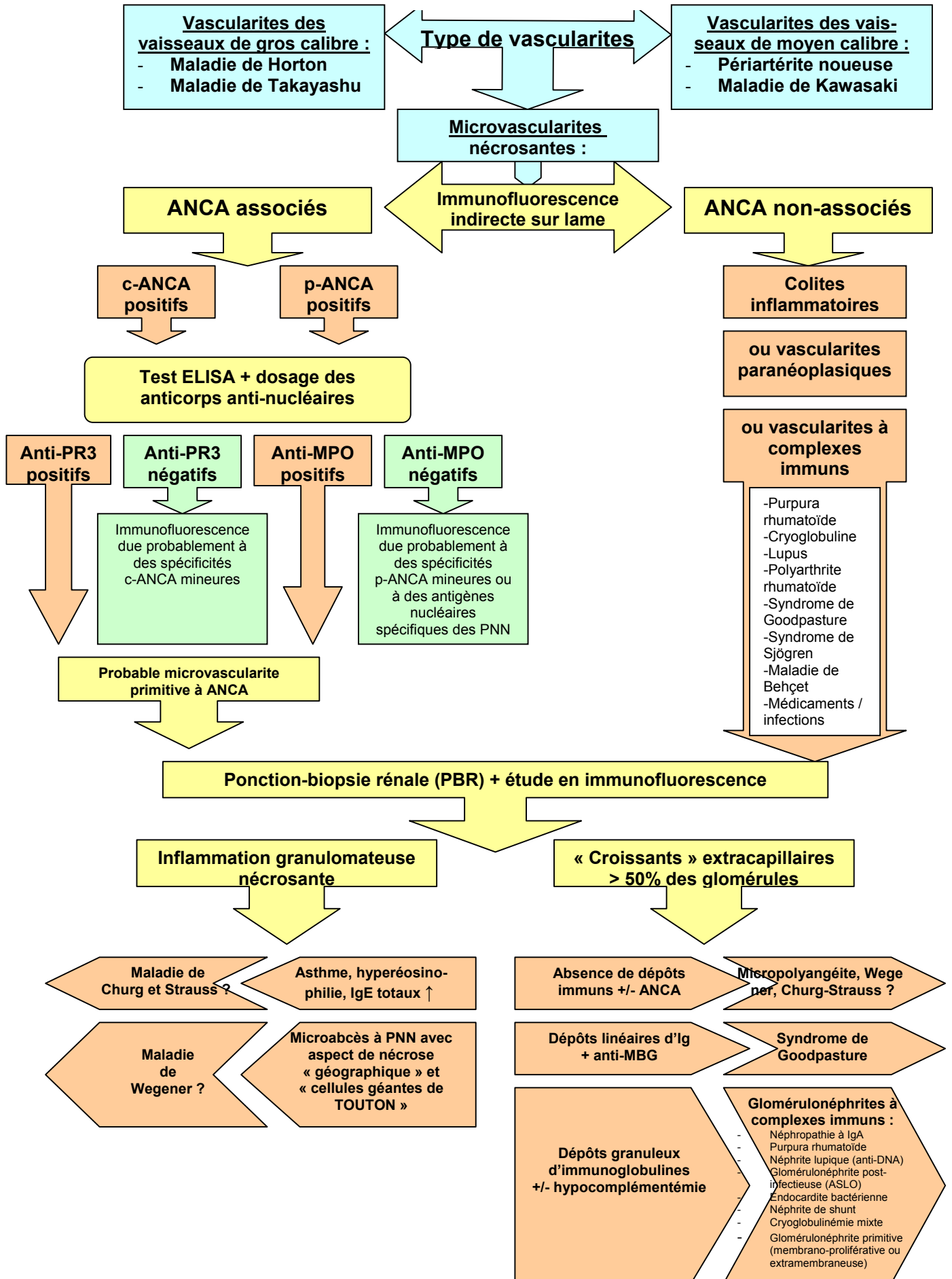
⇒ Immuno-électrophorèse des protéines sériques

5. Ponction-biopsie rénale avec étude en immuno-fluorescence

Enquête biologique

1. Numération formule sanguine (NFS) , ionogramme sanguin, créatininémie et clairance de la créatinine
2. Bilan hépatique : transaminases (ALAT, ASAT), gamma-glutamyl transférase (γ -GT), phosphatases alcalines
3. Bilan inflammatoire : VS, CRP, fibrinogène
4. Bilan d'hémostase et d'hémolyse (haptoglobine, test de Coombs, LDH, bilirubine libre et totale, schizocytes et réticulocytes)
5. Dosage des CPK, de l'aldolase, de la troponine-c
 - Cette liste non exhaustive, est à moduler en fonction de la présomption clinique.

3)- En cas de forte suspicion de vascularite : arbre diagnostique des formes primitives ou secondaires :



4)- Dans les cas difficiles ⇒ diagnostics différentiels des microvascularites primitives :

- Maladies responsables d'embolisation massive :

- Maladie athéro-embolique
- Embols de cristaux de cholestérol
- Endocardite subaigüe
(hémocultures, échocardiographie transœsophagienne)
- Syndrome des anticorps antiphospholipides
(TPHA/VDRL, anticorps anticardiolipines et antiphospholipides G+M)
- Myxome de l'oreillette gauche

- Sepsis sévère :

- Microvascularites secondaires :

- A un antigène exogène :

- ⇒ Infections ⇒ Virales : Sérologies VIH, hépatites B et C, cytomégalovirus, Epstein-Barr-Virus, HTLV, HSV1 et 2, Parvovirus B19
- ⇒ Bactériennes : Sérologies *Chlamydia*, *Klebsiella*, *Mycoplasma*, *Coxiella*, *Legionella*, *Leptospirose*, *Yersinia*, *Shigella*, *Mycobactéries* ...
- ⇒ Fongiques
- ⇒ Médicaments/Toxiques ⇒ PTU, D-pénicillamine

- A un antigène endogène :

- ⇒ Paranéoplasiques ⇒ Lymphomes (Cytométrie de flux, CRP, LDH, β 2-microglobuline)
- ⇒ Leucémie à Tricholeucocytes
- ⇒ Syndromes myéloprolifératifs
(Myélogramme + BOM + Caryotype)
- ⇒ Syndromes lymphoprolifératifs
- ⇒ Plus rarement les tumeurs solides (Marqueurs tumoraux = TSH, ACE, α -Foétoprotéine, NSE, CA 15-3, CA 19-9, CA 125, PSA)
- ⇒ Associées aux collagénoses ⇒ LEAD, Polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren
- ⇒ Associées à des déficits congénitaux du système du Complément

- En cas de thrombopénie, ne pas méconnaître :

• Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) :

- ⇒ Dosage des facteurs V et VIII, du fibrinogène, Temps de prothrombine (TP) et de céphaline activée (TCA), schizocytes, complexes solubles, D-dimères et produits de dégradation du fibrinogène (PDF)

• Une microangiopathie thrombotique (MAT) :

⇒ Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)

⇒ Le syndrome hémolytique et urémique (SHU)

- ⇒ Dosage de l'haptoglobine, de la bilirubine libre, de la LDH, du taux de réticulocytes et de schizocytes, test de COOMBS

4)- Actualités thérapeutiques :

La prise en charge thérapeutique du syndrome pneumo-rénal est actuellement mieux codifiée et dépend de l'étiologie causale.

Le traitement actuel des « *microvascularites à ANCA* » a une efficacité globalement satisfaisante au prix d'une iatrogenèse importante, en termes de morbidité et de mortalité. De plus, certaines complications du traitement (infections, allergies, insuffisance rénale, hématurie...) sont difficiles à distinguer d'une atteinte spécifique de la maladie initiale. L'innovation thérapeutique vise donc surtout à mettre au point, outre l'utilisation de médicaments nouveaux, des techniques d'administration voire des schémas séquentiels moins toxiques. Ainsi la distinction entre traitement d'attaque et d'entretien, si elle paraît un peu artificielle, a le mérite de désigner deux situations thérapeutiques de finalité différente : obtention d'une rémission complète et prévention des rechutes.

Le traitement initial d'attaque repose, le plus souvent sur l'association :

- de bolus de méthylprednisolone, administrés par voie veineuse (sur au moins une heure), à la dose de 7 à 15 mg/kg environ, 3 jours de suite,
- de prednisolone, administrée à la dose de 1 mg/kg/j dès la fin des bolus de méthylprednisolone,
- de cyclophosphamide, administré soit *per os* (à la dose moyenne de 2 mg/kg/j), soit plutôt sous forme de bolus intraveineux (à la dose moyenne de 0,6 g/m² à J0, J15 et J30).

Ce schéma thérapeutique permet de contrôler ces vascularites dans **80 à 90%** des cas et ce n'est que dans les exceptionnelles formes résistantes au traitement que l'on peut être amené à discuter les échanges plasmatiques.

Ce traitement d'attaque doit être administré même aux patients dont l'insuffisance rénale nécessite un traitement de suppléance par dialyses, car les chances d'amélioration de la fonction rénale sont non négligeables (**20 à 30%**). Cependant chez les malades dialysés d'emblée ou n'améliorant pas leur fonction rénale malgré 4 à 6 semaines de traitement, le pronostic n'est plus rénal. Le traitement sera alors guidé par l'atteinte pulmonaire et/ou les autres signes extra-rénaux.

Les thérapeutes conseillent d'associer au traitement immuno-suppresseur :

- un traitement prophylactique des infections à *Pneumocystis carinii*, par de faibles doses de cotrimoxazole,
- un traitement prophylactique de la tuberculose par isoniazide, chez des patients aux antécédents de tuberculose non ou insuffisamment traitée.

Dès la fin du premier mois, très schématiquement, les attitudes suivantes sont préconisées :

- en cas de **micropolyangéite** ou de **syndrome de Churg et Strauss**, le traitement repose sur une corticothérapie à doses progressivement décroissantes et sur l'administration de cyclophosphamide pendant en général 6 mois (habituellement sous formes de bolus de 0,6 à 0,8 g/m² toutes les 4 semaines),
- en cas de **granulomatose de Wegener**, le traitement repose sur une corticothérapie à doses progressivement décroissantes et sur l'administration prolongée de cyclophosphamide, donné soit *per os* (à la dose moyenne de 2 mg/kg/j), soit sous forme de bolus (à la dose moyenne de 0,7 g/m² toutes les 3 semaines). A l'arrêt du cyclophosphamide, la prescription de cotrimoxazole permet de diminuer la fréquence des rechutes [94]. L'utilisation d'immunosuppresseur type azathioprine ou méthotrexate en relais du cyclophosphamide ou comme stratégie alternative est également recommandée.

A court terme, ce schéma thérapeutique permet une survie des patients dans **80 à 85%** des cas et une survie rénale chez plus de **90%** des patients traités avant que la créatinine ne dépasse 200 µmol/l et chez **65 à 70%** environ de ceux traités avec une créatinine > à 400 µmol/l.

Les nouvelles pistes thérapeutiques des microvascularites à ANCA sont représentées par [10, 153] :

- de nouveaux agents immunosuppresseurs tels **le mycophenolate, la 15-deoxyspergualine, et le leflunomide**,
- chimiothérapie séquentielle (cyclophosphamide suivie d'azathioprine ou de méthotrexate),
- immunoglobulines intraveineuses,
- thérapie dirigée contre le **tumor necrosis factor-alpha (anticorps anti-TNF α)**,
- thérapie anti-molécule d'adhésion (**anticorps anti-CD 18 ou anti-ICAM 1**),
- thérapie anti-lymphocytaire (**globulines anti-thymocytes, anticorps anti-CD 52 / anti-CD 4**).

Ainsi un patient souffrant d'une forme agressive de granulomatose de Wegener, a été traité avec succès, par l'équipe d'Oxford du docteur Lockwood [10], par **CAMPATH-1®**, comme le montre son scanner « corps entier aux polynucléaires marqués », initial puis après 12 mois de traitement (figure 18).

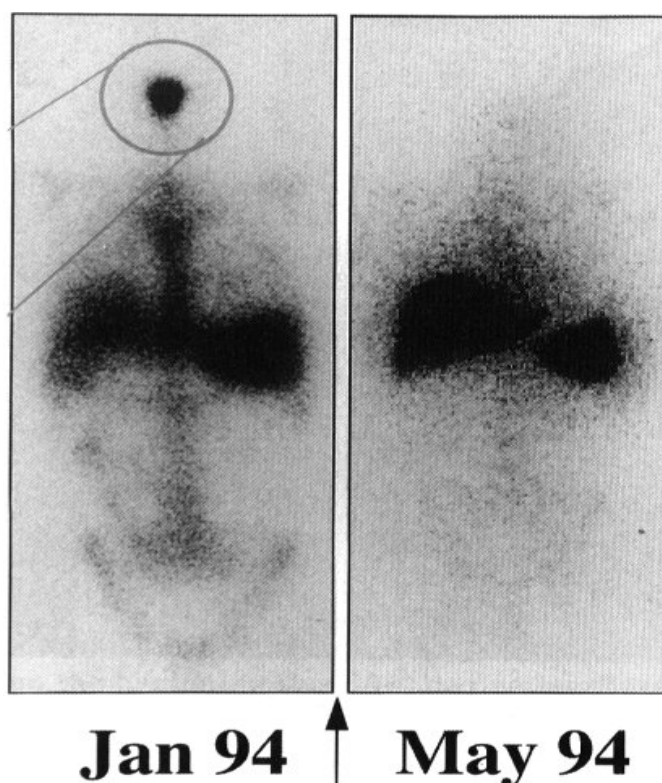


Figure 18 : Granulomatose de Wegener traitée par CAMPATH-1 : extinction du foyer ORL

L'arrêt du CAMPATH-1® chez ce patient s'est traduit par une rechute de sa maladie de Wegener. Cependant la réintroduction du CAMPATH-1® permet d'obtenir à chaque fois une rémission complète.

Concernant le traitement des «**microvascularites sans ANCA**» :

- La corticothérapie avec ou sans immunosuppresseur est utilisée avec succès dans les formes actives et sévères de la **vascularite cryoglobulinémique**. Le rôle des échanges plasmatiques reste mal documenté. En cas d'association à l'hépatite C, le traitement est dirigé contre l'infection virale. Un traitement par l'interféron alpha pendant 6 mois est efficace, mais de nombreux patients rechutent à l'arrêt du traitement.
- Le syndrome pneumo-rénal du **purpura rhumatoïde** peut faire appel aux corticoïdes seuls ou en association avec des immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine) voire à des échanges plasmatiques.

- Le schéma thérapeutique suivant, est proposé en cas de ***syndrome de Goodpasture*** :

- ⇒ série de 10 à 15 échanges plasmatiques de 60 ml/kg de poids, en utilisant comme soluté de remplacement l'albumine à 4% éventuellement associée à du plasma frais congelé (PFC) en fonction de l'importance des hémorragies pulmonaires et du bilan d'hémostase,
- ⇒ administration de 3 bolus de 15 mg/kg environ de méthylprednisolone, 3 jours de suite, par voie intraveineuse, après la fin de l'échange plasmatique du jour,
- ⇒ administration d'1 mg/kg/j de prednisolone, dès la fin des bolus de méthylprednisolone, la corticothérapie étant progressivement diminuée pour être arrêtée 6 mois environ après la disparition des anticorps anti-MBG,
- ⇒ administration de cyclophosphamide *per os*, à la dose moyenne de 2 mg/kg/j, pendant 3 à 6 mois,
- ⇒ maintien d'une volémie extra-cellulaire basse, essentielle au contrôle des hémorragies intra-alvéolaires.

Le traitement des syndromes pneumo-rénaux résistants au traitement classique n'est pas bien codifié : bolus de méthylprednisolone, plasmaphérèses, immunoglobulines intraveineuses à fortes doses, administration hebdomadaires de cyclophosphamide intraveineux.

Enfin, afin d'éviter la toxicité cumulative du cyclophosphamide, les schémas alternatifs séquentiels, utilisant le cyclophosphamide *per os* pendant une période limitée à l'obtention d'une rémission complète, puis un traitement de relais par un autre médicament (cotrimoxazole, méthotrexate, azathioprine), sont fortement recommandés.

Conclusions :

Les étiologies du syndrome pneumo-rénal sont nombreuses et variées, comme en témoigne ces six observations et peuvent être classées en fonction de leur étiopathogénie, c'est à dire en fonction des lésions immunologiques induites.

Les microvascularites nécrosantes à ANCA et le syndrome de Goodpasture dominent ces affections.

Le développement de méthodes sérologiques sensibles de dosage des ANCA par immunofluorescence et ELISA (anti-PR3 ou anti-MPO), des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG) par ELISA ou RIA et des anticorps anti-ADN bicaténaires, a simplifié leur distinction. Cependant la clinique et l'histologie associée à l'étude en immunofluorescence restent indispensables au diagnostic étiologique.

La prise en charge d'un tel syndrome nécessite une rigueur dans le choix des examens complémentaires : enquête pulmonaire, ponction-biopsie rénale et enquête sérologique.

Le syndrome pneumo-rénal doit être considéré comme une urgence thérapeutique : même au stade d'anurie, la récupération d'une fonction rénale pratiquement normale est possible, à condition que le traitement soit suffisamment précoce, intensif et adapté à l'étiologie. Cette rapidité d'intervention thérapeutique détermine le pronostic à la fois rénal mais aussi extrarénal voire vital. Les effets délétères induits par les traitements immuno-suppresseurs, à moyen et long terme, doivent inciter la recherche vers de nouvelles pistes thérapeutiques comme les anticorps anti-TNF α ou anti-ICAM 1.

Enfin, toute suspicion de syndrome pneumo-rénal ou de syndrome hémorragique alvéolaire impose la réalisation systématique et en urgence d'un examen des urines par bandelette réactive, d'un dosage de la protéinurie des 24 heures ou de la mesure sur échantillon du rapport protéines/créatinine urinaire, d'un examen du sédiment urinaire (ECBU) et d'un dosage de la créatininémie plasmatique, permettant ainsi la détection précoce d'une atteinte rénale infra-clinique.

Annexes :

Formule de COCKROFT-GAULT :

(=Clairance de la créatinine, pour estimer le débit de filtration glomérulaire)

Homme : $C = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0,814 \times \text{créatininémie}}$ **Femme : $C = \frac{0,85 \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{0,814 \times \text{créatininémie}}$**

Unités : - clairance (C) = ml/mn
- âge = années
- poids = kg,
- créatininémie = $\mu\text{mol/L}$

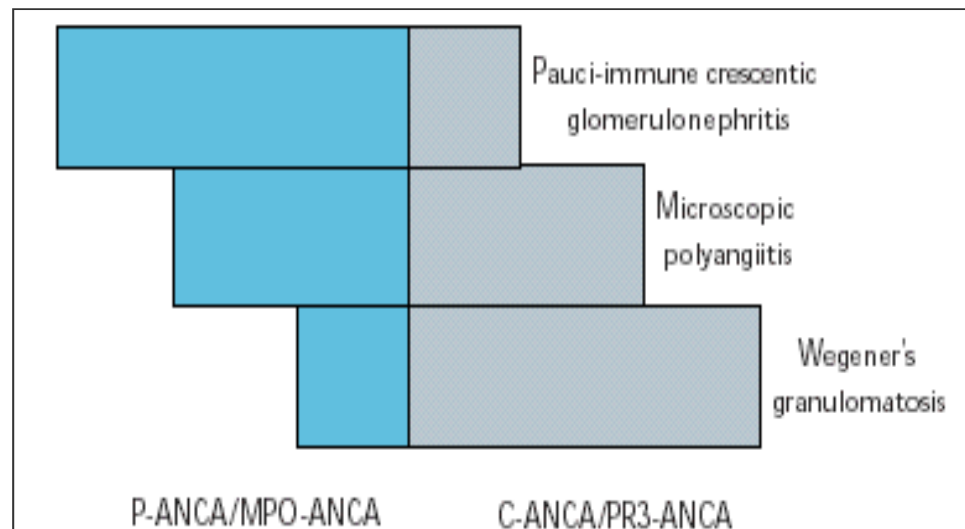


Figure 19 : Fréquence relative des p-ANCA/MPO-ANCA versus c-ANCA /PR3-ANCA chez des patients ayant une glomérulonéphrite « pauci-immune », une micropolyangéite ou une granulomatose de Wegener [82]

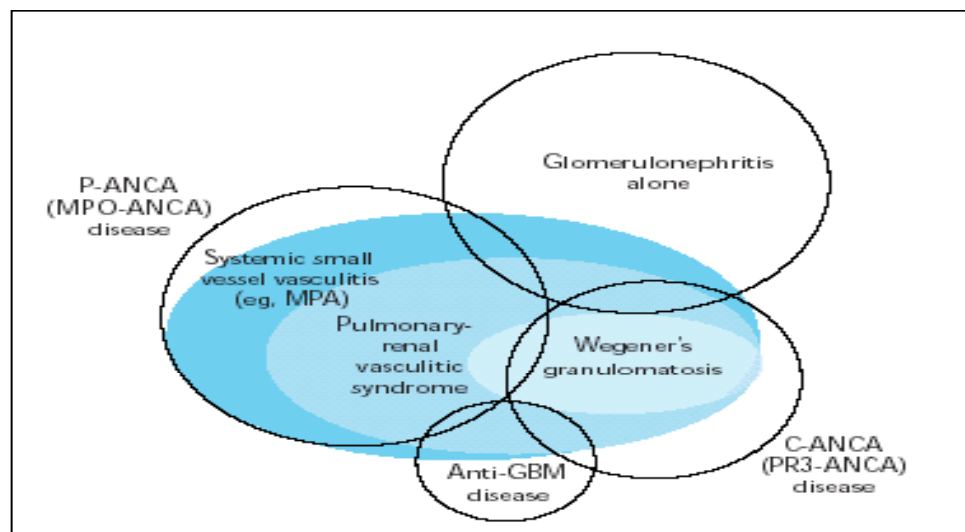


Figure 20 : Expression clinicopathologique et immunopathologique (complexes immuns versus anti-MBG versus ANCA) des glomérulonéphrites extra-capillaires à "croissants" [82].

Références bibliographiques :

- [1] Bonsib SM, Walker WP. Pulmonary-renal syndrome : clinical similarity amidst etiology diversity. *Mod pathol.* 1989 Mar ; 2(2) : 129-37
- [2] Niles JL, Bottinger EP, Saurina GR, Kelly KJ, Pan G, Collins AB, McCluskey RT : The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med.* 1996 Feb 26 ; 156(4) : 440-5
- [3] Bosh X, Lopez-Soto A, Mirapeix E, Font J, Ingelmo M, Urbano-Marquez A : Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated alveolar capillaritis in patients presenting with pulmonary hemorrhage. *Arch Pathol Lab Med.* 1994 May ; 118(5) : 517-22
- [4] Ter Maaten JC, Franssen CF, Gans RO, Van Schijndel RJ, Hoorntje SJ : Respiratory failure in ANCA-associated vasculitis. *Chest.* 1996 Aug ; 110(2) : 357-62
- [5] Blanco Filho F, Ernesto LC, Rosa MA, Stuginski LA, Zlochevsky ER : Rapidly progressive antineutrophil cytoplasm antibodies associated with pulmonary-renal syndrome in a 10-year-old girl. *Sao Paulo Med J.* 2001 Jan 4 ; 119(1) : 29-32
- [6] Wiik A : Autoantibodies in vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2003 ; 5(3) : 147-52
- [7] Saxena R, Bygren P, Arvastson B, Wieslander J : Circulating autoantibodies as serological markers in the differential diagnosis of pulmonary renal syndrome. *J Intern Med.* 1995 Aug ; 238(2) : 143-52
- [8] Kikawada M, Ichinose Y, Minemura K, Kunisawa A, Kusumoto H, Okabe S, Yonemaru M, Ogura M, Nakao T, Ebihara Y, Toyama K : Diffuse alveolar hemorrhage associated with proteinase 3-specific anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Intern Med.* 1997 Jun ; 36(6) : 430-4
- [9] Droz D : Pulmonary hemorrhage and rapidly progressive glomerulonephritis : *Arch Anat Cytol Pathol.* 1989 ; 37(4) : 166-71
- [10] Lockwood M, Thiru S, Stewart S, Hale G, Isaacs JD, Wraight P, Elliott J and Waldmann H : Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with humanised monoclonal antibodies. *Q. J. Med.* 1996 ; 89 : 903-912

- [11] Jara LT, Vera-Lastra O, Calleja MC : Pulmonary-renal vasculitis disorders : differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2003 Apr ; 5(2) : 107-15
- [12] Bosch X, Font J : The pulmonary-renal syndrome : a poorly understood clinicopathologic condition. *Lupus.* 1999 ; 8(4) : 258-62
- [13] Lefebvre C, Lambert M, Pirson Y : Pulmonary-renal syndrome : diagnostic and therapeutic strategy. *Acta Clin Belg.* 1995 ; 50(2) : 94-102
- [14] Rodriguez W, Hanania N, Guy E, Guntupalli J : Pulmonary-renal syndromes in the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 2002 Oct ; 18(4) : 881-95
- [15] Davies DJ, Moran JE, Nial JF, Ryan GB : Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody : possible arbovirus aetiology ? *Br Med J.* 1982 ; 285 : 606
- [16] Lhote F, Guillevin L : Vascularites et désordres apparentés. *Encycl Méd Chir.(Paris-France), Appareil locomoteur, 14-245-F-10, 1994, 14p*
- [17] Esnault VL, Moreau A, Testa A, Besnier D : Glomérulonéphrites extracapillaires. *Encycl Méd Chir.(Paris-France), Nephrologie-Urologie, 18-037-E-10, 2002, 10p*
- [18] Geffriaud-Ricouard C, Noel LH, Chauveau D, Houhou S, Grünfeld JP, Lesavre P : Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol.* 1993 ; 39 : 125-136
- [19] Falk RJ, Jennette JC : Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 1988 ; 318 : 1651-1657
- [20] Savage CO : ANCA-associated renal vasculitis. *Kidney Int.* 2001 ; 60 : 1614-1627
- [21] Hoffman GS, Speck U : Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum.* 1998 ; 41 : 1521-37
- [22] Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault VL, Falk RJ : International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Am J Clin Pathol.* 1999 ; 111 : 507-13

- [23] Papo T, Thi Huong DL : Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles et vascularites. *Immunologie 2001 (Doin-Paris), Collection InterMed ; chapitre 34 : 367-380*
- [24] Esnault VL, Soleimani B, Keogan MT, Brownlee AA, Jayne DR, Lockwood CM : Association of IgM with IgG ANCA in patients presenting with pulmonary hemorrhage. *Kidney Int. 1992 ; 41 : 1304-1310*
- [25] Cohen-Tervaert JW, Huitema MG, Hene RJ : Relapse of Wegener's granulomatosis : prevention by treatment based on anti-neutrophil cytoplasm autoantibody levels. *Lancet. 1990 ; 2 : 709-711*
- [26] Baril L, Guillevin L, Lhote F, Jarrousse B, Noel LH, Lesavre PH : Persistance des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) chez des patients asymptomatiques atteints de périartérite noueuse et de syndrome de Churg et Strauss. Suivi de 54 patients [Abstract]. *Rev Med Interne. 1993 ; 14 : 402*
- [27] Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY : Wegener granulomatosis : analysis of 158 patients. *Ann Intern Med. 1992 ; 116 : 488-98*
- [28] Bajema I, Hagen C, Van der Woude FJ, Bruijn JA : Wegener's granulomatosis : meta-analysis of 349 literary case reports. *J Lab Clin Med. 1997 ; 129 : 17-22*
- [29] Tidman M, Olander R, Svalander C, Danielsson D : Patient hospitalized because of small vessel vasculitis with renal involvement in the period 1975-1995. *J Intern Med. 1998 ; 244 : 133-41*
- [30] Petterson EE, Sundelin B, Heigl Z : Incidence and outcome of pauci-immune necrotising and crescentic glomerulonephritis in adults. *Clin Nephrol. 1995 ; 43 : 141-9*
- [31] Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R : Microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum. 1999 ; 42 : 421-30*
- [32] Westman KW, Bygren PG, Olsson H : Relapse rate, renal survival and cancer morbidity in patients with WG or MPA with renal involvement. *J Am Soc Nephrol. 1998 ; 9 : 842-52*
- [33] Hagen EC, Daha MR, Hermans J : Diagnostic value of standardized assays for ANCA in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int. 1998 Mar 53 (3) : 743-53. Abstract*
- [34] Cohen Tervaert JW, Van der Woude FJ, Fauci AC : Association between active WG and ANCA. *Arch Intern Med. 1989 ; 149 : 2461-5*

- [35] Gaskin G, Savage CO, Ryan JJ : ANCA and disease activity during follow-up of 70 patients with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 1991 ; 6 : 689-94
- [36] Ara J, Mirapeix E, Rodriguez R : Relationship between ANCA and disease activity in small vessel vasculitis patients with anti-MPO ANCA. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Jul ; 14 : 1667-72. *Abstract*
- [37] Jayne DR, Gaskin G, Pusey CD, Lockwood CM : ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *Q J Med*. 1995 ; 88 : 127-33
- [38] Kyndt X, Reumaux D, Bridoux F : Serial measurements of ANCA in patients with systemic vasculitis. *Am J Med*. 1999 May ; 106 (5) : 527-33. *Abstract*
- [39] Jayne DR, Marshal PD, Jones SJ, Lockwood CM : Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1990 ; 37 : 965-70
- [40] Savige J, Davies D, Falk RJ, Jennette JC et al : ANCA and associated diseases : a review of the clinical and laboratory features. *Kidney International*, vol.57 (2000) pp. 846-62
- [41] Schultz DR, Diego JM : ANCA and systematic vasculitis : update of assay, immunopathogenesis, controversies and report of a novel de novo ANCA-associated vasculitis after Kidney transplantation. *Semin Arthritis Rheum*. 2000 Apr ; vol. 29 (5) : 267-85. *Abstract*
- [42] Hagen EC, Andrassy K, Chernok E, Daha MR, Gaskin G, Gross W, Lesavre P, Ludemann J, Pusey CD, Rasmussen N : The value of indirect immunofluorescence and solid phase techniques for ANCA detection. A report on the first phase of an international cooperative study on the standardisation of ANCA assays. *J Immunol Methods*. 1993 Feb 26 ; 159 (1-2) : 1-16. *Abstract*
- [43] Wang G, Csernok E, de Groot K, Gross WL : Comparison of eight commercial kits for quantitation of ANCA. *J Immunol Methods*. 1997 Oct 27 ; 208 (2) : 203-11. *Abstract*
- [44] Westman KW, Selga D, Bygren P, Segelmark M, Baslund B, Wiik A, Wieslander J : Clinical evaluation of a capture ELISA for detection of proteinase-3 ANCA. *Kidney Int* 1998 May ; 53 (5) : 1230-6. *Abstract*
- [45] Savige J, Paspaliaris B, Silvestrini R, Davies D, et al. : A review of immunofluorescent patterns associated with ANCA and their differentiation from other antibodies. *J Clin Pathol* 1998 Aug ; 51 (8) : 568-75. *Abstract*

- [46] Wong RC, Silvestrini RA, Savige J, Fulcher DA : Diagnostic value of classical and atypical ANCA immunofluorescence patterns. *J Clin Pathol* 1999 Feb ; 52 (2) : 124-8. *Abstract*
- [47] Radice A, Vecchi M, Bianchi MB, Sinico RA : Contribution of immunofluorescence to the identification and characterization of ANCA. The role of different fixatives. *Clin Exp Rheumatol*. 2000 Nov-Dec ; 18 (6) : 707-12. *Abstract*
- [48] Gal AA, Velasquez A : Antineutrophil cytoplasmic autoantibody in the absence of Wegener" granulomatosis or microscopic polyangiitis : implications for the surgical pathologist. *Mod Pathol*. 2002 Mar ; 15 (3) : 197-204. *Abstract*
- [49] Wiik A : Neutrophil-specific autoantibodies in chronic inflammatory bowel diseases. *Autoimmune Rev*. 2002 Feb ; 1 (1-2) : 67-72. *Abstract*
- [50] Reumaux D, Colombel JF, Masy E, Duclos B, et al. : Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in ulcerative colitis : No relationship with disease activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2000 Nov ; 6 (4) : 270-4. *Abstract*
- [51] Roozendaal C, Kallenberg CG : Are antineutrophil cytoplasmic antibodies clinically useful in inflammatory bowel disease (IBD) ? *Clin Exp Immunol*. 1999 May ; 116 (2) : 206-13. *Abstract*
- [52] Gigase P, De Clerck LS, Van Cotthem KA, et al. : Antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease with special attention for IgA-class antibodies. *Dig Dis Sci*. 1997 Oct ; 42 (10) : 2171-4. *Abstract*
- [53] Hertervig E, Wieslander J, Johansson C, Wiik A, Nilsson A : antineutrophil cytoplasmic antibodies in chronic inflammatory bowel disease. Prevalence and diagnostic role. *Scand J Gastroenterol*. 1995 Jul ; 30 (7) : 693-8. *Abstract*
- [54] Romas E, Paspaliaris B, Elliot PR : Autoantibodies to neutrophil cytoplasmic and endothelial cell surface antigens (AECA) in chronic inflammatory bowel disease. *Aust N Z J Med*. 1992 Dec ; 22 (6) : 652-9. *Abstract*
- [55] Galeazzi M, Morozzi G, Sebastiani GD, Bellisai F, Marcolongo R, Cervera R, De Ramon Garrido E, Fernandez-Nebro A, Houssian F, Piette JC, Scorza R : Antineutrophil cytoplasmic antibodies in 566 European patients with systemic lupus erythematosus : prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies. *Clin Exp Rheumatol*. 1998 Sep-Oct ; 16 (5) : 541-6. *Abstract*

- [56] Brijker F, Magee CC, Tervaert JW, O'Neill s, Walshe JJ : Outcome analysis of patients with vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin Nephrol.* 1999 Dec ; 52 (6) : 344-51. *Abstract*
- [57] Novack R, Grab I, Flores-Suarez LF, Schnulle P, Yard B, Van der Woude FJ : ANCA titres, even of IgG subclasses, and soluble CD14 fail to predict relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Aug ; 16 (8) : 1631-7. *Abstract*
- [58] Jethwa HS, Nachman PH, Falk RJ, Jennette JC : False-positive myeloperoxidase binding activity due to DNA/anti-DNA antibody complexes : a source for analytical error in serologic evaluation of ANCA. *Clin Exp Immunol.* 2000 Sep ; 121 (3) : 544-50. *Abstract*
- [59] Savige JA, Chang L, Horn S, Crowe SM : Antinuclear, antineutrophil cytoplasmic and antiglomerular basement membrane antibodies in HIV-infected individuals. *Autoimmunity* 1994 ; 18 (3) : 205-11. *Abstract*
- [60] Habert MA, Tso A, Taheri S, Tuck SM, Burns A : Wegener's granulomatosis in pregnancy : The therapeutic dilemma. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 ; 14 : 1789-1791
- [61] Morton MR : Hypersensitivity vasculitis (microscopic polyangiitis) in pregnancy with transmission to the neonate. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 ; 105 : 928-30
- [62] Harper L, Cockwell P, Savage CO : Case of propylthiouracyl-induced ANCA associed small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 ; 13 : 455-8
- [63] Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jenette JC : ANCA induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci.* 1990 ; 87 : 4115-79
- [64] Mulder AHL, Heeringa P, Brouwer E, et al. : Activating of granulocytes by ANCA : a Fc γ RII-dependant process. *Clin Exp Immunol.* 1994 ; 98 : 270-8
- [65] Porges AJ, Redecha PB, Kimberley WT : ANCA engage and activate human neutrophils via Fc γ RIIa. *J Immunol.* 1994 ; 153 : 1271-80
- [66] Csernok E, Ernst M, Scmitt W et al. : Activated neutrophils express PR3 on their plasma membranes in vitro and in vivo. *Clin Exp Immunol.* 1994 ; 95 : 244-50

- [67] Casselman BL, Kilgore KS, Miller BF, Warren JS : Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens induce MCP-1 secretion from human monocytes. *J Lab Clin Med.* 1995 ; 126 : 495-502
- [68] Cockwell P, Tse WY, Savage CO : Activation of endothelial cells in thrombosis and vasculitis. *Scand J Rheumatol.* 1997 ; 26 : 145-50
- [69] Cockwell P, Brooks CJ, Adu D, Savage CO : IL-8 : a pathogenetic role in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1999 ; 55 : 852-63
- [70] Savage CO, Gaskin G, Pusey CD, Pearson JD : ANCA can recognise vascular endothelial cell-bound ANCA-associated autoantigens. *Exp Nephrol.* 1993 ; 1 : 190-5
- [71] Vargunam M, Adu D, Taylor CM : Endothelial MPO-anti-MPO interaction in vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 1992 ; 7 : 1077-81
- [72] Pober JS, Cotran RS : The role of endothelial cells in inflammation. *Transplantation.* 1990 ; 50 : 537-544
- [73] Ewert BH, Jennette JC, Falk RJ : Anti-MPO antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelium cells. *Kidney Int.* 1992 ; 41 : 375-383
- [74] Csernok E, Trabandt A, Müller A : Cytokine profiles in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1999 ; 42 : 742-50
- [73] Muller Kobold AC, Kallenberg CGM, Cohen Tervaert JW : Leukocyte membrane PR3 correlates with disease activity in patients with WG. *Br J Rheumatol.* 1998 ; 37 : 901-7
- [74] Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg S : Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994 ; 37 : 187-92
- [75] Guillevin L, Lhote F, Amouroux J et al. : ANCA, abnormal angiograms and pathological finding in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome : indication for the classification of vasculitides of the polyarteritis nodosa group. *Br J Rheumatol.* 1996 ; 35 : 958-64
- [76] Lauque D, Courtin JP, Fournie B, Oksman F, Pourrat J, Carles P : Syndrome pneumo-rénal induit par la D-pénicillamine. *Rev Med Int.* 1990 ; 11 : 168-71

- [77] Ohtsuka M, Yamashita Y, Doi M, Hasegawa S : Propylthiouracil-induced alveolar haemorrhage associated with ANCA. *Eur Respir J.* 1997 ; 10 : 1405-7
- [78] Cameron JS : Renal vasculitis : microscopic polyarteritis and Wegener's granuloma. *In Renal involvement in systemic vasculitis.* 1991. Karger. Basel : 38-46
- [79] Lauque D, Cohen-Jonathan E, Truong Tan Trung H, Pourrat J, Oksman F, Carlaes P : Hémorragie alvéolaire, glomérulonéphrite et ANCA. *Rev Med Int.* 1991 ; 12 : 269-76
- [80] Savage CO, Winearls CG, Evans D, Rees A, Lockwood CM : Microscopic polyarteritis : presentation, pathology and prognosis. *Q J Med.* 1985 ; 56 : 467-83
- [81] Nada AK, Torres VE, Ruy JH, Lie JT, Holley KE : Pulmonary fibrosis as an unusual clinical manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patients. *Mayo Clin Proc.* 1990 ; 65 : 847-56
- [82] Jennette JC, Falk RJ : ANCA and associated diseases : a review. *Am J Kidney Dis.* 1991 ; 15 : 517-29
- [83] Kahn FW, Jones JM, England DM : Diagnosis of pulmonary hemorrhage in the immunocompromised host. *Am Rev Respir Dis.* 1987 ; 136 : 155-60
- [84] Bindi P, Mougenot B, Mentre F, Noel LH, Peraldi M, Vanhille P, Lesavre P : Necrotizing crescentic glomerulonephritis without significant immune deposits : a clinical and serology study. *Q J Med.* 1993 ; 86 : 55-68
- [85] Haworth SJ, Savage CO, Carr D, Hugues JBM, Rees AJ : Pulmonary haemorrhage complicating WG and MPA. *Br Med J.* 1985 ; 290 : 1775-8
- [86] Cordier JF :A lung biopsy is unnecessary in the management of ANCA-positive patients with chest-abnormalities. *Sarcoïdosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1996 ; 13 : 235-7
- [87] Loire R, Capron F : Les hémorragies pulmonaires diffuses dans les vascularites pulmonaires. *Arch Anat Cytol Pathol.* 1989 ; 37 : 172-6
- [88] Brugiére O, Raffy O, Sleiman C, Groussard O, Rothchild E, Mellot F, Jebrak G, Fournier M : Progressive obstructive lung disease associated with microscopic polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 ; 155 : 739-42

- [89] Guillevin L : Le syndrome de Wegener. *Rev Pneumol Clin.* 1993 ; 49 : 269-74
- [90] Cordier JF : Pulmonary Wegener's granulomatosis : a clinical and imaging study of 77 cases. *Chest.* 1990 ; 97 : 906-12
- [91] Leavitt RY : The American College of Rheumatology : criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990 ; 33 : 1101-7
- [92] Lauque D : Les ANCA en pathologie respiratoire. *Rev Mal Respir.* 1996 ; 13 : 534-6
- [93] Le Thi Huong D, Papo T, Wechsler B, Piette JC : Granulomatose de Wegener. In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, eds. *Maladies et syndromes systémiques.* Paris : Flammarion Médecine-Sciences. 2000 : 741-61
- [94] Stegeman CA : Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 1996 ; 335 : 16-20. *Abstract*
- [95] Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS : The American College of Rheumatology, 1990, criteria for the classification of Churg-Strauss. *Arthritis Rheum.* 1990 ; 33 : 1094-100
- [96] Watts RA, Carruthers DM, Scott DG : Epidemiology of systemic vasculitis : changing incidence or definition ? *Semin Arthritis Rheum.* 1995 ; 25 : 28-34. *Abstract*
- [97] Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P : Churg-Strauss syndrome : clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1984 ; 63 : 65-81
- [98] Lhote F, Guillevin L : Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 1998 ; 19 : 27-45
- [99] Lanham JG, Elkon K, Pusey C, Hughes G : Systematic vasculitis with asthma and eosinophilia : a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984 ; 63 : 65-81
- [100] Olsen KD, Neel HB, De Remee RA, Weiland LH : Nasal manifestation of allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 ; 88 : 85-9

- [101] Guillevin L, Le Thi Huong Du, Godeau P, Jais P, Wechsler B : Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss vasculitis : A study of 165 patients. *Br J Rheumatol.* 1988 ; 27 : 258-64. *Abstract*
- [102] Cottin V, Cordier JF : Churg-strauss syndrome. *Allergy* 1999 ; 54 : 535-51
- [103] Worthy SA, Muller NL, Hansell DM, Flower CDR : Churg-strauss syndrome : the spectrum of pulmonary CT findings in 17 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 ; 170 : 297-300
- [104] Langford CA : Chronic immunosuppressive therapy for systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1997 ; 9 : 41-7
- [105] Ronco P, Verroust P, Kanfer A, Dennewald G : Syndrome de Goodpasture. In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, eds. *Maladies et syndromes systémiques.* Paris : Flammarion Médecine-Sciences. 2000 : 655-87
- [106] Turner N, Rees AJ : Antiglomerular basement membrane disease. In : Cameron S, Davidson a, Grünfeld JP, Kerrand D, Ritz E eds. *Oxford textbook of Clinical Nephrology.* 1992 : 438-56
- [107] Donaghy M, Rees AJ : Cigarette smoking and lung hemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 1983 ; 2 : 1390-3. *Abstract*
- [108] Garcia-Rostan y Perz GM : Pulmonary hemorrhage and anti-glomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis after exposure to smoked cocaïne. *Pathol Int.* 1997 ; 47 : 692-7. *Abstract*
- [109] Grenier P : Imagerie thoracique de l'adulte, 2^{ème} édition. *Médecine-Science, Flammarion,* 1996 : 532-543
- [110] Mayberry JP, Primack SL, Muller NL : Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases : radiographic and high-resolution CT findings. *Radiographic.* 2000 ; 20 : 1623-1635
- [111] Dean SE, Saba SR, Ramirez G : Systemic vasculitis in Goodpasture's syndrome. *South Med J.* 1991 ; 84 : 1387-90
- [112] Jampol RM, Lahov M, Albert D, Craft J : Ocular clinical findings and basement membrane changes in Goodpasture's syndrome. *Am J Ophtalmol.* 1975 ; 79 : 452-63. *Abstract*
- [113] Bernard A, Lauwerys R, Mahieu P, Foidard JM : Anti-basement membrane antibodies in the serum of healthy subjects. *N Engl J Med.* 1986 ; 314 : 1456-7. *Abstract*

- [114] Carre P, Lloveras JJ, Didier A, Gorguet B, Orfila C, Durand D, Leophonte P : Goodpasture's syndrome with normal renal function. *Eur Respir J.* 1989 ; 2 : 911-5. *Abstract*
- [115] Levy JB, Lachmann RH, Pusey CD : Recurrent Goodpasture's disease. *Am J Kidney Dis.* 1996 ; 27 : 573-8. *Abstract*
- [116] Fogazzi GB, Pasqualis S, Moriggi M : Long terme outcome of Schönlein-Henoch nephritis in the adulte. *Clin Nephrol.* 1989 ; 311 : 60-60
- [117] Goebel KM, Mueller-Broadmann W : Reversible overt nephropathy with Henoch-Schönlein purpura due to piroxicam. *Br Med J.* 1982 ; 284 : 311-312. *Abstract*
- [118] Agnello V, Chung RT, Kaplan LM : A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinémie. *N Engl J Med.* 1992 ; 327 : 1490-1495. *Abstract*
- [119] Clauvel JP : Cryoglobulinémies. *Rev Prat.* 1993 ; 43 : 302-305
- [120] Aubier M, Fournier M, Pariente R, eds. *Pneumologie.* Paris : Médecine-Sciences, Flammarion, 1996 : 883-893
- [121] Johns CJ : The clinical management of sarcoïdosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. Baltimore. *Medicine,* 1999 ; 78 : 65-111
- [122] Amento EP : Immunologic abnormalities in scleroderma. *Semin Cut Med Surg.* 1998 ; 17 : 18-21
- [123] Minai OA, Dweik RA, Arrogliac AC : Manifestation of scleroderma pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 1998 ; 19 : 713-31
- [124] Warrick JH : Hight resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol.* 1991 ; 18 : 1520-1528
- [125] Stupi AM : Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1986 ; 29 : 515-524
- [126] Maladies lupiques. *Rev prat.* 1998 ; 48 : 599-650
- [127] Meyer O, Kahn MF : Lupus érythémateux systémique. *In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, eds. Maladies et syndromes systémiques.* Paris : Flammarion Médecine-Sciences. 2000 : 131-368

- [128] Meyer O, Piette JC : Syndrome des antiphospholipides. *In* : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, eds. *Maladies et syndromes systémiques*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences. 2000 :369-96
- [129] Piette JC, : Lupus érythémateux disséminé. Dans : Godeau P, Herson S, Piette JC, eds. *Traité de médecine*, 2^{ème} éd., vol1. Paris. : Flammarion Médecine-Sciences. 1987 : 137-150
- [130] Zamora MR : Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus : clinical presentation, histologie, survival and outcome. *Medecine* 1997 ; 76 : 192-202
- [131] Hanson AS, Heinegard D, Holmdahl R : A new animal model for relapsing polychondritis induced by cartilage matrix protein (matrilin-1). *J Clin Invest*. 1999 ; 104 : 589-98. *Abstract*
- [132] Piette JC, Papo T : Polychondrite chronique atrophiante. Dans : Kieffer E, Godeau P, eds. *Maladies artérielles non athéroscléreuses de l'adulte*. Paris : AERCV . 1994 : 335-42
- [133] Vinceneux PH, Pouchot J, Piette JC : Polychondrite atrophiante. *In* : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, eds. *Maladies et syndromes systémiques*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences. 2000.
- [134] Schwarz MI, Lynch DA, Gamsu G : Interstitial lung disease. Eds. *Mosby-Year Book, Saint-Louis*. 1993
- [135] Quieffin J, Capron F : Critères diagnostiques, physiopathologie et étiologies des hémorragies intra-alvéolaires. *Rev Pneumol Clin*. 1992 ; 48 : 149-56
- [136] Cohen Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CGM : Serial ANCA testing is useful in monitoring disease activity of patients with ANCA-associated vasculitis. *Sarcoïdosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1996 ; 13 : 241-245
- [137] Pudifin DJ, Duursma J, Gathiram V, Jackson TFHG : Invasive amoebiasis is associated with the development of ANCA. *Clin Exp Immunol*. 1994 ; 97 : 48-51
- [138] Choi HK, Lamprecht P, Niles JL, Gross WL, Merkel Pa : Subacute bacterial endocarditis with positive ANCA and anti-PR3 antibodies. *Arthritis Rheum*. 2000 ; 43 : 226-231
- [139] Franssen C, Gans R, Kallenberg C, Hagelken C : Disease spectrum of patients with ANCA of defined specificity : distincts between patients with anti-PR3 and anti-MPO autoantibodies. *J Intern Med*. 1998 ; 224 : 209-216

- [140] Fienberg R, Mark EJ, Goodman M, McCluskey RT, Niles JL : Correlation of ANCA with the extrarenal histopathology of Wegener's granulomatosis and related forms of vasculitis. *Hum Pathol.* 1993 ; 24 : 160-168. *Abstract*
- [141] Gaubin PB, Askin FB, Falk RJ, Jennette JC : The pathologic spectrum of pulmonary lesions in patients with ANCA for anti-PR3 and anti-MPO. *Am J Clin Pathol.* 1995 ; 104 : 7-16
- [142] Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noel LH, Jayne DR, Hagen EC : Renal histology in ANCA-associated vasculitis : differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int.* 2002 ; 61 : 80-809
- [143] Franssen CF, Gans RO, Arends B, Hagelucken C, Ter Wee PM, Getlag PG, Hoorntje SJ : Difference between anti-MPO and antiPR3-associated renal disease. *Kidney Int.* 1995 ; 47 : 193-199
- [144] Boomsma MM, Stegeman CA, Van Der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CGM, Cohen Tervaert JW : Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of ANCA levels. A prospective study. *Arthritis Rheum.* 2000 ; 43 : 2025-33
- [145] Sommarin Y, Rasmussen N, Wieslander J : Characterization of monoclonal antibodies to proteinase-3 and application in the study of epitopes for classical ANCA . *Exp Nephrol.* 1995 ; 3 : 249-256
- [146] Van De Wiel BA, Dolman KM, Van Der Meer-Gerritsen CH, Nack CE, Von Dem Bome AEGK : Interference of Wegener's granulomatosis autoantibodies with neutrophil proteinase-3 activity. *Clin Exp Immunol.* 1992 ; 90 : 409-414
- [147] Esnault VL, Audrain MA, Sesboüe R : Alpha-1-antitrypsin phenotyping in ANCA-associated diseases : one of several arguments for protease/antiprotease imbalance in systemics vasculitis. *Exp Clin Immunol.* 1997 ; 14 : 206-213. *Abstract*
- [148] Esnault VL, Testa A, Audrain M, Rogé C, Hamidou M, Barrier JH et al. : Alpha-1-antitrypsin genetic polymorphism in ANCA-positive systemic vasculitis. *Kidney Int.* 1993 ; 43 : 1329-1332
- [149] Daouk GH, Palsson R, Arnaout MA : Inhibition of proteinase-3 by ANCA and its correlation with disease activity in Wegener's granulomatosis. *Kidney Int.* 1995 ; 47 : 1528-1536
- [150] Russel KA, Fass DN, Speck U : ANCA reacting with the proform of PR3 and disease activity in patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum.* 2001 ; 44 : 463-468

- [151] Esnault VL, Jayne DR, Weetman AP, Lockwood CM : IgG subclass distribution and relative functional affinity of anti-MPO antibodies in systemic vasculitis at presentation and during follow-up. *Immunology*. 1991 ; 74 : 714-718
- [152] Jayne DR, Weetman AP, Lockwood CM : IgG subclass distribution of autoantibodies to neutrophil cytoplasmic antigens in systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol*. 1991 ; 84 : 476-481
- [153] Cohen Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CGM : Novel therapie for anti-neutropil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001 Mar ; 10 (2) : 211-17. *Abstract*

COINDRE Jean-philippe

**Le syndrome pneumo-rénal :
proposition d'un algorithme décisionnel**

Th.Méd. : Nantes 2004

113 pages, 55 tableaux, 20 figures

RESUME :

Le syndrome pneumo-rénal correspond à l'association d'une alvéolite pulmonaire, responsable d'une hémorragie alvéolaire et d'une glomérulonéphrite rapidement progressive. Le syndrome de Goodpasture et les microvascularites nécrosantes à ANCA sont les étiologies les plus fréquentes. Leurs cibles antigéniques sont respectivement représentées par la chaîne $\alpha 3$ du collagène de type IV des membranes basales glomérulaires et alvéolaires, la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxydase (MPO). Les marqueurs sérologiques actuels (Ac. anti-MBG et ANCA) facilitent leur identification, mais ont leurs limites, de telle manière que la clinique et la ponction-biopsie rénale restent essentielles. Nous proposons ici un algorithme décisionnel de prise en charge à partir de six observations.

MOTS-CLES : syndrome pneumo-rénal, anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, antiprotéinase 3, antimyéloperoxydase, anticorps antimembrane basale glomérulaire, microvascularites nécrosantes, polyangéite microscopique, granulomatose de Wegener, maladie de Churg et Strauss, maladie de Goodpasture, glomérulonéphrite rapidement progressive, glomérulonéphrite extracapillaire, alvéolite pulmonaire, hémorragie alvéolaire, ponction-biopsie rénale, complexes immuns.

JURY :

Président : Pr Vincent Esnault
Membres : Pr Maryvonne Hourmant
Pr Edmond Chailleux
Dr Mohamed Hamidou
Dr Patrick Germaud

Date de soutenance :

Jeudi 22 Avril 2004

Adresse de l'Auteur :

55 Rue Plantagenêt, 49100 ANGERS