

La maladie de Goodpasture

Goodpasture disease

**G. Fomegné¹, M. Dratwa², R. Wens², M. Mesquita²,
M. Van Der Straaten², K. Vanden Haute² et C. Fosso²**

¹Service de Néphrologie, Hôpital Erasme,

²Service de Néphrologie, C.H.U. Brugmann

RESUME

Nous rapportons l'observation d'un cas d'insuffisance rénale aiguë avec oligurie, anémie normocytaire et hématurie microscopique survenue chez une suédoise de 86 ans. La mise au point conduira au diagnostic de maladie de Goodpasture, forme rénale isolée du syndrome de Goodpasture.

Il s'agit d'un désordre auto-immunitaire caractérisé par le développement d'auto-anticorps dirigés contre le domaine NC1 de la chaîne $\alpha 3$ du collagène de type IV des membranes basales glomérulaires (GBM). Lorsque la maladie attaque à la fois le rein et le poumon, elle prend le nom de syndrome de Goodpasture mais l'atteinte rénale ou pulmonaire peuvent être isolées ou dissociées dans le temps.

Sa pathogénie est mal connue. Elle survient essentiellement chez les sujets caucasiens, préférentiellement dans les pays nordiques et anglo-saxons (forte prévalence du groupe HLA DR B1-15 et DR B1-4). Sont également incriminés, l'inhalation d'hydrocarbures, l'anti-rouille, les insecticides, les solvants de graisse.

L'incidence annuelle du syndrome de Goodpasture est rare, estimée en Europe à 0,5 à 1 cas par million d'habitants. La forme rénale isolée représente environ un tiers des cas.

La clinique est marquée par une insuffisance rénale aiguë rapidement progressive avec oligurie voire une anurie et en cas d'atteinte pulmonaire, des hémorragies alvéolaires responsables d'hémoptysies.

Le diagnostic repose sur la biopsie rénale et l'immunofluorescence. La coexistence de dépôts linéaires et constants d'immunoglobulines le long des GBM et d'anticorps anti-GBM circulants est pathognomonique de la maladie.

Le traitement instauré est fonction du degré d'atteinte rénale. Il est basé sur l'association de corticoïdes, de cyclophosphamide et de plasmaphèreses.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 162-6

ABSTRACT

We report one case of acute renal failure with oliguria, microscopic haematuria and normocytic anemia in a 86-year old Swedish woman. A full investigation led to the diagnosis of Goodpasture disease, an isolated form of Goodpasture syndrome.

Goodpasture disease is an autoimmune disorder characterized by the development of autoantibodies to the NC1 domain of the $\alpha 3$ chain of type IV collagen, found mainly in glomerular basement membranes (GBM). When the disease affects both the lung and the kidney, it is called Goodpasture syndrome but the pulmonary or renal involvement can be isolated or separated in years.

Its pathogenesis is not well known. It occurs essentially in caucasian subjects, preferentially from nordic and anglo-saxon countries (higher prevalence of HLA DR B1-15 and B1-4 group). Are also mentioned, the exposure to hydrocarbons, rustproof, insecticides and greasy solvents. The annual incidence of Goodpasture syndrome is rare and has been estimated in Europe to be about 0.5 to 1 case per million inhabitants. The isolated renal form represents about 1/3 of the cases.

The clinical presentation is characterized by rapidly progressive renal failure with oliguria or anuria and in case of lung involvement, pulmonary hemorrhage responsible of hemoptysis, sometimes massive.

Renal biopsy and immunofluorescence analysis play a key role in the diagnosis. The presence of both linear deposits of IgG along the glomerular basement membrane (GBM) and circulating anti-GBM antibodies is of paramount importance.

The treatment, which depends on the degree of renal involvement, is based on the association of corticosteroids, cyclophosphamide and plasma exchanges.

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 162-6

Key words : Goodpasture disease, rapidly progressive renal failure, anti-GBM, hemoptysis

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale aiguë est fréquemment rencontrée chez les personnes âgées. Elle est la conséquence du vieillissement rénal avec l'âge et donc de la diminution de la capacité de filtration glomérulaire. Dans la plupart des cas, l'anamnèse, les examens sanguins et radiologiques suffisent pour poser le diagnostic. Dans d'autres cas, le recours à la biopsie rénale est indispensable¹. Nous rapportons le cas d'une patiente âgée dont le diagnostic de maladie de Goodpasture a pu être confirmé grâce à l'analyse histologique et par immunofluorescence de la biopsie rénale.

PRESENTATION CLINIQUE

Une patiente suédoise de 86 ans, en Belgique depuis moins de 2 ans, se présente aux urgences pour douleur abdominale sourde, apparue depuis deux à trois jours. Son état général est bien conservé mais les résultats biologiques montrent une insuffisance rénale sévère (créatininémie : 6,67 mg/dl) avec une anémie normocytaire, une hypocalcémie et un gros syndrome inflammatoire sans foyer pulmonaire (radiologique) ni urinaire. La patiente est oligurique et présente une hématurie à l'examen microscopique des urines. La première récolte urinaire de 24 h montre une oligurie, une protéinurie non néphrotique et une clearance de la créatinine effondrée à 6 ml/minute. Elle deviendra rapidement anurique et une hémofiltration véno-veineuse continue (CVVH) sera débutée en urgence. Elle est transférée dans le Service de Néphrologie pour prise en charge. A l'admission dans le service, la patiente est toujours en bon état général et l'examen clinique est strictement normal excepté une tension artérielle élevée à 170/90 mmHg. Dans ses antécédents, on note une cure de prolapsus vaginal en Suède il y a plusieurs années, une appendicectomie et une hypertension artérielle récemment diagnostiquée mais non traitée.

Le bilan complémentaire comprendra :

- Les examens radiologiques notamment l'échographie abdominale, l'Uro-CT et la radiographie du thorax qui mettront en évidence des reins de taille normale sans hydronéphrose ni image de compression intrinsèque ou extrinsèque et un discret épanchement pleural basal bilatéral sans images d'infiltrats.
- La biologie montrera une insuffisance rénale sévère avec un taux d'urée à 145 mg/dl, une créatininémie avoisinant les 7 mg/dl, une hypocalcémie à 8,5 mg/dl et un syndrome inflammatoire avec un taux de CRP à 25 mg/dl. Les sérologies virales (virus hépatites B et C, HIV) sont négatives. Quant à l'immunochimie, les dosages d'ANCA, de FAN, du complément et de la cryoglobuline reviendront négatifs.

L'évolution de la patiente est marquée par la persistance de l'anurie et du syndrome inflammatoire malgré une antibiothérapie empirique depuis son arrivée aux urgences. L'état clinique reste stable, la

patiente étant d'emblée prise en hémodialyse itérative trois fois par semaine. Un complément immunologique, notamment le dosage d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire est réalisé de même qu'une biopsie rénale. Celle-ci mettra en évidence une glomérulonéphrite rapidement progressive avec des glomérules quasiment tous détruits. L'immunofluorescence montrera des dépôts pseudo-linéaires d'IgG et C3 au niveau des membranes basales et des vaisseaux. Le résultat de l'immunochimie sera positif, avec un taux d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire nettement élevé (supérieur à 100 U/ml, la normale étant inférieure à 2 U/ml). Le diagnostic de maladie de Goodpasture (forme isolée du syndrome de Goodpasture) est posé et la patiente est mise sous cure de corticoïdes en bolus pendant que la dialyse est poursuivie.

DISCUSSION

La maladie de Goodpasture est un désordre autoimmunitaire caractérisé par le développement d'anticorps le plus souvent de type IgG, au niveau du domaine NC1 de la chaîne $\alpha 3$ du collagène de type IV de la membrane basale glomérulaire^{2,3}. Lorsque la maladie atteint à la fois le rein et le poumon, elle prend le nom de syndrome de Goodpasture mais l'atteinte rénale ou pulmonaire peut être isolée ou encore survenir de façon dissociée dans le temps, espacée de plusieurs mois, ou années.

Pathogénie

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 $\alpha 1$ et d'une chaîne $\alpha 2$; cependant les membranes basales glomérulaires et alvéolaires contiennent également des hétérodimères formés de chaîne $\alpha 3$ et chaîne $\alpha 4$. Cette distribution restreinte de la chaîne $\alpha 3$ explique bien la localisation des lésions dans le syndrome de Goodpasture⁴. Vu que cette chaîne $\alpha 3$ est bien cachée dans la triple hélice, on suppose qu'un facteur environnemental, comme l'exposition aux hydrocarbures ou la fumée de tabac, est requis pour exposer les épitopes cryptiques au système immunitaire⁵.

Le mécanisme de lésion rénale dans le syndrome de Goodpasture est complexe⁵ : quand les anticorps anti-membranes basales glomérulaires se lient à la membrane basale du glomérule, ils activent le complément et les protéases ; une telle activation perturbe la barrière de filtration et la capsule de Bowman, causant une protéinurie et facilitant la formation des croissants. Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ et l'épithélium rénal intrinsèque induisent la migration des macrophages et des neutrophiles dans le rein. L'interleukine-2 et l'interféron- γ entraînent la formation des croissants. La réaction inflammatoire initiale dans le glomérule favorise la protéinurie, qui aura des effets néfastes en aval sur l'épithélium

tubulaire, d'où le développement de néphrites interstitielles et la survenue ultérieure des phénomènes de fibrose⁵.

L'étiologie de la maladie ou du syndrome est moins bien connue⁵⁻⁷. Outre le rôle favorisant du tabac, d'autres toxiques sont incriminés : insecticides, vapeur d'essence ou de diesel, solvants des graisses, l'antirouille, les peintures, les produits décapants, etc.

Il semble également exister une susceptibilité génétique au syndrome de Goodpasture, les patients de groupe HLA DRB1-15 et HLA DQB1-4 (sujets caucasiens surtout nordiques et anglo-saxons) ont un risque augmenté alors que les sujets avec un HLA DRB1-7 et HLA DRB1-1 ou de race noire ont une incidence diminuée^{3,4,8,9}. Notre patiente est d'origine suédoise et n'est en Belgique que depuis deux ans. Son groupe HLA n'a malheureusement pas été déterminé.

L'incidence du syndrome de Goodpasture est rare. On note environ 0,5 à 1 cas par million d'habitants. Il y a une faible prédominance féminine et une prédilection pour les sujets jeunes (pic entre 16 et 25 ans). Un autre pic survient, dans un tiers des cas, entre 50 et 70 ans^{10,11}.

Sur le plan clinique, la maladie de Goodpasture représente environ 30 % des formes rénales pures du syndrome de Goodpasture^{2,10}. Il n'y a pas d'hémoptyisie ni d'atteinte radiologique pulmonaire. Toutefois, le lavage bronchoalvéolaire peut mettre en évidence des hémorragies pulmonaires occultes ; la thérapeutique n'en est cependant pas modifiée. Cette atteinte rénale se caractérise par une glomérulonéphrite rapidement progressive nécessitant le plus souvent la prise en hémodialyse, une hématurie microscopique constante, une protéinurie non néphrotique ainsi que de l'anémie. Il n'y a généralement pas d'hypertension artérielle^{2,8,10}.

Notons qu'on peut également avoir des formes pulmonaires isolées de syndrome de Goodpasture. Entre 1975 et 1990, on a décrit dans la littérature près de seize observations de syndrome de Goodpasture avec fonction rénale normale^{12,13}. Il s'agissait de patients ayant comme critères diagnostiques minimums des hémorragies alvéolaires, et soit des anticorps sériques anti-GBM, soit des dépôts linéaires d'IgG en immunofluorescence sur une biopsie rénale ou pulmonaire. La biopsie rénale montrait des glomérules optiquement normaux ou ne présentant que des lésions minimes, mais l'immunofluorescence rénale a toujours été positive, même en l'absence de syndrome glomérulaire. En cas de syndrome de Goodpasture proprement dit, l'atteinte pulmonaire révèle le diagnostic dans trois-quarts des cas : hémoptyisies souvent peu abondantes mais récidivantes, anémie parfois hyposidérémique, toux et dyspnée récentes avec hypoxémie variable, parfois douleurs thoraciques, subpyrexie et râles crépitants à l'auscultation pulmonaire^{5,11,14}.

Diagnostic

Devant une insuffisance rénale aiguë rapidement progressive d'origine inexpliquée avec hématurie microscopique, protéinurie non néphrotique et anémie, le diagnostic de maladie de Goodpasture doit être suspecté surtout si l'on fait la démonstration formelle d'anticorps anti-GBM soit circulants, soit dans le rein. Le syndrome de Goodpasture est le plus souvent suspecté en cas de syndrome pneumo-rénal d'installation aiguë ou rapidement progressive et comportant des hémorragies alvéolaires^{5,11,14}. Mais, dans ce cas, il faut souvent exclure la polyangéite microscopique qui est une vascularite rénale à ANCA sans complexes immuns et qui peut se présenter également sous forme d'un syndrome pneumo-rénal¹⁵.

La biopsie rénale est donc indispensable au diagnostic^{14,16}. Elle met en évidence une glomérulonéphrite extracapillaire avec en immunofluorescence des dépôts linéaires d'IgG le long des capillaires glomérulaires et parfois des tubules. Elle permet également de quantifier l'importance des lésions. En effet, le pourcentage de croissants et l'intensité de la fibrose sont des facteurs pronostiques péjoratifs influençant de façon déterminante les possibilités de récupération et donc l'intensité du traitement nécessaire. Rappelons toutefois que les dépôts linéaires d'IgG peuvent aussi s'observer dans la néphropathie diabétique et les glomérulonéphrites fibrillaires mais en microscopie optique, l'histologie de ces néphropathies est différente du syndrome de Goodpasture. Chez notre patiente, le prélèvement pour immunofluorescence a dû malheureusement être utilisé pour l'examen en microscopie optique vu l'absence de corticale (donc de glomérules) dans le prélèvement destiné à la microscopie optique. Outre le remaniement du parenchyme rénal par le processus de congélation et de décongélation, on note que dans l'ensemble, l'architecture générale est perturbée (Figure 1). De plus, les glomérules sont tous détruits et remplacés par des dépôts de fibrine et le tissu interstitiel contient un infiltrat inflammatoire dense avec présence de lymphocytes (Figures 1 et 2). Enfin, environ 25 à 30 % des patients atteints de la maladie ou du syndrome de Goodpasture développent simultanément des anticorps anti-GBM et des ANCA^{17,18}. Il peut alors exister dans ce cas des signes de vascularite systémique, notamment cutanée ou articulaire. Curieusement, l'atteinte glomérulaire extracapillaire répond mieux au traitement lorsqu'il existe des ANCA associés mais ces malades ont un risque plus important de récidiver (comme les microvascularites à ANCA).

Le pronostic est globalement sombre si le malade se présente d'emblée avec une oligo-anurie, une fibrose avancée et plus de 50 % de croissants à la biopsie rénale, une créatinémie supérieure à 5,7 mg/dl, ou une nécessité urgente d'hémodialyse¹¹.

Le pronostic rénal dépend donc de la rapidité du diagnostic. Nous insistons sur le fait que, devant un syndrome inflammatoire important sans foyer infectieux



Figure 1 : L'architecture générale du rein est perturbée avec une destruction quasi totale des glomérules (flèche) et une atrophie tubulaire marquée. Le tissu interstitiel contient un infiltrat inflammatoire dense avec de nombreux lymphocytes (Jones, 16 x).

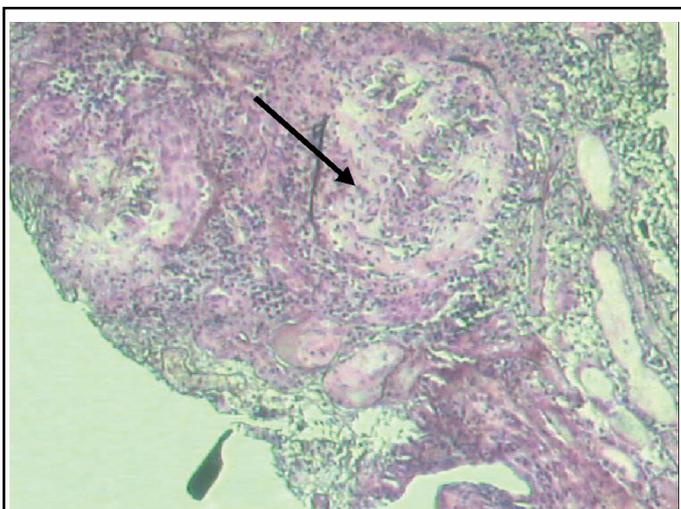


Figure 2 : Le glomérule montre une destruction totale avec nécrose fibrinoïde et formation d'un croissant fibrocellulaire (flèche) (Jones, 25 x).

évident, une altération récente de la fonction rénale, la présence de sang à la tige ou un sédiment urinaire actif, tout patient, quel que soit son âge, doit être référé à un néphrologue pour prise en charge. Le diagnostic précoce grâce à la biopsie rénale permet en effet d'instaurer le traitement approprié et peut éviter l'évolution vers l'urémie terminale.

Le traitement comprend les corticoïdes et les cytostatiques dont le but est de diminuer la synthèse des auto-anticorps et les processus inflammatoires, les échanges plasmatiques utilisés non seulement pour éliminer les anticorps déjà formés, mais également des médiateurs de l'inflammation, certains facteurs de la coagulation, et des composants du complément qui participent probablement à la constitution des lésions pulmonaires et rénales^{10,14,15}.

Cependant en pratique, les indications du traitement immunosuppresseur et des échanges plasmatiques doivent être discutées au cas par cas en

fonction de la gravité clinique et également en fonction de l'atteinte histologique rénale (activité *versus* fibrose) et de la fonction rénale initiale car les effets secondaires de ces traitements sont nombreux (notamment les cancers et les infections). Chez certains patients fragiles, l'immunosuppression consiste uniquement à l'utilisation de corticoïdes seuls en première intention (15 mg/kg/jour en bolus I.V. pendant trois jours) bien que l'efficacité d'un tel traitement n'a pas été démontrée. Le relais *per os* est poursuivi pendant environ un an en raison de 1 mg/kg/jour à doses régressives. Dans les autres cas, le traitement comporte non seulement les corticoïdes, mais aussi du cyclophosphamide en bolus (0,6 g/m², toutes les 3 à 4 semaines pendant 6 à 12 mois, parfois avec un relais *per os* à raison de 2 à 3 mg/kg/jour). Ce traitement est poursuivi au minimum pendant 6 à 12 mois ou jusqu'à la disparition complète des anticorps circulants^{5,14}. Des échanges plasmatiques quotidiens doivent également accompagner cette association corticoïdes et cyclophosphamide afin de prévenir le rebond de production d'anticorps. Il est recommandé en général dans la littérature 12 à 14 séances de plasmaphérese^{14,15}. Chez notre patiente, vu l'âge et la fibrose avancée à la biopsie rénale, nous avons à tort, utilisé les corticoïdes seuls en première intention concomitamment à la poursuite de l'hémodialyse au rythme de trois séances par semaine. En effet, de nombreuses publications ont montré que la probabilité d'observer une récupération de la fonction rénale est faible lorsque les lésions glomérulaires sont très importantes au moment du diagnostic. Certains auteurs suggèrent d'ailleurs l'abstention thérapeutique dans les formes rénales isolées de Goodpasture si la chance de récupération est jugée très faible et les risques du traitement immunosuppresseur important. Enfin, dans la littérature, un essai de traitement par du mycophénolate de mofetil a été décrit chez des patients n'ayant pas répondu au traitement classique¹⁹. La transplantation rénale est possible mais à cause du risque de récurrence, on recommande en général au moins six mois de traitement, et certainement encore jusqu'à ce que le taux des anticorps anti membranes basales glomérulaires soit devenu indétectable dans le sérum²⁰.

CONCLUSION

Bien qu'étant rare, le syndrome de Goodpasture (ou sa forme isolée, la maladie de Goodpasture) est une des causes d'insuffisance rénale rapidement progressive dont la précocité du diagnostic est indispensable si l'on veut éviter l'évolution fulminante vers l'insuffisance rénale terminale. Devant une insuffisance rénale aiguë d'origine inexpliquée, une biopsie rénale est donc conseillée car celle-ci permet, dans près de 90 % des cas, de déterminer la cause de la néphropathie. Même chez le patient âgé, une biopsie rénale est utile devant une insuffisance rénale aiguë peu claire. Dans la littérature récente²¹, on décrit près de 4 % d'anticorps anti-GBM circulants et de dépôts d'IgG à la biopsie rénale dans cette population de patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM : Etiologies and Outcome of Acute Renal Insufficiency in Older Adults : A renal Biopsy Study of 259 Cases. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 433-47
2. Giri P, Taylor JE : Recurrent Goodpasture's disease with severe renal involvement after initial successful Treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 1952
3. Persson U, Hertz JM, Carlsson M *et al* : Patients with Goodpasture's disease have two normal COL4A3 alleles encoding the NC1 domain of the type IV collagen alpha 3 chain. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 2030-5
4. Borza DB, Neilson EG, Hudson BG : Pathogenesis of Goodpasture syndrome : a molecular perspective. *Semin Nephrol* 2003 ; 23 : 522-31
5. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG : Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2543-56
6. Derk CT, Jimenez SA : Goodpasture-like syndrome induced by D-penicillamine in a patient with systemic sclerosis : report and review of the literature. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1616-20
7. Shah MK : Outcomes in patients with Goodpasture's syndrome and hydrocarbon exposure. *Ren Fail* 2002 ; 24 : 545-55
8. Phelps RG, Jones V, Turner AN, Rees AJ : Properties of HLA class II molecules divergently associated with Goodpasture's disease. *Int Immunol* 2000 ; 12 : 1135-43
9. Gunnarsson A, Hellmark T, Wieslander J : Molecular properties of the Goodpasture epitope. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 30844-8
10. Rossert J : Goodpasture's disease. *Orphanet encyclopedia*, September 2002
11. Bolton WK : Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 1753
12. Kovithavongs T, Dossetor JB : Goodpasture's syndrome with normal renal function (letter). *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 1540-1
13. Min SA, Rutherford P, Ward MK, Wheeler J, Robertson H, Goodship TH : Goodpasture's syndrome with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 2302-5
14. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR : Pulmonary renal syndrome : a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 42-7
15. Guillevin L, Mahr A, Cohen P : Les vascularites nécrosantes systémiques : classification et stratégies actuelles de traitement. *Rev Med Int* 2003 : 172-82
16. Abrass CK : Renal Biopsy in the Elderly. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 544-6
17. Gittins N, Basu A, Eyre J, Gholkar A, Moghal N : Cerebral vasculitis in a teenager with Goodpasture's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 3168-71
18. Serratrice J, Chiche L, Dussol B *et al* : Sequential development of perinuclear ANCA-associated vasculitis and anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : e26-30
19. Garcia-Canton C, Toledo A, Palomar R *et al* : Goodpasture's syndrome treated with mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 920-2
20. Netzer KO, Merkel F, Weber M : Goodpasture syndrome and end-stage renal failure-to transplant or not to transplant ? *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 1346-8
21. Haas M, Spargo BH, Wit EJC, Meehan SM : Etiologies and Outcome of Acute Renal Insufficiency in Older Adults : A Renal Biopsy Study of 259 Cases. *Am J Kidney Dis* 1990 ; 35 : 432-7

Correspondance et tirés à part :

G. FOMEGNE
Rue de France 2
7080 Frameries

Travail reçu le 10 juin 2005 ; accepté dans sa version définitive le 20 octobre 2005.