

Syndromes pneumorénaux*

Pulmonary-renal syndrome

A. Karras

Reçu le 8 octobre 2011 ; accepté le 18 octobre 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Le syndrome pneumorénal est une entité nosologique associant une atteinte pulmonaire et rénale secondaire à une vascularite. Les principales causes sont les vascularites à autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et le syndrome de Goodpasture, mais d'autres pathologies auto-immunes sont parfois responsables de ce tableau clinique caractérisé par une hémoptysie avec dyspnée, une anémie parfois sévère et une insuffisance rénale aiguë par glomérulonéphrite rapidement progressive. Le diagnostic positif repose sur le bilan biologique d'auto-immunité, le lavage bronchoalvéolaire et la biopsie rénale, qui permettent également d'éliminer les autres causes de détresse respiratoire ou d'insuffisance rénale aiguë. L'identification rapide de la pathologie sous-jacente est essentielle, car elle permet l'initiation précoce du traitement spécifique, ce qui est essentiel pour améliorer le pronostic vital (25 à 50 % de mortalité pour les cas nécessitant la réanimation) et limiter les séquelles rénales. Les progrès thérapeutiques de ces dernières années ont permis de définir le traitement de référence de ces pathologies, associant corticoïdes, immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou rituximab) et échanges plasmatiques dans la majorité des cas. **Pour citer cette revue : Réanimation 21 (2012).**

Mots clés Vascularite · Hémorragie intra-alvéolaire · Glomérulonéphrite extracapillaire · Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) · Anticorps antimembrane basale glomérulaire

A. Karras (✉)

Service de néphrologie, hôpital européen Georges-Pompidou,
Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 20, rue Leblanc,
F-75015 Paris, France
e-mail : alexandre.karras@egp.aphp.fr

*Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2012 dans la session : *Ces maladies que l'on croit connaître.*

Abstract Pulmonary-renal syndrome is characterized by lung and kidney diseases due to small-vessel vasculitis. It is mainly caused by antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-related vasculitis and Goodpasture's syndrome, but several other auto-immune diseases can be associated with this clinical presentation. Diffuse alveolar haemorrhage is caused by haemoptysis, dyspnoea, and anaemia, whereas acute renal failure with proteinuria and haematuria occurs due to rapidly progressive glomerulonephritis. Diagnosis is based on positivity of specific auto-antibodies, presence of blood on bronchoscopic alveolar lavage, and presence of specific glomerular lesions on the renal biopsy. The underlying auto-immune disorder must be identified as soon as possible in order to initiate specific treatment. Recent therapeutic protocols involving corticosteroids and immunosuppressive drugs such as cyclophosphamide or rituximab, associated with plasma exchanges have significantly improved the prognosis of this syndrome, which is still a difficult diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. **To cite this journal: Réanimation 21 (2012).**

Keywords Vasculitis · Alveolar haemorrhage · Extracapillary glomerulonephritis · Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) · Antiglomerular basement membrane antibodies

Introduction

L'atteinte simultanée de la fonction respiratoire et rénale est fréquente en pratique clinique, que cela soit en réanimation ou en médecine interne. Le terme syndrome pneumorénal [1,2] fait néanmoins référence à une situation clinique particulière associant à la fois une défaillance respiratoire secondaire à une hémorragie intra-alvéolaire (HIA) mais aussi une insuffisance rénale aiguë dans un tableau de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP). Cette double atteinte qui résulte le plus souvent d'une atteinte de la micro-circulation artérielle dans les deux organes cibles en question,

est essentiellement rencontrée au cours de quelques maladies auto-immunes que le clinicien doit savoir évoquer et identifier rapidement (Tableau 1), car elles relèvent de traitements spécifiques. Tout retard à la mise en route de ces traitements peut avoir des conséquences majeures, pouvant engager le pronostic vital mais aussi exposer à des séquelles majeures au plan néphrologique (Tableaux 1 et 2).

Présentation clinique et biologique

Signes pulmonaires

L'hémoptysie est le signe le plus fréquent, même s'il est absent dans environ 30 % des cas. Il s'agit d'une hémoptysie souvent minime, mais s'y associent parfois une toux, une fébricule, une altération de l'état général qui peuvent égarer le diagnostic étiologique en évoquant une cause infectieuse.

Tableau 1 Bilan étiologique d'un syndrome pneumorénal

- Fibroscopie avec lavage bronchoalvéolaire
- Examen ORL
- Bilan immunologique : autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), anticorps anti-MBG (membrane basale glomérulaire), dosage du complément (C3, C4, CH50), facteur rhumatoïde, cryoglobuline, facteurs antinucléaires, anticorps anti-ADN, anticorps anticardiopline, anticorps anti-bêta2gp1, recherche d'anticoagulant circulant
- Recherche de signes biologiques de microangiopathie thrombotique : numération formule sanguine-plaquettes, haptoglobine, lactate déshydrogénase (LDH), schizocytes, bilirubine
- Biopsie rénale avec étude en microscopie optique et en immunofluorescence

Tableau 2 Diagnostic différentiel d'un syndrome pneumorénal

- Défaillance cardiaque avec hémorragie intra-alvéolaire et insuffisance rénale aiguë fonctionnelle
- Sepsis sévère avec syndrome de détresse respiratoire aiguë et insuffisance rénale fonctionnelle ou nécrose tubulaire aiguë
- Infection pulmonaire chez un patient immunodéprimé en raison d'une vascularite à autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) [germe banal, pneumocystose, autre infection opportuniste]
- Syndrome néphrotique avec hémoptysie et dyspnée secondaire à une embolie pulmonaire (favorisée par l'hypercoagulabilité)

L'apparition de la dyspnée est souvent insidieuse et progressive, mais peut rapidement devenir préoccupante, nécessitant l'oxygénothérapie, voire la ventilation mécanique [3]. Les signes extrapulmonaires peuvent orienter le clinicien vers une maladie auto-immune, surtout quand on retrouve des signes ORL ou ophtalmologiques en faveur d'un Wegener, une multinévrite, un purpura cutané, des arthralgies en faveur d'une vascularite, une insuffisance rénale aiguë avec protéinurie et hématurie en faveur d'une glomérulonéphrite aiguë.

Au plan biologique, l'anémie est souvent profonde, associant les caractéristiques d'une anémie ferriprive et d'une anémie inflammatoire. L'imagerie thoracique (radiographie et tomographie) (Fig. 1) va montrer des infiltrats alvéolaires bilatéraux (Fig. 1), parfois en verre dépoli, prédominants dans les régions périhilaires ou dans les bases pulmonaires [4]. L'existence d'un syndrome interstitiel peut parfois témoigner d'un processus plus chronique, avec développement d'une fibrose pulmonaire qui fait suite à la répétition des épisodes d'HIA. La distinction avec un œdème pulmonaire n'est pas toujours aisée et nécessite parfois une évaluation de la fonction ventriculaire gauche.

La confirmation du diagnostic repose sur la réalisation d'un lavage bronchoalvéolaire (LBA). Il permet de mettre en évidence la présence d'hématies dans les alvéoles pulmonaires en ramenant un liquide rosé, ou uniformément rouge, dans lequel on retrouve des hématies et/ou des sidérophages qui sont des macrophages alvéolaires chargés de pigments d'hémosidérine à la coloration de Perls. Classiquement, on affirme la présence d'HIA lorsque le score de Golde, calculé par l'étude cytologique du LBA, est supérieur à 100. Pour certains auteurs, la présence de plus de 20 % de sidérophages au LBA suffit pour établir le diagnostic d'HIA [5].

Le LBA permet également d'éliminer quelques diagnostics différentiels, notamment certaines infections pulmonaires qui peuvent néanmoins coexister, voire déclencher l'HIA (Tableau 2).

Les causes d'HIA sont multiples et toute HIA ne s'accompagne pas d'une GNRP. Parmi ces causes, on peut retenir :

- causes cardiovasculaires : rétrécissement mitral, insuffisance cardiaque gauche, embolie pulmonaire, maladie veino-occlusive ;
- causes infectieuses : infection par le cytomégalo virus (CMV), par le virus varicelle-zona (VZV), aspergillose, légionellose, leptospirose ;
- causes toxiques : cocaïne, amiodarone ;
- causes hématologiques : coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), troubles de la coagulation, thrombopénie.

Signes rénaux

L'insuffisance rénale aiguë ne s'accompagne pas toujours de signes cliniques très parlants, ce qui explique d'ailleurs le

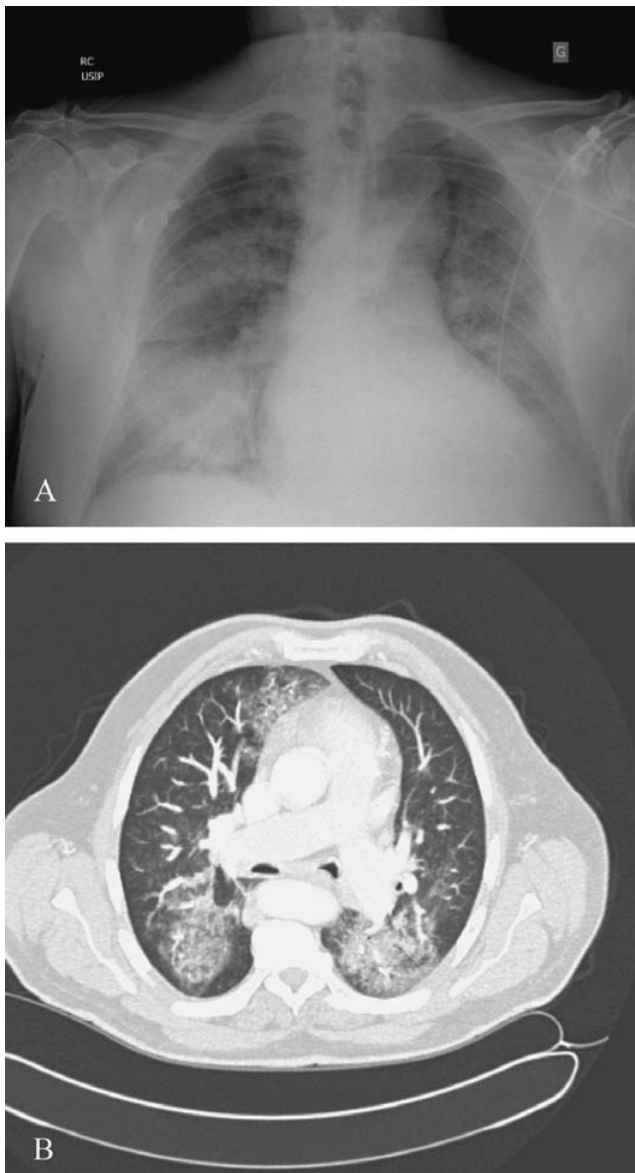


Fig. 1 Hémorragie intra-alvéolaire à la radiographie thoracique (1A) et à la tomodensitométrie thoracique (1B), au cours d'une polyangéite microscopique

retard diagnostique fréquent de ce type de pathologie [6]. L'hématurie macroscopique reste rare ; l'oligoanurie, la surcharge hydrosodée et les signes d'urémie — troubles digestifs, crampes, signes neurologiques, prurit — ne sont que trop tardifs dans l'évolution pour permettre la détection précoce du syndrome de GNRP.

La bandelette urinaire est un outil déterminant pour le dépistage des pathologies glomérulaires : la présence d'une albuminurie (pas toujours très abondante) et surtout d'une microhématurie (> 80 globules rouges/ μ l) doit alerter le clinicien, surtout en cas d'insuffisance rénale et/ou de signes extrarénaux pulmonaires, cutanéarticulaires ou ORL. La

confirmation de l'albuminurie par le dosage pondéral de la protéinurie au laboratoire est importante : il montre souvent une protéinurie de débit modéré, quantifiée entre 0,5 et 3 g/l, rarement d'ordre néphrotique. L'hématurie microscopique est confirmée par l'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) qui écarte par la même occasion l'infection urinaire (qui reste la première cause d'hématurie microscopique).

Le dosage de la créatinine plasmatique est le meilleur moyen d'évaluer la fonction rénale dans le cadre de l'urgence. La comparaison avec les chiffres antérieurs de créatininémie et l'estimation du débit de filtration glomérulaire par la formule *Modification of the diet in renal disease* (MDRD) permettent de détecter une insuffisance rénale modérée ou débutante, mais qui doit être prise en compte pour l'enquête étiologique et la prise en charge thérapeutique.

L'imagerie rénale (échographie ou tomodensitométrie non injectée) permet d'éliminer une atrophie rénale (témoignant d'une insuffisance rénale chronique peu accessible à un traitement) mais aussi une cause obstructive à l'insuffisance rénale aiguë, en sachant qu'une lithiase ou une tumeur urothéliale peuvent tout à fait expliquer une microhématurie.

La ponction biopsie rénale (PBR) est quant à elle indispensable, à la fois pour confirmer la glomérulonéphrite mais aussi pour caractériser le type de vascularite à l'origine du syndrome pneumorénal. Lorsque le diagnostic de GNRP est fortement évoqué sur les arguments cliniques et biologiques, le traitement doit être débuté le plus rapidement possible, même si l'on n'a pas pu réaliser ou récupérer les résultats de la PBR. La lésion histologique caractéristique de la GNRP est la présence dans le glomérule d'une prolifération cellulaire extracapillaire formant un croissant dans la chambre urinaire, repoussant le floculus, au sein duquel on voit souvent une nécrose fibrinoïde, avec rupture de la paroi capillaire glomérulaire. Dans ce croissant, les cellules épithéliales vont progressivement être remplacées par une fibrose, rendant ce croissant fibrocellulaire puis fibreux (Fig. 2). Lorsque tous les croissants sont cellulaires, on peut affirmer s'il s'agit d'une première poussée récente de la vascularite ; par contre la coexistence de croissants cellulaires et fibreux, voire de glomérules détruits (scléreux), témoigne du fait que la maladie a déjà donné lieu à des poussées antérieures, dont les cicatrices histologiques peuvent compromettre la récupération de la fonction rénale. L'analyse histologique de l'interstitium et des vaisseaux rénaux peut également apporter des informations importantes sur le type de pathologie, mais aussi sur l'ancienneté des lésions. Le diagnostic étiologique précis repose essentiellement sur l'examen en immunofluorescence. L'absence de tout dépôt immunologique (IgG, IgM, complément) signe la glomérulonéphrite pauci-immune, associée dans l'énorme majorité des cas à la présence des autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Par contre, la présence d'une fixation linéaire de l'IgG le long de la membrane basale

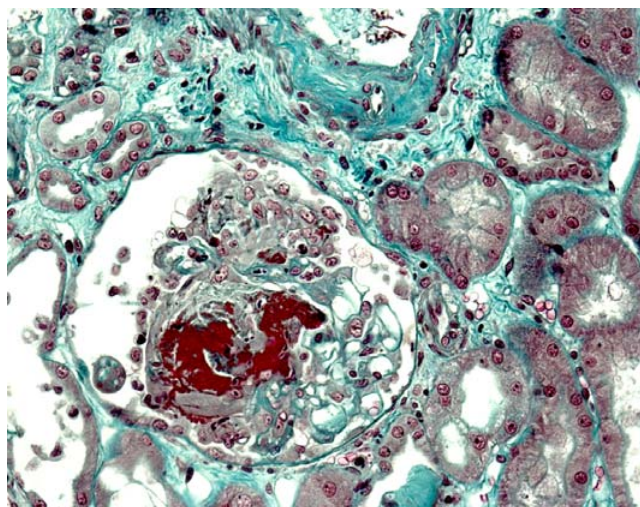


Fig. 2 Glomérulonéphrite à autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), avec nécrose fibrinoïde au sein du flocculus et réaction épithéliale proliférative avec ébauche de croissant cellulaire

glomérulaire (MBG) est caractéristique du syndrome de Goodpasture, secondaire à la présence d'anticorps anti-MBG. Pour finir, la mise en évidence de dépôts granuleux d'immunoglobulines ou de compléments doit faire évoquer une maladie liée à des complexes immuns, tels le lupus (suggéré par la présence de C1q), la cryoglobulinémie (avec prédominance des dépôts de C4) ou le purpura rhumatoïde (prédominance des dépôts d'IgA). L'examen histologique en microscopie optique peut également apporter des arguments en faveur de la maladie causale : une prolifération uniquement extracapillaire plaide pour une vascularite à ANCA, la présence d'une glomérulonéphrite membranoproliférative avec présence de macrophages intracapillaires suggère la cryoglobulinémie, le granulome intrarénal évoque la maladie de Wegener, la prolifération endocapillaire suggère un lupus ou un purpura rhumatoïde, les lésions vasculaires caractéristiques peuvent amener au diagnostic de syndrome des antiphospholipides (SAPL) ou de microangiopathie thrombotique.

Physiopathologie

L'atteinte pulmonaire initiale est une capillarite caractérisée par l'accumulation de polynucléaires neutrophiles dans l'interstitium, aboutissant à la perte de l'intégrité de la membrane basale alvéolocapillaire, avec nécrose fibrinoïde et extravasation de globules rouges dans les cavités alvéolaires, responsable de l'HIA.

L'atteinte rénale est également secondaire à une vascularite leucocytoclasique et nécrosante qui touche préférentiel-

lement les capillaires glomérulaires et aboutit à une glomérulonéphrite avec prolifération extracapillaire en croissant. La rupture de l'intégrité anatomique de la barrière de filtration glomérulaire explique la présence de protéinurie et d'hématurie, alors que la compression du flocculus (ensemble des capillaires glomérulaires) par le croissant contribue à l'insuffisance rénale aiguë, en association avec les lésions tubulo-interstitielles d'origine inflammatoire qui accompagnent ces vascularites.

Le mécanisme par lequel les autoanticorps de type ANCA ou anti-MBG génèrent les lésions de la paroi vasculaire n'est pas encore entièrement élucidé [7]. Les ANCA jouent un rôle pathogène direct, confirmé dans un modèle animal, en activant le polynucléaire neutrophile qui est un acteur majeur dans cette maladie. Par contre, le tropisme de la vascularite vis-à-vis de certains organes reste mal expliqué, en dehors du syndrome de Goodpasture, dans lequel les autoanticorps ont une spécificité pour un motif antigénique présent quasi exclusivement dans le poumon et le rein [8].

Causes de syndrome pneumorénal

Vascularites à ANCA

Il s'agit de la cause la plus fréquente de syndrome pneumorénal. On distingue aujourd'hui plusieurs entités nosologiques qui présentent quelques différences en ce qui concerne leur présentation clinique, mais dont la physiopathologie est assez proche, tout comme leur prise en charge thérapeutique :

- *la maladie de Wegener (récemment renommée granulomatose avec polyangéite)* [9] associe des signes généraux (amaigrissement, fièvre), des signes ORL (sinusite chronique croûteuse parfois destructrice, signes auditifs ou laryngés), des signes ophtalmologiques (épisclérite, exophtalmie sur pseudotumeur orbitaire), des signes pulmonaires (HIA mais aussi nodules pulmonaires parfois excavés), des signes cutanés (purpura), musculoarticulaires (myalgies, arthralgies ou arthrite), neurologiques (mono- ou multinévrite), rénaux (glomérulonéphrite nécrosante avec prolifération extracapillaire) (Fig. 2). Le diagnostic repose souvent sur la mise en évidence d'un granulome à la biopsie ORL, pulmonaire ou rénale. Les ANCA sont dans plus de 90 % des cas de type cytoplasmique (c-ANCA) et de spécificité antiprotéinase 3 (PR3). Par rapport aux autres vascularites à ANCA, la maladie de Wegener a une tendance à rechuter plus fréquemment, ce qui implique une surveillance à long terme ;
- *La micropolyangéite (ou polyangéite microscopique)* [10] est également une vascularite touchant les artères de petit calibre, associant signes pulmonaires et rénaux mais aussi

généraux, cutanéarticulaires et neurologiques, assez similaires à la maladie de Wegener. Il n'y a néanmoins pas d'atteinte ORL, pas de granulome à la biopsie, et les ANCA, qui sont positifs dans plus de 90 % des cas, sont le plus souvent de type périnucléaire et de spécificité anti-myéloperoxydase (MPO). Les formes localisées et notamment rénales pures ne sont pas rares ;

- *le syndrome de Churg et Strauss* [11] est une vascularite caractérisée par l'existence d'un asthme souvent sévère et la présence d'une hyperéosinophilie [12] ; les autres manifestations fréquentes sont les signes généraux (fièvre, perte de poids), la sinusite, la multinévrite, les signes musculaires et articulaires, la cardiomyopathie. L'atteinte rénale est plus rare (15–20 % des cas) et rarement au premier plan. Les ANCA sont également inconstants, retrouvés dans 10 à 30 % des cas selon les séries, essentiellement périnucléaires et de spécificité anti-MPO ;
- *les vascularites pauci-immunes sans ANCA détectables* : même si cette entité reste rare (< 10 % des cas), on peut parfois mettre en évidence une réelle vascularite sans ANCA, soit limitée au rein, soit associant parfois des signes extrarénaux dont les caractéristiques cliniques et histologiques se rapprochent de la micropoyangéite. Cette vascularite est parfois associée à une autre pathologie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, Behçet), voire à une maladie hématologique (syndrome myélodysplasique).

Syndrome de Goodpasture

Il s'agit d'une pathologie rare mais souvent très sévère, secondaire à un auto-anticorps dirigé contre la MBG et alvéolaire (Ac anti-MBG) [13]. L'épitope antigénique est le domaine non collagénique de la chaîne alpha-3 du collagène de type IV, une molécule exprimée dans ces deux types de membrane basale. Les manifestations de ce syndrome se limitent donc à ces deux organes, avec une HIA (favorisée par le terrain tabagique) et une insuffisance rénale aiguë sur GNRP. La présence d'Ac anti-MBG et la mise en évidence de dépôts linéaires d'IgG le long de la MBG à la PBR sont des arguments pathognomoniques de la pathologie. La coexistence d'ANCA (environ 30 % des cas) n'est pas rare [14].

Syndrome pneumorénal avec glomérulonéphrite liée à des dépôts de complexes immuns

Le contexte est souvent très parlant ou antérieurement connu. Il s'agit de maladies systémiques parfois florides, associant de multiples autres manifestations au syndrome pneumorénal :

- *la cryoglobulinémie mixte*, souvent secondaire à une hépatite C chronique. La recherche d'une hépatopathie, l'association de signes cliniques de vascularite (purpura,

arthrite, atteinte digestive), mais surtout des tests biologiques montrant une consommation du complément par la voie classique (prédominant sur le C4), un facteur rhumatoïde et une cryoglobuline circulante orientent le diagnostic étiologique. La PBR est souvent caractéristique, montrant une glomérulonéphrite membranoproliférative, riche en macrophages infiltrant les glomérules, alors que l'immunofluorescence retrouve des dépôts glomérulaires d'IgG, d'IgM et de complément. La biopsie du rein mais aussi des autres organes atteints peut révéler des thrombi dans les petits vaisseaux artériels, correspondant aux dépôts de la cryoglobuline, provoquant l'inflammation périartérielle et aboutissant à la nécrose fibrinoïde [15]. Autant l'atteinte rénale est fréquente dans la cryoglobulinémie (50 % des cas dans certaines séries), autant l'HIA reste rare (< 5 % des cas) mais possible ;

- *le purpura rhumatoïde (vascularite de Henoch-Schonlein)*. Il s'agit d'une vascularite systémique des petits vaisseaux, caractérisée par la déposition d'IgA. Les signes cliniques associent purpura, polyarthrite, douleur abdominale et parfois une atteinte rénale (hématurie, protéinurie, voire insuffisance rénale). L'HIA est également exceptionnelle (< 5 % des cas), mais peut témoigner d'une atteinte sévère et multiorgane pouvant mettre en jeu le pronostic vital [16]. La biopsie des organes touchés montre une vascularite leucocytoclasique et parfois nécrosante, une glomérulonéphrite avec prolifération cellulaire endocapillaire et souvent extracapillaire. L'immunofluorescence, indispensable au diagnostic positif, montre des dépôts granuleux d'IgA, de fibrine et de C3, dans les glomérules mais aussi souvent dans les parois des artères de la peau ou du tube digestif ;
- *le lupus érythémateux systémique*. L'atteinte rénale du lupus est fréquente, pouvant donner des tableaux cliniques divers, allant de la simple protéinurie au syndrome néphrotique, sans insuffisance rénale ou au contraire avec une dysfonction rénale rapidement progressive. L'association à des signes cutanéarticulaires et hématologiques mais aussi à des anomalies immunologiques (anticorps antinucléaires, anti-ADN natif, anti-Sm, hypocomplémentémie) permet de confirmer le diagnostic. L'HIA est également rare (< 2 %) mais très sévère dans ce contexte, avec une mortalité de près de 50 % [17].

Syndrome pneumorénal associé à une atteinte microvasculaire aiguë

Dans certaines maladies auto-immunes, le syndrome pneumorénal peut avoir un mode de présentation rénal différent de celui de la GNRP :

- *le syndrome des antiphospholipides (SAPL)*. Il s'agit d'un syndrome essentiellement caractérisé par la présence d'un anticoagulant circulant responsable de thromboses

artérielles et veineuses ainsi que de fausses couches spontanées à répétition. Le diagnostic repose en partie sur la mise en évidence d'un anticorps anticardiopline et/ou antibêta2-glycoprotéine1. L'atteinte rénale est fréquente mais rarement bruyante en dehors du contexte du syndrome catastrophique des antiphospholipides [18,19]. Elle associe le plus souvent une insuffisance rénale modérée, une hypertension artérielle, une protéinurie de faible débit, une hématurie microscopique fluctuante. La PBR montre à la fois des lésions vasculaires chroniques mais également des thromboses aiguës des artéioles intrarénales (microangiopathie thrombotique, MAT) aboutissant à une atrophie corticale focale. L'atteinte pulmonaire la plus fréquente est l'hypertension artérielle pulmonaire, souvent postembolique, mais des manifestations aiguës, avec détresse respiratoire, peuvent être rencontrées dans le SAPL catastrophique dont la physiopathologie implique parfois une HIA ;

- la *microangiopathie thrombotique (MAT)* est une pathologie caractérisée par l'atteinte endothéliale microvasculaire, aboutissant à une oblitération des artéioles distales dans certains organes (principalement au niveau cérébral et rénal), mais aussi à certaines manifestations biologiques caractéristiques. Cliniquement, les deux tableaux les plus communs sont le purpura thrombopénique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). Dans le premier cas, les manifestations principales sont neurologiques (céphalées, confusion, troubles de la conscience, convulsions, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible), alors que dans le SHU l'insuffisance rénale est au premier plan. Des tableaux mixtes, voire associant d'autres organes (tube digestif, atteinte cardiaque ou pulmonaire, atteinte ophtalmique ou cutanée) sont néanmoins rencontrés [20]. Biologiquement, le diagnostic est évoqué devant une anémie hémolytique mécanique (avec diminution de l'haptoglobine, augmentation des lactates déshydrogénases (LDH) et apparition de schizocytes), une thrombopénie périphérique. Parmi les étiologies de MAT, on retiendra les infections digestives à *E. coli* productrices de vérotoxines, les autoanticorps anti-ADAMTS13 (dirigés contre *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs* 13 ou protéase du facteur von Willbrandt, vWF), les anomalies héréditaires de la régulation de la voie alterne du complément (déficit en facteur H, I ou CD46).

Prise en charge thérapeutique

Traitement symptomatique

Il s'agit souvent d'une urgence vitale qui nécessite une prise en charge en unité de soins intensifs, avec possibilité

de ventilation mécanique et/ou d'épuration extrarénale. L'évaluation initiale de la gravité du tableau clinique est essentielle, mais l'aggravation peut être rapide et nécessite une surveillance rapprochée pendant les premiers jours d'hospitalisation.

Au plan respiratoire, l'HIA peut conduire à la mise en place d'une ventilation non invasive ou même à l'intubation du patient. La déplétion hydrosodée, lorsque l'état hémodynamique du patient le permet, améliore souvent les paramètres ventilatoires, même si elle peut être initialement délétère en ce qui concerne la diurèse et la fonction rénale.

Au plan rénal, la mise en route de l'hémodialyse ou de l'hémodiafiltration est incontournable lorsque le patient est oligoanurique ou lorsque les troubles métaboliques secondaires à la dysfonction rénale sont au premier plan.

La transfusion érythrocytaire est souvent indiquée dans les anémies aiguës, surtout si le patient cumule les comorbidités cardiovasculaires. Quant à la prévention et à la prise en charge des infections nosocomiales, elle est essentielle chez des patients déjà très fragiles à l'admission mais qui vont recevoir, dans la majorité des cas, un lourd traitement immunosuppresseur dès les premières heures de leur hospitalisation.

Traitement étiologique

Dans les vascularites à ANCA, le traitement usuel de ces formes sévères comporte des stéroïdes à fortes doses (trois bolus de méthylprednisolone à 500 ou 1 000 mg, suivis d'une corticothérapie orale ou intraveineuse à 1 mg/kg par jour de prednisone), du cyclophosphamide en intraveineux (500 à 600 mg/m² à j0, j15 j30 puis toutes les trois semaines) ou oral (2 mg/kg par jour) [21]. Depuis la publication de l'étude MEPEX [22], les échanges plasmatiques sont systématiquement proposés (1 séance/48 heures pendant les 15 premiers jours du traitement), lorsque la créatininémie initiale est supérieure à 500 µmol/l, permettant l'épuration rapide des ANCA circulants qui participent vraisemblablement à la pathogenèse de la vascularite. L'effet bénéfique des échanges plasmatiques sur le versant pulmonaire de la maladie est suggéré par quelques études non contrôlées [23] mais n'est pas prouvé à ce jour. Le rituximab (375 mg/m² par semaine pendant 1 mois) semble être une alternative intéressante au cyclophosphamide [24] et doit certainement être proposé en cas de résistance au traitement de première intention ou lorsque le patient a déjà reçu des doses cumulées d'agents alkylants par le passé, interdisant une nouvelle série d'injections de cyclophosphamide. Une fois que la phase aiguë de la maladie est maîtrisée et que la rémission est atteinte (habituellement en 3–4 mois), un traitement immunosuppresseur d'entretien est recommandé, associant une petite corticothérapie et un agent immunosuppresseur tel

que l'azathioprine ou le méthotrexate, pour une durée supplémentaire de 18 à 24 mois minimum [21].

La mise en route du traitement immunosuppresseur doit être aussi précoce que possible pour limiter la gravité respiratoire et réduire les séquelles rénales. Lorsque le contexte est très évocateur de vascularite, il est recommandé de débiter les bolus de stéroïdes avant même la réception du dosage des ANCA (disponibles en quelques heures dans la plupart des laboratoires d'immunologie) et surtout sans attendre la réalisation ou l'obtention du résultat de la PBR. Les lésions nécrotiques intrarénales ne disparaissent pas en quelques jours sous traitement corticoïde, et il ne faut pas hésiter à hâter l'initiation des bolus si l'on ne peut avoir l'histologie rénale dans les 48 heures.

La prévention des complications infectieuses est incontournable dès la phase initiale de la prise en charge et comporte au minimum une administration de cotrimoxazole (à dose adaptée à la fonction rénale) pour couvrir le risque de survenue d'une pneumocystose.

Dans le syndrome de Goodpasture, le traitement immunosuppresseur repose également sur les corticoïdes et le cyclophosphamide, mais pour ce dernier, l'utilisation de sa forme orale est préconisée d'après quelques données non contrôlées qui suggèrent une moindre efficacité de la forme injectable. Les échanges plasmatiques sont également indispensables [25], quel que soit le niveau de fonction rénale, et cela, de façon quotidienne pendant 15 jours ou jusqu'à ce que les anticorps anti-MBG soient devenus indétectables.

Dans les autres vascularites avec GNRP (lupus, purpura rhumatoïde), le traitement est sensiblement le même, reposant souvent sur les stéroïdes et le cyclophosphamide, même si aucune étude randomisée n'a comparé ces traitements au placebo ou à un autre agent immunosuppresseur. À noter que dans l'étude CESAR [26], le cyclophosphamide dans le purpura rhumatoïde sévère de l'adulte ne modifiait pas significativement le pronostic lorsqu'il était ajouté aux corticoïdes. Dans les cryoglobulinémies sévères, liées ou non à l'hépatite C, le traitement de première intention [15] est désormais le rituximab (associé au traitement antiviral, si nécessaire), les échanges plasmatiques étant encore parfois proposés dans les premiers jours de traitement chez les patients présentant une atteinte multiviscérale mettant en jeu le pronostic vital.

Dans le syndrome catastrophique des antiphospholipides, le traitement comporte des corticoïdes à fortes doses, des anticoagulants (héparine), des échanges plasmatiques et en cas de poussée concomitante de lupus, du cyclophosphamide. Quant aux poussées de MAT, elles nécessitent en premier lieu la mise en route des échanges plasmatiques quotidiens (avec substitution de la plasmaphèrese par 100 % de plasma frais congelé), puis, en fonction des résultats de l'enquête étiologique, la possible mise en route d'un

traitement immunosuppresseur adapté (rituximab en cas d'anticorps anti-ADAMTS13 et eculizumab en cas de déficit en facteur H, I ou CD46).

Pronostic

La mortalité d'une HIA est variable selon les séries, mais se situe entre 25 et 50 % selon les études [3,27]. D'après une série récente [27], les facteurs pronostiques majeurs influant sur la mortalité intrahospitalière sont la défaillance circulatoire associée, la coexistence d'une insuffisance rénale et l'élévation des LDH.

La présence d'une insuffisance rénale aiguë sévère est un facteur pronostique majeur dans les vascularites à ANCA : dans le protocole MEPEX [22], la survie des patients dont la créatinine initiale était supérieure à 500 $\mu\text{mol/l}$ était de 86 % à 3 mois, de 75 % à 12 mois du diagnostic. En regroupant les patients de quatre grands essais européens portant sur plus de 500 patients atteints de vascularite à ANCA, il apparaît que la présence d'un débit de filtration glomérulaire initial inférieur à 15 ml/min représente un risque relatif de mortalité à 12 mois estimé à 13,4 [28]. Dans le syndrome de Goodpasture, ce pourcentage est encore plus dramatique, puisque la survie des patients dialysés dès le diagnostic n'est que de 65 % à un an [25]. Pour finir, les scores de gravité des vascularites (tels le Birmingham Vasculitis Activity Score ou BVAS) semblent mieux corrélés au pronostic des patients en réanimation que des scores de gravité spécifiques des unités de soins intensifs (APACHE II ou SAPS II) [29].

Le pronostic respiratoire des patients qui survivent à une HIA est tout à fait rassurant, mais des cas de fibrose pulmonaire séquellaires sont parfois décrits. Par contre, le pronostic rénal à moyen terme, au décours d'une GNRP, dépend essentiellement de la fonction rénale au diagnostic [30,31], ce qui explique pourquoi le diagnostic et la mise en route du traitement doivent être les plus précoces possible. La PBR peut également apporter quelques éléments pronostiques puisqu'il a été démontré que le débit de filtration glomérulaire à 12 mois est inversement corrélé au pourcentage de glomérules pathologiques ainsi qu'au degré de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire. La présence d'une insuffisance rénale initiale avec créatinine supérieure à 600 $\mu\text{mol/l}$ dans le cadre d'un syndrome de Goodpasture laisse moins de 10 % de chances de récupération rénale malgré un traitement optimal [25].

Conclusion

Le syndrome pneumorénal est une cause rare d'admission en unité de soins intensifs, soit en raison d'une HIA responsable d'une détresse respiratoire motivée, soit pour une insuffisance

rénale rapidement progressive qui justifie l'initiation de l'épuration extrarénale. La coexistence de ces deux défaillances d'organe, notamment dans un contexte de maladie systémique doit faire évoquer le diagnostic de vascularite systémique et conduire à la réalisation d'un bilan étiologique permettant de confirmer la pathologie et d'identifier la maladie auto-immune en cause, afin de guider le traitement spécifique. La mortalité de ces formes sévères et réanimatoires du syndrome pneumorénal reste très élevée, mais l'apport des échanges plasmatiques et l'utilisation de nouvelles molécules thérapeutiques peuvent modifier le pronostic vital et rénal de ces patients, lorsque le traitement est initié dès les toutes premières heures suivant l'admission du patient.

Conflit d'intérêt : l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Papiris S, Manali E, Kalomeridis I, et al (2007) Bench-to bedside review: pulmonary-renal syndromes - an update for the intensivist. *Crit Care* 11:213–23
- Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR (2002) Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 39:42–7
- Rabe C, Appenrodt B, Hoff C, et al (2010) Severe respiratory failure due to diffuse alveolar hemorrhage: clinical characteristics and outcome of intensive care. *J Crit Care* 25:230–5
- Chung MP, Yi CA, Lee HY, et al (2010) Imaging of pulmonary vasculitis. *Radiology* 255:322–41
- De Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, et al (1995) Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. *Am J Respir Crit Care Med* 151:157–63
- Rutgers A, Sanders JS, Stegeman CA, et al (2010) Pauci-immune necrotizing glomerulonephritis. *Rheum Dis Clin North Am* 36:559–72
- Jennette JC, Xiao H, Falk RJ (2006) Pathogenesis of vascular inflammation by antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 17:1235–42
- Gómez-Puerta JA, Bosch X (2009) Anti-neutrophil cytoplasmic antibody pathogenesis in small-vessel vasculitis: an update. *Am J Pathol* 175:1790–8
- Jennette JC (2011) Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Clin Exp Immunol* 164(Suppl 1):7–10
- Villiger PM, Guillevin L (2010) Microscopic polyangiitis: clinical presentation. *Autoimmun Rev* 9:812–9
- Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al (1999) Churg-Strauss syndrome: clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 78:26–37
- Alberts WM (2007) Pulmonary manifestations of the Churg-Strauss syndrome and related idiopathic small vessel vasculitis syndromes. *Curr Opin Pulm Med* 13:445–50
- Salama AD, Levy JB, Lightstone L, et al (2001) Goodpasture's disease. *Lancet* 358:917–20
- Jayne DR, Marshall PD, Jones SJ, et al (1990) Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 37:965–70
- Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D (2010) Rituximab plus Peg-Interferon /ribavirin compared to Peg-Interferon /ribavirin in Hepatitis C related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 116:326–34
- Nadrous HF, Yu AC, Specks U, et al (2004) Pulmonary involvement in Henoch-Schönlein purpura Mayo. *Clin Proc* 79:1151–7
- Zamora MR, Warner ML, Tuder R, et al (1997) Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine* 76:192–202
- Deane KD, West SG (2005) Antiphospholipid antibodies as a cause of pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage: a case series and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 35:154–65
- Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson RA, et al (2006) The acute respiratory distress syndrome in catastrophic antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 47 patients. *Ann Rheum Dis* 65:81–6
- Panoskaltis N, Derman MP, Perillo I, et al (2000) Thrombotic thrombocytopenic purpura in Pulmonary-renal syndromes. *Am J Hematol* 65:50–5
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC (2009) EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 68:310–7
- Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al (2007) Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 18:2180–8
- Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, et al (2003) Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 42:1149–53
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al (2010) Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 363:211–20
- Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al (2001) Long-term outcome of antiglomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 134:1033–42
- Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, et al (2010) Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein Purpura. *Kidney Int* 78:495–502
- de Prost N, Parrot A, Picard C, et al (2010) Diffuse alveolar haemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality. *Eur Respir J* 35:1303–11
- Little MA, Nightingale P, Verburgh CA (2010) Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 69:1036–43
- Cruz BA, Ramanoelina J, Mahr A, et al (2003) Prognosis and outcome of 26 patients with systemic necrotizing vasculitis admitted to the intensive care unit. *Rheumatology* 42:1183–8
- Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, et al (2002) Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int* 62:1732–42
- de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, et al (2007) Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 18:2189–97