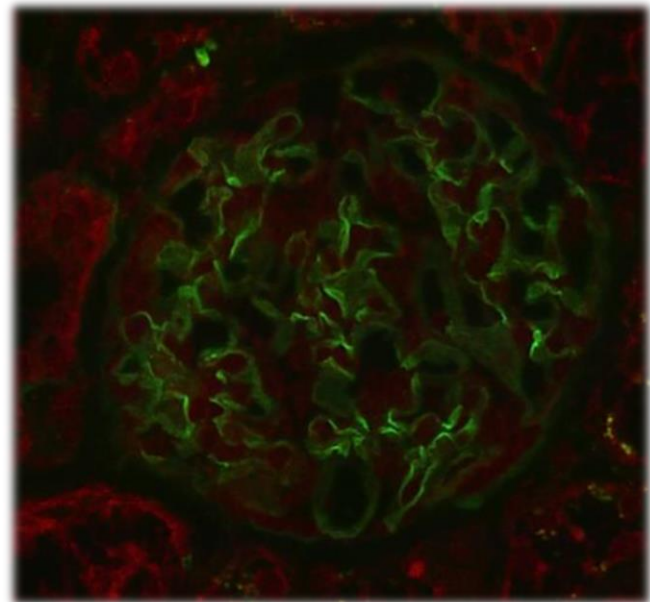


# Les anticorps associés au syndrome de Goodpasture

Benoit Nespola

Laboratoire d'immunologie

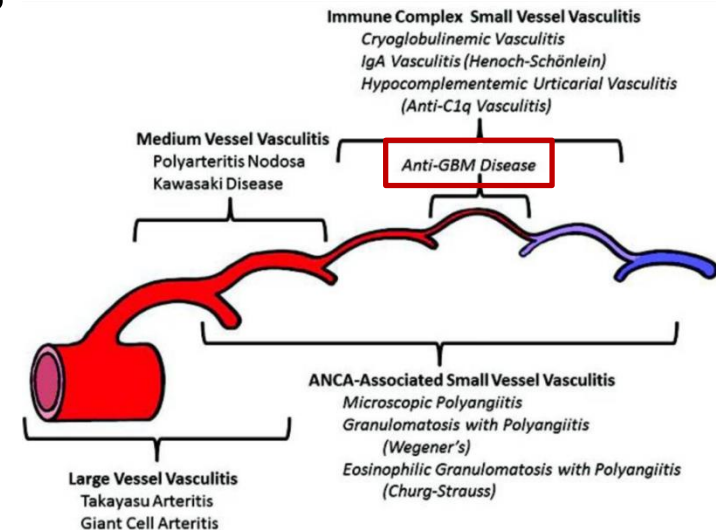
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg



# Le syndrome de Goodpasture

- ✓ Le syndrome de Goodpasture ou maladie de Goodpasture ou maladie des anticorps anti-MBG
  - ✓ Identifié par Ernest Goodpasture en 1919
  - ✓ Vascularite des petits vaisseaux
  - ✓ 10-20% des glomérulonéphrites rapidement progressives (GNRP)

Jennette JC, Clin Exp Nephrol. 2013



# Le syndrome de Goodpasture

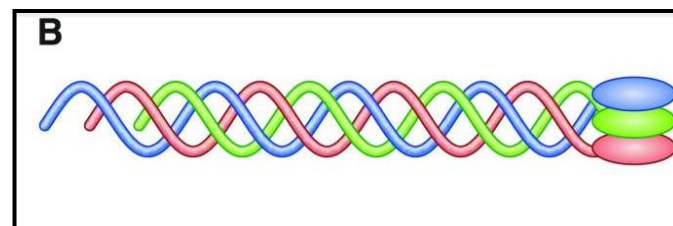
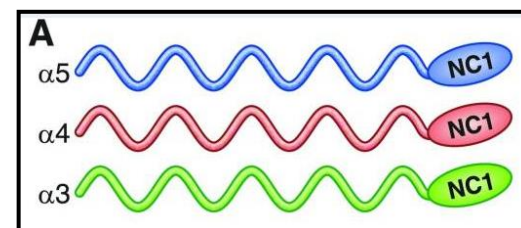
- ✓ Epidémiologie
  - ✓ Incidence : environ 1,5 cas / 1 000 000 par an
  - ✓ Plus fréquent dans populations blanches et asiatiques
  - ✓ 2 pics : 20-30 ans et 60-70 ans
- ✓ Facteurs de risque environnementaux
  - ✓ Tabac
  - ✓ Exposition aux solvants et hydrocarbures
  - ✓ Infections respiratoires (influenza)

# Le syndrome de Goodpasture

- ✓ Début brutal le plus souvent (jours)
  - Fièvre, malaises, arthralgies
  - 60-80% rénale + pulmonaire, 20-40% rénale, 10% pulmonaire
- ✓ Rénale
  - IRA, hématurie, brûlures mictionnelles, anurie, protéinurie, œdèmes, HTA
- ✓ Pulmonaire
  - Hémoptysie, toux, dyspnée, hémorragie pulmonaire massive

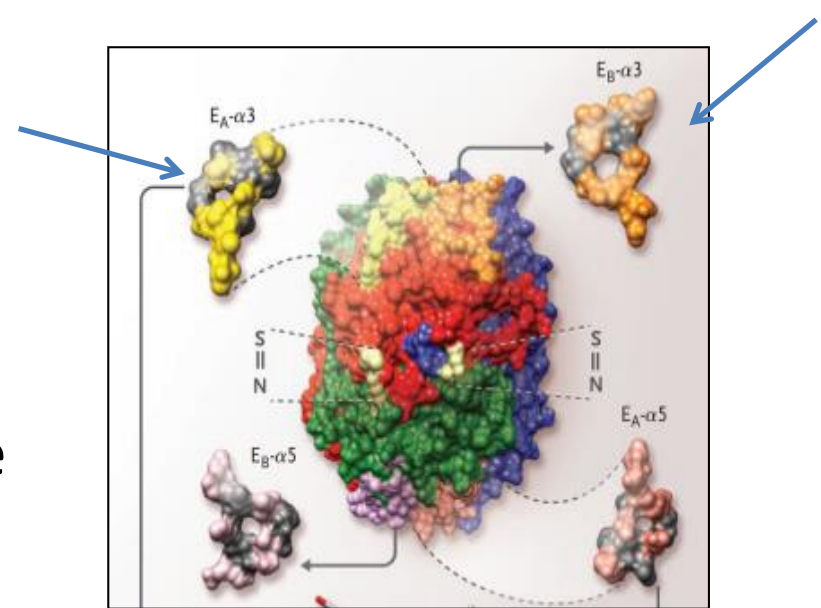
# La cible antigénique

- ✓ La membrane basale glomérulaire est constituée de 2 réseaux polymériques
  - ✓ l'un de laminine
  - ✓ l'autre de collagène IV
- ✓ Collagène IV formé de 3 chaînes  $\alpha$
- ✓ Il existe six chaînes  $\alpha$  (1→6) pouvant former le collagène IV
  - ✓ Distribution tissulaire variable
  - ✓  $\alpha 3(\text{IV})$ ,  $\alpha 4(\text{IV})$  et  $\alpha 5(\text{IV})$  sont distribuées au niveau de la membrane basale glomérulaire



# La cible antigénique

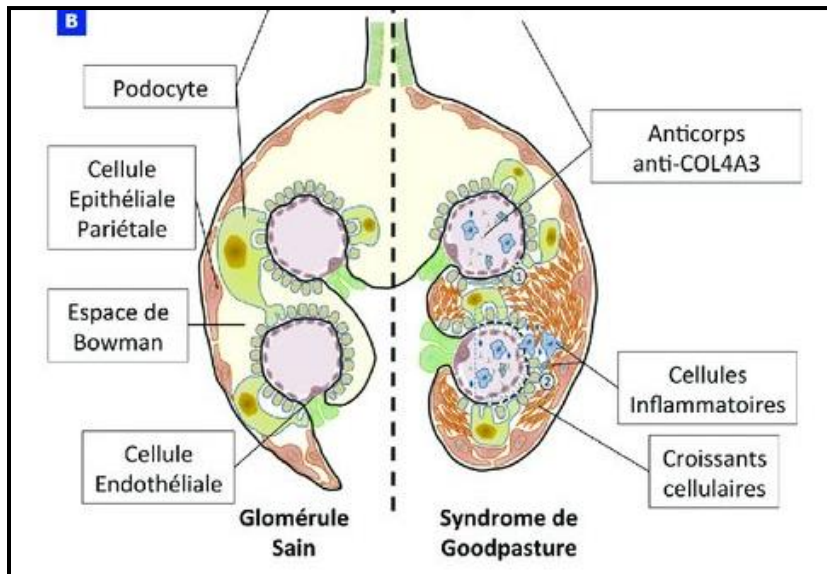
- ✓ Domaine non-collagénique (NC-1) de la chaîne alpha-3 du collagène de type IV (29 kD)
- ✓ 2 épitopes EA et EB
- ✓ Conformationnel
- ✓ Distribution rénale, pulmonaire (œil, cochlée)
- ✓ Action pathogène directe des auto-anticorps (transfert passif)



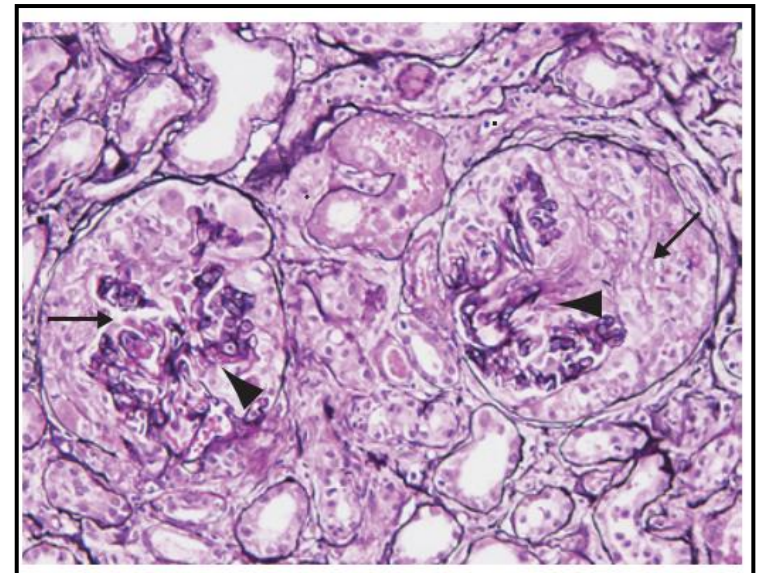
D'après Petchenko *et al*, NEJM, 2010

# Diagnostic histologique

- ✓ Glomérulonéphrite avec croissants cellulaires extra-capillaires (→)
- ✓ Nécrose / fibrose glomérulaire (▶)
- ✓ Destruction de la capsule de Bowman



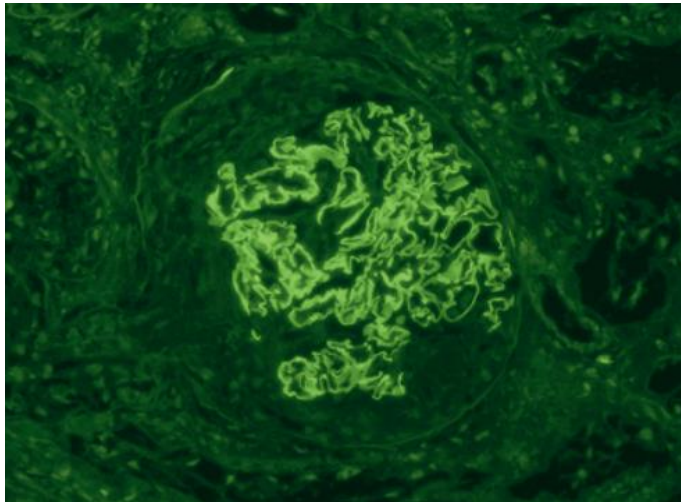
D'après Dorval *et al*, Archives de pédiatrie, 2017



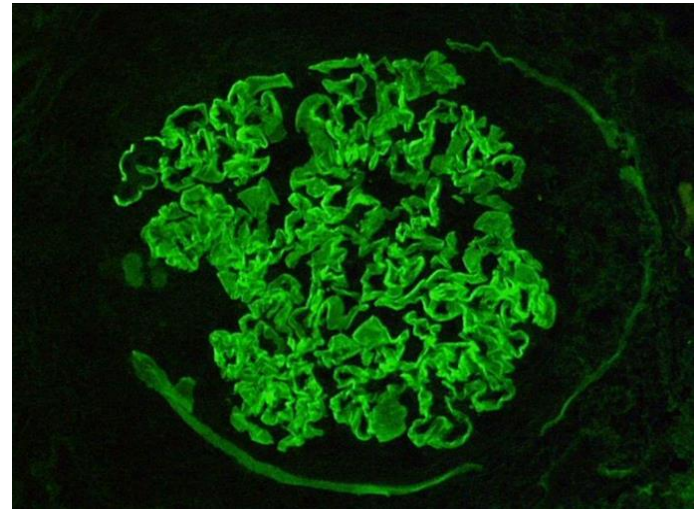
D'après Petchenko *et al*, NEJM, 2010

# Diagnostic histologique

- ✓ Dépôt linéaire d'Ig G le long de la membrane basale glomérulaire en immunofluorescence directe
- ✓ Parfois associé à des dépôts de C3
- ✓ Marquage faible possible chez le sujet âgé ou diabétique



D'après Petchenko *et al*, NEJM, 2010

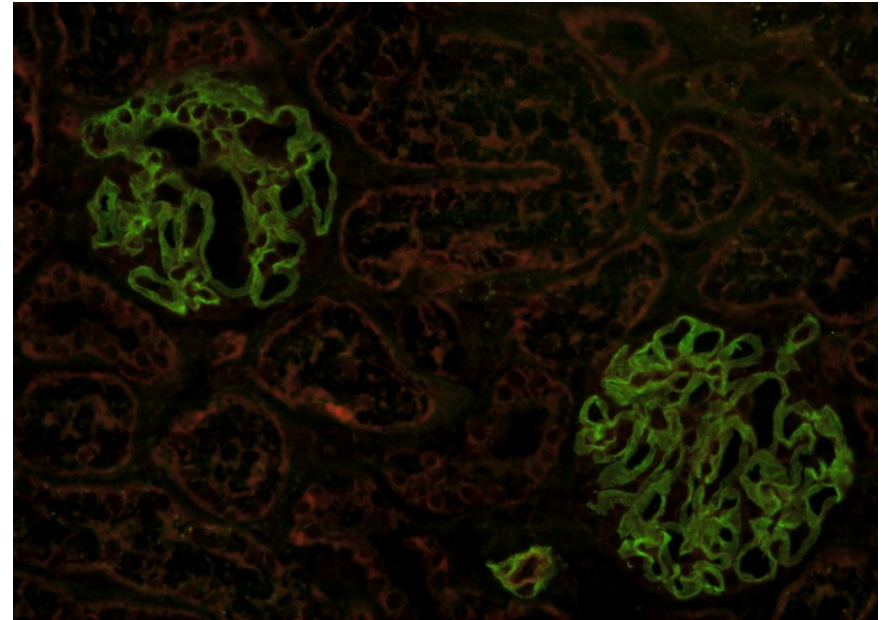


D'après Vanquaethem H, 2010

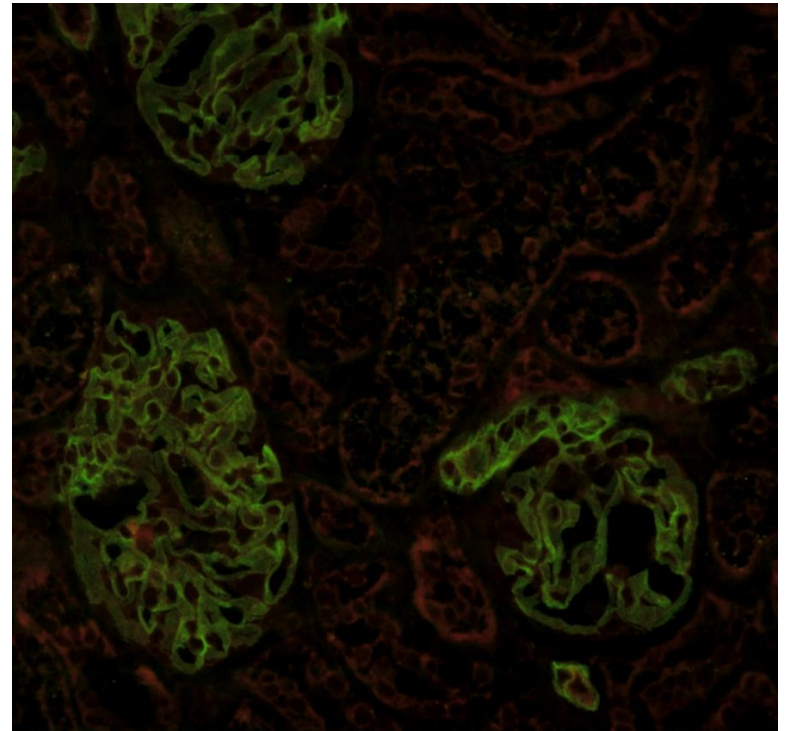
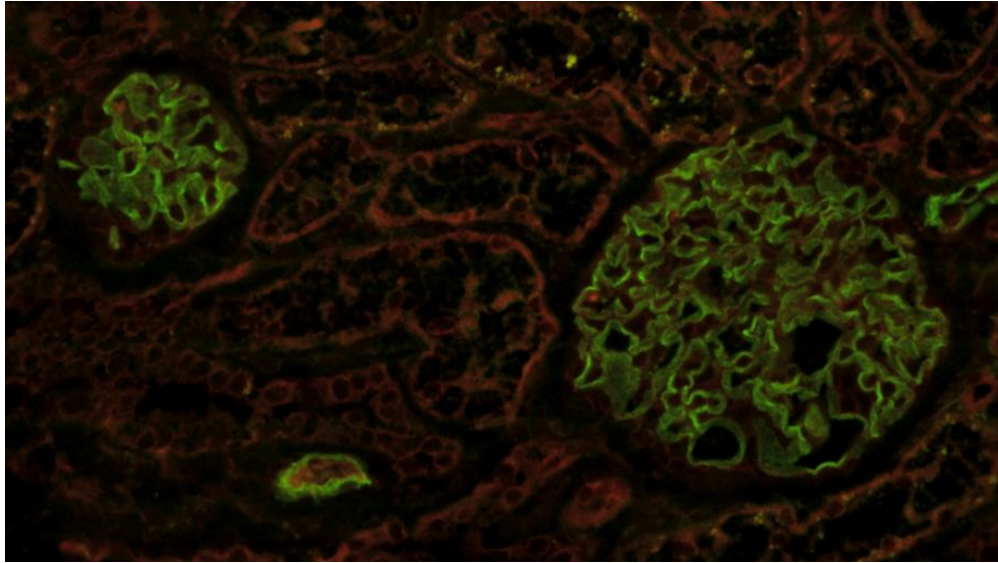


# Diagnostic biologique

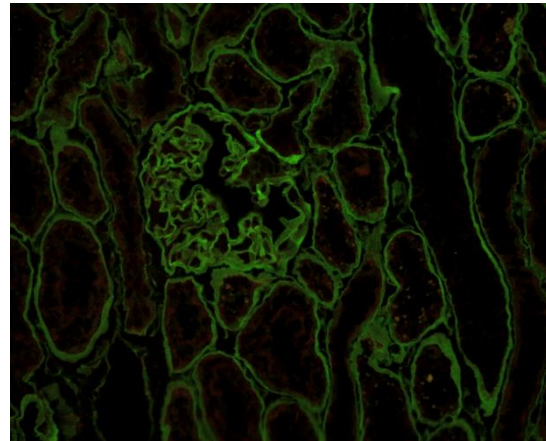
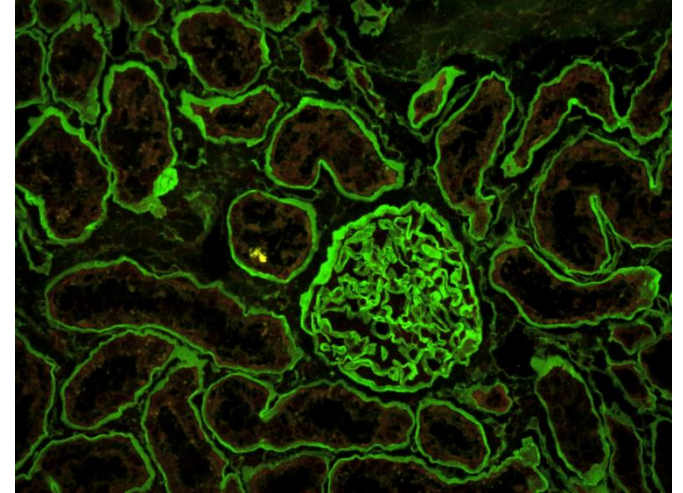
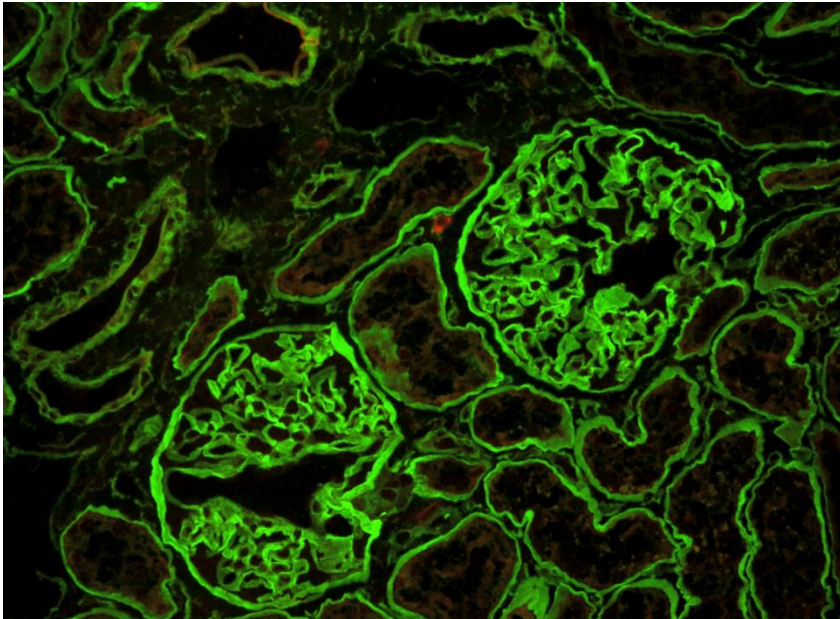
- ✓ IFI sur coupes de rein de singe traitées à l'urée 6 à 8 M
- ✓ Techniques immunoenzymatiques
  - ✓ ELISA, immunodot
- ✓ Luminex
- ✓ Chimiluminescence
- ✓ Fluorimétrie
  
- ✓ Antigène : MBG humaine recombinante ou native



# Diagnostic biologique



# Diagnostic biologique



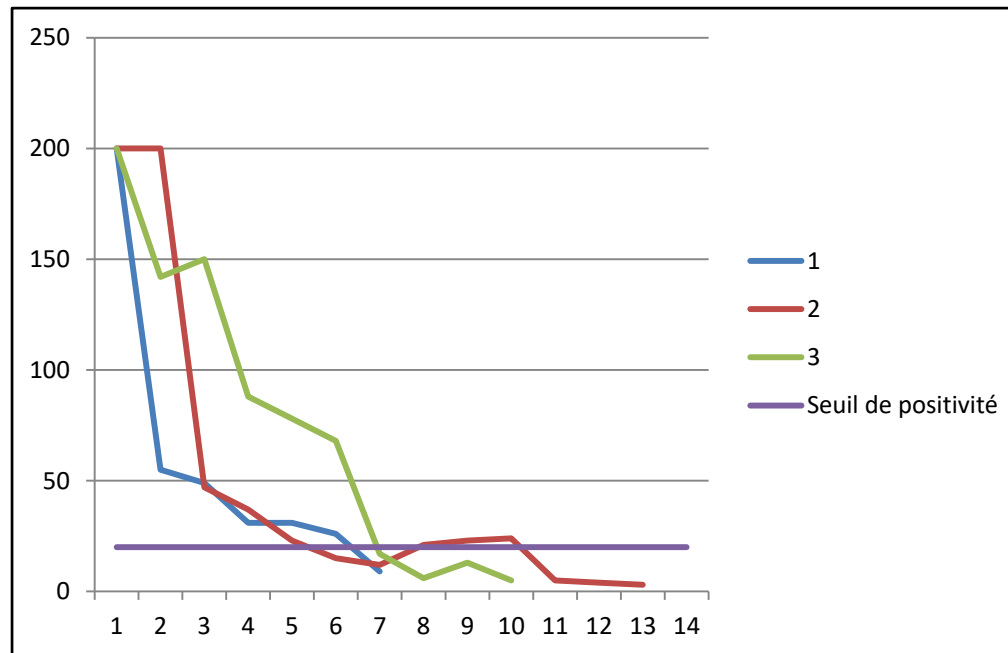
# Diagnostic biologique

- ✓ Sensibilité > 95%
- ✓ Spécificité 90-100%
- ✓ Bonne corrélation entre les différents réactifs
- ✓ L'IFI est décrite comme étant moins sensible (titres faibles)

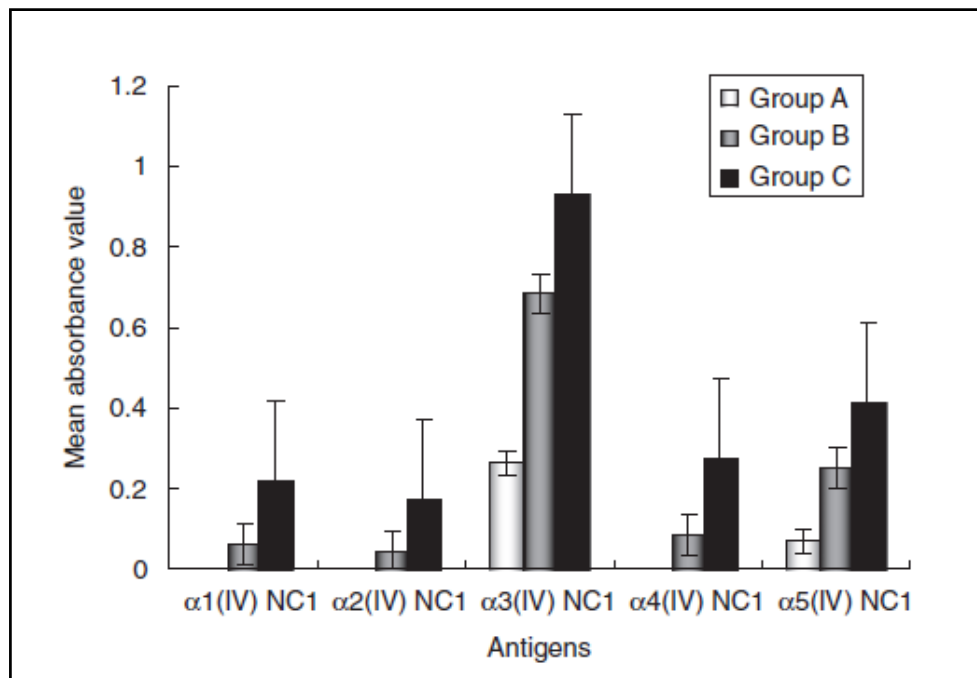
No.	ID	QUANTA Flash™ nGBM (CU)	QUANTA Flash™ rGBM (CU)	QUANTA Lite® GBM (CU)	BINDAZYME™ Anti-GBM	EliA™ GBM	WIELISA™ Anti-GBM	NOVA Lite™ GBM
	<i>Cutoff</i>	20	20	20	3	10	20	
1 C	GBM-02 <sup>b</sup>	10	92	5	1	7	n.a.	Negative
2 C	PMD-1047	20	n.a.	5	n.a.	n.a.	n.a.	Negative
3 C	PMD-1340	24	n.a.	8	n.a.	n.a.	n.a.	Negative
4 C	HIV-8	25	n.a.	5	n.a.	n.a.	n.a.	Negative
2 GPS	GBM-15 <sup>b</sup>	27	6	18	1	7	39	Negative
3 GPS	GBM-17 <sup>b</sup>	11	8	38	5	10	10	Negative
4 GPS	IF323-06 <sup>c</sup>	34	12	136	13	n.a.	35	2-3+
5 GPS	IS1252-06 <sup>c</sup>	121	165	74	16	n.a.	17	1+
6 GPS	IS871-09 <sup>c</sup>	3	3	10	0	n.a.	0	Negative
7 GPS	IF590-00 <sup>c</sup>	3	3	4	0	n.a.	0	Negative
8 GPS	GBM-C12 <sup>d</sup>	27	17	25	3	n.a.	n.a.	Negative
9 GPS	GBM-C25 <sup>d</sup>	3	3	3	0	n.a.	n.a.	Negative

# Diagnostic biologique

- ✓ Examen à répéter si le titre est initialement faible
- ✓ Les techniques quantitatives permettent le suivi du titre des anticorps → décroissance sous échanges plasmatiques et immunosuppresseurs



- ✓ Titre semble pronostic
- ✓ Plus l'atteinte rénale est sévère et plus la diversité des anticorps semble importante



Groupe A : atteinte rénale faible  
Groupe B : atteinte rénale modérée  
Groupe C : atteinte rénale sévère

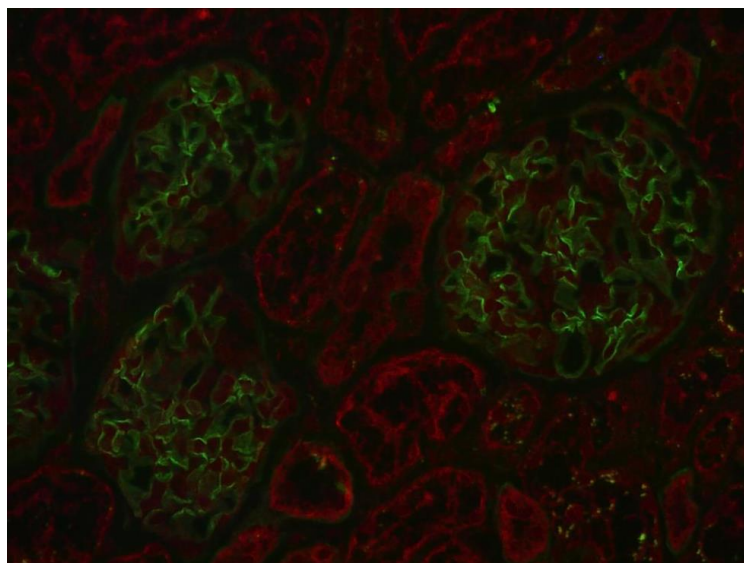
Zhao J *et al*, Kidney International, 2009

Jusque là c'est plutôt simple...

mais parfois ça se complique !



## Cas positifs en IFI / négatifs en confirmation



Dot Position	Positive Control	MPO	PR 3	GBM	Negative Control
ANCAGD 1	•	•	•	•	•
ANCAGD 2	•				

ELISA : < 20 U/ml

Ac anti-MBG non dirigés contre le domaine non collagénique de la chaîne  $\alpha 3$  du collagène de type IV ?



# A propos de 2 cas

Patient de 30 ans hospitalisé en pneumologie pour bilan d'hémoptysie persistante depuis 2 semaines

- Tabagisme actif, pas d'exposition professionnelle, pas de traitement médicamenteux
- Scanner thoracique : foyer d'hémorragie intra-alvéolaire
- Fibroscopie bronchique mettant en évidence un caillot de constitution récente
- Pas d'infection pulmonaire, pas de cellules tumorales dans le LBA
- Pas d'argument pour une maladie systémique

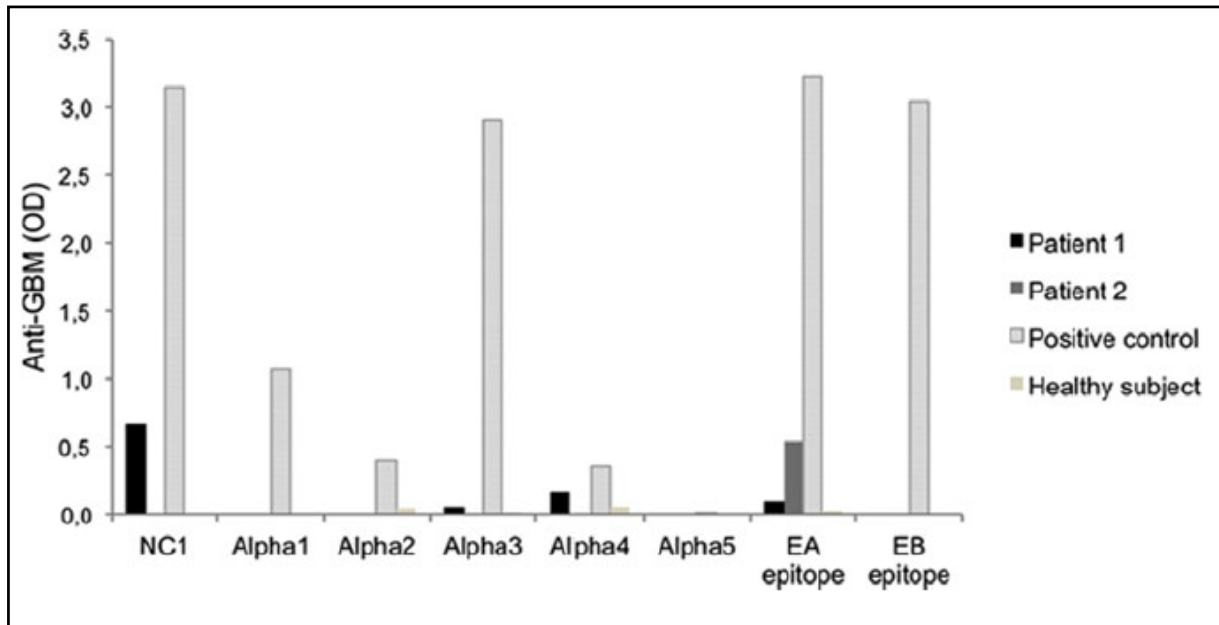
→ Hémoptysie d'étiologie indéterminée

Patiente de 71 ans hospitalisée en néphrologie pour IRA anurique sur rein unique

- Néphrectomie droite en 2011 sur pyélonéphrite aigue
- Tabagisme actif, HTA, diabète type 2, cancer de l’ovaire diagnostiqué et traité en 2004
- 2019 : pyélonéphrite aigue obstructive, prise d’AINS et traitement par IEC → pas de reprise de la fonction rénale, dépendance à la dialyse
- Ac anti-MBG contrôlés deux semaines plus tard : résultats identiques

→ non mentionnés dans le CR d’hospitalisation

- ✓ Titres généralement faibles en IFI
- ✓ Biopsie positive ou négative
- ✓ Anticorps dirigés contre l'épitope conformationnel ? Autre sous-unité ?



Clavarino G *et al.* Eur. J. Immunol, 2018

# Syndrome de Goodpasture atypique



Bonjour c'est la néphrologie...

- ✓ **Biopsie positive (IgG) mais absence d'Ac dans le sang**
  - ✓ Atteinte rénale modérée, pas / peu de croissants cellulaires
  - ✓ Protéinurie plus élevée
  - ✓ Peu d'atteinte pulmonaire
  - ✓ Meilleur pronostic rénal
  
- ✓ Plusieurs séries décrites dans la littérature

## Syndrome de Goodpasture atypique

- ✓ Pourquoi les anticorps ne sont-ils pas détectés dans le sang ?
  - ✓ Titre faible ? Autre sous-unité  $\alpha$  reconnue ?
    - technique de confirmation : sous-unité  $\alpha 3$
    - Anticorps dirigés contre  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$  ou complexe  $\alpha 345$  ?
  - ✓ Ac de faible affinité ? ou absents du sang si affinité ++ pour le rein
  - ✓ IgG4 ? Sous-classe moins reconnue par les tests ELISA

## Anticorps anti-MBG Ig A



Bonjour c'est encore la néphrologie...

- ✓ Biopsie positive Ig A
- ✓ Mise en évidence possible des Ac anti-MBG Ig A circulants
  - IFI avec un conjugué anti-Ig A
- ✓ Pronostic semble plus mauvais
  - ✓ Pas de récupération de la fonction rénale
  - ✓ Hémorragies alvéolaires

# Anticorps anti-MBG + ANCA

- ANCA et anti-MBG
  - 2 à 15 % des sérums ANCA + ont des Ac anti-MBG
  - 20 à 47 % des sérums anti-MBG + ont des ANCA
  - Ac anti-MPO dans 66-80% des cas
- ANCA apparaîtraient initialement puis apparition des Ac anti-MBG
- Rôle des ANCA dans la survenue des anti-MBG ?
  - Démasquage d'épitopes cryptiques ?
  - On trouve des Ac dirigés contre des épitopes du domaine NC1 de la chaîne  $\alpha 3(\text{IV})$  chez les patients avec des ANCA
  - Mais pas de reconnaissance du peptide MPO par les Ac anti-MBG

# Anticorps anti-MBG + ANCA

- Profil clinique des vascularites à ANCA
  - + de manifestations extra-rénales
  - meilleure récupération de la fonction rénale vs anti-MBG isolés
  - risque de rechute plus élevée vs anti-MBG isolés
- Mais atteinte rénale initiale plus sévère vs ANCA isolés et hémorragies alvéolaires
- Parfois glomérulonéphrite à croissants sans dépôts linéaires d'Ig G / membrane basale glomérulaire



# Anticorps anti-MBG + ANCA

✓ Anticorps détectés par ELISA et / ou IFI

Age	Gender	Anti-GBM titre at presentation (NR < 10)	ANCA/Subtype/ titre
66	F	359	Negative
70	F	200	<u>Yes/MPO/20</u>
79	F	28	<u>Yes/MPO/33</u>
64	M	33	<u>Yes/MPO/60</u>

✓ Titre Ac anti-MBG plus faible que si Ac anti-MBG seuls

# Conclusion

- Le diagnostic du syndrome de Goodpasture est le plus souvent simple
- Mais il existe des cas particuliers
- Spécificité des techniques utilisées dans les publications?
- Intérêt d'utiliser plusieurs techniques au diagnostic?
- Mais probable arrêt de la commercialisation des lames de reins de singes

A fluorescence microscopy image of a brain section. The image shows a complex network of green-stained structures, likely representing a specific cell population or protein expression, against a background of red-stained structures. The green structures are primarily located in the upper left and lower right quadrants, with a smaller cluster in the lower center. The red structures form a dense, interconnected network throughout the field. The word "MERCI" is overlaid in white, bold, sans-serif font in the center of the image.

**MERCI**