

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES Néphrologie

par

Charles RONSIN

Présentée et soutenue publiquement le 31 mai 2021

Glomérulonéphrites nécosantes pauci-immunes à ANCA négatifs, spectre de la
maladie et nouvelle classification

Président : Monsieur le Professeur Gilles BLANCHO

Directeur de thèse : Madame le Docteur Agnès CHAPELET-DEBOUT

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Fadi Fakhouri merci pour votre aide, vos conseils avisés, votre disponibilité et pour avoir relu-corrigé-amélioré les nombreuses (12...) versions du manuscrit.

Madame le Docteur Agnès Chapelet-Debout merci pour tes nombreuses relectures, tes conseils et pour ta réassurance.

Monsieur le Professeur Gilles Blancho, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Monsieur le Professeur Alexandre Karras, merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci pour votre précieuse aide pour la rédaction du manuscrit et pour votre bienveillance.

Madame le Docteur Karine Renaudin, merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci pour vos relectures et votre aide durant le recueil de données et la rédaction du manuscrit.

Monsieur le Professeur Mohamed Hamidou, merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Merci à Marie George, sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

Merci à mes parents pour votre aide et votre écoute.

Merci à Camille B, Bertrand, Clémence, mes sœurs et mon frère pour votre soutien.

Merci à Camille pour ton soutien, ton écoute et ta complicité.

TABLE DES MATIERES

Introduction	5
1.1 Glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes à ANCA positifs.	5
1.1.1 Apport des ANCA dans le diagnostic et le suivi des glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes à ANCA positifs.	5
1.1.2 Histologie rénale des glomérulonéphrites nécrosantes à ANCA positif.	11
1.1.3 Maladies associées aux vascularites rénales à ANCA positif.	14
1.1.4 Pronostic	17
1.1.5 Traitement	19
1.2 Glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes à ANCA négatifs.	25
Matériels et Méthodes	26
Résultats	28
Discussion	53
Bibliographie	62
Données supplémentaires	78

ABBREVIATIONS

ANCA :	Anticorps anti cytoplasme des neutrophiles
AVC :	Accident vasculaire cérébral
BVAS :	Birmingham vasculitis activity score
DFGe :	Débit de filtration glomérulaire estimé
EGPA	Granulomatose éosinophilique avec poly-angéite.
ELISA :	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GNPI :	Glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune
GEM	Glomérulonéphrite extra-membraneuse
GPA :	Granulomatose avec polyangéite
IF :	Immunofluorescence
IFI :	Immunofluorescence indirecte
IRA :	Insuffisance rénale aiguë
LLC :	Leucémie lymphoïde chronique
MPA :	Polyangéite microscopique
MPO :	Myéloperoxydase
PR3 :	Protéinase 3
PRES :	Posterior-reversible encephalopathy syndrome (leuco-encéphalopathie postérieure réversible)
R-CHOP :	Rituximab-Cyclophosphamide, hydroxyadriamycine, oncovin, prednisone.
SAGN	Glomérulonéphrites associées au staphylocoque.
VLR :	Vascularite limitée aux reins

1.INTRODUCTION

1.1- Glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes à ANCA positifs

1.1.1- Apport des ANCA dans le diagnostic et le suivi des vascularites à ANCA positifs.

Les ANCA ont été découverts en 1982 en Australie et associés initialement au Ross River Virus, endémique au pourtour de la Murray River.¹ Les premiers tests immuno-enzymatiques de détection des ANCA sont mis au point en 1988² et les premiers kits commerciaux apparaissent en 1990. Historiquement, les premiers tests « in house » semblent avoir des performances diagnostiques modérées.³ Les premières recommandations internationales, afin de standardiser le test des ANCA, datent de 1999⁴ et se basent sur des travaux européens publiés en 1998.⁵ La sensibilité des tests en IFI pour c/pANCA était alors de 81% pour la MPA et de 85 pour la GPA ; l'ajout des tests en ELISA, quand l'IFI était positive, permettait d'obtenir une spécificité > 90%.⁵ Les recommandations ont été mises à jour en 2017,⁶ par l'EUVAS, en se basant sur une étude européenne comparant plusieurs kits d'IFI et d'ELISA.⁷ La sensibilité de l'ELISA avec les kits commerciaux étudiés était comparable à celle de l'IFI et les performances diagnostiques des kits commerciaux immuno-enzymatiques étaient comparables entre eux (en dehors de l'ELISA Cytobead de MEDIPAN GmbH).

A la suite de ces résultats, la stratégie diagnostique a été modifiée avec la réalisation des tests ELISA en première intention, et celle de l'IFI (ou un autre test ELISA) en cas de forte probabilité pré-test et de test ELISA négatif.

Pathogénicité des ANCA

Les ANCA sont dirigés contre deux enzymes contenus dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles, la MPO et PR3. In vitro, les ANCA anti MPO et PR3 se lient au FcγR des polynucléaires neutrophiles permettant leur activation et la libération de médiateurs inflammatoires.⁸ In vivo, le caractère pathogène des MPO-ANCA est établi dans des modèles murins⁹ et un cas de transmission verticale d'ANCA anti MPO à un nouveau-né atteint d'hématurie macroscopique et d'hémorragie intra-alvéolaire a été rapporté.¹⁰ La recherche de pathogénicité induite par le transfert d'ANCA PR3 dans des modèles murins a longtemps été infructueuse. En 2012, en utilisant un modèle murin SCID-IL2Rγ KO dont le système immunitaire a été renouvelé par des cellules hématopoïétiques humaines, le transfert d'ANCA anti PR3 a induit une vascularite pulmonaire et rénale¹¹ suggérant le caractère pathogène des ANCA anti PR3.

Techniques

Immunofluorescence indirecte (IFI) : les lames de polynucléaires neutrophiles (PNN) de sujet sain fixées à l'éthanol sont incubées avec le sérum du patient puis avec un anticorps couplé avec un fluorochrome anti immunoglobuline humaine (généralement pendant 30-45 minutes). La lecture se fait à l'aide d'un microscope à fluorescence. La dilution de l'anticorps couplé au fluorochrome pour rendre un résultat positif débute à 1/20 mais certains laboratoires utilisent un seuil de dilution plus faible.¹²

Trois aspects d'IFI sur les PNN fixés par l'éthanol sont à connaître¹² :

Le premier est appelé c-ANCA, il correspond à une fluorescence cytoplasmique granulaire diffuse, cet aspect typique de c-ANCA est le plus souvent produit par des ANCA anti PR3.

Le deuxième est appelé p-ANCA (périnucléaire), il apparaît comme un marquage intense de la périphérie des lobes nucléaires avec un centre presque négatif lui conférant une image de « chou-fleur ». Distinguer un pANCA d'un AAN (anticorps anti-nucléaire) est la principale difficulté sur les PNN fixés par l'éthanol, d'autant plus que ces auto-anticorps sont souvent associés. L'argument majeur est la commutation des pANCA fixés à l'éthanol vers un aspect de cANCA sur les PNN fixés par le formol. En effet, les antigènes reconnus par les p-ANCA (et notamment la MPO) sont des molécules cationiques qui, lors de la fixation à l'éthanol, sont capables d'interagir avec des molécules anioniques de la membrane nucléaire leur conférant cet aspect artefactuel périnucléaire. L'IFI sur les PNN fixés à l'éthanol associée à celle sur des PNN fixés au formol présente une meilleure sensibilité et spécificité en comparaison avec l'IFI sur les PNN fixés à l'éthanol seul.¹³ Une étude européenne a recensé les techniques utilisées par plusieurs laboratoires pour la détection des ANCA : en France, sur les 35 laboratoires interrogés, seulement 23 (66%) utilisaient à la fois l'IFI fixée à l'éthanol et au formol.¹²

Enfin, le troisième aspect de fluorescence est dit atypique (aANCA) et combine une fluorescence à la fois nucléaire et cytoplasmique. Il est associé aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, aux vascularites médicamenteuses (hydralazine, propylthiouracil), à la cholangite sclérosante primaire et à la polyarthrite rhumatoïde.

Pour la détection des ANCA en urgence (< 24heures) le test ELISA en microplaque (gamme de calibration, contrôle positif, contrôle négatif nécessitent un temps technique important) n'est pas adapté au diagnostic d'urgence. La recherche d'ANCA en urgence peut se faire en un test de phase solide au « coup par coup » comme l'immunodot avec un délai de réponse d'environ 1h30 et un coût raisonnable (coût moyen pour ANCA anti MPO/PR3 et anticorps anti membrane basal glomérulaire : 12,40€). En France, la plupart des laboratoires pratiquent le test des ANCA en urgence mais seulement une minorité le réalise le week end.¹²

Cibles auto-antigéniques des ANCA

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour détecter les ANCA anti MPO/PR3 en phase solide. En dehors de l'ELISA (automatisé ou non) classique, il existe des FEIA (fluorescent-enzyme immunoassay), CLIA (cheminulinescent immunoassay) et les techniques en immunoDOT. La liaison anticorps du patient – antigène en phase solide se fait par ELISA dit « direct » (première génération) ou en sandwich ou dit de « capture » (seconde génération, l'antigène est capté par un anticorps monoclonal dans le puits pour exposer un maximum de surface et donc d'épitope à l'anticorps du patient) ou dit « anchor » (de troisième génération, l'antigène est capté par un peptide).

Il ne semble pas y avoir de différence de performance diagnostique de ces tests en fonction de la technique utilisée.¹³ Les coffrets commerciaux proposent un anticorps secondaire anti-IgG, la détection d'isotype différent d'IgG d'ANCA est réalisée par des tests « in house ».

Cibles auto-antigéniques mineures :

La **BPI** (bactericidal/permeability-increasing protein) est une protéine antimicrobienne présente dans les granules des neutrophiles et ayant une action cytotoxique contre les bactéries à Gram négatif. Dans la mucoviscidose, il existe une corrélation entre la présence d'ANCA anti BPI et la colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa*. En IFI, il peut donner un aspect de c-ANCA ; néanmoins, dans la majorité des cas l'IFI sera négative.¹⁴ De façon anecdotique, les ANCA anti BPI (sans anti MPO/PR3) étaient positifs chez un patient présentant une GNPI, un purpura et ayant des antécédents de bronchite chronique obstructive avec colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*. In vitro, le complexe BPI-ANCA BPI était capable d'induire la formation de NET.¹⁵

L'élastase et la cathépsine G sont, avec la PR3, les deux autres protéases des granules primaires du neutrophile. Des ANCA anti élastase ont été associés aux vascularites induites par la cocaïne

et de façon anecdotique à des GNPI sans ANCA anti MPO/PR3.¹⁶ Les ANCA anti lactoferrine sont également retrouvés dans les vascularites médicamenteuses.

La relevance clinique des ANCA contre les antigènes mineurs des neutrophiles n'est pas prouvée dans les vascularites à ANCA.

Apport diagnostique

En dehors de son rôle physiopathologique, les ANCA anti PR3/MPO ont un rôle diagnostique certain avec une spécificité > 95% pour la MPA et la GPA et une sensibilité > 85% pour la GPA et > 88% pour la MPA pour les tests immuno-enzymatiques (en dehors du CytoBead assay de Medipan). L'immunofluorescence indirecte avait une sensibilité de 63 % pour c-ANCA et la GPA et de 89 % pour p-ANCA et la MPA.¹³

La présence de c ou de p ANCA en IFI sans vascularite peut être retrouvée dans de nombreuses pathologies¹⁷⁻¹⁹ notamment en cas d'anti-nucléaire positif. La positivité des ANCA anti MPO/PR3 en test immuno-enzymatique a été plus rarement rapportée en dehors des vascularites. Lors des endocardites infectieuses sans vascularite clinique, la présence d'ANCA en IFI ou en ELISA est fréquente¹⁷ (notamment en cas d'endocardite à Bartonella²⁰) et est corrélée à la gravité de l'endocardite.¹⁷ D'autres infections ont été plus rarement associées à la présence d'ANCA anti PR3/MPO sans vascularite comme l'amibiase hépatique¹⁸, la tuberculose²¹, l'hépatite C²², le VIH.^{23,24} Les ANCA anti MPO/PR3 ont également été retrouvés dans d'autres maladies auto-immunes^{25,26} comme les néphropathies lupiques où la présence d'ANCA anti MPO/PR3 serait liée à une atteinte rénale plus sévère.²⁶⁻²⁸ Le syndrome des embols de cholestérol qui mime volontiers les signes d'une vascularite systémique²⁹ a rarement été associé à la présence d'ANCA anti PR3 et MPO.³⁰ En dehors des vascularites à ANCA positives, il n'est pas clair de déterminer si la présence d'ANCA anti MPO/PR3 joue un rôle dans l'évolution de la maladie ou si ce sont des faux positifs.

Suivi

Le rôle de la surveillance des ANCA anti MPO/PR3 pour prédire les rechutes est controversé.³⁰ Il semblerait que l'augmentation du titre ou la réapparition d'ANCA au cours du suivi soit corrélée au risque de rechute majeure chez les patients présentant une atteinte rénale ou une hémorragie intra-alvéolaire au moment du diagnostic.^{31,32} La majorité des rechutes suivant l'augmentation du titre des ANCA s'observaient dans l'année³¹⁻³³, toutefois les résultats à long terme de l'étude RAVE montrent que les 2/3 des patients sans rechutes à 18 mois ont une augmentation du titre ou la persistance d'ANCA positif³⁴ et l'étude MAINRISTAN 2 n'a pas identifié d'association entre les trajectoires des ANCA anti MPO/PR3 (négatif, augmentation, réapparition, stable) et la rechute au cours d'un suivi de 28 mois.³⁵ En pratique clinique, il est licite de proposer une surveillance clinico-biologique accrue en cas de réapparition ou d'augmentation significative du titre chez des patients ayant une vascularite à ANCA avec atteinte rénale initiale, mais l'absence d'augmentation ou la persistance d'ANCA négatif n'élimine pas la possibilité d'une rechute.

1.1.2- Histologie rénale des glomérulonéphrites nécrosantes à ANCA positif.

Microscopie optique

La lésion caractéristique des vascularites est l'inflammation vasculaire entraînant la nécrose de la paroi des vaisseaux de petit calibre, libérant les cellules du plasma menant à l'activation de la coagulation et *in fine* à la production de fibrine. Cette zone nécrotique avec dépôt de fibrine est appelée nécrose fibrinoïde.³⁶

En microscopie optique, on retrouve des zones de rupture de la membrane basale glomérulaire, des croissants à disposition (segmentaire ou circonférentielle) et de composition (cellulaire, fibro-cellulaire ou fibreuse) variables.³⁷ Les croissants cellulaires semblent être composés majoritairement de cellules pariétales épithéliales glomérulaires activées, associés plus rarement à la présence de macrophages dans des modèles murins mais également chez l'homme.^{38,39} En

cas d'inflammation glomérulaire majeure, on peut retrouver une rupture de la capsule de Bowman avec un afflux de cellules inflammatoires au contact formant un pseudo-granulome. Rarement, une hyper-cellularité endo-capillaire légère peut être retrouvée.^{40,41} Des lésions tubulo-interstitielles sont retrouvées dans la plupart des cas.^{40,41} L'infiltrat cellulaire interstitiel est mononucléé, composé principalement de lymphocytes et de plasmocytes. Cet infiltrat peut être associé à des lésions de nécrose tubulaire aiguë, de cylindres hématiques ou leucocytaires. Il existe rarement (moins de 5 % des patients)⁴¹ des granulomes interstitiels et leur présence ne préjuge ni du type d'IgG ANCA (PR3 ou MPO) ni du phénotype de la vascularite.^{41,42} On retrouve également une vascularite extra-glomérulaire sous la forme de nécrose fibrinoïde de la paroi des artères de petit calibre avec infiltrat inflammatoire périvasculaire.³⁷ Ce type de vascularite rénale avec atteinte des petites artères rénales semble être associé à un pronostic rénal péjoratif.⁴³

L'histologie rénale ne permet pas de différencier les poly-angéites microscopiques (MPA) des granulomatoses avec poly-angéites (GPA) mais les lésions rénales témoignant de lésions anciennes (glomérulo-sclérose, atrophie tubulaire, fibrose interstitielle) sont plus fréquemment retrouvées dans les MPA ou les vascularites à MPO, révélant probablement l'existence de poussées rénales infracliniques antérieures à la biopsie rénale.^{40,41}

En plus de son utilité diagnostique, l'histologie rénale a un apport pronostic important.⁴⁴⁻⁴⁶ La classification de Berden⁴⁵, différencie 4 groupes de patients sur des critères histologiques ayant un pronostic rénal différent. Les formes « sclérosantes » (≥ 50 % de glomérules scléreux) sont associées à un risque d'insuffisance rénale terminale élevé (1/3 d'insuffisance rénale terminale à 1 an) alors que les formes « focales » (≥ 50 % de glomérules normaux) sont associées à un pronostic rénal favorable. Le pronostic rénal intermédiaire est constitué par les formes « à croissant » (≥ 50 % des glomérules avec des croissants cellulaires) et « mixte » (< 50 % de glomérule normaux, sclérosant ou à croissant cellulaire). Les formes « mixtes » étaient initialement associées à un pronostic rénal défavorable en comparaison avec les formes « à

croissant »⁴⁵ mais ces données n'ont pas été retrouvées dans d'autres séries.⁴⁷ Les lésions de chronicité tubulo-interstitielle sont également associées à un pronostic rénal péjoratif.⁴⁶

Immunofluorescence

Les glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes sont caractérisées par l'absence de dépôt significatif d'immunoglobuline ou de complément en immunofluorescence, c'est-à-dire $\leq 2+$ sur une échelle semi-quantitative allant de trace à 4+. Des vascularites à ANCA positif avec des dépôts significatifs ont été également décrites⁴⁸⁻⁵⁰ et il semble que la présence de dépôt d'IgG glomérulaire n'a pas de valeur pronostique sur la survie rénale.⁵¹

Formes atypiques

Les glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes représentent la très grande majorité des atteintes rénales associées aux vascularites à ANCA anti MPO/PR3 positif. Cependant, d'autres caractéristiques histologiques ont été décrites avec ces vascularites.

Les glomérulonéphrites extra-capillaires (GNEC) à ANCA positif (GPA ou MPA) ont rarement été associées à des glomérulonéphrites extra-membraneuses (GEM).^{52,53} La présence de lésion histologique de GEM au cours d'une vascularite à ANCA a été associée à une protéinurie plus élevée^{52,53} et un pronostic rénal péjoratif.⁵³ La GEM était segmentaire dans près de 40 % des cas⁵², caractéristique rarement retrouvée dans les GEM primitives.⁵⁴ Les dépôts d'IgG prédominant étaient des sous-classes IgG2 et IgG3.⁵³ L'expression glomérulaire de PLA2R en immunohistochimie et la présence d'anticorps anti PLA2R ont été rapportées dans ces formes mixtes GNEC-ANCA positive/GEM.^{53,55} Toutefois, il semble que l'association histologique entre glomérulonéphrite extra-membraneuse et vascularite rénale à ANCA positif soit fortuite.⁵²

Des dépôts d'IgA mésangiaux ont été rapportés dans 42 cas en association avec des glomérulonéphrites nécrosantes à ANCA positif en immunofluorescence ou en immunohistochimie.^{49,50,56-62} Histologiquement, il y a volontiers une hyper-cellularité mésangiale^{49,57} et, dans certains cas, une prolifération endo-capillaire associée.^{49,60,61} La protéinurie semble plus élevée chez ces patients en comparaison avec les GNPI à ANCA positif⁵⁹, les atteintes extra rénales sont fréquentes et la présence d'IgA ANCA a été rapportée chez 4 patients sur les 6 testés (spécificité non mentionnée).⁵⁹ L'évolution de ce type de vascularite semble similaire aux GNPI à ANCA positif : l'insuffisance rénale terminale a été rapportée chez 8 patients^{49,58,59} sur les 36 (22%) dont le suivi était connu et un cas de rechute de la vascularite a été décrit.⁴⁹ La physiopathologie sous-jacente associant dépôts d'IgA et vascularite nécrosante à ANCA positif n'est pas décrite. Il peut s'agir d'une coïncidence d'autant plus que des dépôts latents d'IgA sont présents chez 9 à 29%^{63,64} des donneurs vivants sans lésion rénale. Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une forme frontière entre vascularite à ANCA et néphropathie à IgA.⁵⁹

1.1.3- Maladies associées aux vascularites rénales à ANCA positif.

Maladies inflammatoires et auto-immunes

Les maladies aux IgG4 ont récemment été rapportées en association avec des vascularites à ANCA positif.⁶⁵ Le premier cas de glomérulonéphrite nécrosante à ANCA positif associée à une néphropathie interstitielle appartenant au spectre de la maladie à IgG4 a été décrit en 2017 chez un patient de 42 ans ayant également une pancréatite auto-immune et présentant des IgG, principalement de sous type IgG4 anti MPO.⁶⁶ D'autres cas ont été rapportés, le plus souvent sans atteinte extra-rénale de la maladie à IgG4.⁶⁷ Cependant, le diagnostic histologique concomitant de maladie à IgG4 et vascularite à ANCA est délicat car il existe une infiltration de

plasmocytes IgG4 positif dans les biopsies rénales de patients ayant une vascularite à ANCA positif sans maladie à IgG4 associée avec parfois un infiltrat plasmocytaire IgG4+ > 10 cellules par champ.⁶⁸ Cela a pu conduire à une surestimation des cas d'atteinte rénale entre vascularite à ANCA positif et maladie à IgG4 d'autant plus que certaines manifestations extra rénales de la maladie à IgG4 peuvent également être attribuées aux vascularites à ANCA positif (pancréatite, pneumopathie interstitielle).

Les connectivites peuvent être associées à des vascularites à ANCA positif dans 9 à 15% des cas de vascularite à ANCA.^{69,70} Les connectivites concernées sont principalement la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Sjögren et la sclérodermie.⁷⁰ Plus rarement, le lupus érythémateux systémique a été associé aux vascularites à ANCA.⁷¹ Le délai entre le diagnostic de la connectivite et de la vascularite à ANCA est souvent de plusieurs années.^{69,70} Dans une série française récente, en dehors du sexe, il n'y avait pas de différences au moment du diagnostic et au cours du suivi entre les vascularites à ANCA avec atteinte rénale associées aux connectivites et les vascularites à ANCA sans connectivite.⁷⁰ L'hypothèse physiopathologique est la présence d'une perte de tolérance immunitaire associée à un polymorphisme génétique commun⁷² (PTN22 et polyarthrite rhumatoïde- GPA) et l'exposition à certain facteurs environnementaux⁷⁰ (par exemple, la silice a été associée à un risque accru de vascularite à ANCA, de sclérodermie-polyarthrite rhumatoïde et de lupus érythémateux systémique).⁷³

D'autres maladies auto-immunes ou inflammatoires ont été rapportées en association avec des vascularites à ANCA positif de façon plus anecdotique. Il est à noter que les dermatoses neutrophiliques, qui partagent des caractéristiques physiopathologiques communes avec les vascularites à ANCA, peuvent être associées aux vascularites à ANCA positif de façon non exceptionnelle.⁷⁴ Cependant, leur apparition au cours du suivi d'une vascularite à ANCA positif doit faire rechercher, en premier lieu, une toxicité de l'azathioprine⁷⁵ et un syndrome myélo-dysplasique.

Néoplasies

Bien que classique⁷⁶, les néoplasies sont rarement associées aux GNPI à ANCA positif au moment du diagnostic. Dans la littérature, cinq cas de GNPI ont régressé après résection tumorale^{77,78}, un patient avait une GNPI à ANCA anti MPO, un autre une GNPI à ANCA négatif et les trois derniers ont été rapportés avant la découverte des ANCA. L'amélioration de la vascularite après résection tumorale sans ou avec un traitement immunosuppresseur minime plaide pour une forme paranéoplasique de vascularite. Au total, 8 cas de GNPI à ANCA positif ont été associés à des néoplasies (carcinome ou hémopathie) lors du diagnostic ou rapidement après le diagnostic de vascularite.⁷⁹⁻⁸⁵

Infections

Friedrich Wegener avait émis l'hypothèse que la GPA résultait d'une infection locale antérieure au déclenchement de la vascularite. Plus récemment, le portage nasal de *Staphylocoque aureus* a été associé à un sur-risque de rechute de la GPA⁸⁶ tandis que les bactéries à Gram négatif ont été associées à une majoration des lésions rénales de souris immunisées par l'anticorps anti MPO⁸⁷ et à la production d'anticorps anti LAMP2 dirigés contre les granules de neutrophiles.⁸⁸ De nombreuses infections bactériennes ont été associées à des GNPI à ANCA positif⁸⁹, principalement des endocardites bactériennes. Au cours de l'endocardite infectieuse, les GNPI à ANCA positif ou négatif représentaient 11/49 (22%) des pathologies glomérulaires associées aux endocardites.⁹⁰ Le spectre des glomérulopathies au cours des infections à *Staphylocoque* inclus majoritairement des glomérulonéphrites per-infectieuses avec des dépôts, légers à modérés (1+-2+), d'IgA^{91,92} et de C3 mais également des GNPI (6/78 ; 8%).⁹²

Cependant, le lien entre infection et vascularite n'est pas établi. Un travail récent par le groupe français d'étude des vascularites n'a pas mis en évidence de lien entre portage nasal de *Staphylocoque aureus* et rechute de GPA⁹³ et la présence d'anticorps anti LAMP2 et leur

pathogénicité n'a pas été retrouvée par d'autres équipes.^{94,95} D'autres hypothèses physiopathologiques peuvent être suggérées pour expliquer le déclenchement des vascularites au cours des infections comme la présence d'une NETose des neutrophiles ayant une activité bactéricide mais libérant des antigènes cryptiques comme la MPO ou le PR3 ou l'activation des cellules présentatrices d'antigènes par les PAMPS (pathogens associated molecular pattern).

1.1.4- Pronostic

La survie à 5 ans des patients ayant une vascularite à ANCA positif est aux alentours de 80%⁹⁶ avec une diminution de la mortalité et de l'insuffisance rénale terminale ces 40 dernières années⁹⁷⁻¹⁰⁰ reflétant un diagnostic plus précoce et une meilleure prise en charge des patients. Le risque de mortalité des patients ayant une vascularite à ANCA est multiplié par 2 à 3 en comparaison avec la population générale appariée sur le sexe et l'âge.^{96,97} Les facteurs de risques de mortalité au diagnostic sont l'âge, l'atteinte rénale, l'atteinte digestive et le score BVAS.^{96,101} L'atteinte ORL était associée à un meilleur pronostic dans le Five Factor Score (FFS, score prédictif de mortalité à 5 ans).¹⁰¹

Infections sévères au cours du suivi.

Près de la moitié des décès ont lieu la première année après le diagnostic de la vascularite et environ 50% de ces décès sont imputables aux infections.⁹⁶ Une étude récente menée par le groupe français d'étude des vascularites a identifié les facteurs de risques prédictifs d'une infection sévère (hospitalisation ou antibiotiques intraveineux ou décès) : l'âge, l'atteinte pulmonaire, le score FFS ≥ 1 .¹⁰²

D'autres facteurs ont été associés aux risques d'infection sévère comme l'atteinte rénale,¹⁰³⁻¹⁰⁵ l'utilisation de fortes doses de corticostéroïdes,^{104,106} et l'utilisation de cyclophosphamide en comparaison avec le rituximab en induction (19 versus 11 pour 100 personnes années respectivement).¹⁰³ La prophylaxie par triméthoprim-sulfaméthoxazole a,

quant à elle, été associée à une diminution du risque d'infection sévère^{105,107} Les infections sévères au cours des vascularites à ANCA positif sont généralement bactériennes et atteignent préférentiellement les voies aériennes inférieures.⁹⁶ La pneumocytose est l'infection opportuniste la plus fréquente au cours des vascularites à ANCA, survenant dans la quasi-totalité des cas chez des patients ne recevant pas de prophylaxie anti *Pneumocystis*.¹⁰⁸

Insuffisance rénale terminale

La proportion d'insuffisance rénale terminale est variable selon les séries rapportées (rhumatologie, médecine interne et néphrologie) mais elle est estimée à environ 30%^{99,109-111} pour un suivi médian de 3 à 5 ans chez des patients ayant une atteinte rénale sévère lors du diagnostic (créatinine ~ 200-300 µmol/L^{109,110} et > 500µmol/l pour les résultats à long terme de MEPEX¹¹¹). Les facteurs prédictifs de l'insuffisance rénale terminale sont ceux retrouvés habituellement dans les maladies rénales : l'âge, la créatinine au moment du diagnostic et le degré de fibrose glomérulaire et interstitielle.^{45,46} La survie des patients ayant une vascularite à ANCA en dialyse chronique est similaire aux autres néphropathies non diabétiques et la transplantation rénale est le traitement de suppléance à privilégier.^{112,113}

Au cours de la dialyse chronique, il existe une extinction de l'activité lupique au cours de la néphropathie lupique (*poster-SFNDT 2019- François Gaillard*). Parallèlement, le risque de rechute chez les patients ayant une vascularite à ANCA en dialyse est faible alors que le risque infectieux sous immunosuppresseur est quasiment deux fois plus élevé.¹¹⁴

Un PHRC national, MASTER-ANCA vise à déterminer l'utilité ou non d'un traitement immunosuppresseur d'entretien chez les patients dialysés (NCT03323476).

Après transplantation rénale, le risque de rechute est faible.^{113,115} Le registre hollandais rapporte 11 rechutes rénales sur 110 patients à 5 ans greffés rénaux ayant une vascularite à

ANCA entre 1984 et 2011.¹¹⁵ La Mayo clinic a rapporté également son expérience de transplantation rénale chez les patients ayant des vascularites à ANCA ; seuls 8.6% (3/35) des patients présentaient une rechute, extra rénale pour tous, et n'ayant pas d'impact sur la fonction du greffon.¹¹³ Il faut toutefois prendre en compte le sur-risque infectieux chez ces patients ayant reçu une lourde immunosuppression.

1.1.5- Traitement

Minimisation de l'immunosuppression

Le risque infectieux élevé et responsable de la majorité des décès la première année suivant le diagnostic d'une vascularite à ANCA⁹⁶ a poussé la communauté internationale à réduire l'immunosuppression principalement lors du traitement d'induction.

L'étude CYCLOP a comparé le cyclophosphamide IV et per os : il n'y avait pas de différence en terme de rémission à 9 mois, de mortalité ou de modification de la fonction rénale mais le mode d'administration IV permettait de diminuer considérablement la dose cumulée de cyclophosphamide (quasiment divisée par 2).¹¹⁶

L'étude CORTAGE a comparé deux schémas de décroissance de corticothérapie (rapide versus conventionnelle) chez les sujets âgés > 65 ans associée à du cyclophosphamide en induction et de l'azathioprine en entretien. Il n'y avait pas de différence significative sur la survie et la rechute à 3 ans mais le nombre d'événements indésirables était plus faible dans le groupe à décroissance rapide.¹¹⁷

Deux études ont permis l'obtention de l'AMM du rituximab en traitement d'induction en remplacement du cyclophosphamide.^{118,119} Il est toutefois à noter que, dans l'étude RAVE¹¹⁸, les patients ayant une créatinine > 500 µmol/L ou une hémorragie intra-alvéolaire sévère n'étaient

pas inclus dans l'étude. Des études rétrospectives sont rassurantes quant à l'utilisation de rituximab en induction dans les atteintes rénales sévères.^{110,120}

Récemment, l'étude PEXIVAS n'a pas montré de bénéfice des échanges plasmatiques en traitement d'induction des vascularites. Une décroissance rapide des corticoïdes (1 mg /kg la première semaine puis 0.5 mg/kg la deuxième semaine pour atteindre 5mg/j à 5 mois) était non inférieure à une corticothérapie conventionnelle sur le critère de jugement composite décès ou insuffisance rénale terminale et l'analyse en sous-groupe a montré une non infériorité dans tous les groupes analysés. De plus, il y avait moins d'infections sévères à 1 an dans le groupe ayant eu une décroissance rapide de la corticothérapie.¹²¹

L'étude ADVOCATE, multicentrique prospective en double aveugle, compare l'utilisation d'un anti-C5aR (Avacopan per os 30mg deux fois par jour) à une corticothérapie conventionnelle (1mg/kg/j avec décroissance progressive et sevrage des corticoïdes à 5 mois) en traitement d'induction. La voie alternative du complément participe à la physiopathologie des vascularites à ANCA avec la production de C5a par la voie finale commune, anaphylatoxine connue pour entraîner une chémo-attraction et l'activation des neutrophiles via leurs récepteurs C5aR. L'avacopan était non inférieur aux corticoïdes à 26 semaines pour obtenir la rémission (BVAS =0) et était supérieur à 52 semaines. Il n'y avait pas de différence significative en termes d'événement indésirable à 1 an.¹²² L'avacopan (VYNPENTA) a reçu une autorisation de mise sur le marché par l'EMA et la FDA.

En France, cette molécule est actuellement disponible en ATU nominative en cas d'intolérance aux corticoïdes. Une autre étude avec un anticorps monoclonal anti C5aR (IFX-1) est en cours (NCT03712345).

Traitement des formes réfractaires

Les vascularites réfractaires sont définies selon l'EULAR par : (i) stabilité ou augmentation de l'activité de la maladie après 1 mois de traitement ou (ii) absence de diminution de >50% du BVAS après 6 semaines de traitement ou (iii) Maladie persistante définie par au moins 1 critère majeur ou 3 critères mineurs de persistance de la maladie sur le score BVAS.¹²³

La persistance de l'hématurie microscopique est considérée comme un item mineur du score BVAS et la persistance d'une hématurie microscopique avec cylindre hématique comme un critère majeur. Cependant, la persistance d'une hématurie microscopique lors de la rémission n'était pas synonyme de signe d'activité histologique rénale chez 6/6 (100%) patients ayant une vascularite à ANCA dans une série américaine¹²⁴, n'est pas corrélée au risque d'insuffisance rénale terminale¹²⁵ mais au risque de rechute plus précoce avec toutefois un délai médian de 32 mois après la rémission dans une série du nord de la France.¹²⁶ En pratique clinique, la persistance d'une hématurie microscopique au cours de la rémission ne justifie pas une majoration du traitement immunosuppresseur.

Un autre critère a été utilisé dans les essais randomisés^{119,127}, la maladie progressive avant la rémission correspondant aux critères (i) et (ii) de EULAR et nécessitant un switch du cyclophosphamide vers le Rituximab ou du rituximab vers le cyclophosphamide dans l'essai RITUXVAS. Lors d'une vascularite réfractaire sous cyclophosphamide, en dehors d'une majoration de la corticothérapie, on peut proposer de remplacer le cyclophosphamide par du Rituximab qui est efficace dans la plupart des cas¹²⁸ notamment en cas d'atteinte rénale. Il est à noter que, dans cette indication, le rituximab a une efficacité médiocre contre les formes granulomateuses.¹²⁹ Pour les patients ayant des formes réfractaires au rituximab, le cyclophosphamide IV peut être utilisé.¹²³ En cas de forme réfractaire aux traitements conventionnels (Rituximab et cyclophosphamide IV), l'utilisation intraveineuse d'immunoglobulines à dose immunomodulatrice en adjonction avec les autres traitements

immunosuppresseurs est efficace pour induire la rémission mais expose à un risque d'effet rebond à l'arrêt du traitement.¹³⁰

D'autres molécules peuvent être utilisées comme le cyclophosphamide per os¹³¹, les anti-TNF alpha¹³² ou l'Avacopan. Un PHRC national « SATELITE » vise à déterminer la meilleure combinaison thérapeutique entre Tocilizumab, abatacept ou Rituximab + cDMARD (azathioprine ou mycophénolate mofétil ou methotrexate) + prednisone en cas de forme réfractaire de GPA.

Traitement d'entretien

Le rituximab a remplacé l'azathioprine comme traitement d'entretien de choix des vascularites.¹³³ La durée optimale du traitement d'entretien n'est pas encore définie.

L'étude REMAIN a montré une meilleure efficacité pour la prévention des rechutes et de l'insuffisance rénale terminale d'un traitement long par azathioprine + stéroïdes à faibles doses (48-54 mois) par rapport à un traitement court (18-24 mois).¹³⁴

L'étude MAINRISTAN 3 a comparé un traitement par Rituximab (500 mg tous les 6 mois) pendant 18 mois versus 36 mois. A 56 mois, il y avait moins de rechutes dans le groupe de patients traités pendant 36 mois (2/50) en comparaison avec le groupe traité pendant 18 mois (12/47, 10/12 avaient une vascularite à anti PR3). Aucun patient sous Rituximab au long cours n'a eu de rechute majeure. Il est à noter que tous les patients en rechute ont reçu un traitement par Rituximab et stéroïdes en induction et sont entrés en rémission.¹³⁵ Un traitement d'entretien par Rituximab pendant 4 ans est proposé pour les vascularites à ANCA anti PR3 ou après la première rechute et de 2 ans en cas de vascularite à ANCA anti MPO (*PNDS vascularites nécrosantes systémiques*).

La durée de traitement par corticoïdes est controversée. Les habitudes américaines sont de réduire l'exposition aux corticoïdes avec un sevrage à 6-12 mois après le diagnostic alors que

les européennes prolongent la corticothérapie à 5mg/j au long cours (18-24 mois). Une méta-analyse portant sur les essais observationnels et randomisés a montré un plus fort taux de rechute en cas de sevrage de la corticothérapie dans les 12 mois après le diagnostic ou après 12 mois en comparaison aux patients traités par corticothérapie au long cours (sans sevrage).¹³⁶ Ces résultats sont à balancer avec le risque d'événements indésirables. Dans une étude rétrospective américaine portant sur des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, des doses \leq 5mg/j de corticoïdes étaient associées à un sur-risque d'hospitalisation pour une infection.¹³⁷ L'étude MAINESPAN (NTC 03290456) compare deux stratégies de corticothérapie chez des patients en rémission de MPA ou GPA après 12 mois de traitement par corticostéroïdes avec un groupe ayant un sevrage rapide à 4 semaines versus poursuite de la corticothérapie pendant 12 mois de plus.

Nouvelles thérapeutiques

Les anticorps monoclonaux anti-CD20 de seconde génération différent du rituximab par leur capacité à majorer la cytotoxicité médiée par les anticorps (Obinitizumab) ou augmentant la cytotoxicité médiée par le complément (Ofatumumab) pourraient avoir une meilleure efficacité sans augmenter les risques d'effets secondaires par rapport au Rituximab.¹³⁸ L'obinituzumab a montré des résultats prometteurs en phase 2 dans la néphropathie lupique (*abstract ASN 2020*). L'ofatumumab a montré des effets encourageants sur une petite série de 8 patients ayant une vascularite à ANCA.¹³⁹ Il n'existe pas d'essai randomisés comparant ces anti CD20 de nouvelles générations aux thérapeutiques conventionnels dans les vascularites à ANCA.

Le BLYS (B lymphocyte stimulator) est un facteur de survie des lymphocytes B qui est produit par les monocytes et neutrophiles activés par les ANCA. Le Belimumab est un inhibiteur de BLYS qui a récemment montré des résultats bénéfiques dans les néphropathies lupiques.¹⁴⁰ Il a été testé en traitement d'entretien des vascularites à ANCA en adjonction avec l'azathioprine et les stéroïdes et après un traitement d'induction par cyclophosphamide ou rituximab. Cet essai a

été interrompu précocement du fait d'un recrutement faible de patients et aucun bénéfice sur le risque de rechute n'avait été démontré. Dans l'analyse en sous-groupe des patients ayant reçu du rituximab en induction, aucun patient sous Belimumab (0/14) n'a présenté de rechute.¹⁴¹ Le rituximab induit une majoration de la production des cytokines de survie pour les lymphocytes B¹⁴² et l'augmentation des ligands/récepteurs BlyS induit la prolifération de B auto-réactif, de plus certains lymphocytes B mémoire perdent l'expression de CD20.¹⁴³ L'adjonction d'un inhibiteur de BlyS, le belimumab, à un traitement par Rituximab pourrait éviter la repopulation par les lymphocytes B auto-réactifs (et donc la rechute) et induire une déplétion lymphocytaire B profonde touchant également les lymphocytes B mémoire ayant perdu l'expression de CD20. Il faut garder en mémoire que l'atacept, une protéine de fusion inhibant BlyS et APRIL (ligand induisant la prolifération B) a montré une augmentation de l'activité de la maladie dans une autre maladie auto-immune, la sclérose en plaque. L'hypothèse suggérée par les auteurs est la neutralisation des lymphocytes B régulateurs producteur d'IL-10, majorant le pool de B auto-réactif.¹⁴⁴ L'essai COMBIVAS (NTC 3967925) compare l'association du Belimumab en association avec le rituximab et les stéroïdes en traitement d'induction à un traitement par rituximab et stéroïdes seuls dans les vascularites à ANCA anti PR3.

D'autres thérapeutiques sont en cours d'évaluation dans les vascularites à ANCA positive comme l'alemtuzumab. C'est un anticorps monoclonal anti CD52 entraînant une déplétion T prolongée et ayant montré une transition du phénotype des T helper vers un phénotype T régulateur dans la sclérose en plaque. Il est actuellement testé dans l'essai ALEVIATE (NTC 03494504) dans les formes réfractaires de vascularites à ANCA et de maladie de Behçet. Cependant, l'alemtuzumab a été associé à de nombreux événements indésirables et à un effet paradoxal d'apparition de maladie auto-immune comme la maladie de Goodpasture.¹⁴⁵

1.2- Glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes à ANCA négatives.

Dans une minorité de GNPI (~ 2-3%)^{146,147}, les ANCA sont indétectables en IFI et/ou en test immuno-enzymatique. L'étude de ce sous-groupe a fait l'objet de quelques séries rétrospectives de petite taille, le plus souvent uni-centriques, dont la détection des ANCA anti MPO/PR3 en IFI ou ELISA reposait parfois sur des tests « in house » et le pattern « pauci-immun » n'était pas défini dans certaines études.¹⁴⁷⁻¹⁵²

Ces études ont souligné la forte proportion de patients ayant une GNPI à ANCA négatif présentant un syndrome néphrotique au moment du diagnostic.^{147,148} La proportion d'atteinte extra-rénale varie selon les études mais il semble y avoir moins d'atteintes des voies aériennes supérieures.^{148,153} **Les caractéristiques histologiques n'étaient pas étudiées dans la majorité des études.** Le traitement utilisé ressemblait à celui des vascularites à ANCA positif.

Le pronostic des GNPI à ANCA négatif semblait réservé. Au dernier suivi, ~ 1/5 des patients étaient décédés et ~ 1/3 présentaient une insuffisance rénale terminale.^{148,149,151,154} **Le taux de rechutes n'a été rapporté que dans une seule série (2/17, 18%)** sur une durée de suivi de 25 mois.¹⁵¹

Enfin, **des cas sporadiques de GNPI à ANCA négatif associés à des infections, néoplasies et médicaments ont été rapportés**^{78,155,156} (Table 2,3 et 4) mais la proportion relative de forme primaire et secondaire parmi les GNPI à ANCA négatif est inconnue.

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective multicentrique afin de définir le spectre clinique, les caractéristiques histologiques et l'évolution des GNPI à ANCA négatives.

MATERIELS ET METHODES

Type d'étude

Nous avons mené une étude nationale rétrospective française afin de décrire le spectre clinique, les caractéristiques histologiques, le traitement et l'évolution de 74 patients atteints de GNPI à ANCA négatif.

Objectif de l'étude

Description clinico-biologique, histologique au diagnostic et l'évolution des patients ayant une GNPI à ANCA négatives.

Décrire le spectre clinique des GNPI à ANCA négatives.

Population et définition

Nous avons inclus, dans la série de cas, les patients ayant une GNPI sans ANCA détecté, diagnostiquée dans 19 centres de néphrologie en France, entre août 2006 et décembre 2018.

La GNPI était définie par la présence d'au moins 1 croissant ou d'une nécrose fibrinoïde d'un capillaire glomérulaire sur la biopsie rénale en l'absence de dépôt immuns significatifs sur l'étude en immunofluorescence 0 ou trace ou 1+ d'Immunoglobuline, C3 et C1q en analyse semi-quantitative.

La GNPI était considérée comme à ANCA négatif si la détection de c/p ANCA en immunofluorescence indirecte (IFI) et MPO/PR3 ANCA en ELISA et en immunoDOT était négative. Les tests immunologiques des ANCA anti MPO et anti PR3 ont été réalisés avec des kits commerciaux (Automated Fluoroimmunoenzyme immunoassay (Phadia), ELISA

(Euroimmun, Wieslab et Orgentec), VARELISA (Phadia) et LUMINEX™, la plupart ayant été validés en termes de performance diagnostique et de corrélation inter-test.¹³

Les patients ont été identifiés par la base anatomo-pathologique de chaque centre participant avec les mots clés : « glomérulonéphrite extra capillaire » et « vascularite ». Nous avons examiné les comptes rendus des biopsies et des dossiers médicaux et inclus, dans la série, les cas de GNPI à ANCA négatif. Le phénotype des vascularites défini selon le consensus de Chapel Hill de 2012¹⁵⁷ est basé sur les éléments cliniques et histologiques (par exemple la présence de granulome pour la GPA) au moment du diagnostic et durant le suivi. Les patients avec une granulomatose éosinophilique avec polyangéite ont été exclus de la série de cas.

La créatinine sérique au diagnostic fait référence à la valeur la plus haute au cours des 2 semaines suivant le diagnostic (et avant le début de la dialyse pour les patients en nécessitant). Le syndrome néphrotique était défini par une protéinurie > 3g/24h ou un ratio protéinurie/créatinurie > 3g/10 mmol et une albuminémie < 30 g/L. Le calcul du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) était basé sur la formule MDRD (Modification in Diet in Renal Disease).¹⁵⁸ L'insuffisance rénale aiguë (IRA) était définie selon les critères AKIN.¹⁵⁹ L'activité de la maladie au diagnostic répond aux critères du Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) de 1994.¹⁶⁰ La rémission de la vascularite a été définie par l'absence de signe rénal ou extra rénal ou de signes biologiques d'activité de la vascularite pendant au moins 3 mois. Les vascularites progressives ont été définies par la persistance de signes d'activité de la vascularite et la nécessité d'une escalade thérapeutique par changement d'immunosuppresseur ou par l'utilisation de boli de méthylprednisolone avant d'obtenir la rémission. La réponse rénale était définie par une diminution de plus de 50% de la créatinine par rapport à la créatinine de base à 6 mois du diagnostic de la vascularite. Les rechutes étaient définies comme la réapparition ou l'apparition d'une maladie active après la rémission et étaient classées comme majeures

(atteinte rénale, pulmonaire, cardiaque, neurologique périphérique ou centrale, digestive et nécessitant une intensification de traitement) ou mineures (tous les autres cas) durant le suivi.

Toutes les biopsies rénales ont été évaluées en aveugle par deux pathologistes néphrologiques (Marie George et Karine Renaudin) dans le service d'anatomo-pathologie du CHU de Nantes. Les lames étaient incluses en paraffine et colorées par la coloration de Trichrome de Masson, periodic acid Schiff, argentique et haematoxylin/eosin pour l'étude en microscopie optique. Les résultats d'immunofluorescence ont été évalués par les comptes rendus et les photographies quand celles-ci étaient disponibles. Les biopsies rénales avec des dépôts > 1+ d'immunoglobulines ou de complément en immunofluorescence (IF) étaient exclues. L'activité et la chronicité histologique étaient évaluées selon la classification de Berden.⁴⁵ L'infiltrat interstitiel, la fibrose interstitielle et les lésions tubulaires étaient évalués par un score semi-quantitatif : légère : 0-24% ; modérée 25-50% et sévère > 50%.

Analyse statistique

Les variables continues sont exprimées en médiane et en interquartile entre crochet et les variables ordinales en fréquence et pourcentage. Le test de Kruskal-Wallis était utilisé pour comparer les variables continues et le test de Fisher exact pour comparer les variables ordinales. Les valeurs de $p < 0.05$ étaient considérées comme statistiquement significatives.

RESULTATS

Soixante-quatorze cas de GNPI à ANCA négatif ont été diagnostiqués entre août 2006 et décembre 2018 dans 19 hôpitaux français. Dans le centre ayant inclus le plus de patients (n = 10), la proportion d'ANCA négatif parmi les GNPI était de 6% (10/178). Les caractéristiques principales au diagnostic sont représentées dans la Table 1. L'âge médian au diagnostic était de 69 ans [61-76]. Trente-six (49%) patients avaient des comorbidités significatives : Seize (22%) avaient des antécédents cardio-vasculaires majeurs (Accident vasculaire cérébral (AVC), insuffisance cardiaque, coronaropathie et artériopathie oblitérante des membres inférieurs), 14 (19%) des antécédents de cancers, 9 (12%) une insuffisance respiratoire obstructive ou restrictive, 3 (4%) une cirrhose et 4 (5%) avaient une insuffisance rénale chronique pré existante avec un débit de filtration glomérulaire estimé médian de 48 ml/min/1.73m² [36-60].

Cinquante-six (76%) patients n'avaient pas d'ANCA détectable en IFI (c/pANCA) et en ELISA (MPO/PR3 ANCA). Parmi les 18 patients restants, 9 (12%) patients avaient un test IFI négatif (ELISA non réalisé) et 9 (12%) avaient un test négatif en immunodot (ELISA et IFI non réalisé). Parmi les 13 patients testés pour des ANCA non conventionnels (anti élastase, anti BPI, anti cathépsine G et anti lactoferrine), 3 patients (23%) avaient des résultats positifs (ANCA anti BPI n = 2, ANCA anti élastase n =1).

Atteintes rénales et extra-rénales

Trente-huit patients (51%) avaient des signes généraux (fièvre ou perte de poids) et 40 (54%) avaient des manifestations extra rénales. Le score BVAS médian au moment du diagnostic était de 15 [12 ;18]. Soixante-neuf (93%) patients avaient une insuffisance rénale aiguë (AKIN 3 chez 51 patients (74%), AKIN 2 chez 8 patients (12%) et AKIN 1 chez 10 patients (14%)) avec une créatinine médiane au diagnostic de 4.5 mg/dl [2.3-6.8]. Dix-sept (23%) des patients ont

nécessité des séances de dialyse au diagnostic. Soixante-deux (84%) patients avaient une hématurie microscopique et 7 (9%) avaient une hématurie macroscopique. La protéinurie médiane était de 2.7 g/g (ou g/24h) [1.4-4.1] et 24 (32%) avaient un syndrome néphrotique. Deux (3%) patients avaient une HTA maligne compliquée d'une leuco-encéphalopathie postérieure réversible (PRES) chez un patient et d'une hémorragie/décollement de la rétine chez l'autre.

	Tous (n= 74)	GNPI à ANCA négatif primitives (n=57)	GNPI à ANCA négatif associées aux infections (n=9)	GNPI à ANCA négatif associées aux néoplasies (n=6)	GNPI à ANCA négatif associées aux médicaments (n=2)
Présentation clinique					
Age (ans)	69 [61-76]	70 [61-78]	72 [69-77]	61 [58-62]	30 [25-34]*
Sexe masculin	45 (61%)	34 (60%)	5 (56%)	6 (100%)	0 (0%)
Signes généraux	38 (51%)	29 (51%)	4 (44%)	5 (83%)	0 (0%)
Atteinte extra rénale	40 (54%)	33 (58%)	3 (33%)	4 (67%)	0 (0%)
Manifestations cutanées	22 (30%)	18 (32%)	2 (22%)	2 (33%)	
Purpura	20 (27%)	16 (28%)	2 (22%)	2 (33%)	
Livedo	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	
Erythème	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	
Manifestations pulmonaires	11 (15%)	11 (19%)	0 (0%)	0 (0%)	
Hémorragie alvéolaire	5 (7%)	5 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	
Fibrose	4 (5%)	4 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	
Nodules	2 (3%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	
Bronchectasies	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	
Manifestations ORL	13 (18%)	12 (21%)	0 (0%)	1 (17%)	
Sinusite	7 (9%)	6 (11%)	0 (0%)	1 (17%)	
Rhinite	7 (9%)	7 (12%)	0 (0%)	0 (0%)	
Otite	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	
Arthralgie	9 (12%)	7 (12%)	1 (11%)	1 (17%)	
Myalgie	4 (5%)	3 (5%)	0 (0%)	1 (17%)	
Autres ^a	7 (9%)	4 (7%)	1 (11%)	2 (33%)	
Caractéristiques biologiques					
Créatinine (mg/dL)	4.5 [2.3-6.8]	4.5 [2.6-6.5]	6.6 [3.8-7.9]	2.8 [1.2-5.3]	1.4 [1-1.7]
Nécessité de dialyse	17 (23%)	12 (21%)	3 (33%)	2 (33%)	0 (0%)
Protéinurie (g/24h o g/g)	2.7 [1.4-4.1]	2.5 [1.3-3.8]	3 [2.2-4.3]	2.5 [1.6-4.8]	4 [3.4-4.5]
Hématurie microscopique	62 (84%)	48 (84%)	8 (89%)	5 (83%)	1 (50%)
Hématurie macroscopique	7 (9%)	5 (9%)	1 (11%)	1 (17%)	1 (50%)
Syndrome néphrotique	24 (32%)	16 (28%)	4 (44%)	3 (50%)	1 (50%)
Hémoglobine (g/dL)	10 [8.8-10.8]	10.4 [8.8-11.1]	9 [7-9.2]*	9.5 [9-10.1]	11 [10-12]
Leucocytes (G/L)	9 [7-12]	9.2 [7-12.4]	7.2 [6.6-8.2]	13.3 [12.3-15.3]*	7.8 [6.9-8.9]
Polynucléaires neutrophiles (G/L)	6.5 [5.1-9.3]	6.8 [4.4-10]	5.7 [5.1-6.2]	9.3 [9-11.4]	6.5 [5.4-7.6]
Neutrophilie	35 (47%)	30 (53%)	1 (11%)	4 (67%)	1 (50%)
C-reactive protein (mg/L)	33 [14-102]	28 [9-113]	55 [30-77]	43 [40-57]	18 [10-30]

C3 sérique bas	4/60 (7%)	1/44 (2%)	1/8 (13%)	2/6 (33%)*	0/2 (0%)
Pic monoclonal sérique	8/70 (11%)	6/53 (11%)	0/9 (0%)	2/6 (33%)	0/2 (0%)

Table 1: Principales caractéristiques au diagnostic des 74 patients ayant une glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune à ANCA négatif selon la présence ou non de maladies associées.

Abréviations : ORL, Oto-rhino-laryngologiques. a) Hépatite nécrosante (n=1), colite (n=1), myocardite (n=1), sclérite (n=2), œdème palpébral (n=1) et neuropathie périphérique (n=1). *)p <0.05 en comparaison avec les autres groupes.

Maladies associées aux GNPI à ANCA négatif

a) Infections bactériennes associées aux GNPI à ANCA négatif.

Chez 9 patients, la GNPI était diagnostiquée de façon concomitante à une infection bactérienne : Staphylocoque aureus (n=5), Escherichia coli (n=1), Klebsiella pneumoniae (n=1), streptocoque parasanguinis (n=1), staphylocoque épidermidis (n=1) (Table 2). Le temps médian entre le diagnostic de l'infection et les premiers signes de vascularite rénale était de 2 jours [0-3]. Trois patients (patient 2,3 et 5) avaient des manifestations extra- rénales. Un patient sur les 8 testés avait un C3 bas au diagnostic. L'analyse histologique des biopsies rénales révélait une hyper-cellularité endo-capillaire chez 3 patients (patient 1, 3 et 6) et une prolifération mésangiale chez un (patient 5). La patiente 7 a eu un épisode d'insuffisance rénale aiguë anurique dialysée au cours d'une pyélonéphrite aiguë non obstructive à E.coli et sans sepsis sévère deux ans avant le diagnostic de sa vascularite.

Age (ans)		Infection	Caractéristiques de la vascularite au diagnostic					Traitement	Evolution		
	Site	Bactérie	Atteinte extra-rénal	Cr (mg/dL)	Pur (g/24h)	Hypercellularité endocapillaire		Rémission	IRT	Décès ^a	
Série de cas											
Pt1	77	Ostéite	SARM	-	3.8	4.3	+	Rifampicine + acide fusidique / Cs	+	-	-
Pt 2	73	Ostéite	SARM	Purpura	2.1	3.6	-	TMP-SMX + ciprofloxacine / Cs + RTX	+	-	+ (NR)**
Pt 3	67	Ostéite	SASM	Purpura	5.5	3	+	Levofloxacine + Rifampicine / Cs + CYP	+	-	+ (66M)**
Pt 4 ^b	80	Bactériémie*	SASM	-	6.6	4.5	-	Cloxacilline / Cs	-	-	+ (12M)**
Pt 5 ^c	69	Bactériémie*	SESM	Arthralgie / Sclérite	7.9	2.7	-	Cefazoline / Cs	+	+	-
Pt 6	72	Pyélonéphrite	K. Pneumoniae	-	7.9	2.2	+	Piperacillin-Tazobactam / Cs	+	+	+ (7M)**
Pt 7	69	Pyélonéphrite	E. Coli	-	7.3	1	-	Ofloxacine	+	-	-
Pt 8	71	Endocardite	Streptococcus parasanguis	-	8.2	1.2	-	Amoxicilline + Gentamicine / Cs	NR	-	+ (9jours)**
Pt 9	84	Cutanée	ND	-	2.4	2.8	-	Antibiotique (non spécifié)	+	-	-
Cas préalablement publiés											
Réf ¹⁶ ₁	68	Endocardite	Streptocoque faecium	-	7	NR	+	Flucloxacillin-gentamycine/ HD	-	+	+ (12 jours)** †
Réf ¹⁶ ₂	58	Endocardite	Streptococcus parasanguis	-	13.9	1.6	-	Ceftriaxone + Vancomycine / Cs + EP	+	-	-
Réf ¹⁵ ₅	47	Tuberculose	M. Tuberculosis	-	7.2		NR	Rifampicine+isoniazide,+pyrazinamide +ethambutol / Cs+ CYP	+	-	-
Réf ¹⁶ ₃	65	Histoplasmose disséminée	Histoplasma sp	-	2.8	3	-	Amphotéricine B + itraconazole / Cs	+	-	-

Réf ⁶ 4	28	Endocardite	Candida parapsilosis	-	4.3	1.5	+	Fluconazole / Cs	+	-	-
-----------------------	----	-------------	----------------------	---	-----	-----	---	------------------	---	---	---

Table 2 : Présentation au diagnostic et évolution de 14 patients ayant une GNPI à ANCA négatif associée aux infections. Neuf patients appartiennent à la série de cas présentés et cinq ont été préalablement publiés.

Abréviations : Pt, patient. Réf, référence. Cr, créatinine sérique. Pur, protéinurie. IRT, insuffisance rénale terminale. SARM : Staphylocoque aureus résistant à la méticilline. SASM : Staphylocoque aureus sensible à la méticilline. SESM : Staphylocoque épidermidis sensible à la méticilline. NR : Non renseigné. ND : Non documenté. Cs : corticostéroïdes. CYP: Cyclophosphamide. RTX: Rituximab. EP : Echange plasmatique.

- a) Le décès était en lien avec une infection pour les patients 4, 6 et 8. Le patient 2 est décédé d'un AVC et le patient 3 d'un cancer oropharyngé.
- b) Le patient avait un antécédent d'infection au VIH avec une charge virale indétectable et un compte de lymphocytes T CD4+ à 390 cellules/mm³ au diagnostic de la vascularite. c) Les patients avaient des hémocultures positives à staphylocoque aureus et épidermidis (2 hémocultures positives pour ce dernier). *, la porte d'entrée n'a pas pu être déterminée. **Temps entre le diagnostic de la vascularite et le décès. †Cardiopathie ischémique.

b) GNPI à ANCA négatif associées aux néoplasies.

Six patients présentaient une GNPI à ANCA négatif avec un cancer évolutif (Table 3). Chez les patients 2,3 et 4 le cancer a été diagnostiqué avant la vascularite et était considéré en rémission. Les examens para-cliniques après le diagnostic de la vascularite ont montré un cancer évolutif chez ces 3 patients : apparition diffuse d'adénopathies, d'un infiltrat pulmonaire et d'une infiltration rénale par des lymphocytes atypiques monomorphes CD20+/CD23+/CD3-/CD5+ chez le patient 2 ; apparition de métastases hépatiques et pulmonaires chez le patient 3 (TEP-TDM) et de métastase cérébrale à l'IRM chez le patient 4. Chez le patient 1, un bilan néoplasique (TDM thoraco-abdomino-pelvien, TEP-TDM, myélogramme et biopsie ostéo-médullaire) lors du diagnostic de la vascularite a conduit au diagnostic de lymphome de la zone marginale sur la biopsie ostéo-médullaire. Les patients 5 et 6 avaient des nodules pulmonaires au diagnostic de la GNPI à ANCA négatif qui étaient considérés comme une atteinte pulmonaire de la vascularite, par la suite ces nodules se sont avérés être des adénocarcinomes pulmonaires.

Sur les sept patients ayant eu une recherche de néoplasie sous-jacente au diagnostic de la vascularite (biopsie ostéo-médullaire n = 2, myélogramme n = 2, TEP TDM n = 7), un seul avait une néoplasie avérée (patient 1).

Age (ans)	Néoplasie diagnostiqué avant la vascularite	Caractéristiques de la vascularite au diagnostic				Traitement	Rémission de la vascularite/de la néoplasie	Rechute	Décès ^a	
		Atteinte extra-rénale	Créatinine (mg/dL)	Pur (g/24h)	Néoplasie associée					
Série de cas										
Pt 1	69	-	Colite	1.6	1.8	Lymphome de bas grade	Chimiothérapie	+/+	+	-
Pt 2	57	LLC (en rémission)	Purpura	1	0.33	Rechute de la LLC ^b	Chimiothérapie	+/+	-	+(11M)
Pt 3	50	Larynx (en rémission)	-	4	6	Progression du carcinome laryngé	CYP+Cs	-/-	-	+(5M)*
Pt 4	62	Pharynx (en rémission)	-	5.7	1.5	Progression du carcinome pharyngé ^d	Cs	-/-	-	+(2M)*
Pt 5**	59	-	Oedème palpébral	1.6	3.2	Poumon	MMF+Cs	+/+	+	+(47M)*
Pt 6**	62	-	Purpura / ORL	7.2	5.3	Poumon	CYP+Cs	+ /NR	-	+(24M)*
Cas préalablement publiés										
Ref ⁷⁸	59	-	-	3.3	NA	Carcinome rectal	Chirurgie +Cs ^e	+/+	-	-
Ref ¹⁶⁵	69	Poumon (en rémission)	-	6.3	11	Progression de l'adénocarcinome pulmonaire	CYP+CS+Aza	-/-	-	+(8M)*
Ref ¹⁶⁶	64	Poumon (en rémission)	Purpura	11.7	4.5	Progression de l'adénocarcinome pulmonaire	Cs+EP+RTX	+/-	-	+(6M)*
Ref ¹⁶⁷	69	-	-	3.2	5	Tumeur endométriale neuro-endocrine	Chirurgie	+/+	-	-

Table 3 : Caractéristiques et évolution des 10 patients ayant une GNPI à ANCA négatif associée aux néoplasies. Six patients appartiennent à la série de cas et 4 ont été préalablement publiés.

Abréviations : LLC : Leucémie lymphoïde chronique. NR : Non renseigné. Cs: Corticostéroïdes. CYP: Cyclophosphamide; MMF: Mycophénolate mofétil. RTX: Rituximab. EP : Echanges plasmatiques.

a) Le décès était relié directement aux néoplasies dans tous les cas, à l'exception du patient 2 (pneumopathie). b) Adénopathies diffuses, pneumopathie interstitielle et infiltrat interstitiel rénale de lymphocytes monomorphiques atypiques CD20+/CD23+/CD5+. c) Apparition de métastases hépatique et pulmonaire (TEP TDM). d) Apparition de métastase cérébrale à l'IRM. e) Faible dose de corticostéroïdes (20mg/J). *, temps entre le diagnostic et le décès. ** Les patients 5 et 6 avaient des nodules pulmonaires découverts au diagnostic de la vascularite, ces nodules ont été attribués à la vascularite avant d'être biopsiés, révélant un adénocarcinome pulmonaire.

c) Autres maladies associées

Deux patients étaient considérés comme ayant des GNPI médicamenteuses (Table 4). La première a développé une protéinurie de rang néphrotique 2 mois après le début d'un anti-VEGF (bevacizumab) pour un cancer de l'utérus. La biopsie rénale a révélé un croissant cellulaire segmentaire sur 13 glomérules avec un *pattern* pauci-immun en immunofluorescence. La seconde patiente a développé une insuffisance rénale aiguë avec syndrome néphrotique un mois après un traitement hormonal pour réaliser une fécondation in vitro. La biopsie rénale a révélé un croissant cellulaire dans un glomérule, des lésions de nécrose fibrinoïde dans un autre et des croissants fibreux dans 3 glomérules parmi les 8 glomérules analysés.

Une patiente avait un antécédent de maladie de Horton diagnostiqué 22 ans avant la vascularite à ANCA négatif et a été classée dans les formes primaires. Un autre patient avait une hépatite B chronique (Hbe négatif, PCR VHB dans le sang négative) et a été classé également dans les formes primaires. Un patient avait une exposition professionnelle à la silice et a été classé dans les formes primaires.

	Age (ans)	Délai entre l'initiation du médicament et la vascularite	Médicaments suspectés comme étant à l'origine de la vascularite	Caractéristiques de la vascularite au diagnostic				Histologie rénal		Evolution		
				Atteinte extra-rénale	Cr (mg/dL)	Pur (g/24h)	H	% de croissants*	Autres anomalies	Traitement	Rémission de la vascularite	Rechute
Série de cas												
P1	21	2 mois	Bevacizumab	non	0.7	2.9	-	8%	Infiltrat interstitiel léger (5%)	Arrêt du Bevacizumab - Cs-RTX	- ^a	NR (perdu de vu)
P2	38	1 mois	Hormonothérapie (Fécondation in vitro)	non	2	5	+	3%	Infiltrat interstitiel modérée (40%)	Arrêt de l'hormonothérapie -Cs	+	-
Cas préalablement publiés												
Stokes MB et al ¹⁶⁸	64	10 mois	Infliximab	non	1	1.8	NR	28%	amylose AA	Arrêt de l'Infliximab -Cs-CYP	- Créatinine à 1.3 mg/dL et Protéinurie à 8.5g/24h à 8 months	-
Gallan A et al ¹⁶⁹	71	10 mois	Pembrolizumab	purpura	0.8	5.5	+	25%	/	Cs	+	-
Mamlouk O et al ¹⁵⁶	41	3.5 mois	Nivolumab	non	4.5	0.8	+	0%	NF/ infiltrate interstitiel léger	Arrêt du Nivolumab -Cs-RTX	+	-
Mamlouk O et al ¹⁷⁰	40	NA	Nivolumab	non	4.5	1	+	17%	/	Arrêt du Nivolumab.Cs-RTX	+	-
Maanaoui M et al ¹⁷¹	55	2 mois	Encorafenib/Binimetinib	non	2.8	1	-	66%	Hypercellularité endocapillaire/ NTA	Arrêt des anti BRAF/MEK	+	- Créatinine à 1.1 mg/dl et résolution de la Protéinurie à 5 mois

Mirouse A et al ¹⁷²	75	25 mois	Vemurafenib	purpura	4.7	2.5	+	8%	/	Arrêt des Anti BRAF -Cs-CYP	+	-
Pankow JD et al ¹⁷³	61	10 jours	Midostaurin	Hémorragie alvéolaire	2.6	1.5	+	39%	NTA	Arrêt de la Midostaurine - Cs-CYP-EP	+	-

Table 4 : Caractéristiques et évolution de huit patients avec des GNPI à ANCA négatif. Deux patients appartiennent à la série de cas et 6 ont été préalablement publiés.

Abréviations : Cr, Créatinine sérique. Pur, protéinurie. H: Hématurie microscopique.. NTA: Nécrose tubulaire aiguë. NF: Nécrose fibrinoïde. Cs: Corticostéroïde. CYP: Cyclophosphamide. RTX: Rituximab. EP: Echange plasmatique. NR: Non renseigné. a) Durée de suivi insuffisante. *, % de glomérule avec des croissants cellulaire ou fibro-cellulaire.

d) Formes primaires

Cinquante-sept (77%) patients avaient des GNPI à ANCA négatif sans maladie associée et ont été classés comme GNPI à ANCA négatif primitive. Vingt et un (37%) patients avaient une vascularite limitée aux reins (VLR), 21 (37%) avaient une granulomatose avec polyangéite (GPA) et 15 (26%) avaient une polyangéite microscopique (MPA) (Table 5).

Les caractéristiques cliniques et biologiques au diagnostic ne différaient pas parmi les 3 principaux sous-groupes de GNPI à ANCA négatif à l'exception de l'hémoglobine, des leucocytes et du C3 bas.

	GNPI à ANCA négatif primitives n= 57			p
	VLR n = 21	GPA n = 21	PAM n = 15	
Caractéristiques cliniques				
Age (ans)	72 [66-81]	66 [58-72]	73 [62-76]	0.3
Sexe masculin	12 (57%)	13 (62%)	9 (60%)	1
Signes généraux	6 (29%)	15 (71%)	8 (53%)	0.02
Atteinte extra rénale	0 (0%)	18 (86%) *	15 (100%)	
Manifestations cutanées		7 (33%)	11 (73%)	
Purpura		7 (33%)	9 (60%)	
Livedo		0 (0%)	1 (7%)	
Erythème		0 (0%)	1 (7%)	
Manifestations pulmonaires		7 (33%)	4 (27%)	
Hémorragie alvéolaire		3 (14%)	2 (13%)	
Fibrose		2 (10%)	2 (13%)	
Nodules		2 (10%)	0 (0%)	
Bronchectasies		0 (0%)	1 (7%)	
Manifestations ORL		11 (52%)	0 (0%)	
Sinusite		6 (29%)	0 (0%)	
Rhinite		7 (33%)	0 (0%)	
Otitite		1 (5%)	0 (0%)	
Arthralgie		4 (19%)	3 (20%)	
Myalgie		1 (5%)	2 (13%)	
Autres ^a		4 (19%)	0 (0%)	
Caractéristiques biologiques				
Créatinine (mg/dL)	4.9 [4.3-6.9]	3.5 [2.1-7.3]	2.6 [1.7-4.4]	0.01
Nécessité de dialyse	6 (28%)	5 (24%)	1 (7%)	0.4
Protéinurie (g/24h ou g/g)	3.3 [1.6-5.3]	2.2 [1.3-3]	2.2 [1.2-4.6]	0.3
Hématurie microscopique	18 (86%)	16 (76%)	14 (93%)	0.4
Hématurie macroscopique	1 (5%)	2 (10%)	1 (7%)	1
Syndrome néphrotique	8 (38%)	4 (19%)	4 (27%)	0.4
Hémoglobine (g/dL)	9.4 [8.5-11]	10.4 [9-11.4]	10.5 [9.7-10.8]	0.4
Leucocytes (G/L)	8.3 [6.9-10.2]	9.4 [8.4-11.4]	11.4 [6.6-14.1]	0.2
Polynucléaires neutrophiles (G/L)	6.2 [4.2-8.1]	7.6 [5.1-10.7]	8.9 [6.7-12]	0.2
Neutrophilie	8 (38%)	12 (57%)	10 (67%)	0.2
C-reactive protein (mg/L)	26 [14-56]	44 [10-189]	26 [6-99]	0.6
C3 sérique bas	1/17 (6%)	1/15 (7%)	0/12 (0%)	1
Pic monoclonal sérique	3/20 (15%)	1/20 (5%)	2/13 (15%)	0.6

Table 5: Caractéristiques de 57 patients ayant une glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune à ANCA négatif primitives selon le phénotype de la vascularite : vascularite limitée aux reins (VLR), granulomatose avec polyangéite (GPA) et polyangéites microscopique (MPA).

Abréviations : ORL, oto-rhino-laryngologique. a) Nécrose hépatique (n=1), myocardite (n=1), sclérite (n = 1) et neuropathie périphérique (n=1).*, Les patients sans atteinte extra-rénale au diagnostic était classifié en GPA selon les caractéristiques clinique lors de la rechute et/ou la présence de granulome en histologie.

Histologie rénale

Les caractéristiques histologiques des patients sont résumées dans la Table 6. Une prolifération extra-capillaire était retrouvée chez 73 patients (99%) des biopsies (croissant cellulaire n = 71, 96%, fibro-cellulaire n =24, 32% ou croissant fibreux n=9, 12%) et une nécrose fibrinoïde chez 43 patients (58%). En moyenne, 39% des glomérules par biopsie étaient normaux. Une rupture de la capsule de Bowman était observée dans 13 (18%) biopsies. Une hypercellularité endocapillaire (avec la présence de neutrophiles) était observée sur 13% [8-21] des glomérules par biopsie et était détectée dans 23 (31%) des biopsies (Figure 1). Dans 27 (36%) biopsies, des lésions de hyalinose segmentaire et focale étaient présentes, atteignant 10 % [7-15] des glomérules.

Un infiltrat interstitiel inflammatoire était observé dans 68 (92%) des biopsies composées majoritairement de cellules mononuclées avec une infiltration par des neutrophiles observée dans 8% des biopsies. Un granulome interstitiel était observé sur 4 (5%) biopsies, et des cylindres leucocytaires et de globules rouges sur 16 (22%) et 49 (66%) biopsies respectivement. Soixante-huit biopsies (92%) présentaient des lésions de nécrose tubulaire aiguë, légère dans 33 (45%), modérée dans 29 (39%) et sévère dans 12 (16%) des biopsies. Des lésions de microangiopathie thrombotique étaient observées sur 5 biopsies (7%) : thrombose artériolaire n = 1, thrombose capillaire n = 3 et double contour de la membrane basale n = 1.

Pour tous les cas, l'immunofluorescence montrait un *pattern* pauci-immun (0 ou trace ou +1 pour les immunoglobulines ou C3 ou C1q) avec aucun dépôt significatif.

Dix biopsies de suivi étaient consultables et impliquaient 7 patients. Trois biopsies ont été réalisées pour suspicion de rechute, confirmant la rechute rénale pour 2 cas alors que le 3^{ème} avait des lésions cicatricielles sans signe d'activité rénale de la vascularite mais

présentait une rechute extra-rénale (orchite) de la vascularite sans détérioration aiguë de sa fonction rénale ou d'hématurie. Deux patients ont été biopsiés pour suspicion de maladie progressive malgré une première ligne de traitement d'induction, confirmant la persistance de lésions actives dans les reins. Deux patients ont eu des biopsies de routine à 6 mois (n= 2) et 12 mois (n = 1) montrant des lésions cicatricielles. Deux patients ont eu de nouvelles biopsies 10 et 14 jours après la première biopsie rénale devant la négativité des ANCA au diagnostic, confirmant la glomérulonéphrite nécrosante. Toutes les biopsies de suivi avaient un pattern pauci-immun en immunofluorescence.

	Tous (n= 74)	GNPI à ANCA négatif primitives (n=57)	GNPI à ANCA négatif associées aux infections (n=9)	GNPI à ANCA négatif associées aux néoplasies (n=6)	GNPI à ANCA négatif associées aux médicaments (n=2)
Classification de Berden					
Focale	27 (36%)	18 (31%)	3 (33%)	4 (67%)	2 (100%)
Mixte	18 (24%)	17 (30%)	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)
Croissant	22 (30%)	16 (28%)	5 (56%)	1 (17%)	0 (0%)
Scléreuse	7 (9%)	6 (11%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)
Hypercellularité endocapillaire	23 (31%)	18 (32%)	3 (33%)	1 (17%)	1 (50%)
Nécrose tubulaire aiguë					
Légère	33 (45%)	25 (44%)	4 (44%)	4 (67%)	0 (0%)
Modérée	29 (39%)	22 (39%)	3 (33%)	2 (33%)	0 (0%)
Sévère	12 (16%)	10 (17%)	2 (22%)	0 (0%)	2 (100%)
Infiltrat interstitiel					
Léger	65 (88%)	49 (86%)	9 (100%)	6 (100%)	1 (50%)
Modéré	8 (11%)	7 (12%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)
Sévère	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Fibrose interstitielle					
Légère	51 (69%)	35 (61%)	6 (67%)	4 (67%)	1 (50%)
Modérée	19 (26%)	13 (23%)	3 (33%)	2 (33%)	1 (50%)
Sévère	4 (5%)	4 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Dépôts en immunofluorescence					
Trace	16 (22%)	12 (21%)	2 (22%)	1 (1%)	1 (50%)
1+	4 (6%)*	3 (5%)	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)

Table 6 : Microscopie optique sur les biopsies rénales des 74 patients ayant une glomérulonéphrite nérosante pauci-immune (GNPI) à ANCA négatif.

*, aucun n'avait d'hypercellularité endocapillaire.

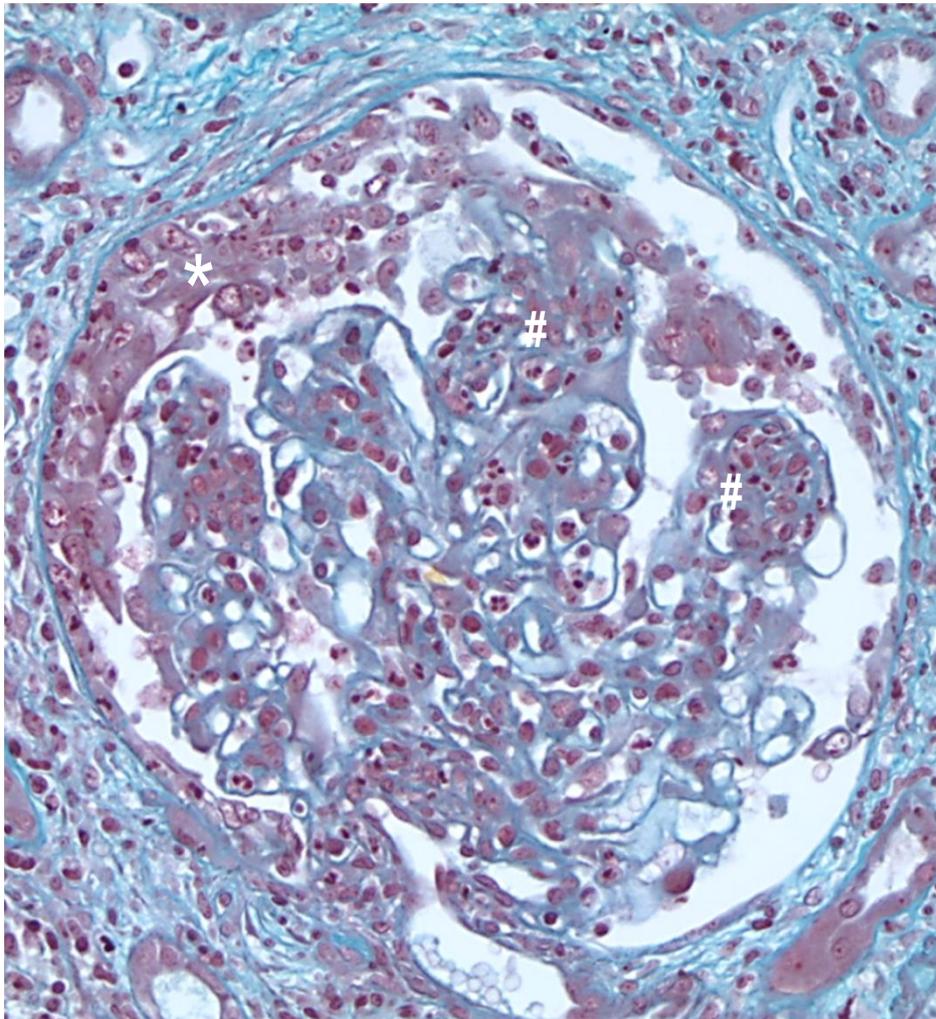


Figure 1 : Biopsie rénale chez un patient ayant une glomérulonéphrite nérosante pauci-immune (GNPI) à ANCA négatif primitive. L'étude en microscopie optique (Trichrome de Masson, amplification x 400) montre la présence d'une prolifération extra-capillaire (croissant cellulaire, *) et d'une hypercellularité endo-capillaire (#) composée de neutrophiles. L'étude en immunofluorescence n'avait pas révélé de dépôt immun.

Traitement

a) Traitement des GNPI à ANCA négatif primitives.

Pendant la phase d'induction, 56 (98%) des patients ont été traités par corticoïdes (Table 7, Table 8), parmi eux 10 (17%) ont reçu des corticoïdes en monothérapie. Les autres immunosuppresseurs incluaient du cyclophosphamide chez 37 (65%) des patients (dose cumulée, médiane 2.5g [2-4]), du rituximab chez 5 (9%) patients (375 mg/m² par semaine pendant 4 semaines chez 4 patients, un patient n'a reçu qu'une seule dose de rituximab (375mg/m²) avant son décès-Table 9 et du mycophénolate mofétil chez 4 (7%) (dose médiane 1g/j). Six patients ont reçu des échanges plasmatiques (nombre de sessions médian 7 [6-7]). Un patient n'a pas reçu de traitement d'induction car il était considéré comme trop fragile pour recevoir un traitement immunosuppresseur.

Cinq (9%) patients ont reçu une seconde ligne de traitement d'induction. Deux patients non répondeurs au cyclophosphamide ont reçu du rituximab et un non répondeur au rituximab a reçu du cyclophosphamide. Deux patients qui ont eu des effets secondaires graves sous cyclophosphamide (pancytopénie et réaction allergique cutanée) ont reçu une seconde ligne de traitement d'induction par rituximab. Pendant la phase d'induction, dix (17%) patients sont décédés et un (2%) a été perdu de vue.

Parmi les 46 patients survivants et non perdus de vue après la phase d'induction ; 42 (91%) ont reçu un traitement d'entretien (Table 7, Table 10) : corticoïdes chez tous les patients (dont 8 patients, 19% ont reçu une corticothérapie en monothérapie), azathioprine chez 18 (43%), mycophénolate mofétil chez 10 (24%), rituximab chez 5 (12%) et méthotrexate chez 1 (2%) des patients.

b) Traitement des GNPI à ANCA négatif associées aux infections.

Parmi les 9 patients avec une GNPI à ANCA négatif associée à une infection, deux patients ont reçu uniquement des antibiotiques (Table 2). En association avec des antibiotiques, 5 patients ont reçu une corticothérapie, un patient a reçu du rituximab et un autre a reçu du cyclophosphamide. Deux patients ont reçu, respectivement, du rituximab et de l'azathioprine en traitement d'entretien.

c) Traitement des GNPI à ANCA négatif associées aux néoplasies.

Parmi les 6 patients avec une GNPI à ANCA négatif associées aux néoplasies, deux patients ont été traités avec une chimiothérapie (R-CHOP et Rituximab - Bendamustine) et deux patients ont reçu des soins de support palliatif au moment du diagnostic de la GNPI (Table 3). Chez les deux patients restants (patient 3 et 4), le cancer (adénocarcinome pulmonaire) n'a pas été diagnostiqué au moment de la GNPI. En traitement d'induction, 4 patients ont reçu une corticothérapie, 2 ont reçu du cyclophosphamide et 1 patient a reçu du mycophénolate mofétil. Deux patients ont reçu un traitement d'entretien avec des corticoïdes (patient 6) ou du mycophénolate mofétil (patient 5).

d) Traitement des GNPI à ANCA négatif associées aux médicaments

Parmi les deux patients ayant une GNPI à ANCA négatif associées aux médicaments, une (patient 1, table 4) a reçu du rituximab et des corticoïdes en traitement d'induction et a été

perdue de vue à 1 mois de suivi. Le second patient a reçu une corticothérapie pendant 5 mois comme seul traitement de sa vascularite.

Evolution

L'évolution de la série entière de cas (durée de suivi médian 28 [6-53] mois) est résumée dans la table 7 et la figure supplémentaire S1.

a) Evolution des GNPI à ANCA négatif primitives

Parmi les 40 patients en rémission (≥ 3 mois), qui n'ont pas été perdus de vue et qui ne sont pas décédés les 6 premiers mois, 9 (23%) ont eu au moins une rechute de la vascularite. Le temps médian entre le diagnostic et la première rechute était de 24 mois [17-33]. Les patients ayant un phénotype de GPA avaient un plus haut risque de rechute (43%) en comparaison aux vascularites limitées au rein (0%) et aux polyangéites microscopiques (23%) ($p=0.03$) (Table supplémentaire S1). Six patients (15%) ont eu une rechute majeure (rénale chez 4 patients, digestive chez 1 patient, neuropathie périphérique chez 1 patient) et 3 (8%) ont eu des rechutes mineurs (ORL, cutanée et une orchite). Au moment de la rechute 3 (33%) des patients n'avaient aucun traitement, 5 patients étaient sous corticoïdes (dose médiane 15 mg [9-23]) parmi eux, 4 recevaient également un autre traitement immunosuppresseur (azathioprine chez 3 patients, méthotrexate chez 1 patient). Un patient était sous mycophénolate mofétil seul.

Au cours du suivi, les ANCA restaient indétectables chez les 39 patients testés. Seize (27%) des patients ont atteint l'insuffisance rénale terminale. Un patient a reçu une

transplantation rénale sans récurrence de la vascularite. Vingt-quatre patients (42%) ont eu une infection sévère au cours du suivi et 10 (18%) un cancer (Table supplémentaire S2 et S3).

Dix-huit patients (32%) ayant une GNPI à ANCA négatif primitive sont décédés au cours du suivi. Le temps médian entre le diagnostic et le décès était de 7 mois [3-22]. Les causes de décès étaient les infections (n= 5, 28%), le cancer (n = 4, 22%) et les maladies cardiovasculaires (n = 2, 11%) (Table supplémentaire S2). Quatre décès (22%) étaient directement imputés à la vascularite (hémorragie intra-alvéolaire chez 1 patient et insuffisance rénale terminale en traitement conservateur chez 3 patients). La cause de décès était inconnue chez 3 patients.

b) Evolution des GNPI à ANCA négatif associées aux infections

Parmi les 9 patients ayant une GNPI à ANCA négatif, 5 (56%) sont décédés et 3 décès étaient en lien avec des infections (Table supplémentaire S2). Deux patients ont atteint le stade d'insuffisance rénale terminale. Chez les 7 autres patients, le DFGe selon MDRD médian au dernier suivi était de 32 ml/min/1.73m² [29-56] et 6 (67%) avait un stade 3 ou 4 d'insuffisance rénale chronique. Aucun n'a présenté de rechute.

c) Evolution des GNPI à ANCA négatif associées aux néoplasies.

Cinq des 6 (86%) patients avec une GNPI à ANCA négatif associées aux néoplasies sont décédés. Le temps médian entre le diagnostic et le décès était de 24 mois. Le décès était en lien avec le cancer sous-jacent chez 4 patients (Table 3) et un patient est décédé d'une

pneumopathie infectieuse (Table supplémentaire S2). Deux patients ont rechuté. Malgré le traitement d'entretien avec du mycophénolate mofétil, le patient 5 a eu 3 rechutes (rénale et uvéite) au cours des 29 mois suivant le début de suivi avant qu'un adénocarcinome pulmonaire (nodule pulmonaire présent lors du diagnostic initial) soit diagnostiqué et traité par radiothérapie. Le patient 1 a rechuté (colite ischémique avec une vascularite nécrosante sur la pièce opératoire de colectomie) 3 mois après la fin de sa chimiothérapie (rituximab-bendamustine) pour lymphome de la zone marginale.

En dehors du décès, l'évolution ne différait pas selon les principaux sous types de GNPI à ANCA négatif (Table 7). Pour la cohorte entière, il n'y avait pas de différence sur l'évolution de la maladie en fonction du traitement d'induction (Table 8) ou d'entretien (Table 10). Treize (18%) patients ont eu un cancer au cours du suivi avec un temps médian entre le diagnostic de la vascularite et celui du cancer de 38 mois [22-47], parmi eux, 10 (77%) ont reçu du cyclophosphamide (dose cumulée médiane 5g [4-6]) en traitement d'induction (Table 8).

	Tous (n=74*)	GNPI à ANCA négatif primitives (n=57)	GNPI à ANCA négatif associées aux infections (n=9)	GNPI à ANCA négatif associées aux néoplasies (n=6)	GNPI à ANCA négatif associées aux médicaments (n=2)	p
Traitement						
<i>Traitement d'induction (n=72)</i>						
Première ligne						
Corticostéroïdes	69 (96%)	56 (98%)	7 (78%)	4 (67%)	2 (100%)	0.01
Corticostéroïdes en monothérapie	17 (24%)	10 (17%)	5 (55%)	1 (17%)	1 (50%)	0.04
Cyclophosphamide	40 (54%)	37 (65%)	1 (11%)	2 (33%)	0 (0%)	<0.01
Rituximab	7 (9%)	5 (9%)	1 (11%)	0 (0%)	1 (50%)	0.3
Mycophénolate mofétil	5 (7%)	4 (7%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0.5
Aucun	3 (4%)	1 (2%)	2 (22%)	0 (0%)	0 (0%)	0.06

Seconde ligne						
Cyclophosphamide	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Rituximab	4 (6%)	4 (7%) ^a	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Traitement d'entretien ^b (n = 56)	50/56 (90%)	42/46 (91%)	6/7 (86%)	2/2 (100%)	0/1 (0%)	
Corticostéroïdes en monothérapie	13 (26%)	8 (19%)	4 (67%)	1 (50%)	—	0.04
Azathioprine	19 (38%)	18 (43%)	1 (17%)	0 (0%)	—	0.
Rituximab	6 (12%)	5 (12%)	1 (17%)	0 (0%)	—	1
Mycophénolate mofétil	11 (22%)	10 (24%)	0 (0%)	1 (50%)	—	0.2
Méthotrexate	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	—	1
Chimiothérapie ^c	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (33%)	—	0.01
					0 (0%)	
Evolution						
Rémission de la vascularite à 6 mois	51/57 (89%)	40/45 (89%)	7/7 (100%)	3/4 (75%)	1 (100%)	0.5
Evolution rénale à 6 mois n = 53 ^d						
Diminution ≥ 50% de la créatinine	23 (43%)	17/43 (40%)	4/7 (57%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)	0.6
Diminution < 50% de la créatinine	25 (47%)	22/43 (51%)	2/7 (29%)	1/2 (50%)	0 (0%)	0.7
Augmentation de la créatinine	5 (9%)	4/43 (9%)	1/7 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	0.7
Patients sevrés de dialyse	5/11 (45%)	4/7 (57%)	0/3 (0%)	1/1 (100%)	—	0.2
Patients évoluant vers l'IRT	4 /11 (36%)	2/7 (29%)	2/3 (67%)	0 (0%)	—	0.7
<i>Rechutes</i>						
Nombre de patient avec ≥ 1 rechute	11 (22%)	9/40 (23%)	0 (0%)	2/3 (67%)	0 (0%)	0.1
Nombre de patient avec > 1 rechute	4 (8%)	3 (8%)	0 (0%)	1 (33%)	0 (0%)	0.4
Nombre de patient avec > 1 rechute	16	12	—	4	—	
Nombres de rechutes totales	13	9	—	4	—	
Rechutes majeures	7	6	—	1	—	
Rechutes rénales	12	9	—	3	—	
Rechutes extra-rénales	31 (42%)	24 (42%)	3 (33%)	4 (67%)	0 (0%)	0.5
Infection sévère	28 [6-53]	29 [7-66]	12 [7-54]	15 [5-39]	7 [4-10]	0.4
Durée de suivi (mois)	28 (38%)	18 (32%)	5 (56%)	5 (83%)	0 (0%)	0.03
Décès	8 [3-24]	7 [3-22]	10 [5-26]	11 [5-24]	—	0.9
Temps médian entre le diagnostic de la vascularite et le décès (mois)						
Evolution rénale à la fin du suivi						
Créatinine sérique médian (md/dL) ^f	1.5 [1-2.3]	1.5 [1-2.3]	1.7 [1.2-2]	1.5 [1.1-1.6]	0.8 [0.7-0.9]	0.2
DFGe médian (ml/1.73m ²) ^f	44 [29-58]	41 [30-56]	32 [29-56]	46 [44-61]	97 [86-107]	0.2
Insuffisance rénale chronique	59 (80%)	46 (81%)	7 (78%)	5 (83%)	0 (0%)	0.1
IRC stade 3A	12 (16%)	8 (14%)	1 (1%)	2 (33%)	—	

IRC stade 3B	14 (19%)	12 (21%)	1 (11%)	1 (17%)	—	
IRC stade 4	13 (18%)	10 (18%)	3 (33%)	0 (0%)	—	
IRC stade 5	20 (27%)	16 (28%)	2 (22%)	2 (33%)	—	
<i>Nombres d'événements pour 100 personnes années ^g</i>						
Décès	13	9	21	45	0	<0.01
Causes des décès						
Infection	4	3	13	9	—	0.04
Cardio-vasculaire	1	1	4	0	—	0.4
Néoplasies	4	2	4	36	—	<0.01
Vascularite	2	2	0	0	—	1
Inconnue	1	2	0	0	—	1

Table 7 : Traitement et évolution de 74 patients avec une GNPI à ANCA négatif.

Abréviations : DFG_e, Débit de filtration glomérulaire estimé. IRC, Insuffisance rénale chronique.

- a) 375mg/m² par semaine pendant 4 semaines.
- b) Treize patients sont décédés pendant le traitement d'induction. Un patient avait une vascularite active un mois après la rémission et n'a pas reçu de traitement d'entretien. Deux patients ont été traités par chimiothérapie pour des néoplasies sous-jacentes. Données manquantes pour 3 patients. Cinq patients n'ont reçu aucun traitement d'entretien pour les raisons suivantes : insuffisance rénale terminale (n=1), vascularite associée à une infection (n=1), vascularite associée au médicament (n=1), la raison était inconnue pour 2 patients.
- c) Rituximab et Bendamustine pour un lymphome de bas grade (n=1) et Rituximab-CHOP pour une leucémie lymphoïde chronique (n=1).
- d) Parmi les 69 patients avec une insuffisance rénale aiguë, 11 patients sont décédés avant 6 mois de suivi, parmi eux 3 étaient en rémission à 3 mois. Les données sont manquantes pour 6 patients à 6 mois de suivi, parmi eux 5 étaient en rémission à 3 mois.
- e) Parmi les 17 patients qui ont nécessité des séances de dialyses au diagnostic, 5 sont décédés avant 6 mois et les données sont manquantes pour 1 patient.

	CYP + Cs (n=40)	Cs only (n=17)	RTX + Cs (n=7)	MMF + Cs (n=5)	p
Caractéristiques au diagnostic					
Age (ans)	67	72	74	66	0.5
Comorbidités significatives ^a	18 (45%)	8 (47%)	2 (29%)	5 (100%)	0.09
Atteinte extra-rénale	23 (58%)	8 (47%)	4 (57%)	3 (60%)	0.9
Créatinine (mg/dL)	4.1[2.6-6.4]	5.6[3-6.9]	4.6 [2.3-9.2]	4.5 [2-4.9]	0.9
Nécessité de dialyse	9 (23%)	5 (29%)	3 (43%)	0 (0%)	0.4
Evolution					
Temps médian de suivi (mois)	33 [7-68]	14 [7-29]	22 [2-34]	65 [47-71]	0.07
Maladie progressive	2 (5%)	0 (0%)	1 (14%)	0 (0%)	0.6
Rémission de la vascularite à 6 mois ^b	29/31 (94%)	12/14 (86%)	3/4 (75%)	5 (100%)	0.6
Evolution rénale à 6 mois					
Diminution ≥50% de la créatinine	14/29 (48%)	6/14 (43%)	0/4 (0%)	2/5 (40%)	0.4
Diminution <50% de la créatinine	13/29 (45%)	7/14 (50%)	3/4 (75%)	2/5 (40%)	0.8
Augmentation de la créatinine	2 (7%)	1 (7%)	1 (25%)	1 (20%)	0.3
Patients sevrés de dialyse	6/9 (67%)	2/5 (40%)	0/3 (0%)	/	0.2*
Rechutes ^c	7 (24%)	2 (17%)	0 (0%)	1 (20%)	0.9
Nombre de rechute total	9	3		3	
Rechutes majeures	6	3		3	
Rechutes mineures	3	0		0	
Décès	15 (38%)	7 (41%)	3 (43%)	1 (20%)	0.9
Evolution rénale au dernier suivi					
DFGe médian au dernier suivi (ml/min/1.73m ²)	47 [32-58]	45 [36-59]	29 [17-33]	21 [20-39]	0.3
Insuffisance rénale terminale	11 (28%)	4 (24%)	2 (29%)	2 (40%)	0.9

Table 8 : Principales caractéristiques au diagnostic et au cours du suivi selon le traitement d'induction chez 69 patients ayant une GNPI à ANCA négatif.

Abréviations : CYP, cyclophosphamide. Cs, corticostéroïdes. RTX, rituximab, MMF, mycophénolate mofétil. DFGe, Débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule MDRD.

Parmi les 74 patients avec une GNPI à ANCA négatif, deux patients n'ont pas reçu de traitement spécifique en dehors d'antibiotique pour une vascularite associée aux infections. Un patient était considéré comme trop fragile pour recevoir un traitement immunosuppresseur. Deux patients ont reçu une chimiothérapie pour une néoplasie sous-jacente.

a) Comorbidités significatives : maladie cardio vasculaire (insuffisance cardiaque, maladie coronaire, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral), néoplasies, insuffisance respiratoires obstructive ou restrictive, cirrhose et insuffisance rénale chronique préexistante.

b) Parmi les patients survivant et non perdu de vu.

c) Parmi les patients survivants, non perdu de vu et en rémission à 6 mois.

*Exclusion du groupe MMF + Corticostéroïdes dans l'analyse de comparative.

Age (ans)	Sous type de vascularite	Caractéristiques de la vascularite au diagnostic			Traitement d'entretien	Evolution				
		Créatinine (mg/dL)	Pur (g/24h ou g/g)	Atteinte extra-rénale		Décès	Rémission de la vascularite	Rechute	IRT	
P1	73	GNPI associée aux infections	2.1	3.6	Cutanée	Cs + RTX	+ (NR) ^a	+	-	-
P2	74	GNPI primitive	12.5	0.8	-	Cs	-	+	-	-
P3	30	GNPI primitive	12.5	2.8	ORL	Cs	-	-	-	+
P4	21	GNPI associée aux médicaments	0.7	2.9	-	NA	-	- ^b	-	-
P5	86	GNPI primitive	4.6	5	Cutanée	NA	+ (2M) ^a	-	-	+
P6	88	GNPI primitive	5.8	5.3	-	NA	+ (1M) ^a	-	-	-
P7	76	GNPI primitive	2.6	0.3	Cutanée	Cs + RTX	-	-*	-	-

Table 9 : Caractéristiques et évolution de sept patients ayant une GNPI à ANCA négatif traité par Rituximab en induction.

Abréviations : Pur, protéinurie. Cs, corticostéroïdes. RTX, rituximab. NR, non renseigné. IRT, insuffisance rénale terminale. ORL, oto-rhino-laryngologique. a) Temps entre le diagnostic de la vascularite et le décès. b) Le patient était en rémission à 1 mois avant d'être perdu de vue. *Le patient 7 a reçu une seconde ligne de traitement par cyclophosphamide avant d'être en rémission.

	Cs en monothérapie (n=13)	Aza + Cs (n=19)	MMF + Cs (n=11)	RTX + Cs (n=6)	p
Au diagnostic					
Age (ans)	73 [62-80]	67 [63-72]	66 [58-72]	69 [63-73]	0.5
Comorbidités significatives	8 (62%)	7 (37%)	7 (64%)	3 (50%)	0.5
Atteinte extra-rénale	6 (46%)	12 (63%)	7 (64%)	4 (67%)	0.8
Créatinine (mg/dL)	6.9 [4.1-7.9]	3.5 [2.4-5.9]	2.3 [1.9-4.7]	2.5 [2.2-4.3]	0.05
Nécessité de dialyse	7 (54%)	4 (21%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.01
Evolution					
Temps médian de suivi (mois)	22 [12-29]	53 [20-89]	47 [26-76]	44 [32-52]	0.2
Temps médian de traitement par corticostéroïdes ^a	21 [12-28]	25 [11-49]	15 [9-32]	24 [19-38]	0.8
Temps médian de traitement par les autres immune-suppresseurs ^a	/	15 [3-25]	15 [11-24]	13 [7-16]	0.8 ^c
Rechutes ^b	0/13 (0%)	4/17 (24%)	2/10 (20%)	2/6 (33%)	0.1
Nombres de rechutes					
Rechutes majeures		6	1	0	
Rechutes mineures		0	1	2	
Décès	5 (38%)	6 (32%)	1 (9%)	1 (17%)	0.4
IRT	4 (31%)	6 (32%)	1 (9%)	1 (17%)	0.6
DFG e médian au dernier suivi (ml/min/1.73 ²)	56 [34-60]	42 [38-52]	54 [26-56]	33 [29-95]	0.9
Infections sévères pendant ou après le traitement d'entretien	2 (15%)	4 (21%)	2 (18%)	2 (33%)	0.8
Evénements indésirables nécessitant l'arrêt du traitement	0 (0%)	7 (37%)*	0 (0%)	0 (0%)	<0.01

Table 10 : Evolution des patients ayant une glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune (GNPI) à ANCA négatif selon le traitement d'entretien.

a) Temps entre l'initiation de l'immunosuppresseur et la rechute, l'arrêt de l'immunosuppression, le décès ou la date du dernier suivi. b) Trois patients ont été perdu de vu rapidement après le début du traitement d'entretien. c) Le groupe ayant reçu des corticostéroïdes en monothérapie était exclu de l'analyse comparative. *Toxicité hépatique n = 2, toxicité hématologique n = 2, éruption cutanée n = 1, toxicité digestive n = 2.

Abréviations : IRT, insuffisance rénale terminale. DFG e, débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule MDRD. Cs, corticostéroïdes. Aza, azathioprine. MMF, mycophénolate mofétil. RTX, rituximab.

DISCUSSION

Cette étude nationale rétrospective multicentrique est la plus grande série de cas de GNPI à ANCA négatif rapportée à ce jour.

Nos données confirment la rareté de ce type de vascularite avec atteinte rénale, les GNPI à ANCA négatif représentaient 6 % (10/178) des GNPI dans le centre ayant inclus le plus de patients, concordant avec les données récentes de la Mayo Clinic¹⁴⁶ (2% de GNPI à ANCA négatif sur 169 patients sur une période de 5 ans). Il existe des données discordantes dans la littérature quant à la prévalence des GNPI à ANCA négatif (2 à 39%)^{146,149}. La forte prévalence des GNPI à ANCA négatif dans certaines séries peut être expliquée par la réalisation de tests de détection des ANCA « in house » de faible performance^{148,149,151} et par le caractère unicentrique de ces études. Nous avons utilisé l'IFI pour définir la négativité des ANCA car la plupart des cas ont été diagnostiqués avant les nouvelles recommandations internationales¹⁷⁴ sur la détection des ANCA qui suggèrent l'utilisation d'un test ELISA en première intention. Cependant la plupart des patients (76%) de notre série ont été testés également en ELISA et la majorité des tests immuno-enzymatique utilisés dans notre série ont été validés en terme de performance diagnostique et de corrélation inter-tests.¹³

La GNPI à ANCA négatif est une maladie systémique ayant un pronostic sévère à court et à long terme comme le montrent notre série et d'autres séries antérieures de plus petite taille.^{148,151} A la phase aiguë 25 % des séances de dialyse et à plus long terme, plus de 25% sont en insuffisance rénale terminale et plus de 1/3 des patients décèdent. Le pronostic rénal et la survie des patients ayant une GNPI à ANCA négatif ne semble pas différer de celle des vascularites à ANCA positive avec atteinte rénale^{109,110,175} avec cependant une mortalité

semblant plus importante, principalement en lien avec des tumeurs malignes.^{96,176,177} La prise en charge des patients ayant ce type de vascularite reste donc difficile et nécessite d'être mieux définie.

Notre série de cas apporte des nouveautés sur les GNPI à ANCA négatif. Nous avons identifié deux sous-types de GNPI à ANCA négatif (Figure 2) : les formes associées aux cancers et aux infections représentaient 20 % des cas de notre série. Ces deux entités ont rarement été rapportées dans la littérature (Table 2 et Table 3) et appartiennent clairement au spectre des GNPI à ANCA négatif. Les GNPI à ANCA négatif associées aux infections se différencient des glomérulonéphrites per/post infectieuses par l'absence de dépôt significatif en C3 et l'absence d'hypercellularité endo-capillaire intense. Cette nouvelle classification de sous-types de GNPI à ANCA négatif a des implications cliniques importantes. Lors du bilan initial de GNPI à ANCA négatif, il semble justifié d'éliminer d'emblée une infection ou une néoplasie et d'instituer le cas échéant un traitement ciblé : antibiothérapie ou chimiothérapie. L'utilisation d'immunosuppresseur sans traitement spécifique (antibiotiques ou chimiothérapie) pourrait avoir de lourdes conséquences pour le patient. Cela semble particulièrement pertinent pour les patients ayant une forme associée aux néoplasies chez qui les nodules pulmonaires sont faussement rapportés à une atteinte pulmonaire de la vascularite comme 2 cas de notre série. Les GNPI à ANCA négatif étaient associées à des tumeurs solides et des hémopathies. Deux cas (1/3) étaient imputés à une hémopathie (Leucémie lymphoïde chronique (LLC) et lymphome de la zone marginale), de façon intéressante 3 cas de GNPI à ANCA négatif ont été récemment associés à un syndrome myélodysplasique.¹⁷⁸

Figure 2

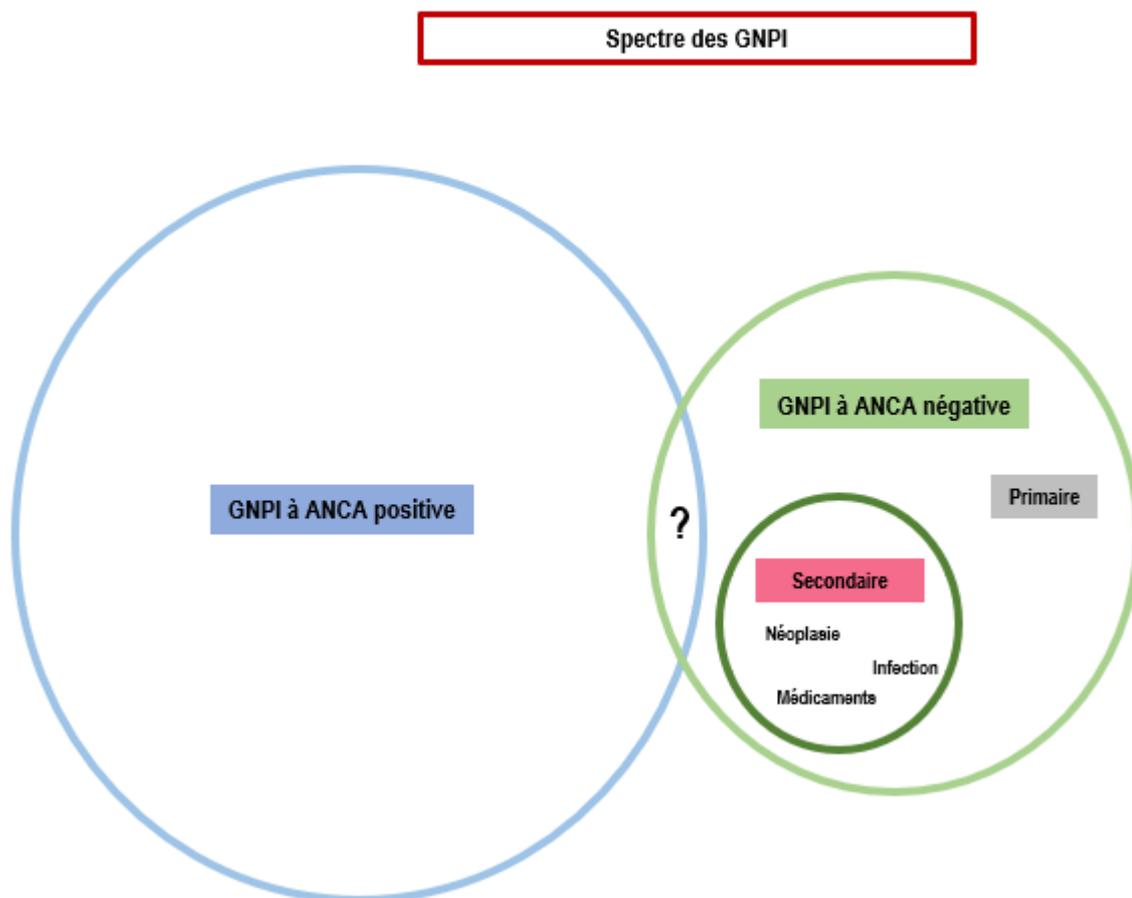


Figure 2 : Spectre des glomérulonéphrites nérosante pauci-immune (GNPI).

Seulement 2 cas de GNPI à ANCA négatif étaient imputés aux médicaments dans notre série. Ce type de vascularite a été largement rapporté ces deux dernières années en association avec les inhibiteurs de check point.^{156,169,170,179,180} D'autres vascularites ont été associées aux inhibiteurs de check point, atteignant des vaisseaux de gros calibre, moyen calibre et de petit calibre.¹⁸¹ Au niveau rénal, en dehors des glomérulonéphrites nérosantes pauci-immunes, des vascularites des artères de moyen calibre sans glomérulopathie et à ANCA négatif ont été décrites^{156,169} et peuvent s'intégrer dans les atteintes rénales des péri-artérites noueuses.¹⁸²

Il y a peu de données pour expliquer les mécanismes physiopathologiques des vascularites au cours de traitement par inhibiteur de check point. Slot et al ont décrit la présence de

polymorphisme sur les gènes codant pour CTLA4 et PD1¹⁸³, en faisant l'hypothèse qu'une dysfonction des molécules de régulations immunitaires pouvaient être à l'origine des lymphocytes T auto-réactifs. De plus, les lymphocytes T circulants des patients ayant une granulomatose avec polyangéite présente une expression de PD1 plus élevée que les sujets sains, les auteurs ont suggéré un rôle immuno-régulateur de PD1 pour contre-balancer l'activation inappropriée des lymphocytes T dans ce type de vascularite.¹⁸⁴ L'inhibition des check-point immunologiques est responsable de l'activation des lymphocytes T produisant des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL17 ou l'IL 6,¹⁸⁵ l'activation des T folliculaires helper et la production d'auto-anticorps^{186,187} ainsi que l'inhibition des T régulateur¹⁸⁵ pouvant entraîner l'apparition de maladies auto-immunes.

Enfin, les GNPI à ANCA négatif ont également été rapportés en association avec des maladies auto-immunes.^{188,189}

Nos résultats soulignent également deux caractéristiques communes à toutes les formes de GNPI à ANCA négatif et de façon concordante à d'autres séries.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

La première est la fréquence élevée de syndrome néphrotique (1/3 des patients), contrastant avec la rareté de ce syndrome dans les vascularites à ANCA positif (< 5 % dans une série récente).¹⁷⁵ Cependant, on ne peut exclure que la proportion de syndrome néphrotique soit surestimée dans notre série par la faible fiabilité du rapport protéinurie/créatininurie en cas d'oligurie et/ou par le fait que l'hypoalbuminémie peut être en lien avec le syndrome inflammatoire biologique et la malnutrition induite par la vascularite. La présence du syndrome néphrotique n'était corrélée avec aucune des caractéristiques histologiques.

La seconde est la présence d'une hypercellularité endo-capillaire (1/3 des patients), d'intensité légère et touchant une minorité des glomérules dans la plupart des cas. Cette hypercellularité endo-capillaire pourrait être le reflet d'une activation et d'un recrutement intense des polynucléaires neutrophiles dans les reins.¹⁹⁰

Le traitement des GNPI à ANCA négatif reste incertain. Dans les formes primaires, le traitement était similaire à ceux utilisés dans les vascularites à ANCA positif (cyclophosphamide et plus récemment rituximab) en phase d'induction et de faible dose de corticoïdes avec de l'azathioprine ou du mycophénolate mofétil en phase d'entretien.

L'utilisation de corticostéroïdes et de cyclophosphamides comme immunosuppresseur non spécifique semble pertinente. Cependant, l'utilisation de Rituximab en l'absence de détection d'auto-anticorps est sujet à discussion. Dans notre série de cas, seulement 7 patients ont reçu du Rituximab en traitement d'induction avec une efficacité semblant raisonnable (Table 9). Le Rituximab peut exercer des effets au-delà de la génération d'anticorps comme la perturbation du dialogue entre lymphocyte B et T¹⁹¹ ou la déplétion des lymphocytes B produisant de l'interleukine-6.¹⁹²

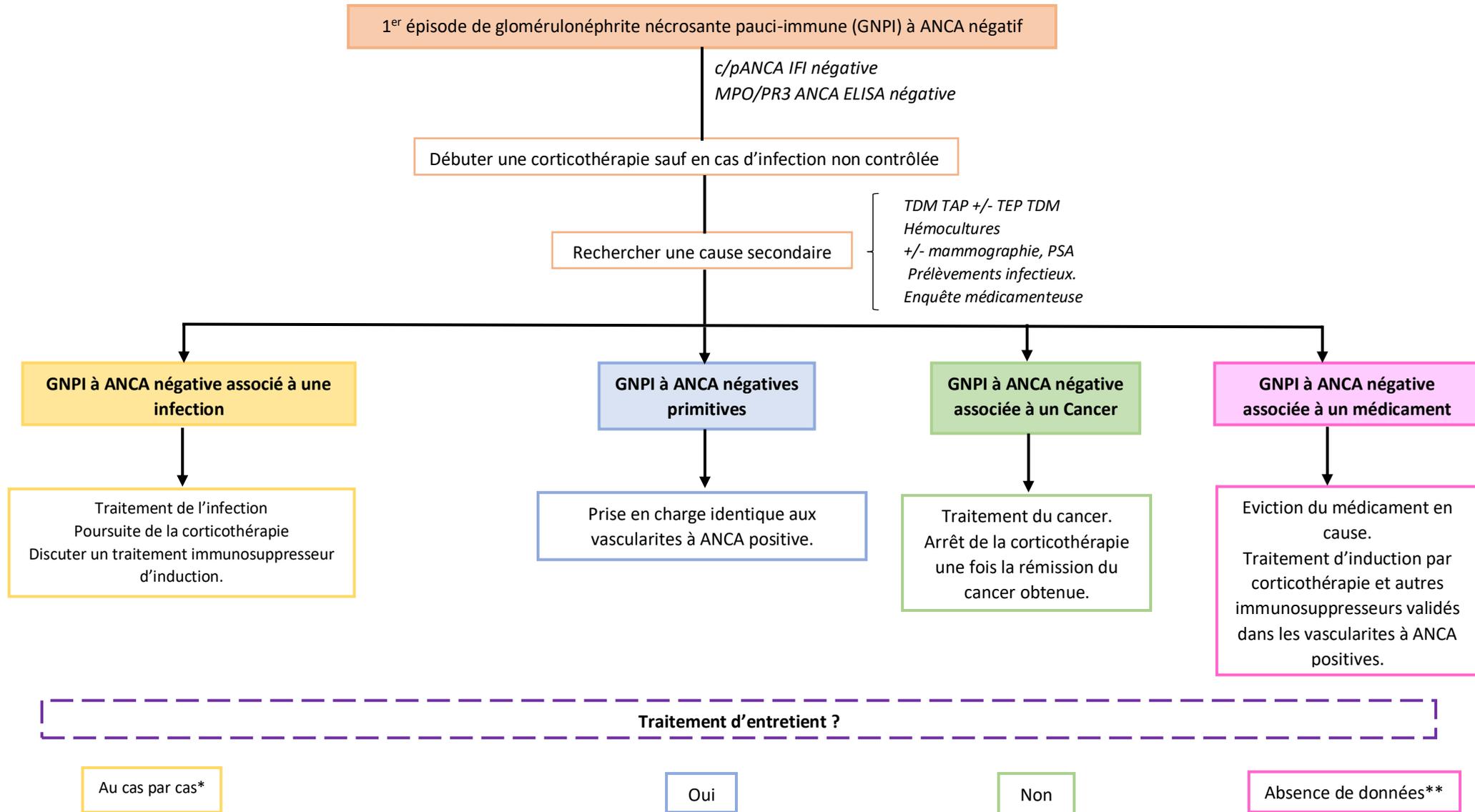
Certains patients ayant une GNPI à ANCA négatif associée aux néoplasies ou aux infections ont également été traités par immunosuppresseur. Dans les formes associées aux cancers, une insuffisance rénale rapidement progressive peut justifier l'utilisation de corticoïdes en attendant l'initiation d'une chimiothérapie spécifique qui peut permettre d'éviter la nécessité d'utiliser d'autres agents immunosuppresseurs.

Dans les formes associées aux infections, il est délicat d'initier ou non un immunosuppresseur. En effet, l'agent infectieux pourrait soit déclencher une vascularite chez un individu prédisposé via une activation non spécifique des polynucléaires neutrophiles qui persiste malgré le contrôle de l'infection, soit entraîner directement une souffrance endothéliale comme suggéré par les patients 7 et 9 de la table 2. En dehors d'agent anti-infectieux, l'initiation d'un traitement immunosuppresseur devrait être choisie au cas par cas.

Cette nouvelle classification est également importante pour la décision d'initier un traitement immunosuppresseur d'entretien. Le taux de rechute (~ 20%) relativement élevé dans les formes primitives plaide pour l'initiation d'un traitement d'entretien.

Pour les formes associées aux infections ou aux cancers, l'initiation d'un traitement d'entretien pour prévenir les rechutes est à discuter. Dans notre série, aucun des patients ayant une forme associée aux infections ou aux cancers ne présentait de rechute mais la durée de suivi était plus courte en comparaison aux formes primaires. On ne peut exclure que certains patients avec ces formes infectieuses et néoplasiques puissent rechuter à plus long terme. Cependant, la proportion élevée de décès d'origine infectieuse dans ces formes suggère une minimisation de l'immunosuppression en cas de traitement d'entretien.

Nous proposons une prise en charge selon la forme de GNPI à ANCA négatif dans la Figure 3.



*Aucun cas de rechute au cours d'une GNPI à ANCA négatif associé aux infections n'a été rapporté (durée de suivi court).

Figure 3 : Prise en charge des GNPI à ANCA négative selon le sous type de vascularite.

**Aucun cas de rechute au cours de GNPI à ANCA négatif associé aux médicaments n'a été rapporté mais la durée de suivi de ces patients était courte.
Aucun cas de réintroduction du traitement suspecté décrit.

Cependant, il reste des incertitudes concernant le traitement optimal de ce type de vascularite qui sont la conséquence d'incertitudes concernant leur physiopathologie.

L'activation des polynucléaires neutrophiles semble centrale dans la physiopathologie des GNPI à ANCA négatif¹⁹³ comme le suggère indirectement l'infiltration de neutrophiles dans les biopsies rénales dans notre série de cas et dans une étude antérieure.¹⁴⁷

Les mécanismes sous-jacents à l'activation des neutrophiles sont obscurs. La première hypothèse émise pour expliquer la physiopathologie des GNPI à ANCA négatif est la présence d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes des neutrophiles non testés en routine clinique.

Les ANCA anti LAMP 2, une protéine présente dans les granules des neutrophiles, ont été identifiés dans chez 8/11 patients ayant des GNPI à ANCA négatif^{194,195} ainsi que chez ~ 80-90 % des patients ayant une vascularite à ANCA positif.¹⁹⁴ Cependant, ces résultats sont controversés car ils n'ont pas été dupliqués par d'autres équipes.^{94,95} De plus, l'injection d'anticorps anti LAMP2 à des rats n'entraînait pas de GNPI, suggérant l'absence de pathogénicité de ces auto-anticorps.⁹⁵

D'autres auto-anticorps dirigés contre les neutrophiles ont été retrouvés chez des patients ayant une GNPI à ANCA négatif comme les Ac anti prentaxine 3¹⁹⁶ ou les IgA ANCA.¹⁹⁷ Aucun d'eux n'est spécifique des vascularites à ANCA négatif : les Ac anti prentaxine sont notamment retrouvés dans le Lupus¹⁹⁸, les IgA ANCA dans les vascularites à IgA¹⁹⁹ et la détection d'IgA ANCA est sujet à controverse (faux positif).²⁰⁰

Des auto-anticorps dirigés contre les cellules endothéliales (ACE) ont également été rapportés dans les GNPI à ANCA négatif (10/19 patients), les auteurs suggèrent que les ACE émergent de façon indépendante des ANCA et qu'ils pourraient jouer un rôle dans la pathogénèse de la vascularite.²⁰¹ Cependant, les ACE ont été rapportés dans de nombreuses maladies et leur caractère pathogène est controversé.²⁰²

Dans notre série, 3 (23%) sur 13 patients testés avaient des ANCA non conventionnels comme des ANCA anti BPI ou anti élastase. Ces anticorps dirigés contre les granules des neutrophiles ne sont ni spécifiques²⁰³ ni sensibles²⁰⁴ des vascularites des petits vaisseaux et leur pathogénicité n'a jamais été prouvée.

Une seconde hypothèse est l'absence de détection des ANCA dirigés contre MPO et PR3 chez certains patients (faux négatifs). Roth et al²⁰⁵ ont identifié un épitope linéaire de MPO (AA 447-459) comme étant le site de liaison des anticorps anti MPO chez 50 % des patients ayant une vascularite à ANCA positif. Ces ANCA anti épitope MPO AA 447-459 étaient associés à l'activité de la maladie et étaient pathogéniques in vivo. Les sérums de 21 patients ayant une vascularite à ANCA négatif (6 patients avec une atteinte rénale) ont été analysés. Les immunoglobulines purifiées du sérum de 14/21 (67%) des patients ayant une vascularite à ANCA négatif réagissaient avec la MPO en ELISA alors que le sérum total de ces patients n'entraînait pas de réactivité vis-à-vis de la MPO. Ils ont, par la suite, identifié dans le sérum des patients un fragment de la céruloplasmine masquant l'interaction de la MPO avec son auto-anticorps. Cependant, même après suppression du fragment peptidique de la céruloplasmine une minorité n'avaient pas d'ANCA détectable. De plus, l'IFI utilise des polynucléaires neutrophiles humains « normaux » ayant, à priori, un antigène MPO non lié au fragment de la céruloplasmine, les résultats de Roth et al n'expliquent pas la négativité de l'IFI chez les patients ayant des GNPI à ANCA négatif.

Enfin, on ne peut exclure à une activation inappropriée des neutrophiles et des monocytes en l'absence d'anticorps spécifiques entraînant des dommages endothéliaux.

Notre étude a plusieurs limites. C'est une étude rétrospective s'étendant sur une période importante avec une prise en charge thérapeutique variant selon les centres et

l'apparition de nouvelles molécules (par exemple le rituximab) au fil des années. L'étude était descriptive et portait sur une série de cas, empêchant une comparaison directe avec un groupe de patients ayant une vascularite à ANCA positif avec atteinte rénale. De plus, la détection des ANCA n'était pas standardisée et 9 patients étaient classifiés en ANCA négatif sur les seuls résultats de l'immunoDOT qui a une sensibilité médiocre (~80 -86%) pour la détection des ANCA anti MPO.²⁰⁶

Enfin, l'étude ayant inclus des patients ayant des traces ou des dépôts +1 en immunofluorescence d'immunoglobulines et/ou de C3 sur la biopsie rénale, il n'est pas exclu que certains de ces patients aient une glomérulonéphrite à C3 ou une glomérulopathie à complexe immun. Malgré cela tous les dépôts en immunofluorescence ont été considérés comme non significatifs par le pathologiste en charge du patient.

La série de cas présentée ci-dessus permet une nouvelle classification des GNPI à ANCA négatif avec l'individualisation de formes associées aux cancers et aux infections nécessitant leur identification pour assurer un traitement optimal chez ces patients. Les formes primitives ont des caractéristiques lors du diagnostic et au cours du suivi semblant identiques à aux GNPI à ANCA positif avec une morbi-mortalité importante. Des études fondamentales sont à mener afin de mieux caractériser ces vascularites sur le plan physiopathologique. Enfin, de plus larges cohortes de patients ayant des formes associées aux infections et aux cancers sont souhaitables pour mieux caractériser la place des immunosuppresseurs dans leurs traitements.

BIBLIOGRAPHIE

1. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 28 sept 1982;285(6342):606.
2. Lüdemann J, Utecht B, Gross WL. Detection and quantitation of anti-neutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis by ELISA using affinity-purified antigen. *J Immunol Methods*. 10 nov 1988;114(1-2):167-74.
3. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med*. 23 juin 1988;318(25):1651-7.
4. Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol*. avr 1999;111(4):507-13.
5. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney International*. 1 mars 1998;53(3):743-53.
6. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillevin L, et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nature Reviews Rheumatology*. nov 2017;13(11):683-92.
7. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, Moosig F, van Paassen P, Baslund B, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):647-53.
8. Hilhorst M, van Paassen P, Tervaert JWC, Limburg Renal Registry. Proteinase 3-ANCA Vasculitis versus Myeloperoxidase-ANCA Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. oct 2015;26(10):2314-27.
9. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest*. 1 oct 2002;110(7):955-63.
10. Bansal PJ, Tobin MC. Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1 oct 2004;93(4):398-401.
11. Little MA, Al-Ani B, Ren S, Al-Nuaimi H, Leite M, Alpers CE, et al. Anti-Proteinase 3 Anti-Neutrophil Cytoplasm Autoantibodies Recapitulate Systemic Vasculitis in Mice with a Humanized Immune System. *PLoS One*. 11 janv 2012;7(1).

12. Damoiseaux J, Heijnen I, Van Campenhout C, Eriksson C, Fabien N, Herold M, et al. An international survey on anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing in daily clinical practice. *Clin Chem Lab Med*. 25 sept 2018;56(10):1759-70.
13. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, Moosig F, van Paassen P, Baslund B, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):647-53.
14. Segelmark M, Westman K, Wieslander J. How and why should we detect ANCA? Clinical and experimental rheumatology. 1 sept 2000;18:629-35.
15. Takeda S, Watanabe-Kusunoki K, Nakazawa D, Kusunoki Y, Nishio S, Atsumi T. The Pathogenicity of BPI-ANCA in a Patient With Systemic Vasculitis. *Front Immunol*. 2019 ;10.
16. Seidowsky A, Hoffmann M, Ruben-Duval S, Mesbah R, Masy E, Kyndt X, et al. Elastase-ANCA-associated idiopathic necrotizing crescentic glomerulonephritis—a report of three cases. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 juill 2007;22(7):2068-71.
17. Langlois V, Lesourd A, Girszyn N, Ménard J-F, Levesque H, Caron F, et al. Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Associated With Infective Endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 22 janv 2016;95(3).
18. Pudifin DJ, Duursma J, Gathiram V, Jackson TF. Invasive amoebiasis is associated with the development of anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Clin Exp Immunol*. juill 1994;97(1):48-51.
19. Sen D, Isenberg DA. REVIEW Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus.
20. Aslangul E, Goulvestre C, Mallat Z, Mainardi J-L. Human bartonella infective endocarditis is associated with high frequency of antiproteinase 3 antibodies. *J Rheumatol*. févr 2014;41(2):408-10.
21. Teixeira L, Mahr A, Jauregui F, Noël L-H, Nunes H, Lefort A, et al. Low seroprevalence and poor specificity of antineutrophil cytoplasmic antibodies in tuberculosis. *Rheumatology (Oxford)*. 1 févr 2005;44(2):247-50.
22. Wu Y-Y, Hsu T-C, Chen T-Y, Liu T-C, Liu G-Y, Lee Y-J, et al. Proteinase 3 and dihydrolipoamide dehydrogenase (E3) are major autoantigens in hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Immunol*. mai 2002;128(2):347-52.
23. Cornely OA, Hauschild S, Weise C, Csernok E, Gross WL, Salzberger B, et al. Seroprevalence and disease association of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and antigens in HIV infection. *Infection*. avr 1999;27(2):92-6.
24. McAdoo SP, Hall A, Levy J, Salama AD, Pusey CD. Proteinase-3 antineutrophil cytoplasm antibody positivity in patients without primary systemic vasculitis. *J Clin Rheumatol*. oct 2012;18(7):336-40.
25. Moxey J, Huq M, Proudman S, Sahhar J, Ngian G-S, Walker J, et al. Significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2019 ;21.

26. Nasr SH, D'Agati VD, Park H-R, Sterman PL, Goyzueta JD, Dressler RM, et al. Necrotizing and Crescentic Lupus Nephritis with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Seropositivity. *CJASN*. 1 mai 2008;3(3):682-90.
27. Turner-Stokes T, Wilson HR, Morreale M, Nunes A, Cairns T, Cook HT, et al. Positive antineutrophil cytoplasmic antibody serology in patients with lupus nephritis is associated with distinct histopathologic features on renal biopsy. *Kidney International*. 1 nov 2017;92(5):1223-31.
28. Yu F, Tan Y, Liu G, Wang S, Zou W, Zhao M. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney International*. 1 août 2009;76(3):307-17.
29. Peat DS, Mathieson PW. Cholesterol emboli may mimic systemic vasculitis. *BMJ*. 31 août 1996;313(7056):546-7.
30. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, LaValley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis—a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. janv 2012;51(1):100-9.
31. Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J, Winkens B, Peters J, van Paassen P, et al. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease. *J Am Soc Nephrol*. mars 2015;26(3):537-42.
32. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Cartin-Ceba R, Snyder MR, et al. Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3. *Arthritis Rheumatol*. juill 2016;68(7):1700-10.
33. Terrier B, Saadoun D, Sène D, Ghillani P, Amoura Z, Deray G, et al. Antimyeloperoxidase antibodies are a useful marker of disease activity in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis*. oct 2009;68(10):1564-71.
34. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, et al. Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. nov 2014;66(11):3151-9.
35. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. août 2018;77(8):1143-9.
36. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *CJASN*. 6 oct 2017;12(10):1680-91.
37. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Pauci-immune Necrotizing Crescentic Glomerulonephritis*. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 nov 2016;68(5):e31-2.
38. Smeets B, Kuppe C, Sicking E-M, Fuss A, Jirak P, van Kuppevelt TH, et al. Parietal epithelial cells participate in the formation of sclerotic lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. juill 2011;22(7):1262-74.

39. Guettier C, Nochy D, Jacquot C, Mandet C, Camilleri JP, Bariety J. Immunohistochemical demonstration of parietal epithelial cells and macrophages in human proliferative extra-capillary lesions. *Vichows Archiv A Pathol Anat.* 1 sept 1986;409(5):739-48.
40. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël L-H, Waldherr R, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int.* janv 2002;61(1):80-9.
41. Vizjak A, Rott T, Koselj-Kajtina M, Rozman B, Kaplan-Pavlovic S, Ferluga D. Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. *Am J Kidney Dis.* mars 2003;41(3):539-49.
42. Bajema IM, Hagen EC, Ferrario F, Waldherr R, Noël LH, Hermans J, et al. Renal granulomas in systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA-Assay Standardization. *Clin Nephrol.* juill 1997;48(1):16-21.
43. Boudhabhay I, Delestre F, Coutance G, Lazareth H, Canaud G, Tricot L, et al. Artérite des petites artères rénales au cours des vascularites à ANCA : une forme méconnue au pronostic sombre. *Néphrologie & Thérapeutique.* 1 sept 2020;16(5):255.
44. Bajema IM, Hagen EC, Hermans J, Noël L-H, Waldherr R, Ferrario F, et al. Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney International.* 1 nov 1999;56(5):1751-8.
45. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* oct 2010;21(10):1628-36.
46. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, Vettorazzi E, Busch M, Nitschke M, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney International.* 1 déc 2018;94(6):1177-88.
47. Bjørneklett R, Sriskandarajah S, Bostad L. Prognostic Value of Histologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 déc 2016;11(12):2159-67.
48. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int.* juin 2004;65(6):2145-52.
49. Haas M, Jafri J, Bartosh SM, Karp SL, Adler SG, Meehan SM. ANCA-associated crescentic glomerulonephritis with mesangial IgA deposits. *American Journal of Kidney Diseases.* 1 oct 2000;36(4):709-18.
50. Neumann I, Regele H, Kain R, Birck R, Meisl FT. Glomerular immune deposits are associated with increased proteinuria in patients with ANCA-associated crescentic nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* mars 2003;18(3):524-31.
51. Dudreuilh C, Fakhouri F, Vigneau C, Augusto J-F, Machet M-C, Rabot N, et al. The Presence of Renal IgG Deposits in Necrotizing Crescentic Glomerulonephritis Associated with ANCA Is Not Related to Worse Renal Clinical Outcomes. *Kidney Dis (Basel).* mars 2020;6(2):98-108.
52. Nasr SH, Said SM, Valeri AM, Stokes MB, Masani NN, D'Agati VD, et al. Membranous Glomerulonephritis with ANCA-Associated Necrotizing and Crescentic Glomerulonephritis. *CJASN.* 1 févr 2009;4(2):299-308.

53. Zou R, Liu G, Cui Z, Chen M, Zhao M-H. Clinical and Immunologic Characteristics of Patients With ANCA-Associated Glomerulonephritis Combined With Membranous Nephropathy. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 18 sept 2015 ;94(37).
54. Kudose S, Santoriello D, Debiec H, Canetta PA, Bomback AS, Stokes MB, et al. The clinicopathologic spectrum of segmental membranous glomerulopathy. *Kidney Int. janv 2021;99(1):247-55.*
55. Surindran S, Ayalon R, Hasan N, Beck LH Jr, Salant DJ, Barisoni L, et al. Coexistence of ANCA-associated glomerulonephritis and anti-phospholipase A2 receptor antibody-positive membranous nephropathy. *Clinical Kidney Journal. 1 avr 2012;5(2):162-5.*
56. Rollino C, Mazzucco G, Basolo B, Beltrame G, Borca M, Massara C, et al. cANCA positivity in a case of IgA glomerulonephritis (IgAGN) with necrotizing lesions. *Nephrology Dialysis Transplantation. 1 mars 1999;14(3):797-8.*
57. Bantis C, Stangou M, Schlaugat C, Alexopoulos E, Pantzaki A, Memmos D, et al. Is presence of ANCA in crescentic IgA nephropathy a coincidence or novel clinical entity? A case series. *Am J Kidney Dis. févr 2010;55(2):259-68.*
58. Yang Y, Shi S-F, Chen Y-Q, Chen M, Yang Y-H, Xie X-F, et al. Clinical features of IgA nephropathy with serum ANCA positivity: a retrospective case-control study. *Clin Kidney J. oct 2015;8(5):482-8.*
59. Roriz M, Seitz-Polski B, Aldigier JC, Thervet É, Augusto JF, Braconnier A, et al. Glomérulonéphrite extracapillaire avec dépôts mésangiaux d'IgA E et présence d'ANCA IgG : une nouvelle entité ? *La Revue de Médecine Interne. 1 juin 2016;37:A170.*
60. Barcelos FL, Fontes TM de S, Barcelos FL, Fontes TM de S. Case report - IgA nephropathy ANCA positive with favorable outcome. *Brazilian Journal of Nephrology. sept 2015;37(3):414-7.*
61. Chebotareva N, Kamyshova E, Bulanov N, Lysenko L, Moiseev S. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) positive immunoglobulin A (IgA) nephropathy: Case reports and review of literature. *The Egyptian Rheumatologist. 1 juill 2020;42(3):251-4.*
62. Tagboto S, Carr S, Varghese A, Allen A, Feehally J, Furness P. Iga nephropathy, antineutrophil cytoplasmic antibodies and crescentic glomerulonephritis in a patient with the Hermansky-Pudlak syndrome. *Am J Nephrol. févr 2001;21(1):58-62.*
63. Cosyns JP, Malaise J, Hanique G, Mourad M, Baldi A, Goebbels RM, et al. Lesions in donor kidneys: nature, incidence, and influence on graft function. *Transpl Int. 1998;11(1):22-7.*
64. Sofue T, Inui M, Hara T, Moritoki M, Nishioka S, Nishijima Y, et al. Latent IgA deposition from donor kidneys does not affect transplant prognosis, irrespective of mesangial expansion. *Clin Transplant. déc 2013;27 Suppl 26:14-21.*
65. Danlos F-X, Rossi GM, Blockmans D, Emmi G, Kronbichler A, Durupt S, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: A new overlap syndrome. *Autoimmun Rev. oct 2017;16(10):1036-43.*
66. Su T, Yang L, Cui Z, Wang S-X, Zhao M-H. Concurrent IgG4-related tubulointerstitial nephritis and IgG4 myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive crescentic glomerulonephritis: A case report. *Medicine (Baltimore). mai 2017;96(20):e6707.*

67. Li Z-Y, Wang X, Xia X, Yu X-J, Wang S-X, Chen W, et al. An overlap of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis and IgG4-related kidney disease. *Clin Chim Acta*. févr 2020;501:12-9.
68. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, Colvin RB, Smyrk TC, Takahashi N, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol*. juill 2011;22(7):1343-52.
69. Martín-Nares E, Zuñiga-Tamayo D, Hinojosa-Azaola A. Prevalence of overlap of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis with systemic autoimmune diseases: an unrecognized example of poliautoimmunity. *Clin Rheumatol*. janv 2019;38(1):97-106.
70. Guibert F, Garnier A-S, Wacrenier S, Piccoli G, Djema A, Gansey R, et al. Patients with ANCA-Associated Glomerulonephritis and Connective Tissue Diseases: A Comparative Study from the Maine-Anjou AAV Registry. *J Clin Med*. 14 août 2019;8(8).
71. Jarrot P-A, Chiche L, Hervier B, Daniel L, Vuiblet V, Bardin N, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Overlap Syndrome in Patients With Biopsy-Proven Glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)*. mai 2016;95(22):e3748.
72. Stanford SM, Bottini N. PTPN22: the archetypal non-HLA autoimmunity gene. *Nat Rev Rheumatol*. oct 2014;10(10):602-11.
73. Pollard KM. Silica, Silicosis, and Autoimmunity. *Front Immunol* [Internet]. 2016 [cité 27 mars 2021];7.
74. de Boysson H, Martin Silva N, de Moreuil C, Néel A, de Menthon M, Meyer O, et al. Neutrophilic Dermatoses in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 18 mars 2016 ;95(11).
75. Arun Kumar AU, Elsayed ME, Alghali A, Ali AA, Mohamed H, Hussein W, et al. Sweet syndrome: a rare feature of ANCA-associated vasculitis or unusual consequence of azathioprine-induced treatment. *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet]. 8 nov 2018 ;14.
76. Plaisier E, Ronco P. Screening for Cancer in Patients with Glomerular Diseases. *CJASN*. 8 juin 2020;15(6):886-8.
77. Biava CG, Gonwa TA, Naughton JL, James Hopper J. Crescentic Glomerulonephritis Associated with Nonrenal Malignancies. *AJN*. 1984;4(4):208-14.
78. Takeda S, Ando Y, Nagata K, Usui J, Kusano E. Marked improvement in renal function after rectal cancer resection in a case of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *NDT Plus*. juin 2010;3(3):330-1.
79. Hruby Z, Bronowicz A, Rabczyński J, Kopeć W, Szewczyk Z. A case of severe anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive crescentic glomerulonephritis and asymptomatic gastric cancer. *International Urology and Nephrology*. 1 sept 1994;26(5):579-86.
80. Dussol B, Brunet P, Vacher-Coponat H, Bouabdallah R, Chetaille P, Berland Y. Crescentic glomerulonephritis with antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with chronic lymphocytic leukaemia. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1 mai 1997;12:785-6.

81. Komatsuda A, Miura I, Ohtani H, Hamai K, Wakui H, Imai H, et al. Crescentic glomerulonephritis accompanied by myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies in a patient having myelodysplastic syndrome with trisomy 7. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 févr 1998;31(2):336-40.
82. Baschinsky DY, Baker PB, Niemann TH, Wilmer WA. Pauci-immune ANCA-positive crescentic glomerulonephritis associated with metastatic adenocarcinoma of the lung. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 oct 2000;36(4):e24.1-e24.7.
83. von Vietinghoff S, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. Crescentic glomerulonephritis and malignancy—guilty or guilt by association? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 nov 2006;21(11):3324-6.
84. Abe H, Momose S, Takeuchi T. Microscopic polyangitis complicating double carcinoma of the stomach and duodenum: improvement after the resection of these carcinomas. *Rheumatol Int*. janv 2011;31(1):105-8.
85. Edgar JD, Rooney DP, McNamee P, McNeill TA. An association between ANCA positive renal disease and malignancy. *Clin Nephrol*. juill 1993;40(1):22-5.
86. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1 janv 1994;120(1):12-7.
87. Huugen D, Xiao H, van Esch A, Falk RJ, Peutz-Kootstra CJ, Buurman WA, et al. Aggravation of Anti-Myeloperoxidase Antibody-Induced Glomerulonephritis by Bacterial Lipopolysaccharide. *Am J Pathol*. juill 2005;167(1):47-58.
88. Kain R, Exner M, Brandes R, Ziebermayr R, Cunningham D, Alderson CA, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med*. oct 2008;14(10):1088-96.
89. Konstantinov KN, Emil SN, Barry M, Kellie S, Tzamaloukas AH. Glomerular disease in patients with infectious processes developing antineutrophil cytoplasmic antibodies. *ISRN Nephrol*. 2013;2013:324315.
90. Boils CL, Nasr SH, Walker PD, Couser WG, Larsen CP. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. juin 2015;87(6):1241-9.
91. Satoskar AA, Nadasdy G, Plaza JA, Sedmak D, Shidham G, Hebert L, et al. *Staphylococcus* infection-associated glomerulonephritis mimicking IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. nov 2006;1(6):1179-86.
92. Satoskar AA, Suleiman S, Ayoub I, Hemminger J, Parikh S, Brodsky SV, et al. *Staphylococcus* Infection-Associated GN - Spectrum of IgA Staining and Prevalence of ANCA in a Single-Center Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 06 2017;12(1):39-49.
93. Tan BK, Crabol Y, Tasse J, Laurent F, Nekkab N, Vinter C, et al. No evident association of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* or its small-colony variants with cotrimoxazole use or ANCA-associated vasculitis relapses. *Rheumatology (Oxford)*. 1 janv 2020;59(1):77-83.

94. Moiseev S, Zykova A, Bulanov N, Gitel E, Novikov P, Bulanova M, et al. Is There a Role for LAMP-2 Autoantibodies in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis? *The Journal of Rheumatology*. 1 avr 2020;47(4):636-8.
95. Roth AJ, Brown MC, Smith RN, Badhwar AK, Parente O, Chung H chul, et al. Anti-LAMP-2 Antibodies Are Not Prevalent in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Glomerulonephritis. *JASN*. 1 mars 2012;23(3):545-55.
96. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. mars 2011;70(3):488-94.
97. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. sept 2017;76(9):1566-74.
98. Wallace ZS, Lu N, Unizony S, Stone JH, Choi HK. Improved survival in granulomatosis with polyangiitis: A general population-based study. *Semin Arthritis Rheum*. févr 2016;45(4):483-9.
99. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ, McGregor JAG, Landis JR, Falk RJ, et al. Trends in Long-Term Outcomes Among Patients with ANCA-Associated Vasculitis with Renal Disease. *Arthritis Rheumatol*. juill 2016;68(7):1711-20.
100. Steinberg AW, Wechsler ME, Fernández Pérez ER. Trends in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis-Related Mortality in the United States, 1999 to 2017. *Ann Intern Med*. 21 janv 2020;172(2):160-3.
101. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. janv 2011;90(1):19-27.
102. Lafarge A, Joseph A, Pagnoux C, Puéchal X, Cohen P, Samson M, et al. Predictive factors of severe infections in patients with systemic necrotizing vasculitides: data from 733 patients enrolled in five randomized controlled trials of the French Vasculitis Study Group. *Rheumatology (Oxford)* [Internet].
103. Thomas K, Argyriou E, Kapsala N, Panagiotopoulos A, Chalkia A, Hadziyannis E, et al. Serious infections in ANCA-associated vasculitides in the biologic era: real-life data from a multicenter cohort of 162 patients. *Arthritis Research & Therapy*. 20 mars 2021;23(1):90.
104. Waki D, Nishimura K, Tokumasu H, Kadoba K, Mukoyama H, Saito R, et al. Initial high-dose corticosteroids and renal impairment are risk factors for early severe infections in elderly patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 21 févr 2020 ;99(8).
105. Jourdain P, Brilland B, Medhioub O, Caron J, Samoreau C, Djema A, et al. Incidence and Temporal Trend in Risk Factors of Severe Infections in ANCA-Glomerulonephritis Patients. *Kidney International Reports*. 6 janv 2021 ;0(0).
106. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, Jennette CE, Falk RJ, Nachman PH. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. févr 2012;7(2):240-7.
107. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, Tieu J, Alberici F, Jones RB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in

- antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 oct 2018;77(10):1440-7.
108. Opportunistic Infections in Medium and Small-Sized Vessel Vasculitis: Based on a Retrospectivestudy on 108 Patients [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/opportunistic-infections-in-medium-and-small-sized-vessel-vasculitis-based-on-a-retrospectivestudy-on-108-patients/>
 109. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *American Journal of Kidney Diseases*. 1 avr 2003;41(4):776-84.
 110. Moura MC, Irazabal MV, Eirin A, Zand L, Sethi S, Borah BJ, et al. Efficacy of Rituximab and Plasma Exchange in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis with Severe Kidney Disease. *JASN*. 1 nov 2020;31(11):2688-704.
 111. Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Höglund P, Pusey C, et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int*. août 2013;84(2):397-402.
 112. Hruskova Z, Stel VS, Jayne D, Aasarød K, De Meester J, Ekstrand A, et al. Characteristics and Outcomes of Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener) and Microscopic Polyangiitis Requiring Renal Replacement Therapy: Results From the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry. *Am J Kidney Dis*. oct 2015;66(4):613-20.
 113. Gera M, Griffin MD, Specks U, Leung N, Stegall MD, Fervenza FC. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. *Kidney Int*. juin 2007;71(12):1296-301.
 114. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, Hu Y, Hamra JB, Jennette JC, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int*. sept 2009;76(6):644-51.
 115. Göçeroğlu A, Rahmattulla C, Berden AE, Reinders MEJ, Wolterbeek R, Steenbergen EJ, et al. The Dutch Transplantation in Vasculitis (DUTRAVAS) Study: Outcome of Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Glomerulonephritis. *Transplantation*. avr 2016;100(4):916-24.
 116. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 19 mai 2009;150(10):670-80.
 117. Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, Diot E, Kyndt X, de Wazières B, et al. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. avr 2015;67(4):1117-27.
 118. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 15 juill 2010;363(3):221-32.
 119. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 15 juill 2010;363(3):211-20.

120. Shah S, Hruskova Z, Segelmark M, Morgan MD, Hogan J, Lee SK, et al. Treatment of Severe Renal Disease in ANCA Positive and Negative Small Vessel Vasculitis with Rituximab. *AJN*. 2015;41(4-5):296-301.
121. Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 13 févr 2020;382(7):622-31.
122. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 17 févr 2021 [cité 3 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2023386>
123. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. sept 2016;75(9):1583-94.
124. Geetha D, Seo P, Ellis C, Kuperman M, Levine SM. Persistent or New Onset Microscopic Hematuria in Patients with Small Vessel Vasculitis in Remission: Findings on Renal Biopsy. *The Journal of Rheumatology*. 1 juill 2012;39(7):1413-7.
125. Vandenbussche C, Bitton L, Bataille P, Glowacki F, Azar R, Hatron P-Y, et al. Prognostic Value of Microscopic Hematuria after Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis. *Am J Nephrol*. 2019;49(6):479-86.
126. Vandenbussche C, Bitton L, Bataille P, Glowacki F, Azar R, Hatron P-Y, et al. Prognostic Value of Microscopic Hematuria after Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis. *AJN*. 2019;49(6):479-86.
127. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. mars 2019;78(3):399-405.
128. Pullerits R, Ljevak M, Vikgren J, Bokarewa M. Off-trial evaluation of the B cell-targeting treatment in the refractory cases of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: long-term follow-up from a single centre. *Scand J Immunol*. oct 2012;76(4):411-20.
129. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, Heller M, Ambrosch P, Noelle B, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis*. mars 2012;71(3):327-33.
130. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. juill 2000;93(7):433-9.
131. Seror R, Pagnoux C, Ruivard M, Landru I, Wahl D, Rivière S, et al. Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann Rheum Dis*. déc 2010;69(12):2125-30.
132. Guillevin L. Treatment of severe and/or refractory ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. août 2014;16(8):430.

133. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 6 nov 2014;371(19):1771-80.
134. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K de, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. oct 2017;76(10):1662-8.
135. Charles P, Perrodeau É, Samson M, Bonnotte B, Néel A, Agard C, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 4 août 2020;173(3):179-87.
136. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. août 2010;62(8):1166-73.
137. George MD, Baker JF, Winthrop K, Hsu JY, Wu Q, Chen L, et al. Risk for Serious Infection With Low-Dose Glucocorticoids in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 22 sept 2020;173(11):870-8.
138. Predecki M, McAdoo SP. New Therapeutic Targets in Antineutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. mars 2021;73(3):361-70.
139. Sp M, R B, R T, M G, Cd P, Td C. Ofatumumab for B cell depletion therapy in ANCA-associated vasculitis: a single-centre case series. *Rheumatology (Oxford)*. 19 avr 2016;55(8):1437-42.
140. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*. 17 sept 2020;383(12):1117-28.
141. Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, Moiseev S, Ji B, Green Y, et al. Efficacy and Safety of Belimumab and Azathioprine for Maintenance of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Study. *Arthritis Rheumatol*. juin 2019;71(6):952-63.
142. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, Sellam J, Gottenberg J-E, Mariette X. Increase of B cell-activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab treatment: insights into a new regulating system of BAFF production. *Ann Rheum Dis*. mai 2007;66(5):700-3.
143. Crickx E, Weill J-C, Reynaud C-A, Mahévas M. Anti-CD20-mediated B-cell depletion in autoimmune diseases: successes, failures and future perspectives. *Kidney Int*. mai 2020;97(5):885-93.
144. Kappos L, Hartung H-P, Freedman MS, Boyko A, Radü EW, Mikol DD, et al. Atacicept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 1 avr 2014;13(4):353-63.
145. Clatworthy MR, Wallin EF, Jayne DR. Anti-glomerular basement membrane disease after alemtuzumab. *N Engl J Med*. 14 août 2008;359(7):768-9.
146. Sethi S, Zand L, De Vriese AS, Specks U, Vrana JA, Kanwar S, et al. Complement activation in pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis: results of a proteomic analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1 janv 2017;32(suppl_1):i139-45.

147. Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, Beaufile H, Mahr A, Guillevin L, et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant*. juill 2005;20(7):1392-9.
148. Chen M, Yu F, Wang S-X, Zou W-Z, Zhao M-H, Wang H-Y. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody–Negative Pauci-immune Crescentic Glomerulonephritis. *JASN*. 1 févr 2007;18(2):599-605.
149. Sharma A, Nada R, Naidu GSRSNK, Minz RW, Kohli HS, Sakhuja V, et al. Pauci-immune glomerulonephritis: does negativity of anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies matters? *Int J Rheum Dis*. janv 2016;19(1):74-81.
150. Villacorta J, Diaz-Crespo F, Acevedo M, Guerrero C, Mollejo M, Fernandez-Juarez G. Antineutrophil cytoplasmic antibody negative pauci-immune extracapillary glomerulonephritis. *Nephrology*. 2016;21(4):301-7.
151. Shah S, Havill J, Rahman MH, Geetha D. A historical study of American patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody negative pauci-immune glomerulonephritis. *Clin Rheumatol*. avr 2016;35(4):953-60.
152. Hung P-H, Chiu Y-L, Lin W-C, Chiang W-C, Chen Y-M, Lin S-L, et al. Poor renal outcome of antineutrophil cytoplasmic antibody negative Pauci-immune glomerulonephritis in Taiwanese. *J Formos Med Assoc*. oct 2006;105(10):804-12.
153. Hedger N, Stevens J, Drey N, Walker S, Roderick P. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant*. oct 2000;15(10):1593-9.
154. Lee SW, Yu M-Y, Baek SH, Ahn S-Y, Kim S, Na KY, et al. Long-term Prognosis of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Negative Renal Vasculitis: Cohort Study in Korea. *J Korean Med Sci*. avr 2016;31(4):542-6.
155. Oxland JO, Ensor J, Freercks R. Tuberculosis and pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Case Reports [Internet]*. 6 févr 2018 ;2018.
156. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, Abdelrahim M, Glass WF, Tchakarov A, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer*. 6 janv 2019;7(1):2.
157. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(1):1-11.
158. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 5 mai 2009;150(9):604-12.
159. Forni LG, Darmon M, Ostermann M, Oudemans-van Straaten HM, Pettilä V, Prowle JR, et al. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med*. juin 2017;43(6):855-66.
160. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. nov 1994;87(11):671-8.

161. Angangco R, Thiru S, Oliveira DB. Pauci-immune glomerulonephritis associated with bacterial infection. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(8):754-6.
162. Couzi L, Morel D, Deminière C, Merville P. An unusual endocarditis-induced crescentic glomerulonephritis treated by plasmapheresis. *Clin Nephrol*. déc 2004;62(6):461-4.
163. Said SM, Dobyan D, Schuetz AN, Nasr SH. Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis due to Disseminated Histoplasmosis. *Kidney International Reports*. avr 2019;4(4):629.
164. Scemla A, Charlier C, Noel L-H, Amazzough K, Von Rosen FT, Lesavre P, et al. Pauci-immune crescentic glomerulonephritis without ANCA in a patient presenting with *Candida parapsilosis* endocarditis. *Med Mal Infect*. mai 2016;46(3):163-5.
165. Baldeo C, Ali R, Hritani A, Poenariu A. ANCA-Negative Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis Linked with Non-Small Cell Carcinoma of the Lung. *Case Rep Nephrol Dial*. août 2015;5(2):168-72.
166. Kancharla P, Surapaneni BK, Goldfinger M, Hennrick K, Ozeri DJ. Paraneoplastic Seronegative Pauci-Immune Glomerulonephritis Associated with Lung Adenocarcinoma Responds to Rituximab: A Case Report. *Case Rep Oncol*. août 2018;11(2):372-7.
167. Kaneko S, Tsukamoto Y, Abe K, Yonamine M, Hasegawa S, Hikida H. A case of MPO- and PR3-ANCA-negative pauci-immune renal-limited small-vessel vasculitis associated with endometrial neuroendocrine small cell carcinoma. *CEN Case Rep*. mai 2013;2(1):123-7.
168. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant*. 1 juill 2005;20(7):1400-6.
169. Gallan AJ, Alexander E, Reid P, Kutuby F, Chang A, Henriksen KJ. Renal Vasculitis and Pauci-immune Glomerulonephritis Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Kidney Dis*. déc 2019;74(6):853-6.
170. Mamlouk O, Lin JS, Abdelrahim M, Tchakarov AS, Glass WF, Selamet U, et al. Checkpoint inhibitor-related renal vasculitis and use of rituximab. *J Immunother Cancer* [Internet]. 22 juill 2020;8(2).
171. Maanaoui M, Saint-Jacques C, Gnemmi V, Frimat M, Lionet A, Hazzan M, et al. Glomerulonephritis and granulomatous vasculitis in kidney as a complication of the use of BRAF and MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma: A case report. *Medicine (Baltimore)*. juin 2017;96(25):e7196.
172. Mirouse A, Savey L, Domont F, Comarmond C, Barete S, Plaisier E, et al. Systemic vasculitis associated with vemurafenib treatment: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. nov 2016;95(46):e4988.
173. Pankow JD, Richard-Carpentier G, Daver NG, Glass WF, Kala J. Unique case of ANCA-negative pauci-immune necrotizing glomerulonephritis with diffuse alveolar hemorrhage, potentially associated with midostaurin. *CEN Case Rep*. 18 janv 2020;9(2):147-51.
174. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillevin L, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis

with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nature Reviews Rheumatology*. nov 2017;13(11):683-92.

175. Córdova-Sánchez BM, Mejía-Vilet JM, Morales-Buenrostro LE, Loyola-Rodríguez G, Uribe-Urbe NO, Correa-Rotter R. Clinical presentation and outcome prediction of clinical, serological, and histopathological classification schemes in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *Clin Rheumatol*. juill 2016;35(7):1805-16.
176. Heijl C, Westman K, Höglund P, Mohammad AJ. Malignancies in patients with ANCA-associated vasculitis – A population based cohort study. *The Journal of Rheumatology*. 1 sept 2019.
177. Lafarge A, Joseph A, Pagnoux C, Puechal X, Cohen P, Samson M, et al. Risk of malignancy in patients treated for systemic necrotising vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 mars 2020;79(3):431-3.
178. Schwotzer N, Provot F, Ville S, Daniel L, Fur AL, Kissling S, et al. Spectrum of kidney involvement in patients with myelodysplastic syndromes. *Kidney International Reports [Internet]*. 6 janv 2021;0(0).
179. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor–Associated AKI: A Multicenter Study. *JASN*. 1 févr 2020;31(2):435-46.
180. Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhvani S, Deshpande P, Harel Z, Kishibe T, et al. A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Glomerular Disease. *Kidney International Reports*. 1 janv 2021;6(1):66-77.
181. Daxini A, Cronin K, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors-a systematic review. *Clin Rheumatol*. sept 2018;37(9):2579-84.
182. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum*. févr 2010;62(2):616-26.
183. Slot MC, Sokolowska MG, Savelkoul KG, Janssen RGJH, Damoiseaux JGMC, Tervaert JWC. Immunoregulatory gene polymorphisms are associated with ANCA-related vasculitis. *Clin Immunol*. juill 2008;128(1):39-45.
184. Wilde B, Hua F, Dolff S, Jun C, Cai X, Specker C, et al. Aberrant expression of the negative costimulator PD-1 on T cells in granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. juill 2012;51(7):1188-97.
185. Hid Cadena R, Abdulahad WH, Hospers G a. P, Wind TT, Boots AMH, Heeringa P, et al. Checks and Balances in Autoimmune Vasculitis. *Front Immunol* . 2018 ;9.
186. Moel EC de, Rozeman EA, Kapiteijn EH, Verdegaal EME, Grummels A, Bakker JA, et al. Autoantibody Development under Treatment with Immune-Checkpoint Inhibitors. *Cancer Immunol Res*. 1 janv 2019;7(1):6-11.
187. Hollern DP, Xu N, Thennavan A, Glodowski C, Garcia-Recio S, Mott KR, et al. B Cells and T Follicular Helper Cells Mediate Response to Checkpoint Inhibitors in High Mutation Burden Mouse Models of Breast Cancer. *Cell*. 14 nov 2019;179(5):1191-1206.e21.

188. Cansu DÜ, Temiz G, Açıklın MF, Korkmaz C. Pauci-immune lupus nephritis: possibility or co-occurrence? *Eur J Rheumatol.* mars 2017;4(1):73-5.
189. Hsieh H-S, Chang C-F, Yang A-H, Kuo H-L, Yang W-C, Lin C-C. Antineutrophil cytoplasmic antibody-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis associated with rheumatoid arthritis: An unusual case report. *Nephrology (Carlton).* oct 2003;8(5):243-7.
190. Xing G, Chen M, Liu G, Wang S, Zhao M. Renal neutrophils infiltration in antineutrophil cytoplasmic antibodies-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Am J Med Sci.* déc 2010;340(6):474-80.
191. Néel A, Bucchia M, Néel M, Tilly G, Caristan A, Yap M, et al. Dampening of CD8+ T Cell Response by B Cell Depletion Therapy in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* avr 2019;71(4):641-50.
192. Barr TA, Shen P, Brown S, Lampropoulou V, Roch T, Lawrie S, et al. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells. *J Exp Med.* 7 mai 2012;209(5):1001-10.
193. Wang F, Chen M, Zhao M-H. Neutrophil degranulation in antineutrophil cytoplasmic antibody-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Nephrol.* août 2009;22(4):491-6.
194. Kain R, Tadema H, McKinney EF, Benharkou A, Brandes R, Peschel A, et al. High Prevalence of Autoantibodies to hLAMP-2 in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *JASN.* 1 mars 2012;23(3):556-66.
195. Peschel A, Basu N, Benharkou A, Brandes R, Brown M, Dieckmann R, et al. Autoantibodies to hLAMP-2 in ANCA-Negative Pauci-Immune Focal Necrotizing GN. *JASN.* 1 mars 2014;25(3):455-63.
196. Simon A, Subra J-F, Guilpain P, Jeannin P, Pignon P, Blanchard S, et al. Detection of Anti-Pentraxin-3 Autoantibodies in ANCA-Associated Vasculitis. *PLOS ONE.* 21 janv 2016;11(1):e0147091.
197. Bollée G, Noël L-H, Suarez F, Royal V, Gilardin L, de Serre NP-M, et al. Pauci-immune crescentic glomerulonephritis associated with ANCA of IgA class. *Am J Kidney Dis.* juin 2009;53(6):1063-7.
198. Augusto J-F, Onno C, Blanchard S, Dubuquoi S, Mantovani A, Chevailler A, et al. Detection of anti-PTX3 autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* avr 2009;48(4):442-4.
199. Ronda N, Esnault VL, Layward L, Sepe V, Allen A, Feehally J, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) of IgA isotype in adult Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Immunol.* janv 1994;95(1):49-55.
200. Coppo R, Cirina P, Amore A, Sinico RA, Radice A, Rollino C. Properties of circulating IgA molecules in Henoch-Schönlein purpura nephritis with focus on neutrophil cytoplasmic antigen IgA binding (IgA-ANCA): new insight into a debated issue. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura in adults and in children. *Nephrol Dial Transplant.* nov 1997;12(11):2269-76.

201. Cong M, Chen M, Zhang J-J, Hu Z, Zhao M-H. Anti-endothelial cell antibodies in antineutrophil cytoplasmic antibodies negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nephrology*. 2008;13(3):228-34.
202. Belizna C, Duijvestijn A, Hamidou M, Tervaert JWC. Antiendothelial cell antibodies in vasculitis and connective tissue disease. *Ann Rheum Dis*. déc 2006;65(12):1545-50.
203. Walmsley RS, Zhao MH, Hamilton MI, Brownlee A, Chapman P, Pounder RE, et al. Antineutrophil cytoplasm autoantibodies against bactericidal/permeability-increasing protein in inflammatory bowel disease. *Gut*. janv 1997;40(1):105-9.
204. Tervaert JW, Mulder L, Stegeman C, Elema J, Huitema M, The H, et al. Occurrence of autoantibodies to human leucocyte elastase in Wegener's granulomatosis and other inflammatory disorders. *Ann Rheum Dis*. févr 1993;52(2):115-20.
205. Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, van Timmeren MM, Berg EA, Poulton CE, et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest*. avr 2013;123(4):1773-83.
206. Rutgers A, Damoiseaux J, Roozendaal C, Limburg PC, Stegeman CA, Tervaert JWC. ANCA-GBM dot-blot: evaluation of an assay in the differential diagnosis of patients presenting with rapidly progressive glomerulonephritis. *J Clin Immunol*. juill 2004;24(4):435-40.

ANNEXES

	GNPI à ANCA négatif primitives n= 57			p
	VLR n = 21	GPA n =21	MPA n = 15	
Traitement				
<i>Traitement d'induction</i>				
Première ligne				
Corticostéroïdes	20 (95%)	21 (100%)	15 (100%)	1
Corticostéroïdes en monothérapie	3 (14%)	4 (19%)	3 (20%)	0.9
Cyclophosphamide	13 (62%)	15 (71%)	9 (60%)	0.8
Rituximab	2 (9%)	1 (5%)	2 (13%)	0.8
Mycophénolate mofétile	2 (9%)	1 (5%)	1 (7%)	1
Aucun	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Seconde ligne				
Cyclophosphamide	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	0.3
Rituximab	2 (9%)	2 (10%)	0 (0%)	0.5
<i>Traitement d'entretien (n=42/46)</i>				
Corticostéroïdes en monothérapie	15/15	16/17	11/14	
Azathioprine	4 (27%)	2 (13%)	2 (18%)	0.6
Rituximab	6 (40%)	9 (56%)	3 (27%)	0.4
Mycophénolate mofétile	2 (13%)	1 (6%)	2 (18%)	0.7
Méthotrexate	3 (20%)	4 (25%)	3 (27%)	0.9
	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	0.3
Evolution				
Rémission de la vascularite à 6 mois (n=45)	13/13 (100%)	14/19 (74%)	13/13 (100%)	0.03
<i>Evolution rénale à 6 mois n = 43</i>				
	/13	/18	/12	
Diminution ≥50% de la créatinine	6 (46%)	8 (44%)	3 (25%)	0.5
Diminution <50% de la créatinine	6 (46%)	8 (44%)	8 (67%)	0.5
Augmentation de la créatinine	1 (8%)	2 (11%)	1 (8%)	1
Patients sevrés de dialyse	1/2 (50%)	2/4 (50%)	1/1 (100%)	1
Patients évoluant vers l'IRT	0 (0%)	2/4 (50%)	0 (0%)	0.6
<i>Rechutes</i>				
Nombre de patient avec ≥ 1 rechutes	0 (0%)	6 (43%)	3 (23%)	0.02
Nombre of patients avec > 1 rechutes	0 (0%)	2 (14%)	1 (8%)	0.8
Nombre de rechutes total		8	4	
Rechutes majeures		6	3	
Rechutes rénales		4	2	
Rechutes extra-rénales		5	3	
Infection sévère	11 (52%)	8 (38%)	5 (33%)	0.5
Durée de suivi (mois)	7 [5-29]	33 [16-47]	46 [31-90]	0.04
Décès	8 (38%)	7 (33%)	3 (20%)	0.5
Temps médian entre le diagnostic de la vascularite et le décès (mois)	4 [3-12]	11 [5-20]	46 [24-89]	0.4
<i>Causes de décès^a</i>				
				0.6
Infections	3 (38%)	1 (14%)	1 (33%)	1
Cardiovasculaire	1 (13%)	1 (14%)	0 (0%)	1
Néoplasies	1 (13%)	2 (28%)	1 (33%)	1
Vascularites	1 (13%)	2 (28%)	1 (33%)	
<i>Evolution rénale à la fin du suivi</i>				
Créatinine sérique médiane (mg/dL) ^b	2.1 [1.5-3.2]	1.5 [1.1-2.1]	1.3 [1-1.4]	0.01
DFGe médian (ml/1.73m ²) ^b	32 [18-42]	48 [31-56]	57 [43-72]	0.01
Insuffisance rénale chronique	20 (95%)	18 (86%)	11 (73%)	0.2
IRC stade 3A	3 (14%)	5 (24%)	3 (20%)	
IRC stade 3B	6 (29%)	3 (14%)	3 (20%)	
IRC stade 4	6 (29%)	4 (19%)	0 (0%)	
IRC stade 5	5 (24%)	6 (29%)	5 (33%)	

Table Supplémentaire S1: Evolution de 57 patients ayant une glomérulonéphrite nécrisante pauci-immune (GNPI) à ANCA négatif primitives selon le phénotype de la vascularite : Vascularite limitée aux reins (VLR), granulomatose avec polyangéite (GPA), polyangéite microscopique (MPA).

Abréviations : DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé selon MDRD. a) Les causes de décès sont détaillées dans la Table supplémentaire S2. La cause de décès est inconnue pour 3 patients.

Type d'événements	
Létale^a	n = 28
<i>Infections n = 9</i>	
<i>Infections urinaire haute</i>	1
Choc septique non documenté	1
Pneumocystose	1
Pneumopathie non documentée	3
Infections de cathéters centrales	1
Cutanée	1
Endocardite	1
<i>Néoplasies n = 9</i>	
Cancer pharyngolaryngé	3
Cancer pulmonaire	2
Cholangiocarcinome	1
Carcinome hépato-cellulaire	1
Lymphome de haut grade	1
Leucémie myéloïde aiguë	1
<i>Vascularites n = 4</i>	
Traitement conservateur de l'insuffisance rénale terminale	3
Hémorragie alvéolaire	1
<i>Cardiovasculaires n = 3</i>	
Ischémie critique chronique des membres inférieures	1
Accident vasculaire cérébral	2
Non-Létale	n= 49
<i>Infections sévères</i>	
Respiratoires	11
Urinaires hautes	6
Gastro-intestinales	3
Cutanée	4
Ostéoarticulaire	2
Cathéter central	5
Méningo-encéphalite	1
Choc septique non documenté	2
Candidémie	2
Herpétique	3
Tuberculose	1
Candidose œsophagienne	1
<i>Néoplasies</i>	
Carcinome urothéliale	2
Carcinome prostatique	1
Carcinome mammaire	1

Syndrome myélodysplasique	2
Lymphome T	1
Leucémie myélo-monocytaire chronique	1

Table supplémentaire S2 : Evénements indésirables grave durant le suivi.

a) La cause de décès était inconnue pour 3 patients.

Néoplasies Durant le suivi de la vascularite n = 13	
<i>Chez les patients ayant reçu du cyclophosphamide n = 10</i>	Carcinome urothéliale n = 1 Carcinome pharyngolaryngé n = 1 Syndrome myélodysplasique n = 1 Leucémie aiguë myéloïde n = 1 Lymphome n = 2 Leucémie myélo-monocytaire chronique n = 1 Cholangiocarcinome n = 1 Carcinome mammaire n = 1 Carcinome hépato-cellulaire n = 1
<i>Chez les patients n'ayant pas reçu du cyclophosphamide n = 3</i>	Syndrome myélodysplasique n = 1 Carcinome Prostatique n = 1 Carcinome urothéliale n = 1

Table supplémentaire S3 : Néoplasies au cours du suivi chez les patients ayant reçu ou non du cyclophosphamide en traitement d'induction.

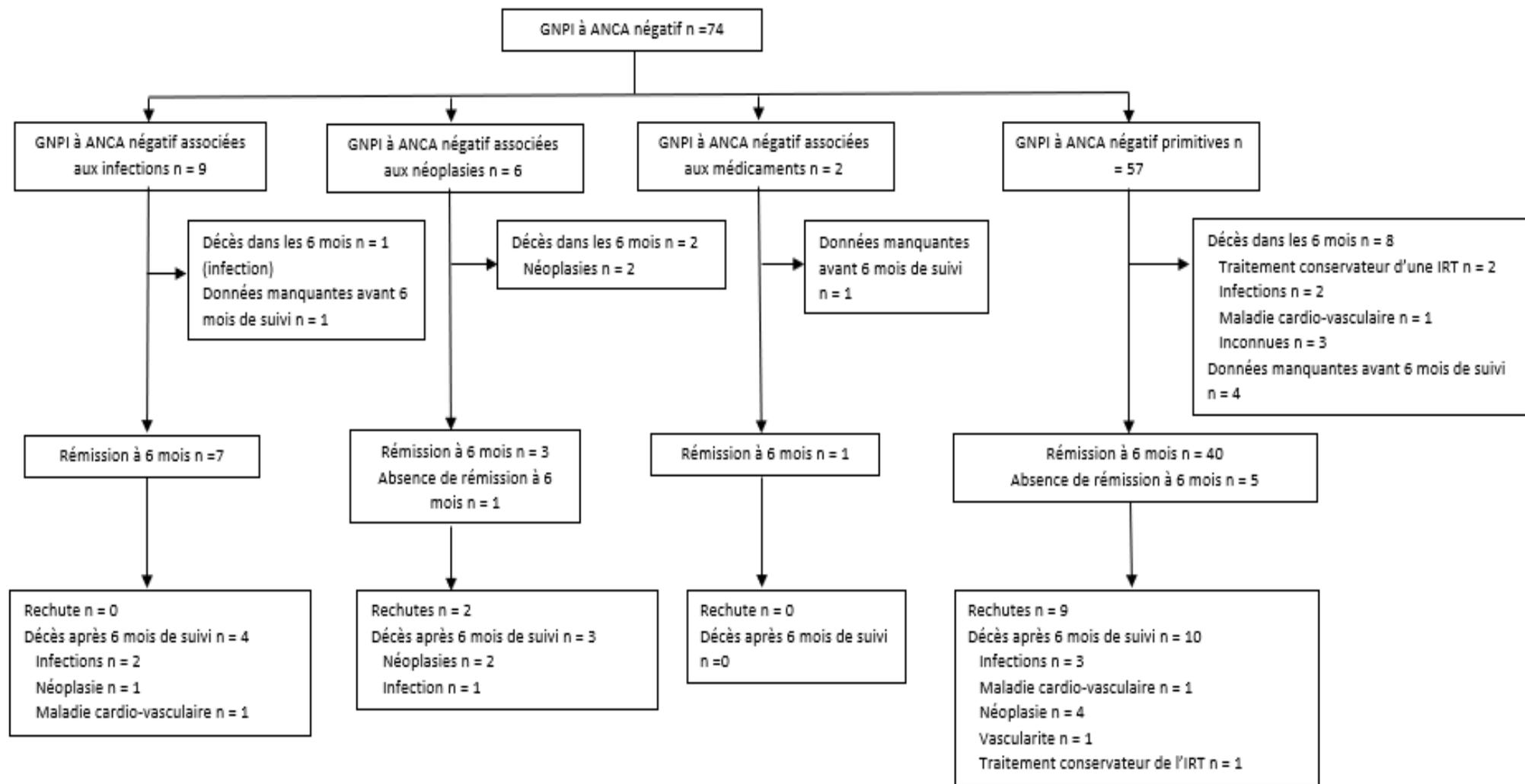
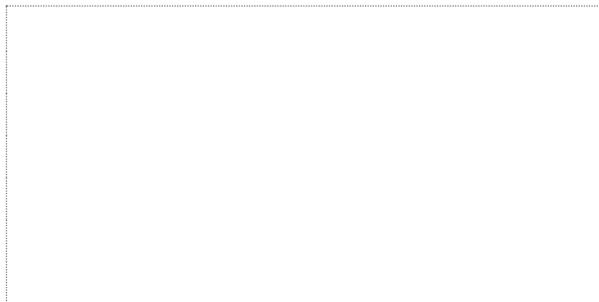


Figure supplémentaire S1 : Evolution des glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes à ANCA négatif (GNPI) selon le sous-type de vascularite

Vu, le Président du Jury,

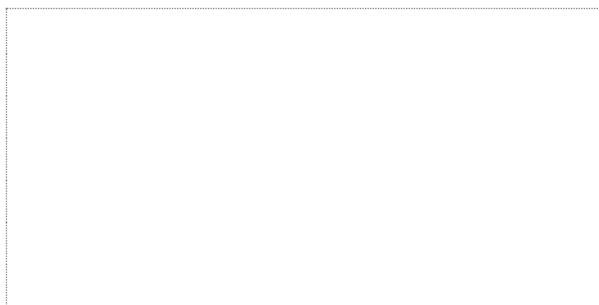
(tampon et signature)



Professeur Gilles BLANCHO

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)



Docteur Agnès CHAPELET-DEBOUT

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : RONSIN

PRENOM : Charles

Titre de Thèse : Glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes à ANCA négatives, spectre de la maladie et nouvelle classification.

RESUME (10 lignes)

Les glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes (GNPI) sont des vascularites des vaisseaux de petit calibre généralement associé à la présence d'anticorps anti-cytoplasmes des polynucléaires neutrophiles (ANCA) dirigé contre la myéloperoxydase et la protéinase 3. Une minorité de patients avec une GNPI n'ont pas d'ANCA détectable dans le sang. Nous rapportons une série de 74 patients avec ce type de vascularite dans le but de décrire le spectre de cette maladie. Nos résultats montrent la présence de forme secondaire de GNPI à ANCA négatives : infectieuse, néoplasique et lié aux médicaments. Cette nouvelle classification des GNPI à ANCA négative permet une meilleure prise en charge des GNPI à ANCA négative qui garde un taux de morbi-mortalité élevé.

MOTS-CLES

VASCULARITE

ANCA

GLOMERULONEPHRITES

CROISSANTS

INFECTIONS

CANCERS