

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018-162

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Anatomie et Cytologie Pathologiques

par

Marie GEORGES

née le 2 septembre 1988 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2018

**CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES ET PRONOSTIQUES DES
GLOMERULONEPHRITES EXTRA-CAPILLAIRES PAUCI-IMMUNES ANCA
NEGATIVES ; A PARTIR D'UNE ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE
NATIONALE DE 47 CAS.**

Président : Monsieur le Professeur Fadi FAKHOURI

Directeur de thèse : Madame le Docteur Karine RENAUDIN

REMERCIEMENTS

Au Président du jury, Monsieur le Professeur Fadi Fakhouri : merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, et de la confiance que vous m'avez accordée pour cette étude. Veuillez trouver dans ce travail, ma très sincère gratitude et mon profond respect.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Karine Renaudin. Merci beaucoup pour ton aide, ta patience, tes précieux conseils et le partage de ton expérience.

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Isabelle Brocheriou. Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Apprendre à vos côtés pendant 6 mois a été très enrichissant et un véritable plaisir pour moi. Merci pour votre confiance, la qualité de votre enseignement et votre gentillesse.

Monsieur le Professeur Mohammed Hamidou : merci de me faire l'honneur de siéger au sein de ce jury de thèse et d'enrichir la discussion par vos connaissances et votre expérience. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

Madame le Docteur Christine Kandel-Aznar, merci d'avoir accepté cette « aventure » en faisant partie de mon jury de thèse, une suite logique depuis ton encadrement pour mon mémoire de DIU de néphrologie! Mais surtout merci beaucoup pour ta transmission, ta pédagogie et ta douceur. Travailler avec toi était un vrai plaisir durant ces 5 ans.

A mes parents, pour leurs sacrifices, leur patience et leur aide. Merci d'avoir cru en moi, d'avoir supporté mon (sale !) caractère et de m'avoir porté là où je suis maintenant. J'espère pouvoir être à la hauteur de vos attentes et de vos efforts.

A mes frères, Guillaume et Grégoire, premiers complices mais surtout premières victimes plus ou moins consentantes de mes apprentissages médicaux. Merci d'avoir supporté mon stress, mes angoisses et mes discussions monocentrées...

A mes grands-parents, fervents supporters des premières heures. En particulier à tata Mimi et au Machu qui auraient été si fiers et bouffis d'orgueil de me voir ici aujourd'hui... On en aurait entendu parler jusqu'à Chigliani de cette thèse...

Aux amis du collège NDF, mon noyau dur : Lambiscuit, Alex, Popiche et Bondu. A notre équipe de nageurs, nos vendredis soirs à s'arrêter au fond du bassin (« bande de fainéants » !!), nos mercredi aprèm à Stan et nos mac Flury au goût de victoire.

A mes amis de Paris 7, compagnons de galère et d'infortune rencontrés sur les bancs de la fac ou à Laennec ; qui ont le courage de me supporter encore aujourd'hui. Binouche, pour tout ; Gianelli toujours prêt pour un just dance ou une bonne CB, à Choufchouf son « épouse » et à Sipoloche, rencontres ô combien déterminantes pour ma santé mentale en P1 et bien après !!

A ma team LRSY Novembre 2013, plus belles rencontres de ces 5 ans d'internat : Lulu, Jess, Anaïs, Dodu, Marie-Cha, Guibon, et Fanny. A nos débuts de jeunes premiers au sein du CHD Vendée, nos jeudis soirs endiablés (et leurs lendemains difficiles), aux cours de Zumba déchainés ou tout simplement aux soirées télé/canapé/couette.

A Sergichou, mon « papa de l'internat », pour qui je garde une affection toute particulière. Merci pour ta générosité et tous ces bons moments.

A l'équipe de Néphro de LRSY (Dr Jaulin, Grégoire et maintenant Marion !!) pour m'avoir accompagnée dans mes premiers pas d'interne, avec une telle gentillesse et tout autant de patience !!

A mes co-internes de Néphro du CHU : Manue, Natchos, Lucounet, Vianney et Rominou. MERCI pour ce semestre survolté !! A nos innombrables fous rires, aux pyjamas papiers qui nous donnaient une allure folle, à la BHR de l'enfer difficilement combattue, aux KT posés à 4 mains et aux (douloureuses !!) perfusions post-Caïpirihna. Vous avez fait de ce stage un véritable rayon de soleil.

A l'équipe d'ACP de LRSY : Karine, Mélanie, Mélissa, Odile, Céline, Sylvie, Kiki, Delphine, Marie-Anne, Mathilde, Laura, Aurélie, Sam. A mon « gros » Baron et mon Brancouille, formidable duo infatigable. MERCI à tous pour cette joie et cette bonne humeur. Ces deux semestres à vos côtés étaient juste beaucoup trop courts. Merci en particulier à François dit « 2ème DB », pour ta gentillesse, ta disponibilité et ta volonté à transmettre qui font de ton service mon meilleur souvenir. Merci de m'avoir poussé et avoir su trouver les mots qui rassurent !

A toute l'équipe ACP du CHU : aux secrétaires et techniciens pour leur bonne humeur et leurs petits déjeuners à foison. Une pensée toute particulière à Marie-Armelle, à ses cactus et ses tortues... Aux médecins pour leur transmission. Et à mes co-internes : Juji, Eva, Clotouille, Dédel, Salim, Kiki, Yusuf, Manon, Adeline, Charlychounet (mon chef préféré !!). Petite équipe de petits gros (« P comme... »). Merci notamment à Othi, mon DuponD, mon acolyte et mon mentor. L'internat sans toi n'aurait pas eu la même saveur.

A Lulurologue, ma compagne favorite et inégalée de sushis. Merci d'avoir illuminé ces 5 ans par ta gentillesse, ton écoute et ton soutien.

A Jess, pour ton énergie débordante, et ta joie constante. Merci pour ces 6 mois de coloc parisienne, tes petites soupes et apéros qui rendaient les soirées bien plus chaleureuses !

A Anaous Couscous, pour tes attentions, tes messages et ton soutien. Je suis tellement heureuse de t'accompagner dans ton grand jour !

A Dodu, mon petit ours brestois que j'ai cru ne jamais pouvoir apprivoiser. A nos goûters kouign amann, au lion du jeudi soir, aux weekends bretons ou encore nos réveils aux aurores pour aller courir dans la neige nantaise. Merci pour tous ces bons moments.

A Nynouche, à notre petit nid chez JJR, nos prouesses culinaires et apéros improvisés. Merci pour ces bons moments.

A Ingrid, co-voitureuse délurée de nos 6 mois au pays des Bisounours. Superbe rencontre au cœur de l'hiver 2016. A nos prouesses vocales matinales et nos craquages verbaux continus...

A la team Ré 2015, mes guignols préférés, merveilleuse rencontre autour d'une entrecôte... Merci tout particulièrement à Tom-Tom.

A Bourguibitch, (re)découverte au cours d'une sombre soirée d'hiver, sur un fond de Francis Cabrel. Soirée mémorable, comme tous les autres moments qui s'en sont suivis.

A Mykette, fabuleuse découverte sur la ligne 13 en direction de Beaujon, puis redécouverte en Guadeloupe, et finalement rapidement convertie en amitié véritable. Tant de bons souvenirs à tes côtés... Tu as, entre autre, réussi l'exploit de rendre une D4 agréable. Sans toi, rien n'aurait été aussi drôle.

A Charles Ronsin, sans qui cette étude n'aurait pas été possible! Merci pour ton travail (de titan), merci pour ton aide et ta bonne humeur, et pardon pour mon stress !

Comment ne pas remercier mon JJG, soutien musical sans faille depuis des années ?!

Enfin, à Lucas, merci pour ton soutien et ta réassurance permanente, mais aussi (et surtout !) pour tout le reste.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION.....	13
1. Généralités sur les vascularites pauci-immunes.....	14
2. Aspects histologiques des vascularites pauci-immunes (VPI).....	16
2.1. Rappels histologiques du rein normal.....	16
2.2. Atteinte histologique au cours des VPI.....	17
• Etude en microscopie optique.....	18
a. Atteinte glomérulaire.....	18
b. Atteinte vasculaire extra glomérulaire.....	19
c. Atteinte tubulo-interstitielle.....	19
• Etude en immunofluorescence.....	20
• Etude en microscopie électronique.....	21
3. Présentation clinique et histologique des vascularites pauci-immunes ANCA –.....	22
4. Aspects physiopathologiques.....	26
a) Dysfonctionnement de la réponse immune.....	26
• Le couple ANCA-polynucléaire neutrophile.....	27
• Rôle du système du complément.....	29
• Rôle de l'immunité cellulaire et humorale.....	30
Lymphocytes B.....	30
Lymphocytes T.....	30
Macrophages.....	30
b) Mécanismes de la rupture de la tolérance.....	31
c) Facteurs environnementaux.....	31
d) Facteurs génétiques.....	32
e) Autres facteurs de risques.....	32
• Médicaments.....	32
• Infections	32
• Affections malignes.....	32
• Hypertension artérielle maligne (HTA maligne).....	33

f) Hypothèses physiopathologiques pour les VPI ANCA-.....	33
5. Facteurs pronostics (cliniques, biologiques et histologiques).....	35
• VPI ANCA+.....	35
• VPI ANCA -.....	37
. Traitement des vascularites pauci-immunes.....	38
• VPI ANCA+.....	38
• VPI ANCA –.....	39
II. MATERIEL ET METHODE.....	40
1. Patients et critères d’inclusion.....	40
2. Données cliniques.....	41
3. Analyse des biopsies rénales.....	42
4. Analyse statistique.....	44
III. RESULTATS.....	45
1. Présentation clinique	45
2. Présentation histologique.....	47
3. Traitement.....	52
4. Evolution	53
5. Facteurs pronostics au sein de notre cohorte.....	55
6. Comparaison de nos résultats aux données de la littérature sur les vascularites ANCA +.....	64
IV. DISCUSSION.....	67
V. CONCLUSION.....	74

Liste des abréviations

ACR: American College of Rheumatology

AAN: Anticorps Anti-Nucléaires

ANCA: Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

AVID: ANCA-associated Vasculitis Index of Damage

BVAS: Birmingham Vaculitis Activity Score

CE : Cellule Endothéliale

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CRP : C Reactive Protein

CTC : Corticoïdes

CYC : Cyclophosphamide

DEI : Disease Extent Index

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

EER : Epuration Extra-Rénale

EGPA : Granulomatose à Eosinophiles avec Polyangéite

EP: Echange Plasmatique

EUVAS: European Vasculitis Study Group

FFS: Five Factor Score

GFEV : Groupe Français d'Etude des Vascularites

GN : Glomérulonéphrite

GNEC : Glomérulonéphrite ExtraCapillaire

GNRP : Glomérulonéphrite rapidement progressive

GPA : Granulomatose avec Polyangéite

HD : HémoDialyse

HES: Hématéine Eosine Safran

HLA: Human Leukocyte Antibody

hLAMP2: human Lysosome-Associated Membrane Protéin-2

HTA : Hypertension Artérielle

IF : immunofluorescence

IFI : Immunofluorescence Indirecte

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

IR : Insuffisance Rénale

IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale

MBG : Membrane Basale Glomérulaire

MMF: Mycophénolate Mofétil

MPA : Micropolyangéite

MPO : Myéloperoxydase

NET: Neutrophil Extracellular Traps

PAC : Pain A Cacheter

PAS : Periodic Acid Shiff

PAN : Périartérite Noveuse

PBR : Ponction Biopsie Rénale

PEC : Cellules Epithéliales Pariétales

PNDS : Protocole National de pronostic et De Soins

PNN : Polynucléaire Neutrophile

PR3 : Protéinase 3

RTX: Rituximab

SFC: Synéchie Floculo Capsulaire

TH T: Lymphocyte T Helper

TM: Trichrome de Masson

TNF α : Facteur de Nécrose Tumorale alpha

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

UV : Ultraviolets

VAA : Vascularite associée aux ANCA

VAI : Vasculitis Activity Index

VDI : Vasculitis Damage Index

VPI : Vascularite Pauci-Immune

WG : Wegener

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résultats histologiques des études de vascularites ANCA -

Tableau 2: Données épidémiologiques et cliniques de notre cohorte

Tableau 3 : Epidémiologie de notre cohorte

Tableau 4 : Récapitulatif des lésions histologiques de notre cohorte

Tableau 5 : Comparaison des groupes « réponse rénale » et « pas de réponse rénale » au traitement d'attaque

Tableau 6 : Comparaison entre les groupes « évolution favorable » et « HD »

Tableau 7 : Comparaison des groupes « réponse rénale persistante » et « rechute »

Tableau 8 : Comparaison de notre cohorte ANCA – aux ANCA + de la littérature

Tableau 9 : Comparaison des résultats de notre cohorte aux patients ANCA + de Chen.

Tableau 10 : Comparaison des résultats de notre cohorte aux patients ANCA + de Villacorta.

Tableau 11 : Comparaison de notre cohorte aux patients de Berden et Sharma selon les classes histopronostiques.

Tableau 12 : Comparaison de notre cohorte aux patients de Sharma selon les classes histopronostiques.

Tableau 13 : Comparaison de notre cohorte aux patients de Berden selon les classes histopronostiques.

Tableau 14 : Comparaison des résultats histologiques de notre cohorte versus ANCA – de la littérature.

Liste des figures

Figure 1 : Nomenclature de Chapel Hill 2012 adaptée depuis *Jennette, J. C. et al.*³

Figure 2 : Schéma d'un glomérule rénal.

Figure 3 : Coupe schématique d'un lobule glomérulaire.

Figure 4 : Coupe histologique d'un glomérule avec croissant cellulaire segmentaire et nécrose fibrinoïde en regard.

Figure 5 : Les lésions glomérulaires dans les VPI en coloration argentique depuis *Berden*.

Figure 6 : Les multiples étiologies combinées des VPI.

Figure 7 : Schéma d'un PNN quiescent.

Figure 8 : Activation des PNN par les ANCA

Figure 9 : Physiopathologie des vascularites à anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles (ANCA) montrant les interactions entre les différents acteurs cellulaires.

Figure 10 : Classification de Berden 2010 depuis *Berden A et al.*⁵⁹

Figure 11 : Survie rénale selon la catégorie d'atteinte glomérulaire (focale, à croissants, mixte ou scléreuse) au cours des VPI ANCA + depuis *Berden A et al.*⁵⁹

Figure 12 : répartition de nos patients selon les classes histopronostiques de Berden.

Figure 13 : répartition de notre cohorte selon l'évolution.

Figure 14 : Comparaison des groupes « réponse rénale » et « pas de réponse rénale » au traitement d'attaque.

Figure 15 : Comparaison entre les groupes « évolution favorable » et « HD ».

Figure 16 : comparaison de la réponse au traitement selon les classes de Berden.

I. INTRODUCTION

Les vascularites dites « pauci-immunes » sont caractérisées par une glomérulonéphrite nécrosante ou extra-capillaire (GNEC) pure sans dépôt significatif en immunofluorescence d'où leur dénomination. Elles correspondent cliniquement, selon la classification modifiée de Chapel Hill en 2012, au groupe des vascularites des petits vaisseaux associées aux ANCA (polyangéite microscopique, granulomatose de Wegener, et Churg-Strauss) et à un petit nombre de cas de vascularites dont le tableau clinique est proche de celui du Wegener ou de la polyangéite microscopique, mais pour lesquelles les ANCA sont négatifs et le restent au cours de l'évolution.

Ce sous-groupe rare de vascularites pauci-immunes ANCA - a fait l'objet de peu d'études, sur de petites cohortes et pose des problèmes de diagnostic et de prise en charge thérapeutique.

Notre étude rétrospective et multicentrique nationale a porté sur la description des aspects cliniques et histologiques de 47 cas de vascularites ANCA négatives afin d'en déterminer les facteurs pronostics, l'évolution et les caractéristiques spécifiques comparées aux données de la littérature sur les vascularites à ANCA +.

Ce travail a été réalisé en collaboration avec un interne de néphrologie qui s'attachera à une description clinique plus approfondie.

1. Généralités sur les vascularites pauci-immunes

La vascularite est une pathologie inflammatoire, définie comme une atteinte nécrosante de toute la paroi des vaisseaux (intima, média, adventice). Ces vascularites sont classées cliniquement selon le calibre du vaisseau atteint, leurs symptômes cliniques et leurs spécificités immunologiques.

Une atteinte rénale peut être observée au cours des vascularites des petits vaisseaux que sont les vascularites à complexes immuns, les anti-membranes basales glomérulaires (anti-MBG) et les vascularites associées aux ANCA. Cette atteinte prédomine au niveau des capillaires glomérulaires, sous la forme d'une glomérulonéphrite nécrosante ou d'une prolifération extra-capillaire. Il est plus rare d'observer une atteinte artériolaire nécrosante.

La nature de l'atteinte glomérulaire (prolifération extra-capillaire pure ou associée à d'autres lésions élémentaires : prolifération endocapillaire, thrombus, dépôts...) et l'immunofluorescence permettent de distinguer l'étiologie de la vascularite.

Les vascularites dites « pauci-immunes » sont caractérisées par une glomérulonéphrite nécrosante ou extra-capillaire (GNEC) pure sans dépôt significatif en immunofluorescence d'où leur dénomination. Elles correspondent au sous-groupe des vascularites associées aux ANCA de la classification modifiée de Chapel Hill en 2012.

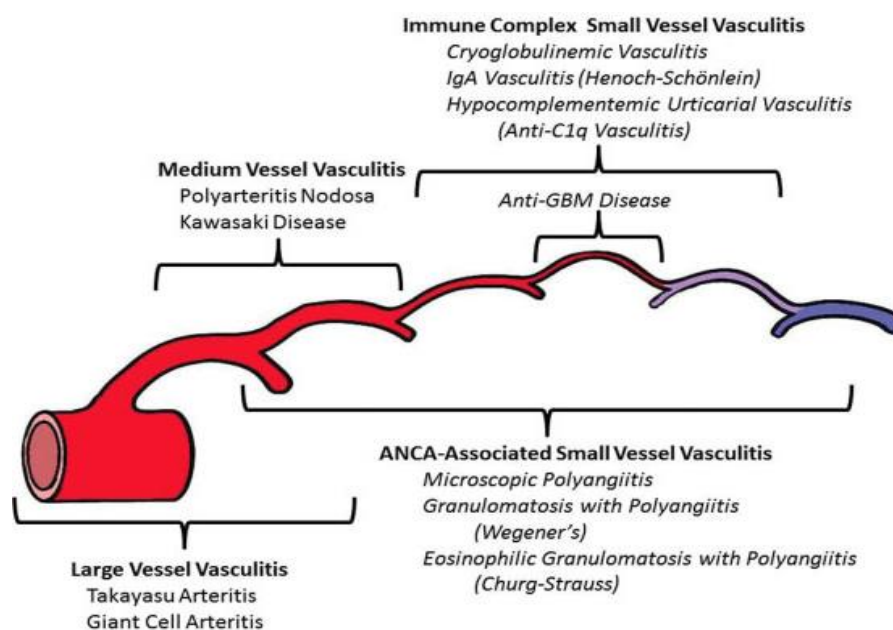


Figure 1 : Nomenclature de Chapel Hill 2012 adaptée depuis Jennette, J. C. et al. ³

Cette pathologie est rare. Selon une méta-analyse de 2015 ³⁹, l'incidence de ces vascularites pauci-immunes (VPI) en Europe est de 13 à 20 cas par million d'habitants et par an. Elle semble avoir considérablement augmenté depuis les années 1980, probablement en lien avec une amélioration de leur détection (dosage des ANCA). Depuis 2000, elle apparaît stabilisée. Une étude française réalisée en 2004 estimait la prévalence des VPI à 23,7 par million d'habitants ⁴³. Une augmentation de cette prévalence a été observée au cours des 20 dernières années, probablement due au fait que le diagnostic est plus aisément posé chez les patients.

L'atteinte rénale des VPI se caractérise classiquement par une insuffisance rénale aiguë rapidement progressive, une protéinurie glomérulaire et une hématurie (le plus souvent microscopique).

L'atteinte extra-rénale, quant à elle, est représentée par des atteintes cutanées (purpura), ORL (épistaxis), pulmonaires (nodules intra-parenchymateux, hémorragie intra-alvéolaire...), ostéo-articulaires (arthralgies), musculaires (myalgies). On note également des atteintes du système nerveux central et du système nerveux périphérique.

En 1985, la détection d'un nouvel anticorps⁶ dirigé contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) a permis d'isoler les vascularites associées aux ANCA, du groupe des glomérulonéphrites rapidement progressives des petits vaisseaux (GN post infectieuse, cryoglobulinémie, anti-membrane basale glomérulaire, néphropathie à IgA, lupus). L'immunofluorescence indirecte (IFI) dirigée spécifiquement contre les anticorps anti-PMPO et anti-PR3 (cibles « majeures ») a ensuite permis de différencier les vascularites pauci-immunes (VPI) ANCA + et ANCA – du Wegener (c-ANCA anti-PR3), de la polyangéite microscopique (p-ANCA anti-MPO) et du Churg-Strauss (p-ANCA anti-MPO et c-ANCA anti-PR3).

Cette méthode par IFI, très sensible, permet de mettre en évidence, dans plus de 90% des cas, la présence de ces ANCA. Afin d'éliminer les faux négatifs, les règles de bonne pratique recommandent l'association d'un test IFI et d'un ELISA ^{8,9,10}. Mais malgré ces méthodes très sensibles, dans un faible pourcentage de vascularites pauci-immunes (10 à 40%), les ANCA restent indétectables.

2. Aspects histologiques des vascularites pauci-immunes (VPI)

2.1. Rappels histologiques du rein normal

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. Chaque rein en contient environ un peu moins d'un million, ce nombre étant variable selon les individus. Le néphron comprend le glomérule (ou corpuscule rénal de Malpighi) et le tube rénal qui est fait de quatre portions s'étendant de la capsule de Bowman jusqu'à la jonction avec le tube collecteur.

Le glomérule est une sphère de 150 à 250 microns, possédant le pôle urinaire où s'insère le tube contourné proximal et le pôle vasculaire dans lequel pénètre l'artériole afférente. Du pôle vasculaire émerge l'artériole efférente qui constitue, avec la macula densa et le mésangium extra-glomérulaire, l'appareil juxtaglomérulaire.

L'enveloppe du glomérule s'appelle la capsule de Bowman et le système des capillaires constitue le floculus. L'espace situé entre les deux, ou chambre urinaire, recueille l'ultrafiltrat glomérulaire et communique avec la lumière du tube contourné proximal.

La capsule de Bowman est constituée de cellules épithéliales pariétales (PEC) reposant sur une membrane basale épaisse.

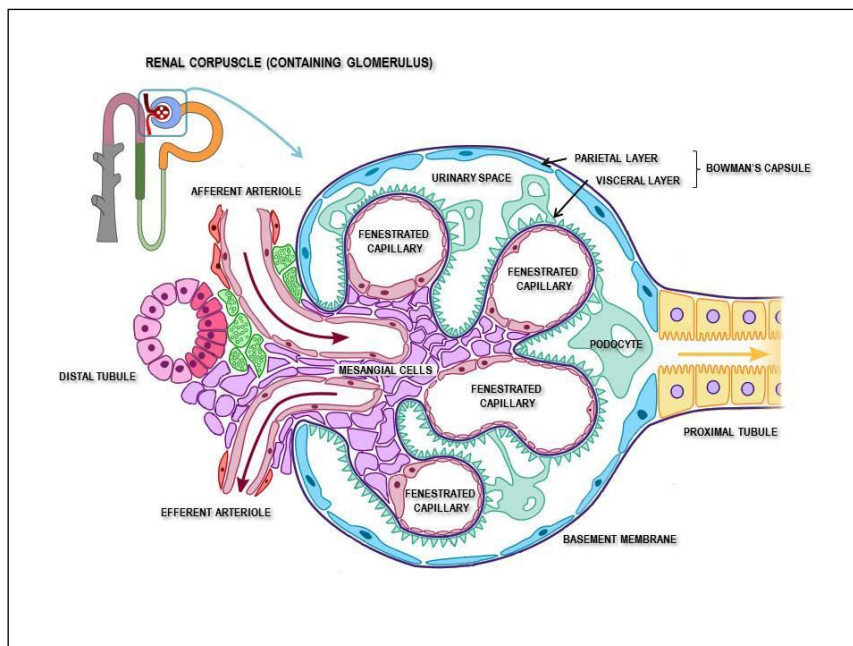


Figure 2 : Schéma d'un glomérule rénal.

Au niveau du floculus, les capillaires glomérulaires forment un système porte artériel situé entre les artérioles afférentes et efférentes, par lequel transite la quasi-totalité du débit sanguin rénal. Dans un lobule glomérulaire, la membrane basale entoure plusieurs capillaires et passe en pont sur le mésangium situé entre les capillaires. Les cellules endothéliales représentent plus de la moitié des cellules du floculus.

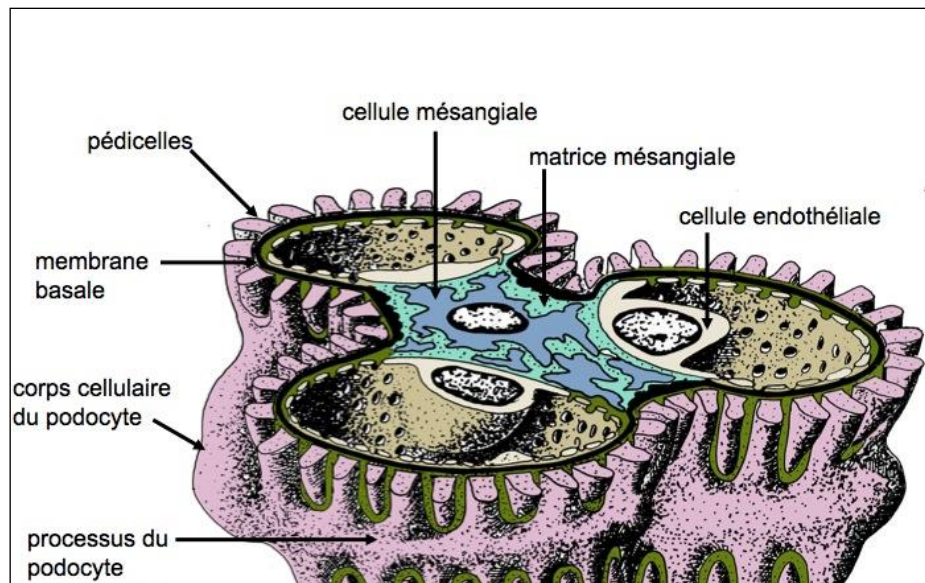


Figure 3: Coupe schématique d'un lobule glomérulaire.

2.2. Atteinte histologique au cours des VPI

L'histologie rénale est d'un apport majeur et souvent indispensable pour poser le diagnostic de VPI et évaluer le pronostic rénal. Elle est réalisée en l'absence de contre-indications (refus du patient, HTA non contrôlée, rein unique, reins de petite taille, troubles de la coagulation).

Deux prélèvements sont réalisés et sont placés dans deux milieux de conservation différents : le premier est placé dans l'AFA (éthanol, acide acétique et formol) pour analyse en microscopie optique et le second est placé dans une compresse imbibée de sérum physiologique pour analyse en immunofluorescence après congélation du prélèvement.

La description des lésions repose principalement sur l'atteinte histologique observée au cours des vascularites ANCA + qui sont de loin les plus fréquentes, et les lésions du sous-groupe ANCA – ont été beaucoup moins décrites.

- **Etude en microscopie optique**

- a. Atteinte glomérulaire⁵⁸**

Histologiquement, les vascularites se caractérisent par une glomérulonéphrite nécrosante extra capillaire (GNEC) se caractérise par une atteinte glomérulaire sous la forme d'un croissant. Ce croissant est la résultante d'une nécrose de la paroi des anses des capillaires glomérulaires, provoquant le passage de médiateurs cellulaires et humoraux dans l'espace urinaire. Ceux-ci vont alors susciter une prolifération extra capillaire réalisant un croissant. Cette prolifération est faite d'une intrication de cellules épithéliales, d'éléments libres et de fibrine.

Les cellules d'allure épithéliales sont grandes, quadrangulaires ou plus rarement fusiformes. Elles possèdent un cytoplasme faiblement éosinophile, aux limites cytoplasmiques nettes. Elles sont dotées d'un noyau arrondi ou ovoïde, parfois mitotique. Elles prolifèrent et se disposent en strates concentriques (au minimum 2 à 3 couches cellulaires), adossées à la capsule de Bowman. Elles forment des croissants souvent volumineux, segmentaires ou circonférentiels, masquant plus ou moins le flocculus sous-jacent.

Lorsque le croissant est majeur, on peut observer des images de rupture de la capsule de Bowman, parfois avec une réaction inflammatoire granulomateuse au contact. A cette phase proliférative, les croissants cellulaires peuvent régresser ou subir une organisation fibreuse progressive. L'organisation fibreuse du croissant se traduit par une augmentation des fibroblastes et du matériel membranoïde entre les cellules qui adoptent une organisation pseudo-tubulaire. On parle de croissant fibreux lorsqu'il est constitué de plus de 75% de fibrose.

A proximité ou à distance des foyers de nécrose, les lumières capillaires sont parfois le siège d'une prolifération endocapillaire qui correspond au comblement des lumières des capillaires glomérulaires par plus de 5 éléments inflammatoires (lymphocytes, polynucléaires neutrophiles...) par section capillaire, ou de la fibrine.

On peut également noter la présence de foyers de nécrose fibrinoïde, classiquement en regard des croissants cellulaires. Cette nécrose peut s'accompagner d'images de caryorexie.

Il n'existe pas, classiquement, de prolifération mésangiale associée.

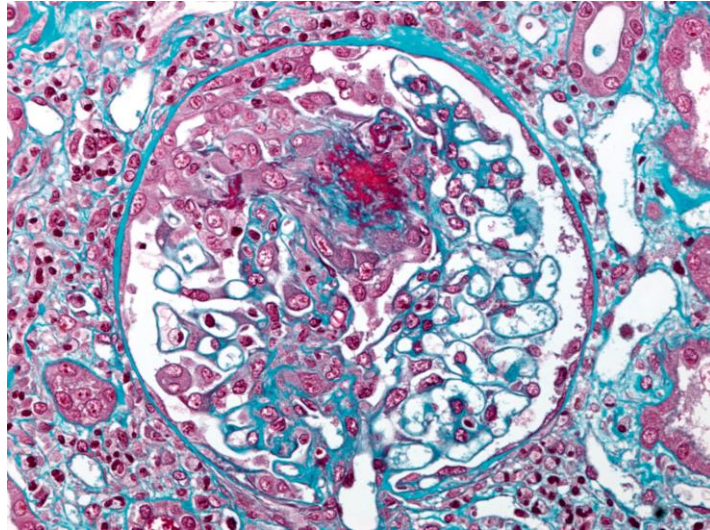


Figure 4 : Coupe histologique d'un glomérule avec croissant cellulaire segmentaire et nécrose fibrinoïde en regard.

b. Atteinte vasculaire extra glomérulaire

Dans moins de 10% des cas, la paroi des artères arquées, interlobulaires et des artérioles peut être remaniée par des lésions segmentaires de nécrose fibrinoïde qui infiltre l'intima et s'étend plus ou moins à la média. L'évolution se fait vers la sclérose et parfois l'obstruction de la lumière du dit vaisseau.

c. Atteinte tubulo-interstitielle

Les remaniements de l'interstitium sont le reflet de la sévérité de l'atteinte glomérulaire et de l'ancienneté de la glomérulopathie.

Au stade de début, en l'absence de rupture capsulaire glomérulaire, l'interstitium oedématié peut être infiltré par des éléments inflammatoires mononucléés, à prédominance lymphocytaire. S'il existe une rupture de la capsule de Bowman, l'infiltrat s'enrichit en macrophages et peut comporter quelques cellules géantes plurinucléées. Il se concentre alors autour des glomérules lésés. Il est néanmoins rarement observé d'authentique granulome épithélioïde et giganto-cellulaire. Cet infiltrat se dispose également autour de tubes comblés par des hématies (cylindres hématiques) et tapissés par des cellules aplaties, vacuolisées avec perte de la bordure en brosse, voire nécrosées, signant une souffrance épithéliale tubulaire appelée nécrose tubulaire aigüe. Des éléments mononucléés et quelques polynucléaires

neutrophiles peuvent s'insinuer entre les cellules épithéliales tubulaires réalisant des cylindres leucocytaires.

Lorsque la maladie passe à la chronicité, l'infiltrat surtout lymphocytaire tend à s'atténuer et l'interstitium se fibrose. Les tubes s'atrophient, leur membrane basale s'épaissit et se plisse. Cet épaissement des vitrées est bien visible à la coloration de PAS.

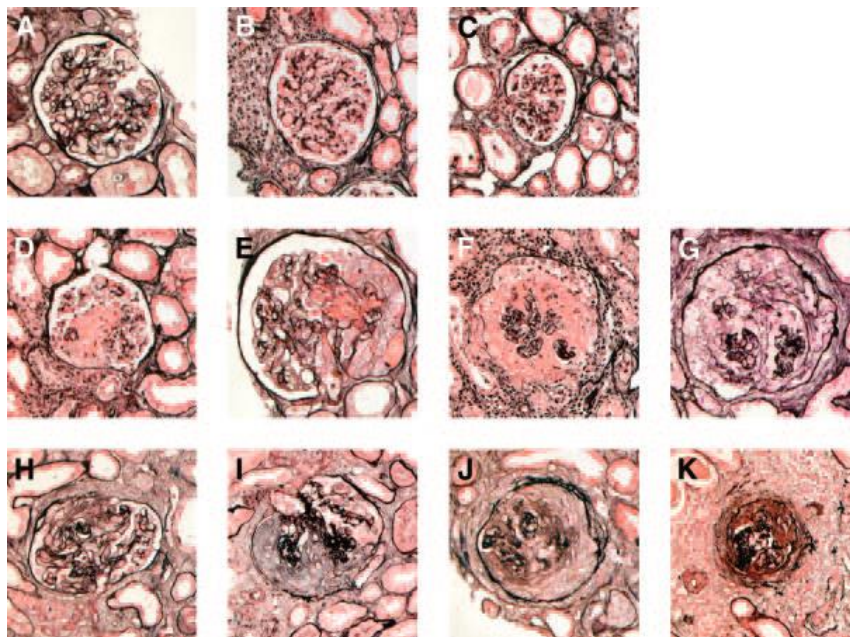


Figure 5 : Les lésions glomérulaires dans les VPI en coloration argentique depuis *Berden A et al.* ⁵⁹
A à C : Glomérule normal, D à G : Glomérule avec croissants, H à J : Glomérule avec croissant fibreux (plus de 75% de la matrice extracellulaire par le croissant), K : Glomérulosclérose globale.

- **Etude en immunofluorescence**

Les glomérulonéphrites extra capillaires (GNEC) pauci-immunes sont caractérisées par l'absence ou la faible abondance (considérée comme non significative) de dépôts d'immunoglobulines et de complément.

Pour différencier ces dépôts de ceux survenant au cours des glomérulopathies à complexes immuns, il convient d'en évaluer la topographie et l'intensité avec une échelle allant de traces à 3+ ^{154, 155}.

Des dépôts focaux et segmentaires, irréguliers, peu intenses, surtout traces, rarement 1+, sont observés le long des axes mésangiaux et des anses capillaires, fréquemment au voisinage des croissants dans les segments glomérulaires non nécrosés et non sclérosés ¹⁵⁶. Ils fixent les sérums anti-IgA, anti-IgG, anti-IgM isolément ou simultanément.

Des dépôts granuleux non spécifiques d'IgM, de C3 et de C1q (1+, voire 2+ ou 3+) peuvent être notés dans les segments glomérulaires sclérosés ou nécrosés. Les foyers de vascularite extra-glomérulaire sont le siège de dépôts de complément et d'IgM.

Des dépôts de fibrine sont présents au sein des croissants frais et des foyers de nécrose glomérulaire.

Enfin, il faut signaler que d'authentiques glomérulopathies à dépôts de complexes immuns peuvent être associées à une vascularite à ANCA (glomérulopathie extra membraneuse, néphropathie à IgA).

- **Etude en microscopie électronique**

Elle n'est plus pratiquée à titre systématique. Dans la littérature, elle n'a été réalisée que chez quelques patients dans une série de 100 cas de vascularites associées aux ANCA ¹⁵⁷. Ses conclusions n'ont pas modifié celles de l'analyse histopathologique. Toutefois, elle a confirmé l'existence de petits dépôts de complexes immuns dans plus de la moitié des biopsies et une prolifération endocapillaire pour un tiers d'entre elles ¹⁵⁸ surtout en cas de protéinurie élevée ($p < 0.0001$) et pour un pourcentage moyen de croissants de l'ordre de 62.5 % ($p = 0.06$) ⁵⁸.

3. Présentation clinique et histologique des vascularites pauci-immunes ANCA –

Du fait de leur fréquence, les VPI ANCA positives ont été largement décrites dans la littérature. A contrario, les VPI ANCA négatives sont encore peu étudiées, souffrant de leur faible prévalence (10% à 23% de GNEC pauci-immunes ANCA négatives dans les études européennes et américaines, jusqu'à 40% dans les études asiatiques et indiennes).

Ces vascularites ANCA – posent le problème de :

- leur pathogénie
- leurs caractéristiques histologiques
- leurs facteurs pronostiques
- leur réponse au traitement
- leur évolution à long terme

Au cours des 10 dernières années, depuis que la détection des ANCA est réalisée à la fois par IFI et ELISA, cinq grandes études (européennes, indiennes, américaines et asiatiques) se sont intéressées aux différences entre vascularites ANCA + et ANCA – ^{166, 167, 168, 169, 170}.

Ces études étaient observationnelles, rétrospectives et multicentriques réalisées sur une période de 10 ans. Deux cohortes appariées (ANCA + versus ANCA -) étaient comparées selon leurs caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques et leur réponse aux traitements. Une seule étude, celle d'Eisenberger¹⁶⁶, analysait une cohorte d'ANCA – puis la comparait ensuite aux résultats de la littérature des ANCA+.

La prédominance de l'atteinte était masculine sauf dans une étude indienne de Sharma¹⁷⁰ (52.4% de femmes). L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 65 ans, à l'exception d'une étude chinoise de Chen¹⁶⁷ et d'une étude indienne¹⁷⁰ où les patients étaient significativement plus jeunes (39.7 ans et 42.3 ans respectivement). Dans l'étude d'Eisenberger¹⁶⁶, la survie était significativement déterminée par l'âge au moment du diagnostic. En effet, un âge supérieur à 65 ans a été associé à une mortalité plus élevée.¹⁷¹

Les patients présentaient classiquement des signes généraux (fièvre, amaigrissement, HTA) et dans la majorité des cas une atteinte extra-rénale caractérisée en grande partie, par une atteinte

cutanée, souvent majeure (purpura) ; mais également des atteintes ORL (épistaxis), pulmonaires (hémorragie intra-alvéolaire, nodules intra-parenchymateux, infiltrat interstitiel) ou encore musculo-articulaires (arthralgies, myalgies). Dans l'étude d'Hedger¹⁶⁵ et l'américaine de Shah¹⁶⁸, il apparaissait de manière significative, que les patients ANCA-présentaient moins de symptômes des voies respiratoires que les patients ANCA +. Selon l'étude espagnole de Villacorta¹⁶⁹, seule la présence de l'atteinte cutanée chez les patients ANCA - était significativement plus élevée.

L'atteinte rénale était caractérisée par une insuffisance rénale aiguë chez la majorité des patients associée à une hématurie, une protéinurie et un syndrome néphrotique. Dans deux études (espagnole¹⁶⁹ et chinoise¹⁶⁷), les patients ANCA - avaient un niveau significativement plus élevé de protéinurie et une plus forte prévalence du syndrome néphrotique que les ANCA +. L'étude américaine¹⁶⁸ retrouvait que la fonction rénale était significativement plus mauvaise à la présentation chez les patients ANCA - ; mais que la fonction rénale à long terme et la survie à un an des patients et des reins étaient similaires chez les patients ANCA-négatifs et ANCA-positifs.

Histologiquement, les résultats étaient très variables d'une étude à l'autre (**tableau 1**)

	Eisenberger (n=20)	Chen (n=28)	Shah (n=17)	Villacorta (n=29)	Sharma (n=33)
% Glomérules normaux	29	41	33,6	/	/
% Glomérules scléreux	21	0	23	12	16
% Croissants cellulaires	40	17,1	18,4	73	66
% Croissants segmentaires	16	/	/	/	/
% Croissants circonférentiels	24	/	/	/	/
% Croissants fibreux	9	5,9	/	6	4,7
% Nécrose glomérulaire	28	2,8	25	62	38
% Caryorexie	/	/	/	/	/
% Prolifération endocapillaire	30	/	/	45	50
% Nécrose artériolaire	/	7	14	7	8
% Granulome	/	3,57	/	3,4	3
% Fibrose interstitielle diffuse	40	25	/	/	/
% NTI modérée à intense	45	74	40,3	40	/
% Artériosclérose	40	68	/	/	/
% Hyalinose artériolaire	45	/	/	/	/

Tableau 1 : résultats histologiques des études de vascularites ANCA -

L'étude d'Eisenberger¹⁶⁶ a révélé un pourcentage élevé de lésions glomérulaires actives (50 %) chez les vascularites ANCA -, principalement sous la forme de croissants cellulaires avec une prédominance de croissants circonférentiels. Seuls 28 % des cas avec glomérules à croissants présentaient une nécrose focale glomérulaire associée. Selon l'étude américaine¹⁶⁸, les patients ANCA - présentaient un pourcentage plus faible de glomérules normaux et un pourcentage plus élevé de croissants cellulaires par rapport aux patients ANCA +.

L'approche selon la classification de Berden, montre que si la classe à croissants est la plus représentée chez les ANCA + et -, elle prédomine néanmoins dans les vascularites ANCA -
169, 170.

Les dommages tissulaires chroniques du secteur tubulo-interstitiel étaient déjà présents au moment du diagnostic dans l'étude d'Eisenberger¹⁶⁶, sous la forme d'une fibrose interstitielle (80%) considérée comme diffuse dans 40 % des cas. Ces dommages semblaient plus marqués que chez les patients ANCA + (notamment plus fréquent que chez les anti-PR3). Dans la majorité des études, les lésions tubulo-interstitielles étaient significativement plus marquées que dans les ANCA + de la première biopsie. Ces lésions tubulo-interstitielles étaient les seules lésions rénales corrélées au pronostic rénal dans l'étude américaine de Shah¹⁶⁸ et Villacorta¹⁶⁹. Seule l'étude de Villacorta¹⁶⁹ ne retrouvait pas de différence dans l'atteinte interstitielle entre les patients ANCA négatifs et positifs.

Selon Eisenberger¹⁶⁶, 95% des vascularites ANCA- présentaient un infiltrat interstitiel rénal, considéré comme modéré à intense dans 45% des cas. Le typage cellulaire a révélé un infiltrat inflammatoire mixte composé de lymphocytes T (CD3-positif), de macrophages (CD68-positif) et de PNN.

Enfin, concernant le secteur vasculaire, une hyalinose artériolaire était rapportée dans 45% des cas, et une artériosclérose dans 40% des cas dans l'étude d'Eisenberger¹⁶⁶. Ces lésions vasculaires chroniques étaient peu ou pas décrites dans les autres études.

Toutes les études s'accordent à dire que malgré quelques différences de présentation clinique, biologique ou histologique, le taux d'IRT à 1 an était similaire entre les groupes ANCA+ et ANCA-. Bien que les thérapies aient varié, les réponses rénales étaient similaires. Selon Eisenberger¹⁶⁶, les scores histologiques comme le pourcentage de glomérules normaux, les croissants ou la nécrose glomérulaire n'étaient pas corrélés à l'évolution de la fonction rénale.

Selon l'étude chinoise¹⁶⁷, aucune différence significative n'a été trouvée entre les survies des deux sous-groupes (ANCA + et ANCA -) de patients.

Certains éléments prédictifs, y compris la fonction rénale de base, le pourcentage de sclérose glomérulaire, le pourcentage de glomérules normaux et la cicatrisation tubulo-interstitielle ont montré une forte corrélation avec le résultat rénal à 1 an, mais il n'y avait aucune différence entre les patients ANCA négatifs et ANCA positifs à cet égard.

Bien que les patients ANCA - aient une créatininémie plus élevée au moment du diagnostic et plus de fibrose interstitielle, la survie rénale était la même à un an du diagnostic et à plus long terme. Malgré les différences de traitement, le délai de rémission était plus court chez les patients ANCA-négatifs, mais la proportion de patients obtenant une rémission dans les deux groupes était similaire.

Au total, les vascularites ANCA - ont une présentation clinique à peu près similaire aux vascularites ANCA + avec en général un peu moins d'atteinte des voies respiratoires et un peu plus d'atteinte cutanée. Du point de vue rénal, il existait une fréquence plus élevée de syndrome néphrotique chez les ANCA - avec histologiquement plus de croissants cellulaires et moins de glomérules normaux, parfois plus de prolifération endocapillaire et plus de fibrose interstitielle. Néanmoins, même si l'insuffisance rénale était parfois plus importante chez les ANCA - au moment du diagnostic, l'évolution rénale et la survie du patient étaient comparables entre les cohortes de vascularites ANCA + et ANCA- .

4. Aspects physiopathologiques

Depuis la mise en évidence des ANCA, la physiopathologie des VPI en rapport avec l'existence de ces anticorps est mieux connue. En revanche, en l'absence d'ANCA, la physiopathologie des VPI ANCA – reste largement indéterminée.

Dans les VPI ANCA +, une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux pourraient être responsables d'une activation de la réponse immunitaire innée et adaptative entraînant une rupture de tolérance ^{4,5}. Ces différents points sont développés succinctement.

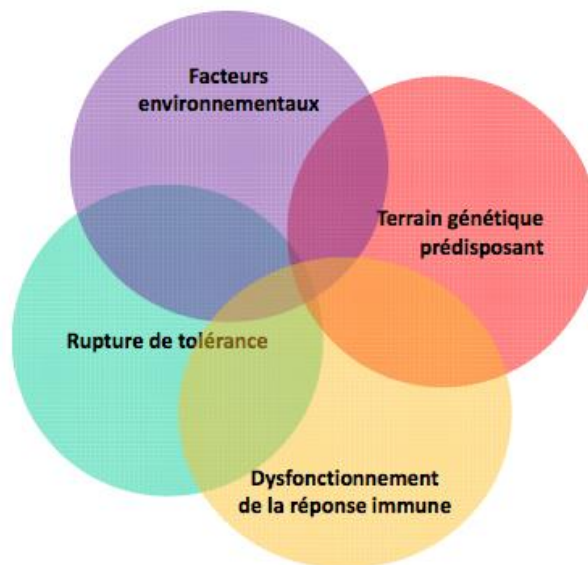


Figure 6 : Les multiples étiologies combinées des VPI

a) Dysfonctionnement de la réponse immune

Les ANCA sont des auto-anticorps sanguins circulants dirigés contre des protéines cytoplasmiques du polynucléaire neutrophile (les enzymes lysosomiales leucocytaires). C'est en 1985 que le lien entre la présence d'ANCA et les VPI a été établi ⁶.

La détection des ANCA fait appel à des tests en immunofluorescence indirecte sur les polynucléaires neutrophiles (PNN) humains fixés par l'éthanol. Ils sont recherchés dans le sérum des patients dilués au 1/20^{ème} ième, dilution correspondant au seuil minimal de positivité. Après fixation à l'éthanol, deux aspects sont décrits :

- une fluorescence cytoplasmique ou c-ANCA, typique des ANCA anti-PR3 (fluorescence cytoplasmique).

- une fluorescence périnucléaire ou p-ANCA, typique des ANCA anti-MPO (fluorescence périnucléaire).

La pathogénicité des ANCA a été longtemps débattue et reste encore sujette à controverse. En effet, certains patients atteints de VPI n'ont pas d'ANCA circulants et, à l'inverse, des ANCA sont parfois détectés chez des sujets sains ¹¹. De plus, chez les patients atteints de VPI, l'association entre le taux d'ANCA et l'activité de la vascularite n'est pas démontrée ^{12,13}.

La physiopathologie des VPI est dominée par l'interaction pathologique entre les ANCA et les PNN. Au cours de ces pathologies, les PNN sont activés de façon anormale dans les petits vaisseaux.

- **Le couple ANCA-polynucléaire neutrophile**

Lorsque les PNN sont quiescents, les molécules PR3 et MPO sont localisées dans les granulations azurophiles contenues dans leur cytoplasme (inaccessibles aux éventuels auto-anticorps du sérum).

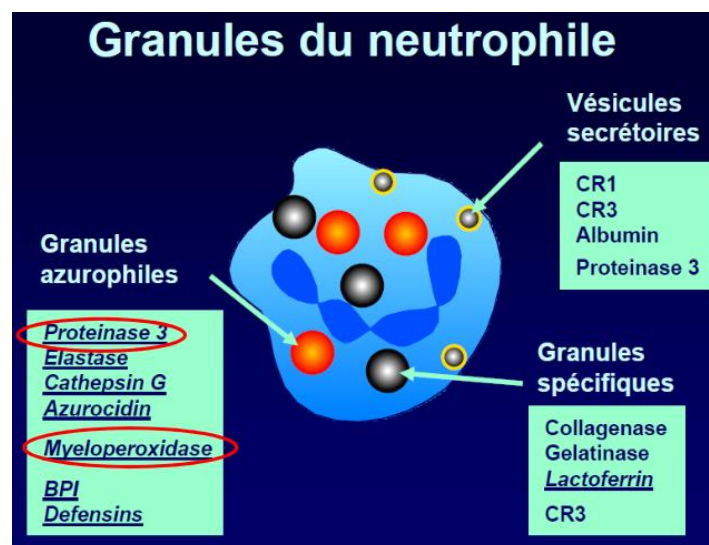


Figure 7 : Schéma d'un PNN quiescent.

Une fois les PNN stimulés (par une infection ou un stimulus inflammatoire), la PR3 et la MPO se disposent alors au niveau de la membrane cellulaire du PNN. Dans ces conditions, PR3 et MPO deviennent accessibles aux ANCA. L'interaction des ANCA avec leur antigène cible à la surface du PNN est à l'origine de l'activation du PNN et de sa dégranulation avec libération d'enzymes protéolytiques et production de formes réactives de l'oxygène. Cette

activation s'accompagne de l'expression de molécules d'adhésion membranaire (les adhésines leucocytaires : récepteurs CR3 et LFA1) liant les molécules d'adhérence présentes sur les cellules endothéliales activées (ICAM- 1), permettant alors les interactions entre les PNN et les cellules endothéliales. La présence de complexes immuns (association antigène-anticorps) au contact de la paroi vasculaire déclenche l'activation de la voie classique du complément, qui aboutit à la synthèse d'anaphylatoxines C5a et C3a. D'autres mécanismes entrent en jeu, en particulier la libération d'histamine et de sérotonine. Ces phénomènes entraînent le recrutement et la dégranulation des polynucléaires, dont les enzymes (myéloperoxydase, protéase) contribuent aux lésions endothéliales et à l'inflammation de la paroi vasculaire.

Les PNN activés vont alors migrer au travers de la paroi vasculaire et pénétrer dans les tissus via un phénomène de diapédèse. Ils sécrètent dans ce même temps des médiateurs pro-inflammatoires, des cytokines pro-inflammatoires et chimiokines, qui induisent l'afflux d'autres cellules inflammatoires dans la paroi des vaisseaux ¹⁴.

La libération de radicaux oxygénés ainsi que la libération des enzymes des granules azurophiles induisent des lésions de nécrose. L'élastase, la cathepsine G et la protéinase 3 peuvent en effet induire des lésions vasculaires à type de nécrose fibrinoïde, notamment par protéolyse des membranes basales.

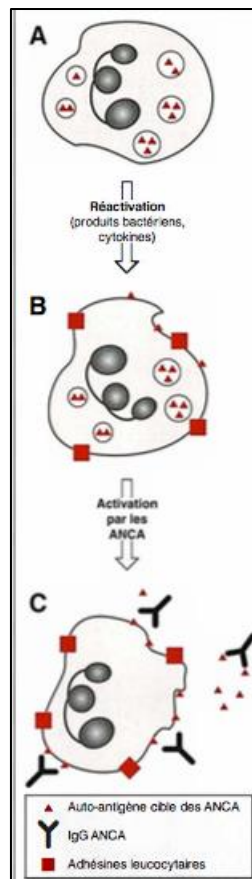


Figure 8 : Activation des PNN par les ANCA. A : PNN quiescents. B : pré-activation par le LPS ou le TNF conduisant à l'expression de molécules d'adhérence et d'antigènes cibles des ANCA à la membrane cytoplasmique des PNN. C : interaction ANCA/auto-antigènes conduisant à la dégranulation du PNN et à la production de métabolites de l'oxygène.

• Rôle du système du complément ¹⁰⁹

Parce qu'il n'y a pas de consommation du complément sérique ni de dépôt d'immunoglobulines ou de complément dans le rein en IF au cours des VAA, on a longtemps supposé que le complément ne jouait pas de rôle significatif dans la pathogenèse de ces VAA ¹¹⁰. Or à ce jour, l'évidence croissante suggère un rôle important de l'activation de la voie alterne du complément. Il a été démontré que les souris déficientes en C5 et en facteur B étaient toutes deux protégées contre la vascularite, alors que les souris déficientes en C4 ou sauvages développaient la maladie ¹¹². Deux autres études ont confirmé l'importance de l'activation de C5 et démontré l'implication de l'engagement du récepteur C5a (C5aR) pour le développement de GNEC induite par MPO-ANCA. De plus, la génération de C5a, qui est capable d'amorcer et de recruter des neutrophiles, a été identifiée dans les surnageants de neutrophiles activés par ANCA, suggérant une boucle d'amplification impliquant un

complément lors de l'activation des neutrophiles médiée par ANCA ¹¹⁶.

À ce jour, de nombreuses études ont confirmé le rôle de la voie alterne du complément et des interactions C5a / C5aR dans la pathogenèse des VAA. Ces observations concernant le rôle du complément dans la pathogenèse des VAA fournissent une piste pour l'utilisation de l'éculizumab (un inhibiteur C5) et de l'antagoniste C5aR dans ces maladies.

- **Rôle de l'immunité cellulaire et humorale (Figure 9)**

Lymphocytes B

Les lymphocytes B (LB) ont un rôle important en participant à la génération des ANCA et à la régulation de la réponse immunitaire aux ANCA. Ce rôle pathogène a été récemment confirmé par l'efficacité des traitements par anticorps monoclonaux anti-CD20 (Rituximab®) désormais couramment utilisés dans l'induction et le maintien des patients avec GNEC PI ANCA + (GPA et MPA) ^{124, 125}. Actuellement, par analogie aux ANCA+, les patients ANCA – bénéficient également de traitement par Rituximab®.

Lymphocytes T

Comme pour les cellules B, l'infiltrat inflammatoire au niveau des lésions tissulaires rénales, pulmonaires ou nasales des patients atteints de VAA est en majorité composé de lymphocytes T, suggérant une contribution pathogénique de la réponse immunitaire à médiation cellulaire ^{137, 138}. Il semble que des anomalies de la réponse T régulatrice puissent expliquer l'inhibition insuffisante des lymphocytes B productrices d'ANCA chez les patients atteints de maladie à ANCA.

Macrophages

Les macrophages ne jouent pas un rôle direct dans la pathogénèse de la vascularite à ANCA. Néanmoins, ils entretiennent un taux de PNN circulants, d'une part par un retard à l'apoptose des PNN en diminuant leur clearance et d'autre part par un relargage des PNN de la moelle après stimulation des lymphocytes Th17.

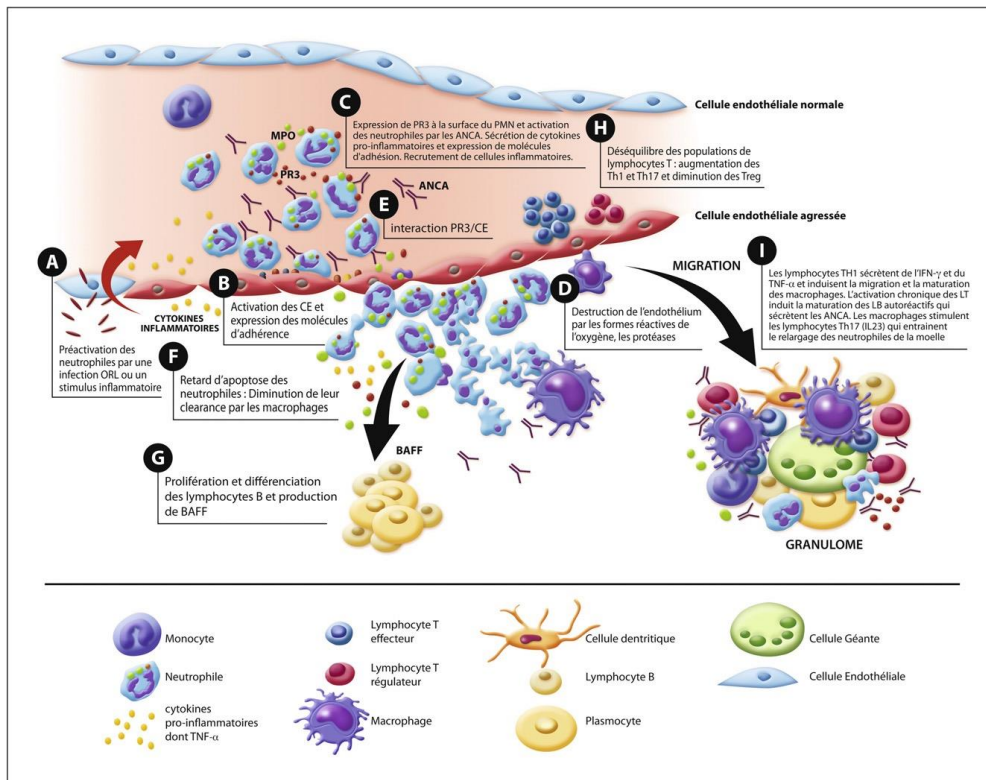


Figure 9 : Physiopathologie des vascularites à anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles (ANCA) montrant les interactions entre les différents acteurs cellulaires ⁴

b) Mécanismes de la rupture de la tolérance

Les mécanismes de rupture de tolérance vis à vis des auto-antigènes MPO et PR3, menant à l'apparition des ANCA, sont encore incomplètement élucidés. Trois théories (théorie du mimétisme moléculaire, théorie de l'anti-idiotype et théorie de la NETose) ont été proposées mais aucune des trois n'est communément acceptée.

c) Facteurs environnementaux

Des analyses épidémiologiques suggèrent que les VPI sont plus fréquentes chez les personnes exposées de manière chronique à des toxines de l'environnement comme les pesticides, le bétail, certains solvants, l'amiante, la fumée d'hydrocarbures et la silice ³¹. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents restent néanmoins mal connus.

Par ailleurs, le fait que l'incidence de la GPA et l'EGPA augmente avec la latitude, laisse penser que l'exposition aux UV joue un rôle dans l'apparition de ces pathologies.

d) Facteurs génétiques

Des cas familiaux de vascularites associées aux ANCA ont été décrits ³² ainsi que des associations entre vascularites associées aux ANCA et maladies auto-immunes. De nombreuses études de gènes candidats ont été effectuées dans les vascularites ANCA positives, principalement à partir de petites cohortes de patients et il n'a pas été identifié d'association en dehors du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

L'association la plus fortement répliquée est la région HLA-DPB1 0401. Certaines études ont suggéré une association entre vascularite associée aux ANCA et l'allèle rare Z de SERPINA1, qui code pour l'alpha-1 anti-trypsine, une enzyme inhibitrice de serine protéase qui a pour substrat la PR3 ^{33,34}.

D'autres gènes de susceptibilité ont été rapportés mais sont encore non confirmés.

e) Autres facteurs de risques

○ Médicaments

La littérature rapporte plusieurs cas de patients ayant développé des VPI après la prise :

- d'antibiotiques (pénicilline, sulfamides, quinolones,...)
- chimiothérapie (bléomycine, methotrexate, gemcitabine)
- cytokines (IFN, IL2, GCSF, GMCSF)
- anticorps monoclonaux (rituximab, alemtuzumab)
- ou encore d'antithyroïdiens de synthèse (propylthio-uracile 35 et benzylthio-uracile 36).

○ Infections

Des cas de vascularites systémiques ont été décrites dans les suites d'infections bactériennes (streptocoques ou staphylocoques) ou virales (hépatites B et C). En effet, il a été démontré qu'un portage nasal chronique de staphylocoque aureus est associé à un risque de rechute plus important au cours de la GPA ³⁷.

○ Affections malignes^{151, 152}

Il existe également des cas décrits de vascularites à ANCA dans des contextes

-d'hémopathies malignes dans la grande majorité des cas (66%) (Leucémies à tricholeucocytes, lymphome de Hodgkin, syndrome myélodysplasique, gammopathies monoclonales, etc.)

- de cancers solides (41,7%) avec une discrète prédominance des cancers uro-génitaux (10%), digestifs (7%), broncho-pulmonaires (5%), prostate, sein, etc.

○ **Hypertension artérielle maligne (HTA maligne)**

Il semblerait également que l'HTA maligne soit un facteur prédisposant au développement de lésions de vascularite à ANCA (VAA).

f) Hypothèses physiopathologiques pour les VPI ANCA-

La pathogénicité des VPI sans ANCA circulant est encore peu connue.

Certains auteurs ont émis l'hypothèse que les patients atteints de vascularite systémique des petits vaisseaux qui étaient négatifs aux ANCA au moment du diagnostic subissent éventuellement une séroconversion avec positivité des ANCA à un certain stade du développement d'une glomérulonéphrite ou d'une atteinte plus systémique. D'autres émettent l'hypothèse que la sérologie des ANCA pourrait être faussement négative secondairement au masquage de certains épitopes par des fragments de céruloplasmine circulants, connus pour réduire de 30 à 50% la détection des anti-MPO.¹⁷⁵

La présence de PNN dans les glomérules et au sein de l'interstitium des patients présentant une vascularite ANCA – soulève l'hypothèse que ces PNN jouent un rôle pathogénique dans la survenue des lésions même en l'absence d'ANCA¹⁶⁶. L'hypothèse la plus souvent retenue est que des anticorps autres que les ANCA pourraient déclencher la dégranulation des neutrophiles et conduire au processus de vascularite.

En effet, Chen et al. ont constaté que les taux sériques de lipocaline et de lactoferrine associées au gélatinase de neutrophile, qui sont des biomarqueurs spécifiques de l'activation et de la dégranulation des neutrophiles, étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de GNEC ANCA-négatif que chez les patients atteints de vascularite ANCA-positif. Cela indique que l'activation et la dégranulation des neutrophiles se produit également chez les patients atteints de GNEC en l'absence d'ANCA. Les neutrophiles pourraient être activés dans les vascularites ANCA-négatives par des anticorps autres que les ANCA, tels que les

anticorps anti-cellules endothéliales (AECA) ou des auto-anticorps contre la protéine membranaire lysosomale humaine-2 (LAMP-2).

Dans une étude portant sur des sérums de 19 patients atteints de glomérulonéphrite ANCA-négative, 10 étaient positifs pour l'IgG-AECA sérique et sept bandes réactives avec les antigènes endothéliaux ont pu être neutralisées. Néanmoins, le rôle pathogénique de ces anticorps anti-cellule endothéliale n'est pas prouvé et pourrait apparaître secondairement à l'atteinte vasculaire et ne pas en être responsable. LAMP-2 est présent chez plus de 90% des sujets présentant une GNEC et ces anticorps peuvent induire une glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune chez le rat et est capable d'activer les PNN et la cellule endothéliale in vitro. A ce jour, la significativité des anticorps anti-LAMP-2 chez les patients ANCA – n'est pas encore clairement établie.¹⁷⁶

D'autre part, une autre hypothèse est qu'un défaut intrinsèque de podocyte pourrait également jouer un rôle important dans la vascularite ANCA-négative car la délétion spécifique du gène VHL (gène Von Hippel-Lindau) conduit à une glomérulonéphrite à croissant sans ANCA chez la souris modèle « knock-out ».

5. Facteurs pronostics (cliniques, biologiques et histologiques)

• VPI ANCA+

Cliniquement, l'âge élevé au diagnostic, l'activité de la maladie (score BVAS), la présence de signes extra-rénaux (notamment l'atteinte ORL) et le taux de créatininémie au moment du diagnostic étaient prédictifs, de manière significative, de l'évolution de la fonction rénale.

Histologiquement, l'atteinte glomérulaire était la plus prédictive, en particulier le pourcentage de glomérules normaux, scléreux et à croissants cellulaires. L'impact pronostique des lésions tubulo-interstitielles aiguës et chroniques (fibrose interstitielle, atrophie tubulaire...) et lésions vasculaires chroniques (artériosclérose) étaient moins unanimement reconnu.

Une classification histopathologique corrélée au pronostic a été proposée en 2010 par Berden et son équipe, en se basant sur l'analyse de 100 biopsies rénales de patients atteints de VPI ANCA +, inclus dans des essais prospectifs menés entre 1995 et 2002 par le groupe EUVAS (European Vasculitis Study Group) ⁵⁹.

Description de la classification de Berden 2010 ⁵⁹ (Figure 10)

Dans cet article, Berden se base sur les résultats d'études antérieures qui concluent que le pourcentage de glomérules normaux est un puissant facteur prédictif d'évolution rénale à court et long terme. De même, un pourcentage de lésions actives glomérulaires, en particulier la présence de croissants cellulaires, est lié à une récupération de la fonction rénale, indépendamment du DFG de base. Tandis que la présence de croissants fibreux affecte l'évolution rénale à long terme et qu'un pourcentage important de glomérules scléreux a été associé à une mauvaise évolution rénale à plusieurs reprises.

Bien que les atteintes tubulo-interstitielles aiguës et chroniques aient également été associées à la survie rénale, Berden propose une classification des atteintes histologiques en se basant exclusivement sur les lésions glomérulaires. Ainsi quatre grands types d'atteintes ont été définis :

- L'atteinte focale : plus de 50 % des glomérules sont normaux.
- L'atteinte à croissants : plus de 50 % des glomérules comportent des croissants cellulaires (prolifération extra capillaire).
- L'atteinte mixte : moins de 50% des glomérules sont normaux, moins de 50% des glomérules comportent des croissants cellulaires, et moins de 50% des glomérules sont scléreux.
- L'atteinte scléreuse : plus de 50% des glomérules sont scléreux.

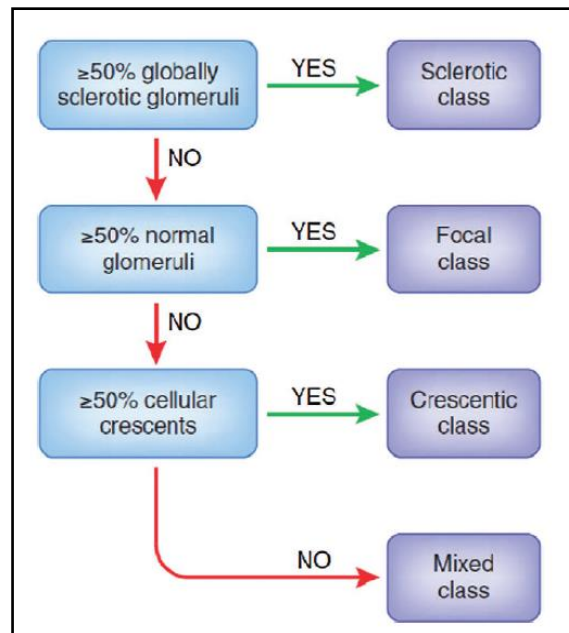


Figure 10 : Classification de Berden 2010 depuis *Berden A et al.*⁵⁹

Cette classification est corrélée au pronostique (**Figure 11**). En effet, les patients classés dans le groupe forme scléreuse ont une évolution plus fréquente vers l'insuffisance rénale terminale. Ceux des groupes classes focales ou à croissants ont un meilleur pronostic rénal, avec une amélioration du débit de filtration glomérulaire (DFG) sous traitement, tandis que ceux des groupes formes mixtes ou scléreuses ont une diminution du DFG à 5 ans. A un an et 5 ans du diagnostic, la survie rénale est estimée à 93% et 84% dans le groupe forme focale ; 69% et 50% dans le groupe à croissants ; 93% et 78% dans le groupe de formes mixtes ; et enfin 61%, et 50% dans le groupe forme scléreuse. Des résultats similaires ont été retrouvés dans de nombreuses études notamment une de 2013⁶⁰ qui rapportait une survie rénale à 5 ans, évaluée à 91%, 64% et 69% pour les formes focales, à croissants et mixtes respectivement. Le risque de décès dans les cinq ans suivant le diagnostic est plus important chez les patients ayant des lésions scléreuses.

Il est à noter que le degré d'atteinte tubulo-interstitiel n'a pas d'impact pronostique.

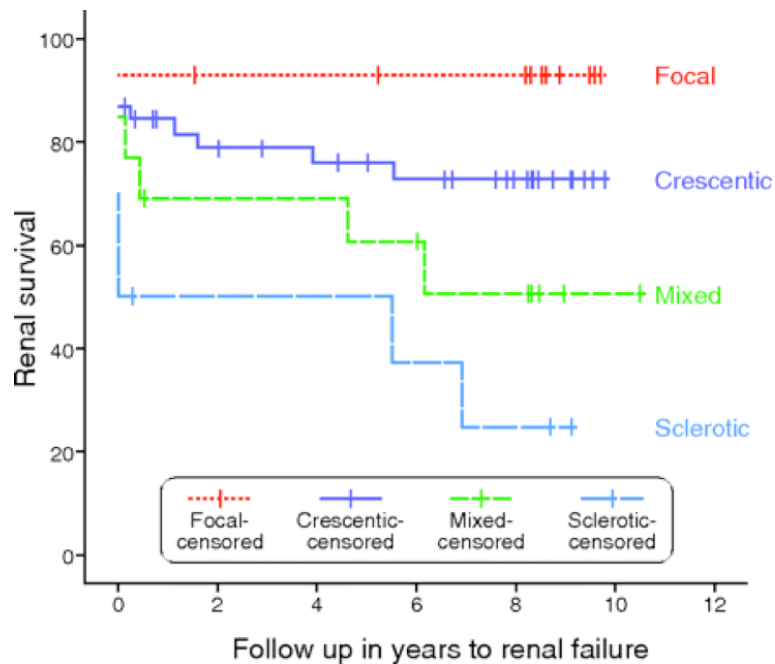


Figure 11 : Survie rénale selon la catégorie d'atteinte glomérulaire (focale, à croissants, mixte ou scléreuse) au cours des VPI ANCA + depuis *Berden A et al.*⁵⁹

Sur le plan histologique, le nombre de glomérules normaux, l'atrophie tubulaire, et les lésions de tubulite associés à la valeur initiale de la créatinine permettent d'évaluer et de prédire la fonction rénale à un an¹⁶².

• VPI ANCA -

Les facteurs pronostiques sont peu connus chez les patients avec vascularite ANCA -.

Cliniquement, un âge supérieur à 65 ans au diagnostic était corrélé à la survie du patient¹⁶⁶ et le taux de créatininémie initiale était l'unique facteur prédictif de la fonction rénale à long terme en analyse multi variée^{168, 169, 170}.

Histologiquement, seule l'atteinte tubulo-interstitielle chronique était corrélée au devenir de la fonction rénale à long terme¹⁶⁸.

Actuellement, les vascularites pauci-immunes ANCA négatives ne possèdent pas de classification propre. Par analogie aux vascularites ANCA +, certains auteurs utilisent la classification de Berden.

6. Traitement des vascularites pauci-immunes

- **VPI ANCA+**

En France, il existe des recommandations selon un protocole national de pronostic et de soins (PNDS) datant de 2007 ⁶¹.

Les objectifs actuels du traitement sont d'assurer la survie du patient, d'induire la rémission de la VPI, d'éviter les rechutes, de limiter les séquelles liées à la maladie et de minimiser la toxicité des traitements à long terme (infections, risque élevé de cancers...)

La durée du traitement des VPI est longue avec au minimum 18 à 24 mois de traitement.

Ce dernier comporte deux phases, une phase « d'induction » ou phase « d'attaque » initiale de 6 mois, suivie d'une phase « d'entretien », lorsque la rémission est obtenue.

Les corticoïdes (CTC), les immunosuppresseurs et les cyclophosphamides (Endoxan®) constituent la base du traitement pouvant être complétée par des échanges plasmatiques (EP) et/ou des biothérapies (anti-CD20= Rituximab®, anti lymphocytes T, anti TNFa).

La phase d'entretien peut contenir du Rituximab®, du Méthotrexate®, du MMF®, des glucocorticoïdes, ou encore des anticalcineurines (Tacrolimus®...)

Les propositions thérapeutiques sont guidées par le score pronostic FFS et l'étendue de la maladie pour la GPA (ex maladie de Wegener). La prise en considération du score FFS permet d'adapter le traitement à la sévérité de la maladie.

Lorsque le traitement approprié est institué précocement, la survie des maladies à 1 an et à 5 ans est respectivement de 86% et 81% ; et la survie rénale est de 100% à 1 an et d'environ 90% à 5 ans ¹⁵⁹. Une rémission initiale est enregistrée dans 68 à 80% des cas avec des récurrences fréquentes justifiant d'un maintien de la thérapeutique immunosuppressive ¹⁶⁰. Une résistance au traitement est enregistrée dans 10 à 31% des cas nécessitant un recours aux immunoglobulines intraveineuses et/ou aux anticorps monoclonaux ¹⁶¹

La transplantation rénale constitue une alternative thérapeutique. Cette indication est classiquement retenue chez les patients en rémission complète depuis au moins 12 mois ⁷⁶

Dans la population générale, le gain de survie, comparativement aux patients qui restent en épuration extra rénale (EER), est estimé à 10 ans avec une réduction de la mortalité de 68% chez les patients transplantés rénaux comparé aux patients sur liste d'attente de

transplantation rénale⁷⁷ . Les rechutes sont moins fréquentes chez les patients transplantés rénaux comparativement aux patients qui restent en épuration extra-rénale⁷⁸ . Ceci est probablement en lien avec l'utilisation des traitements immunosuppresseurs au long cours dans le cadre de la transplantation, dont la plupart sont aussi utilisés comme traitement d'entretien des VPI (stéroïdes, MMF, azathioprine). La survie des greffons des patients atteints de VPI est la même que celle des patients transplantés rénaux non diabétiques.^{79 80 81} Globalement, elle est estimée à 77-95% à 5 ans et 65-87% à 10 ans selon les études.

• VPI ANCA –

Actuellement, aucun traitement spécifique aux vascularites ANCA – n'est clairement codifié. Du fait d'une symptomatologie clinique et de lésions histologiques comparables, et malgré l'absence de rationnel physiopathologique, les patients bénéficient par analogie du même traitement que celui des vascularites ANCA +.

II. MATERIEL ET METHODE

1. Patients et critères d'inclusion

Nous avons procédé à l'analyse descriptive, multicentrique nationale et rétrospective sur 10 ans de patients suivis et traités pour une vascularite pauci-immune ANCA -, dans les services de Néphrologie-Dialyse-Transplantation et de Médecine Interne, entre janvier 2007 et décembre 2017 inclus, à partir de 11 centres ayant participé à l'étude (Nantes, Angers, Rennes, Saint-Nazaire, Bichat, Tenon, Pitié, HEGP, Mondor, Tours, Amiens).

L'identification des patients atteints de VPI s'est faite à partir du croisement des bases de données des services de Néphrologie, Médecine Interne et d'Anatomie et Cytologie Pathologiques. 1176 patients atteints de glomérulonéphrites extra-capillaires ont été identifiés, parmi eux 47 vascularites ANCA – ont été extraites (4%). Le recueil des données cliniques et biologiques pertinentes a été effectué, dans chaque centre, par un interne de néphrologie de Nantes (Charles Ronsin), selon une grille de recueil établie.

Toutes les PBR réalisées chez ces patients ont été désarchivées et centralisées pour relecture des lames par deux pathologistes (Karine Renaudin et moi-même). Les résultats ont ensuite été comparés à ceux de la littérature des vascularites à ANCA – et des vascularites à ANCA+.

- ***Critères d'inclusion***

Etaient inclus dans l'étude les patients :

- chez qui un diagnostic histologique de glomérulonéphrite nécrosante ou extra-capillaire pauci immune était posé, avec en immunofluorescence une absence de dépôts ou une fixation d'Ig ou de complément considérée comme non significative (maximum 1+),
- et pour lesquels aucun ANCA circulant dans le sérum n'avait été retrouvé, au moment du diagnostic, dans les antécédents, ou lors du suivi. L'absence d'ANCA en IFI était confirmée par un test ELISA (absence d'anticorps anti-PR3 et MPO),
- avec un bilan immunologique négatif.

- ***Critères de non inclusion***

Etaient exclus de l'étude :

- les patients présentant une GNEC pauci immune chez qui il était retrouvé des anticorps circulants de type ANCA, anti MBG ou encore une cryoglobulinémie.

- les patients présentant une cause de vascularite secondaire : endocardite infectieuse ou un virus de l'hépatite B ou C (VHB, VHC) répliquant ; néoplasie récente (< 6mois, définition empirique), médicaments pourvoyeurs de vascularites (quinolones, etc.)

2. Données cliniques

Ces données cliniques comportaient :

-Données épidémiologiques : date de naissance, âge, sexe, antécédents significatifs (hypertension artérielle, diabète, maladie auto-immune, néoplasie), date du diagnostic, délai entre le diagnostic et la PBR.

- Données cliniques et biologiques au moment du diagnostic:

- manifestations cliniques avec principaux signes généraux (fièvre, perte de poids, hypertension artérielle) ;
- signes d'atteinte extra rénale (pulmonaire, articulaire, cutanée, cardiaque, ORL, atteinte des séreuses, atteinte du système nerveux central et/ou du système nerveux périphérique) ;
- signes d'atteinte rénale (insuffisance rénale aigue [définie par une augmentation de plus de 30% de la créatininémie datant de moins de 3 mois], existence d'un syndrome néphrotique [défini par protéinurie supérieure à 3g/24h et une hypo albuminémie < 30g/L], créatinine ($\mu\text{mol/l}$), protéinurie (g/l), hématurie [micro et macroscopique]).

- les traitements médicaux en cours ou récents et la prise en charge thérapeutique : type de traitement d'attaque entrepris (corticoïdes, Cyclophosphamide [Endoxan®], Rituximab®, Mycophénolate Mofetil [Cellcept®], échanges plasmatiques [EP], hémodialyse [HD], autres...) et type de traitement d'entretien reçu ou en cours (Azathioprine®, Rituximab®, autres....)

- Complications infectieuses des traitements.

- Données d'évolutivité : Evolution de la fonction rénale avec créatinine sanguine ($\mu\text{mol/l}$) et protéinurie (g/24h) à 1 an.

- **L'insuffisance rénale chronique était définie** par une augmentation de la créatininémie de plus de 30% datant de plus de 3 mois.

- **La réponse rénale a été définie** comme une diminution d'au moins 25% de la créatininémie. Elle était complète lorsque la clairance de la créatininémie était supérieure à 60mL/min et incomplète lorsque la clairance était inférieure à 60mL/min.
- Signes de rechute : date de rechute, organes atteints, traitement entrepris.
- **la rechute a été définie** comme la réapparition des symptômes cliniques et/ou biologiques
- Transplantation rénale.
- Epuration extra-rénale : date de début et date d'arrêt de la prise en charge en épuration extra-rénale si récupération.
- Décès et cause.

3. Analyse des biopsies rénales

Parmi les 47 patients inclus dans l'étude, cinq patients ont bénéficié de 2 PBR et un patient en a eu trois, ce qui porte à 54 le nombre de PBR relues et analysées. Pour chaque cas, 4 lames ont été revues (une HES, un PAS, un Trichrome de Masson, et une coloration argentique). Les résultats de l'immunofluorescence directe : IgA, IgG, IgM, C3, C1q, Fibrinogène, Kappa, Lambda) ont été extraits des comptes rendus initiaux.

Un immunophénotypage de l'infiltrat inflammatoire a été réalisé par immunohistochimie (IHC) sur coupes déparaffinées chez 5 patients présentant des lésions inflammatoires interstitielles modérées (anticorps anti-CD3 dilution 1/100, anti-CD20 dilution 1/250, et anti-CD68 dilution 1/200), automate OMNIS.

Les données histologiques suivantes ont été recueillies. La majorité des items étaient tirés de l'article princeps de Bajema ¹⁷⁴.

- ***Atteinte glomérulaire :***

- Nombre total de glomérules, nombre de glomérules scléreux, nombre de glomérules perméables, nombre de glomérules normaux.
- Nombre de croissants (cellulaires, fibreux et/ou fibro-cellulaires) ; en essayant de déterminer pour chaque croissant, le caractère circonférentiel ou segmentaire. (Le caractère fibreux d'un croissant était défini par la présence de plus de 75% de fibrose au sein de la prolifération extra capillaire.)
- Présence d'une prolifération mésangiale (définie par la présence de plus de 5 cellules par axe mésangial).
- Présence d'une prolifération endocapillaire (> 5 éléments/anse capillaire) en précisant la nature des éléments inflammatoires (lymphocytes, PNN...)
- Nécrose et/ou caryorexie.
- Synéchies floculo-capsulaire.
- Sclérose segmentaire du flocculus.
- Rupture de la capsule de Bowman +/- réaction inflammatoire péri-glomérulaire.
- Signes de micro-angiopathie thrombotique (MAT) aigüe (thrombose capillaire, thrombose artériolaire, présence de doubles contours de la membrane capillaires) ou plus chronique (aspect en bulbe d'oignon des vaisseaux)

- ***Atteinte du secteur tubulo-interstitiel***

- Néphrite interstitielle (0= absent ; légère= <20% ; modérée= 20-50% ; diffuse= >50%) en précisant le type d'infiltrat inflammatoire (lymphocytes, plasmocytes, macrophages, PNN...)
- Granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires (0= absent ; 1= présence)
- Fibrose interstitielle (0= absent ; légère= <20% ; modérée= 20-50% ; diffuse= >50%)
- Nécrose tubulaire aigue (0= absent ; légère= <20% ; modérée= 20-50% ; diffuse= >50%)
- Présence de cylindres hématiques (0= absence ; 1= présence)

- Présence de cylindres leucocytaires (0= absence ; 1= présence)

- ***Atteinte vasculaire***

- Nombre d'artères

- Atteinte artériolaire inflammatoire et/ou nécrosante

- Hyalinose artériolaire, endartérite fibreuse

Sur la base de l'intensité des lésions histologiques glomérulaires, les patients ont été classés en 4 groupes selon classification de Berden ⁵⁹ : forme focale (>50% de glomérules normaux), forme à croissants (>50% de glomérules avec des croissants), forme mixte (<50% de glomérules normaux et/ou <50% de glomérules avec des croissants et /ou <50% de glomérules scléreux) et forme scléreuse (>50% de glomérules scléreux).

4. Analyse statistique

Les variables continues sont présentées par leur moyenne, écart type et extrêmes. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage ou en valeur absolue. Les comparaisons de nos résultats avec ceux de la littérature concernant les vascularites ANCA + ont été réalisées par le test exact de Fisher pour les variables qualitatives. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels GraphPad, GraphPad Prism et SPSS. Une différence a été jugée significative pour $p < 0,05$.

III. RESULTATS

Notre étude a porté sur 47 patients atteints de glomérulonéphrite extra capillaire pauci-immunes ANCA négatifs soit un total de 54 ponctions biopsies rénales relues. (Nantes n=11 ; Saint-Nazaire n=3 ; Tours n=1 ; Bichat n=1 ; Tenon n=2 ; Mondor n=4 ; Angers n=2 ; Rennes n=7 ; Amiens n=1 ; Pitié Salpêtrière n=13 ; HEGP n=2).

1. Présentation clinique

Dans le **tableau 2** sont reportées toutes les caractéristiques épidémiologiques de nos 47 patients.

Le sex-ratio était en faveur d'une prédominance masculine avec un âge moyen au moment du diagnostic de 67 ans. Le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes et la (première) biopsie rénale était de 37 jours [18 ; 84].

Lors de la prise en charge initiale, 7 patients présentaient une fièvre (15%), un patient sur deux était hypertendu (57,4%) ; dont deux avec des signes d'HTA maligne (un PRESS syndrome et un décollement de rétine). Des signes d'atteinte extra rénale étaient rapportés chez 23 patients (49%), majoritairement sous la forme d'atteintes cutanées (65%), ORL (34.8%), et pulmonaires (26%). 6 patients présentaient des arthralgies ou des myalgies (26.08%).

La très grande majorité des patients (83%) présentaient une insuffisance rénale aigüe au moment du diagnostic, dont 34.02% avec une créatininémie supérieure à 500µmol/L. 11 patients (23%) ont nécessité une mise en hémodialyse transitoire ; parmi eux, 3 ont bénéficié d'échanges plasmatiques associés (27.3%). La créatininémie moyenne au moment du diagnostic était de 417µmol/L (intervalle de 65µmol/L à 1103µmol/L).

89.3% des patients présentaient une hématurie et l'on retrouvait un syndrome néphrotique chez 22 patients (47%).

Age	Sexe	Signes généraux	Atteinte rénale	Atteinte extra rénale	Proteinurie (g/24h)	Créat (µmol/L)	HD transitoire	Traitement d'induction	Traitement d'entretien	Follow up	Dernière Créat (µmol/L)	Evolution
59	H	HTA	IRA, S, SN	Muscle	3,2	344		Colloïd	Méfloxi	48	584	Décès (4 ans)
63	F	HTA	IRA, H	ORL	3,38	342		Endoquin	Colloïd	72	93	Hémusien
67	F	HTA	IRA, H		3,38	294		Endoquin	0	84	435	Décès (7 ans)
77	H	HTA	IRA, S, SN	Pneum	3,32	368	oui	Endoquin	0	24	628	PS (2 mois)
84	H	HTA	IRA, SN	Pneumon, Nez	8	570		Colloïd	Colloïd	60	257	IRC
83	H	T	IRA, S, SN		3,27	1082	oui	Endoquin	Aza	36	108	Hémusien
83	H	T	IRA, H	Pneumon, pil	1,6	913	oui	Endoquin	0	5	175	Hémusien
87	F	HTA	IRA	ORL	2,82	264		Endoquin	0	4	627	Décès (4 mois)
81	F		IRA, H	Pneumon	0,92	667		Endoquin	Aza Colloïd	24	136	Décès (2 ans)
85	H		IRA, H		1,25	325		Endoquin	0	12	145	Hémusien
84	F	HTA	IRA, S, SN		4,54	225		Endoquin	0	3	156	Hémusien
66	F	HTA	IRA		5,2	427		Colloïd	Risque	12	463	PS (4 mois)
74	F	HTA	IRA, H		0,8	1103	oui	Endoquin	0	12	715	PS (2 mois)
66	H	T + HTA	H	Pneumon	1,4	180		CS Colloïd	Colloïd	120	117	Hémusien
30	H	HTA	IRA	ORL	2,8	1100	oui	CS Risque	0	24	218	PS (2 mois)
74	H	HTA	H, SN	Pneum	6,5	150		CS Indéfini	Aza	84	180	Hémusien
78	F	HTA	IRA, H		3,18	534		CS Indéfini	0	4	330	IRC
76	F		IRA, H	Pneum	0,35	229		Endoquin Risque	Risque	36	140	Hémusien
85	F	HTA	IRA, S, SN	Pneum	4,12	282		CS Indéfini	Aza	12	157	Hémusien
62	H	HTA	IRA, S, SN	Pneum, ORL	3	217		CS Indéfini	0	48	328	IRC
69	H		IRA, H	Pneum, Muscle	1,99	155		CS Indéfini	Aza	24	250	IRC
67	H	HTA	H	Cœur, Articulaire	1	96		CS Indéfini	Aza	12	49	Décès (1 an)
71	H	HTA	IRA, H	Pneumon, ORL	1,03	629	oui	CS Indéfini	0	5	119	Hémusien
73	H	HTA	IRA, H	Pneum, Articulaire	1,46	492		CS	0	84	164	Hémusien
86	H		IRA, H		2,18	650		CS	0	1	506	Décès (1 mois)
87	H	HTA	IRA, H	Pneum, ORL	2,95	645		CS	0	1	121	Décès (1 mois)
50	H	HTA	IRA, H	ORL	3,67	539		CS Indéfini	Colloïd	36	111	Hémusien
77	H	IRA	IRA		4,39	335		CS	0	24	112	Hémusien
76	H	IRA, H	IRA, H	Pneum	6,41	529		CS	0	24	854	PS (3 mois)
65	H	HTA	IRA, H		4,85	607		CS	0	12	180	Hémusien
78	H	HTA	IRA, H		2,2	400		CS Colloïd	Colloïd	60	263	IRC
56	H		IRA, H		0	359		CS Indéfini	Colloïd	12	202	Hémusien
88	F	HTA	IRA, S, SN		0	947	oui	CS Indéfini	0	3	1217	Décès (3 mois)
81	H	HTA	IRA, S, SN		0	460		CS Indéfini	0	3	315	Décès (3 mois)
42	H	T + HTA	IRA, S, SN		3,22	366		CS Indéfini	0	24	484	Décès (2 ans)
75	H	HTA	IRA, S, SN		0	199		CS Indéfini	Colloïd	84	102	Hémusien
38	H	T	H, SN	Pneum, Muscle, Articulaire	0	70		CS Indéfini	Aza Risque	84	81	Hémusien
50	H		H, SN	Pneumon	2,17	156		CS Indéfini	Colloïd	60	123	IRC
58	H		IRA, S, SN	Pneum	0	753	oui	Endoquin	0	48	294	IRC
62	H		IRA, S, SN		1,27	518	oui	Endoquin	0	48	406	IRC
90	F	T + HTA	H, SN	Pneum	0	172		Endoquin	Aza	12	55	Hémusien
67	F	HTA	IRA, S, SN		0,84	435	oui	CS Indéfini	Colloïd	24	93	Hémusien
23	F		H		0	65		Risque	0	12	84	Hémusien
82	F		IRA, S, SN		2,72	130		CS Indéfini	Aza	36	85	Hémusien
73	F	HTA	IRA, S, SN	Pneum	0	144		CS Risque	Risque	3	213	Décès (3 mois)
45	H	T	IRA, S, SN		0	148		CS Indéfini	Aza	60	1200	PS (5 ans)

Tableau 2: Données épidémiologiques et cliniques de notre cohorte

T : température ; HTA : hypertension artérielle ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; H : hématurie ; SN : syndrome néphrotique, Aza : Azathioprine, CS: corticoïdes, Créatininémie au diagnostic

La durée de suivi moyenne des patients était de 32 mois (**tableau 3**). La rechute survenait en moyenne dans les 18 mois qui suivaient le diagnostic. Parmi les 6 patients qui ont nécessité à terme un traitement rénal substitutif (HD), celui-ci était initié en moyenne dans les 4,5 mois suivant le diagnostic. Enfin, le délai de survenue d'un décès était en moyenne inférieur à 2 ans.

Age	67 [21;90]
Sexe	15F, 32H
Temps moyen entre 1ers symptômes et PBR (jours)	37 [18;84]
Durée de suivi (mois)	32 [1;84]
Délai de rechute (mois)	17,7 [1;36]
Temps moyen entre diagnostic et mise en HD (mois)	4,5 [1;12]
Temps moyen entre diagnostic et décès (mois)	20,7 [1;84]

Tableau 3 : Epidémiologie de notre cohorte

2. Présentation histologique

- *En microscopie optique*

Le détail des 54 PBR analysées sont résumées dans le tableau suivant (**tableau 3**).

En moyenne, sur l'ensemble de nos biopsies, 42,5% des glomérules étaient normaux, 18,76% étaient scléreux et 41,5% présentaient une prolifération extra capillaire. Cette dernière était caractérisée, le plus souvent, par des lésions actives sous forme de croissants cellulaires ou fibro-cellulaires, en majorité segmentaires. Le pourcentage de croissants fibreux est plus faible, inférieur à 5%.

68,5 % des cas avec glomérules à croissants présentaient une nécrose fibrinoïde du flocculus associée. Seuls deux cas présentaient une nécrose isolée sans croissant. Une caryorexie était associée à la nécrose dans un peu moins d'un tiers des cas.

Une prolifération endocapillaire, le plus souvent à polynucléaires neutrophiles, était observée dans 31.5% des biopsies. Une prolifération mésangiale n'était retrouvée que chez un seul patient.

La quasi totalité des biopsies (94.40 %) présentaient des lésions de nécrose tubulaire aigüe (NTA) considérées comme modérées à sévères dans plus d'un cas sur deux.

Tout comme la nécrose tubulaire, la présence d'un infiltrat inflammatoire interstitiel était notée dans la très grande majorité des PBR, considéré comme modérée à intense dans 44.85% des cas. L'immunophénotypage réalisé mettait en évidence le caractère mixte de l'infiltrat avec une prédominance de lymphocytes T CD3+ et de macrophages CD68+ accompagnés de plus rares lymphocytes B CD20+, de plasmocytes et d'exceptionnels PNN. D'authentiques granulomes épithélioïdes et giganto cellulaires interstitiels ont été observés dans 3 biopsies.

Par ailleurs, des lésions plus chroniques étaient déjà présentes sous la forme d'une fibrose interstitielle (88.8%) considérée comme diffuse dans 29.40 % des cas.

Des lésions de vascularite nécrosante non granulomateuse étaient retrouvées dans 9.25 % des cas.

Aucun signe de MAT aigu ou chronique n'a été observé au niveau glomérulaire et artériolaire.

Le tableau 3 résume les lésions élémentaires de la VPI ANCA -. En effet, 48 biopsies (sur les 54 totales) étaient le siège de glomérules à croissants cellulaires ; 37 le siège de lésions de nécrose fibrinoïde glomérulaire isolée ou associée aux croissants ; 51 présentaient un infiltrat inflammatoire interstitiel et 51 une nécrose tubulaire aiguë. Ces variables constituent l'atteinte aiguë glomérulaire et interstitielle de la maladie, sur lesquelles les traitements sont efficaces.

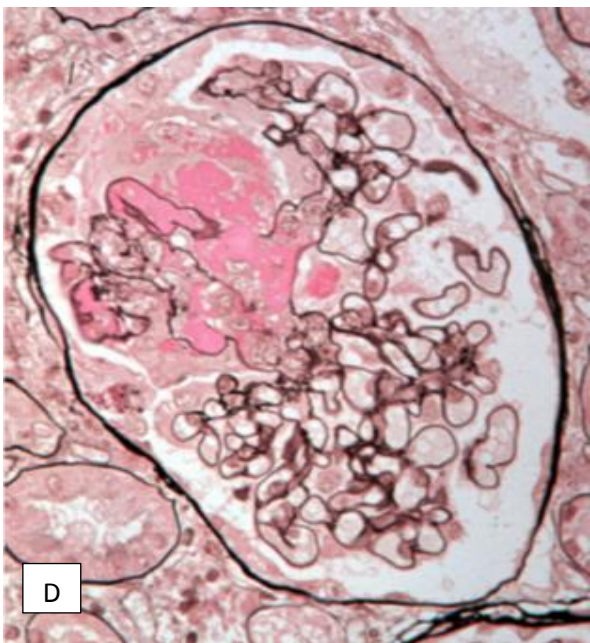
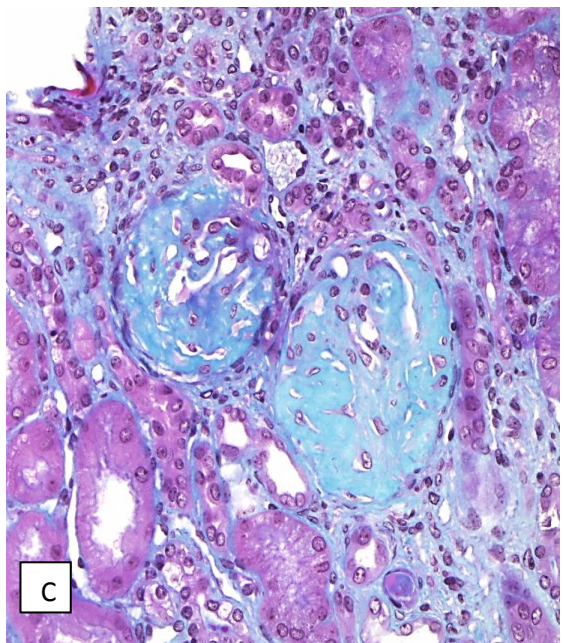
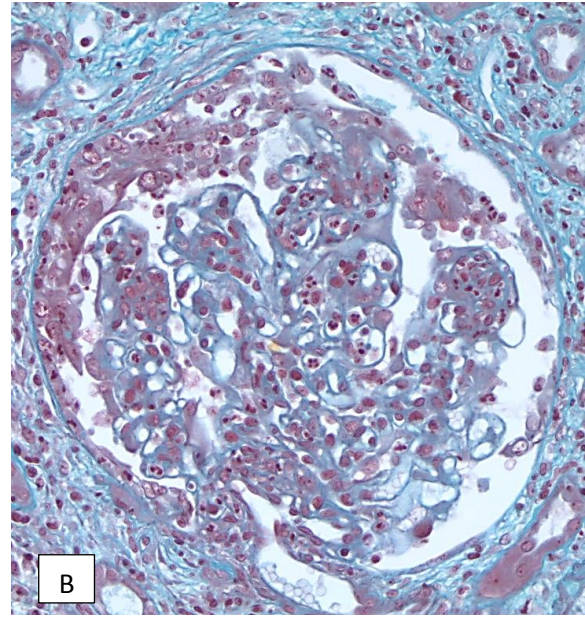
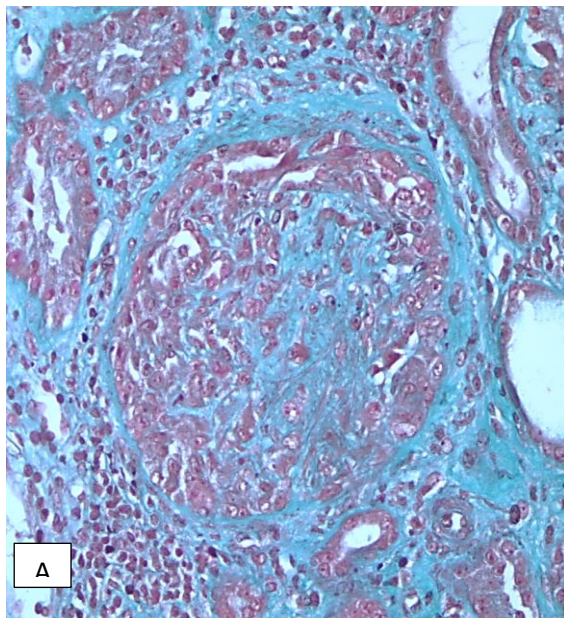
Concernant la chronicité des lésions, 10 biopsies présentaient déjà un ou plusieurs glomérules fibreux (PAC) et une très grande partie (48) étaient déjà le siège d'une fibrose interstitielle au moment du diagnostic. Il existe donc, au moment du diagnostic, des lésions chroniques importantes déjà installées.

- *En immunofluorescence*

Selon nos critères d'inclusion, les patients ne devaient pas présenter de dépôts glomérulaires ou extra glomérulaires significatifs. Chez 53 d'entre eux n'était constaté aucun dépôt ; un seul patient présentait des dépôts mésangiaux d'IgG 1+ et IgM 1+ considérés comme non significatifs.

	Nombre moyen de glomérules/ PBR	% moyen de lésions	Nombre de PBR présentant les lésions (n=54)
Nombre moyen de glomérules par PBR	16 [3;30]	/	/
Glomérules normaux	6,8 +/- 2	42,50	54 (100%)
Glomérules scléreux	2,88 +/- 3,7	18,76	42 (77%)
Croissants cellulaires	4,8 +/- 3,9	30,51	48 (88,8%)
<i>Croissants cellulaires segmentaires</i>	2,928 +/- 1,5	61,3	39 (72,2%)
<i>Croissants cellulaires circonférentiels</i>	1,296 +/- 0,32	27,86	22 (40,74%)
Croissants fibro-cellulaires	0,96 +/- 2,3	6,33	18 (33%)
Croissants fibreux	0,736 +/- 1,4	4,62	10 (18,51%)
Prolifération endocapillaire (> 5PNN/anse capillaire)	5,04 +/- 2,4	31,5	17 (31,5%)
Nécrose fibrinoïde glomérulaire associée aux croissants	10,96 +/- 9,8	68,5	35 (64,80%)
Nécrose fibrinoïde isolée	/	/	2 (3,70%)
Caryorexie	4,8 +/- 3,7	29,7	16 (29,7%)
Rupture de la capsule de Bowman	2,85 +/- 1,27	18,5	10 (18,5%)
Infiltrat inflammatoire interstitiel	/	94	51 (94,4%)
Granulomes interstitiels	0,88 +/- 2,5	5,5	3 (5,5%)
NTA	/	94,4	51 (94,4)
Cylindres hématiques	/	61	33 (61%)
Cylindres leucocytaires	/	24,07	13 (38,23%)
Fibrose interstitielle	/	88,8	48 (88,8%)
Œdème	/	29,62	16 (29,62%)
Nécrose des vaisseaux de moyen calibre	/	9,25	5 (9,25%)
Hyalinose artériolaire	/	34,07	19 (34,07%)
Artériosclérose	/	60	32 (60%)

Tableau 4 : récapitulatif des lésions histologiques de notre cohorte

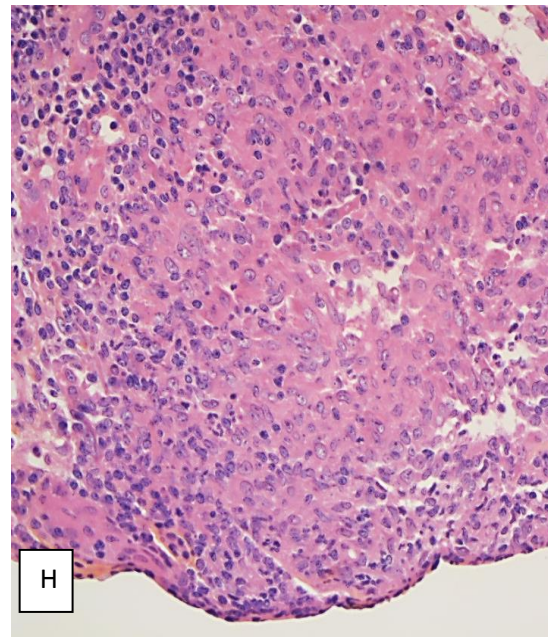
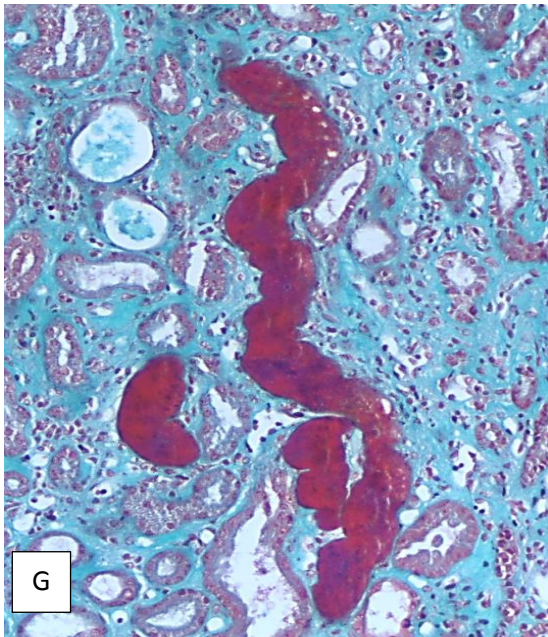
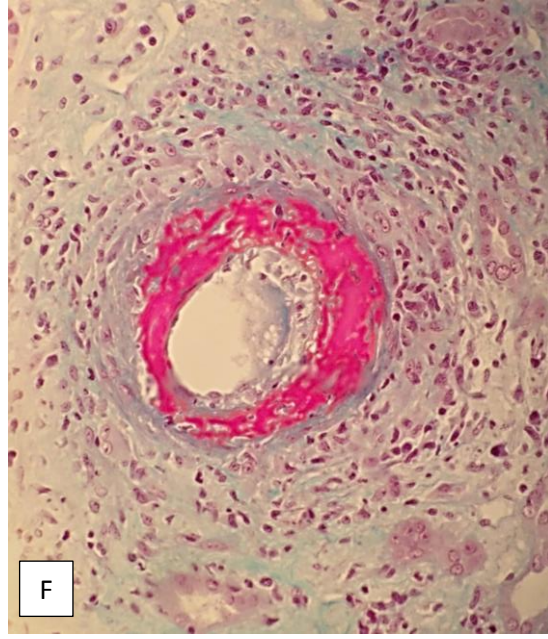


A : croissant cellulaire circonférentiel

B : prolifération extra capillaire et prolifération endocapillaire avec nombreux PNN

C : glomérules scléreux

D : nécrose fibrinoïde du flocculus glomérulaire avec rupture de la membrane basale



E : volumineux croissant cellulaire circonférentiel avec rupture de la capsule de Bowman et réaction inflammatoire péri-glomérulaire.

F : nécrose fibrinoïde d'une artère de moyen calibre

G : cylindres hématiques

H : granulome épithélioïde et gigan-to-cellulaire interstitiel

Une fois les lésions histologiques observées et décrites, les patients de la cohorte ont été reclassés selon les catégories de Berden, suivant leur pourcentage de lésions glomérulaires (**figure 19**).

Parmi les 6 patients qui ont bénéficié de 2 ou 3 biopsies, 5 présentaient des lésions de même intensité selon Berden, et le 6ème a évolué d'une classe focale à une classe mixte.

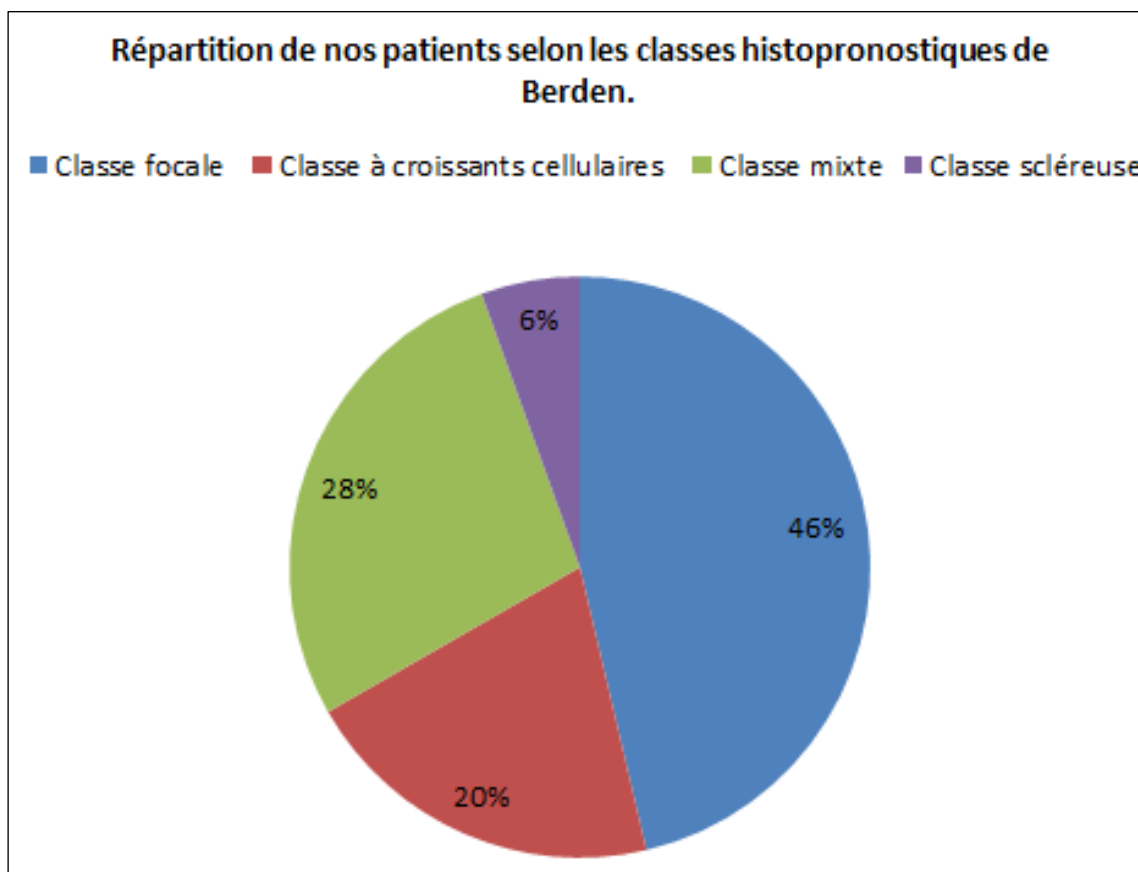


Figure 12 : répartition de nos patients selon les classes histopronostiques de Berden

3. Traitement (cf. tableau 2)

- *Traitement d'attaque*

Tous les patients de l'étude ont bénéficié d'un traitement d'attaque. Les schémas thérapeutiques étaient assez variés, même au sein d'un même centre. Ils comportaient, dans la majorité des cas une bi- voire une trithérapie : 15 patients ont reçu une association de corticoïdes et Endoxan® ; 1 patient a reçu une trithérapie par corticoïdes, Endoxan® et Rituximab® ; 2 patients ont reçu Cellcept® et corticoïdes; 2 patients ont bénéficié de

l'association corticoïdes et Rituximab® ; enfin 1 patient a reçu Rituximab® et Endoxan®. Dans quelques cas, on retrouve une monothérapie : 8 patients traités par Endoxan® seul, 3 patients par Cellcept® seul; 2 avec Rituximab® seul ; et 5 avec corticoïdes seul. 11 des 47 patients (23%) ont présenté des critères de gravité cliniques et/ou biologiques nécessitant une mise en hémodialyse d'emblée, de manière transitoire. Trois des patients hémodialisés ont bénéficié d'échanges plasmatiques (EP) associés.

- ***Traitement d'entretien***

25 patients ont reçu un traitement d'entretien (60,97%). Soit sous la forme d'une bithérapie (2 Rituximab® + Endoxan ®; 1 Cellcept®+ Azathioprine®), soit sous la forme d'une monothérapie : 9 Cellcept® seul (37.5%), 9 Azathioprine seul (37.5%), 4 Rituximab® seul (12.5%), 1 ciclosporine seul, 1 patient avec Myfortic® seul).

4. Evolution (Figure 13)

Dix patients sont décédés (21,27%). Les causes de décès étaient variables : trois décès de cause inconnue, un AVC, un cancer, une insuffisance respiratoire chronique sévère, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs nécrosée et une insuffisance rénale chronique terminale. Un seul patient est décédé des conséquences directes de sa vascularite et un autre des effets secondaires des traitements immunosuppresseurs (sepsis à Candida).

Six patients (12,76%) ont progressé vers l'IRCT nécessitant un traitement rénal substitutif par HD. Sur les six ; 4 ont nécessité une mise en HD dans les 6 mois suivants le diagnostic et n'ont pas bénéficié d'un traitement d'entretien. Aucun patient à ce jour, n'a bénéficié d'une greffe rénale.

A l'issue du traitement d'attaque, 36 patients (76.6%) ont obtenu une réponse rénale. Parmi eux, 16 ont présenté une réponse rénale complète, 13 patients (36.11%) ont présenté une rechute au cours du suivi (délai moyen de rechute estimé à 17,7 mois avec des extrêmes allant de 1mois à 36 mois) ; 2 ont évolué vers IRCT avec mise en HD et 5 sont décédés.

Parmi les 11 patients (23.4%) n'ayant jamais obtenu de réponse rénale malgré des traitements adaptés bien conduits, 5 sont décédés, 4 ont nécessité une mise en HD chronique et 2 présentent une insuffisance rénale chronique non terminale, ne nécessitant pas de traitement de suppléance.

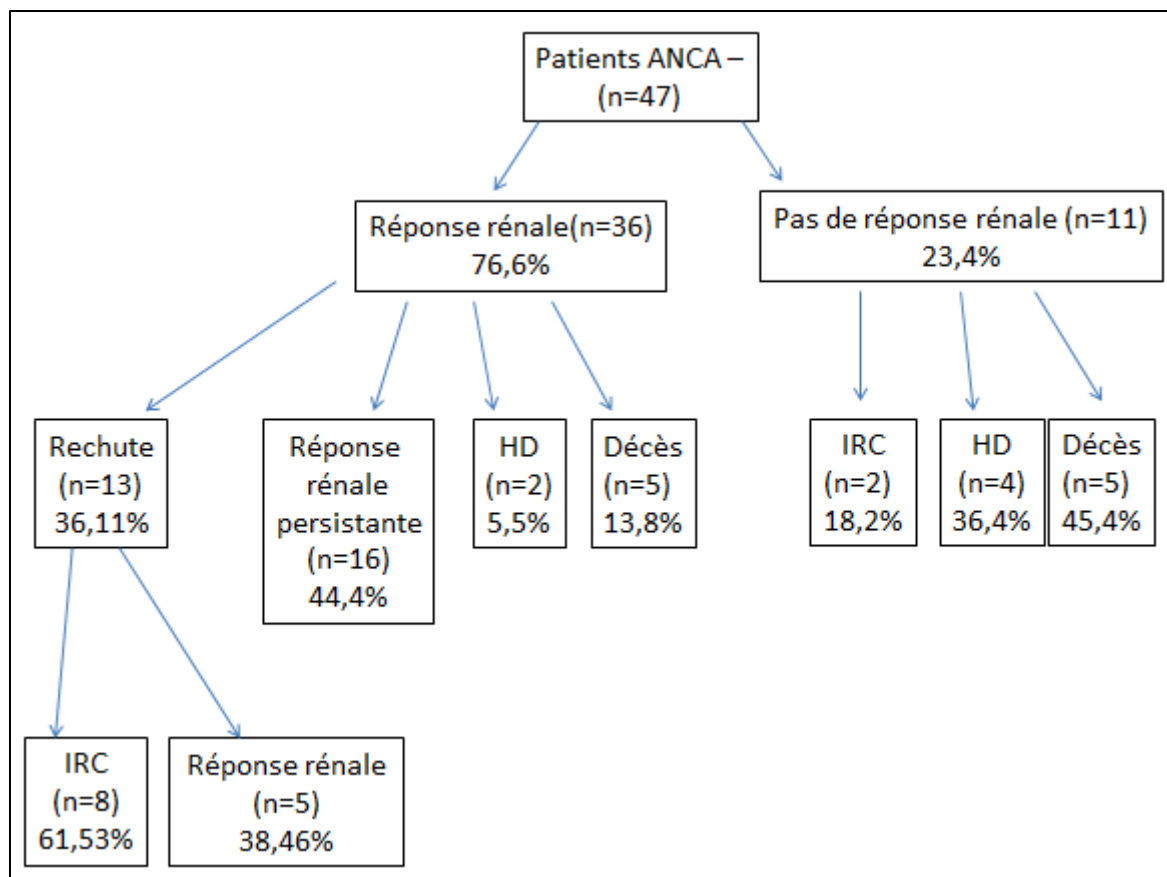


Figure 13 : répartition de notre cohorte selon l'évolution.

A la fin de l'étude, 21 patients (44,68%) ont présenté une réponse rénale ; 16 n'ont pas récupéré de fonction rénale satisfaisante (34,04%) dont 6 (12,76%) ayant nécessité une mise en HD.

Les patients sans réponse rénale appartenaient, dans un peu plus d'un cas sur deux, à la classe mixte de Berden; trois étaient de classe focale et deux de classe scléreuse.

Concernant l'évolution des patients ayant reçu du Rituximab® : 6 patients de notre cohorte en ont bénéficié : 3 (50%) ont présenté à terme une rémission, 2 ont évolué vers une IRCT nécessitant une mise en HD (33%) et 1 patient est décédé (16%).

5. Facteurs pronostics au sein de notre cohorte

a. Comparaison des groupes « réponse rénale » et « pas de réponse rénale » au traitement d'attaque (tableau 5)

L'âge moyen des patients n'ayant pas présenté d'amélioration de la fonction rénale au traitement d'attaque était discrètement plus avancé, sans différence significative. On ne notait pas de différence au niveau du sexe.

Il apparaît que le taux de créatininémie au moment du diagnostic était bien plus élevé, et de manière significative, chez les patients ne répondant pas au traitement. A contrario, un pourcentage élevé de syndrome néphrotique semblait prédictif d'une réponse au traitement d'attaque ($p=0,0041$).

La survenue de signes généraux, extra-rénaux, d'une hématurie ou encore du taux de protéinurie n'était pas prédictif de la réponse au traitement.

On notait un pourcentage de glomérules normaux discrètement plus élevés chez les patients avec réponse rénale, mais sans que cette différence ne soit significative.

Les lésions élémentaires prédictives d'une réponse au traitement d'attaque étaient un pourcentage élevé de croissants cellulaires, la présence de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires interstitielles et étonnamment, alors qu'il s'agit d'un facteur de gravité, la rupture de la capsule de Bowman.

A contrario, la nécrose fibrinoïde glomérulaire et un taux élevé de lésions de chronicité (glomérules scléreux, et fibrose interstitielle) étaient corrélés à l'absence de réponse.

Enfin, on notait un taux plus élevé de patients ayant reçu du Rituximab® au sein du groupe sans réponse rénale.

	Réponse rénale (n=36)	Pas de réponse (n=11)	p
Age	66,41	70,27	0,591
Sexe	11F, 25H	4F, 7H	
Créatininémie initiale (μmol/L)	350,5 [65;1082]	637,9 [155;1100]	0,001
Protéinurie	2,03 [0;6,41]	1,82 [0;5,2]	0,7905
% Hématurie	91,6	81,8	0,2495
% Sd néphrotique	55,5	18,2	0,0041
% signes généraux	77,7	81,8	0,6236
% signes extra rénaux	50	54,5	0,6475
Peau	30,5	36,4	0,4249
ORL	13,8	17,3	0,1413
Poumon	13,8	12	0,3776
% glomérules normaux	45	35	0,1282
% glomérules à croissants cellulaires	34	16	0,002
% croissants fibreux	1	6	0,06
% glomérules scléreux	17	38	0,001
% rupture capsule de Bowman	22,2	9	0,0004
% nécrose fibrinoïde	61,1	90,9	0,0114
% prolifération endocapillaire (PNN)	33	35,4	0,7624
% granulomes interstitiels	5,5	0	0,0003
% vascularites des vaisseaux de moyen calibre	8,3	7,3	0,062
% Infiltrat inflammatoire interstitiel	16	17	0,5832
% Nécrose tubulaire aigue	37	29	0,1282
% oedeme	30,5	27,3	0,2911
% Fibrose interstitielle	19	31	0,0074
% Rituximab*	11,1	36,4	0,002

Tableau 5 : Comparaison des groupes « réponse rénale » et « pas de réponse rénale »
au traitement d'attaque

La classification de Berden est bien corrélée à la réponse au traitement avec un taux supérieur de réponse rénale pour les classes focales et à croissants cellulaires et une prédominance de non réponse au traitement pour les lésions plus chroniques (classe mixte et scléreuse).

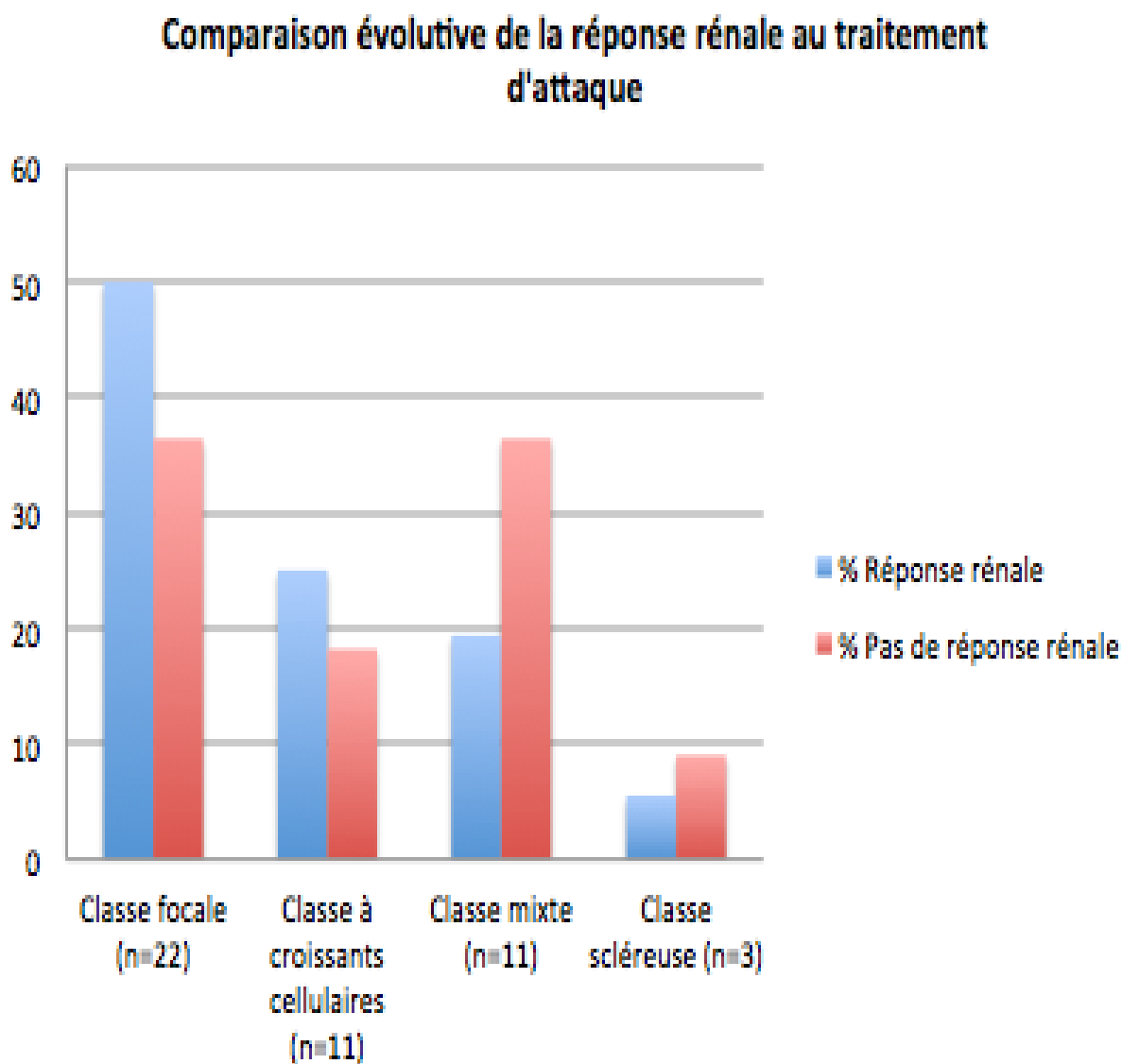


Figure 14 : Comparaison des groupes « réponse rénale » et « pas de réponse rénale » au traitement d'attaque

b. Comparaison entre les groupes « évolution favorable » et « HD » (tableau 6)

Il n'était pas observé de différence significative entre le groupe de patients ayant présenté une évolution favorable à l'issue de sa prise en charge et le groupe de patient ayant abouti en HD en termes d'âge, de sexe, de signes généraux et d'atteintes extra-rénales. La protéinurie au moment du diagnostic était plus élevée dans le groupe hémodialyse sans que cette différence ne soit statistiquement significative. En revanche, l'existence d'un syndrome néphrotique était significativement corrélée ($p=0,0016$) à une évolution favorable. Une créatininémie plus élevée au moment du diagnostic était un facteur prédictif péjoratif d'évolution vers l'HD, de manière significative ($p=0,0222$).

Histologiquement, l'évolution favorable est corrélée significativement avec un nombre de glomérules normaux plus important ($p=0,00715$). En revanche, l'évolution vers l'IRCT est significativement corrélée au pourcentage de glomérules scléreux ($p=0,0192$). La présence d'un œdème interstitiel ($p=0,0014$) et de granulomes interstitiels ($p=0,0001$) était significativement associé à une évolution favorable. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'atteinte interstitielle plus chronique.

Des différences dans la prise en charge thérapeutique existait entre les deux groupes avec un nombre significativement plus élevé de patients ($p=0.027$) ayant bénéficié d'un traitement d'entretien dans le groupe d'évolution favorable. Ce résultat est à nuancer car la très grande majorité des patients IRCT ont évolué vers l'HD avant la fin du traitement d'attaque (< 6 mois) et n'étaient donc plus éligibles à un traitement d'entretien.

Enfin, un nombre significativement plus élevé de patients dans le groupe HD avaient bénéficié d'un traitement par Rituximab® ($p=0,0001$).

	Evolution favorable (n=21)	HD (n=6)	p
Age	65,8 ans	62,1 ans	0,5857
Sexe	5F, 16 H	2F, 4H	
Créatininémie initiale (μmol/L)	327,48 [65;1082]	599,3 [144;1103]	0,0222
Protéinurie	1,64 [0;8]	2,55 [0;6,4]	0,0527
% Hématurie	93,54	80	0,169
% Sd néphrotique	54,83	30	0,0016
% signes généraux	77,41	80	0,7165
% signes extra rénaux	48,38	50	0,8197
Peau	35,48	20	0,098
ORL	12,9	20	0,094
Poumon	16,12	10	0,1723
% glomérules normaux	47	28	0,00715
% glomérules à croissants cellulaires	41	44	0,657
% croissants fibreux	1	9	0,1546
% glomérules scléreux	15	21	0,0192
% rupture capsule de Bowman	16,12	20	0,1929
% nécrose fibrinoïde	64,51	70	0,365
% prolifération endocapillaire (PNN)	32,25	50	0,081
% granulomes interstitiels	6,45	0	0,0001
% vascularites des vaisseaux de moyen calibre	6,67	10	0,055
% Infiltrat inflammatoire interstitiel	15	21	0,068
% Nécrose tubulaire aigue	37	33	0,3307
% oedeme	35,48	10	0,0014
% Fibrose interstitielle	18	23	0,0163
% traitement d'entretien	41,93	23	0,027
% Rituximab*	12,9	30	0,0001

Tableau 6 : Comparaison entre les groupes « évolution favorable » et « HD »

La répartition de nos patients selon la classification de Berden⁵⁹ confirme le fait que le pronostic évolutif semble corrélé à l'intensité des lésions glomérulaires. L'apparition de lésions glomérulaires fibreuses cicatricielles au sein des classes mixtes et scléreuses sont corrélée à une nette augmentation de l'IRCT et à la nécessité d'une HD.

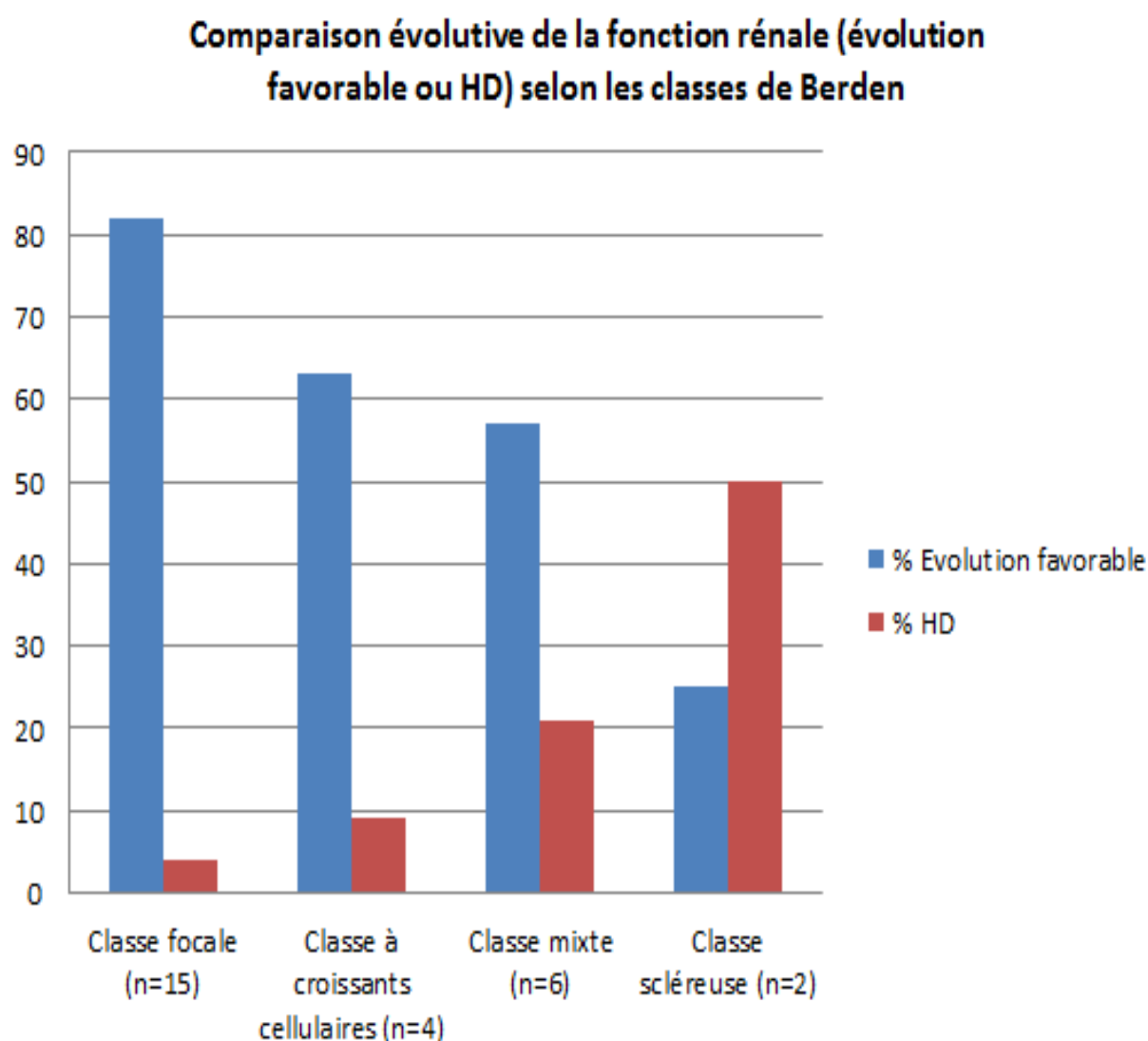


Figure 15 : Comparaison entre les groupes « évolution favorable » et « HD »

c. Comparaison des groupes « réponse rénale persistante » et « rechute » (tableau 7)

Afin de déterminer les facteurs prédictifs de rechute nous avons comparé les patients ayant rechuté (rechute rénale et/ou extra-rénale) après avoir présenté une réponse rénale initiale au traitement, à ceux qui ont conservé une réponse rénale sans rechute extra-rénale, en excluant les patient d'emblé non répondeur.

On observe que la population de patients qui a rechuté est de 10 ans plus jeune que la population stable (59.14 ans versus 69.9) et en grande partie de sexe masculin. Ces différences ne sont pas significatives.

Les signes généraux et l'atteinte rénale initiale (taux de créatininémie initiale au diagnostic, protéinurie, hématurie) ne sont pas corrélés, de manière significative, à la rechute. En revanche, l'existence d'une atteinte extra rénale, notamment cutanée et ORL, est corrélée de manière significative au risque de rechute. Tandis que l'existence d'un syndrome néphrotique est corrélée à une évolution favorable ($p=0,0016$).

Histologiquement, les patients qui rechutent présentent significativement moins de lésions aigües glomérulaires (croissants cellulaires, rupture de la capsule de Bowman), tubulo-interstitielles (granulomes, nécrose tubulaire aigue) et vasculaires (nécrose fibrinoïde des vaisseaux de moyen calibre) que les patients avec réponse rénale persistante. Seul le pourcentage de nécrose fibrinoïde du flocculus était corrélé à la rechute ($p=0.0067$).

L'atteinte interstitielle chronique ne présentait pas de différence significative entre les deux groupes.

Enfin, les patients ayant rechuté ont plus souvent bénéficié d'un traitement d'entretien que les autres ($p=0.0274$) sans que cette différence ne soit significative concernant l'attribution du Rituximab®.

	Réponse rénale complète (n=16)	Rechute (n=13)	p
Age	69,6	59,14	0,1547
Sexe	5F, 11H	2F, 11H	
Créatininémie initiale (μmol/L)	206,42 [70;529]	357,28 [65;1082]	0,2035
Protéinurie	2,36 [0;6,41]	2,39 [0;8]	0,5234
% Hématurie	92	100	0,3732
% Sd néphrotique	52	57,14	0,4785
% signes généraux	68	71,42	0,6331
% signes extra rénaux	48	85,71	0,004
Peau	24	57,14	0,0003
ORL	12	28,57	0,0015
Poumon	17	20	0,084
% glomérules normaux	47	39	0,1027
% croissants cellulaires	35	24	0,0178
% croissants fibreux	0	1,36	0,1221
% glomérules scléreux	14	16,45	0,1562
% rupture capsule de Bowman	24	14,28	0,0021
% nécrose fibrinoïde	52	85,7	0,0067
% prolifération endocapillaire (PNN)	52	57,14	0,079
% granulomes interstitiels	8	0	0,0018
% vascularites des vaisseaux de moyen calibre	12	0	0,002
% Infiltrat inflammatoire interstitiel	16	16	1
% Nécrose tubulaire aigue	40	19	0,008
% oedeme	36	28,57	0,0828
% Fibrose interstitielle	16	20	0,0782
% traitement d'entretien	44	57,14	0,0274
% Rituximab*	12	14,28	0,2356

Tableau 7 : Comparaison des groupes « réponse rénale persistante» et « rechute»

Comme pour la comparaison entre les groupes « hémodialyse » et « bonne évolution », le pronostic évolutif des patients conservant une réponse rénale versus ceux ayant rechuté semblait également corrélé à l'intensité des lésions glomérulaires (**figure 17**).

Ainsi, il apparaît que les patients n'ayant pas récidivé après un premier épisode traité, présentaient un pourcentage plus élevé de glomérules normaux (classe focale) que ceux ayant récidivé. A contrario, les patients qui rechutaient présentaient des lésions plus diffuses et ou plus chroniques.

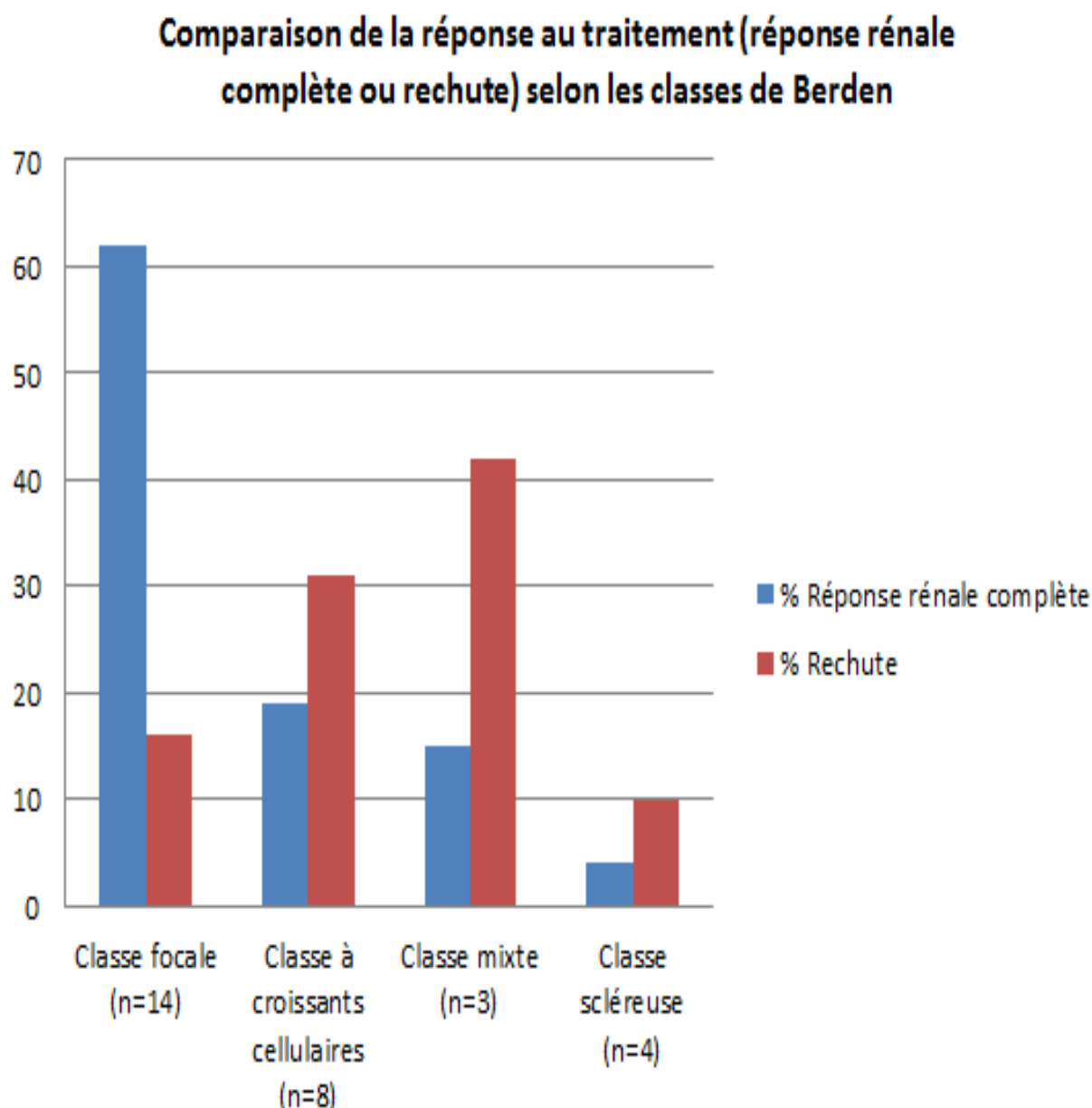


Figure 16 : comparaison de la réponse au traitement selon les classes de Berden

6. Comparaison de nos résultats aux données de la littérature sur les vascularites ANCA +

Nous avons comparé nos résultats aux données de la littérature sur les vascularites ANCA +.

Dans le tableau suivant (**tableau 8**) sont rapportés les résultats des principales études.

	ANCA - (n=54)	ANCA + Chen (n=57)	ANCA + Shah (n=57)	ANCA + Villacorta (n=85)	ANCA + Sharma (n=51)
% glomérules normaux	42,5	16,3	33,65	/	/
% glomérules à croissants	41,46	72,7	/	49,8	/
% croissants cellulaires	30,5	45,9	18,72	72,8	53,1
% croissants fibreux	4,62	27,6	/	6,3	6,43
% glomérules scléreux	18,76	0	23,81	11	14,37
% prolifération endocapillaire (PNN)	31,5	/	/	30,5	63,3
% nécrose fibrinoïde	68,5	0	/	67	40,8
% prolifération mésangiale	1,85	/	/	28,2	/
% granulome	5,5	/	/	0	10,2
% vascularites des vaisseaux de moyen calibre	9,25	/	/	16,4	8,1
% fibrose interstitielle	88,8	/	/	71,1	/
% fibrose interstitielle diffuse	29,4	25	/	/	/
% infiltrat inflammatoire interstitiel	94	89,3	/	92,1	/

Tableau 8: Comparaison de notre cohorte ANCA – aux ANCA + de la littérature.

Dans nos résultats, on observait significativement moins de croissants cellulaires et plus de glomérules normaux que dans les vascularites ANCA + (**tableaux 9 et 10**). L'analyse en fonction des classes histologiques de Berden allait dans le même sens avec, dans notre cohorte, avec significativement plus de classes focales et moins de classes à croissants cellulaires que dans les ANCA + (**tableaux 12 et 13**).

En revanche, le pourcentage de nécrose fibrinoïde de nos patients ANCA – était comparable voire supérieur à ceux décrits dans les vascularites ANCA + (**tableau 10**).

La prolifération endocapillaire était comparable voire un peu moins marquée que dans ce qui est décrit pour les vascularites ANCA + (**tableau 10**).

L'atteinte nécrosante des vaisseaux de moyen calibre était significativement plus importante chez les ANCA + que dans notre cohorte (**tableau 10**).

Le pourcentage de lésions tubulo-interstitielles chroniques et l'infiltrat inflammatoire sont superposables dans notre cohorte à ce qui est décrit dans les vascularites ANCA + (**tableaux 9 et 10**).

En revanche, le pourcentage de granulomes interstitiels était deux fois moins important dans notre cohorte comparé aux rares données disponibles sur les vascularites ANCA+ (**tableau 8**).

	ANCA - (n=54)	ANCA + Chen (n=57)	p
% glomérules normaux	42,5 +/- 23	16,3 +/- 14,7	0,0236
% glomérules à croissants	41,46 +/- 20	72,7 +/- 14,3	0,0061
% croissants cellulaires	30,5 +/- 27	45,9 +/- 34,1	0,182
% croissants fibreux	4,62 +/- 12	27,6 +/- 28,8	0,0023
% glomérules scléreux	18,76 +/- 20	/	
% fibrose interstitielle diffuse	29,4	25	0,1027
% infiltrat inflammatoire interstitiel	94	89,3	0,0892

Tableau 9 : comparaison des résultats de notre cohorte aux patients ANCA + de Chen.

	ANCA - (n=54)	ANCA + Villacorta (n=85)	p
% glomérules normaux	42,5 +/- 23	/	/
% glomérules à croissants	41,46 +/- 20	49,8 +/- 23	0,3122
% croissants cellulaires	30,5 +/- 27	72,8 +/- 33	0,006
% croissants fibreux	4,62 +/- 12	6,3 +/- 17	0,7238
% glomérules scléreux	18,76 +/- 20	11 +/- 26,5	0,3442
% nécrose fibrinoïde	68,5 +/- 1,85	67	0,0756
% prolifération endocapillaire	31,5 +/- 1,2	30,5	0,0696
% vascularite vaisseaux moyen calibre	9,25 +/- 0,84	16,4	0,0001
% fibrose interstitielle	88,8	71,1	0,0774
% infiltrat inflammatoire	94	92,1	0,8268

Tableau 10 : comparaison des résultats de notre cohorte aux patients ANCA + de Villacorta.

	Berden ANCA + (n=100)	Sharma ANCA + (n=51)	ANCA - (n=54)
% Classe focale	16	19,6	46,29
% Classe à croissants cellulaires	55	41,2	20,37
% Classe mixte	16	23,5	27,7
% Classe scléreuse	13	15,7	5,5

Tableau 11 : comparaison de notre cohorte aux patients de Berden et Sharma selon les classes histopronostiques.

	Sharma ANCA + (n=51)	ANCA - (n=54)	p
% Classe focale	19,6	46,29	0,0124
% Classe à croissants cellulaires	41,2	20,37	0,0037
% Classe mixte	23,5	27,7	0,3902
% Classe scléreuse	15,7	5,5	0,07

Tableau 12 : comparaison de notre cohorte aux patients de Sharma selon les classes histopronostiques.

	Berden ANCA + (n=100)	ANCA - (n=54)	p
% Classe focale	16	46,29	0,0071
% Classe à croissants cellulaires	55	20,37	0,0003
% Classe mixte	16	27,7	0,0418
% Classe scléreuse	13	5,5	0,0945

Tableau 13 : comparaison de notre cohorte aux patients de Berden selon les classes histopronostiques.

En comparaison à l'étude espagnole¹⁶⁹, où la classe à croissants était le modèle histologique le plus fréquent chez les patients ANCA négatifs et positifs, dans notre étude ce modèle était effectivement plus fréquent chez les ANCA + tandis que nos ANCA – présentaient plus de classe focale (**tableaux 12 et 13**).

IV. DISCUSSION

La grande majorité des vascularites pauci-immunes intéressant les petits vaisseaux sont associées aux ANCA et sont, sur la base de leur caractéristiques cliniques et biologiques, classées en : vascularite à c-ANCA (maladie de Wegener), vascularite à p-ANCA (polyangéite microscopique) et vascularite à p-ANCA et c-ANCA (maladie de Churg et Straus). Leur physiopathologie liée aux ANCA et leur pronostic ont été largement étudié et sont assez bien connus et les modalités thérapeutiques sont assez codifiées. Dans une minorité de cas de VPI, il n'est pas retrouvé d'ANCA au décours de l'évolution de la maladie et ces vascularites beaucoup plus rares et méconnues posent des problèmes de diagnostic et de prise en charge.

A ce jour, notre étude intéresse la plus grosse cohorte de vascularites pauci immunes ANCA – (n=47 versus 17 à 33). Celle-ci représente 4% des vascularites répertoriées dans les centres participants. Ce taux est beaucoup plus faible que ceux rapportés dans la littérature, et varie de 10 à 39%. Cela peut s'expliquer par le fait que notre population initiale englobait toutes les glomérulonéphrites extra-capillaires, y compris les syndromes de Goodpasture et quelques vascularites à complexes immunes ; et non pas seulement les vascularites pauci-immunes. Si l'on ne s'intéresse qu'aux VPI diagnostiquées au CHU de Nantes sur les 10 ans de notre étude, le taux de vascularites ANCA – s'élève à 8.8% (11/124 cas), ce qui reste inférieur aux données de la littérature.

Les caractéristiques démographiques de notre population en termes d'âge ou de sexe semblent en accord avec celles décrites dans les séries de vascularites à ANCA - et avec les données de la littérature concernant les vascularites pauci-immunes ANCA +. Toutes les études retrouvaient une atteinte à prédominance masculine de la maladie, à l'exception de l'étude indienne¹⁷⁰ qui comptabilisait 52.4% de femmes. Dans notre cohorte, l'âge moyen au diagnostic était de 67 ans, comme dans la plupart de la littérature. Seules deux études diffèrent et affichent un âge considérablement plus jeune : l'étude chinoise de Chen¹⁶⁷ (39,7 ans) et l'étude indienne de Sharma¹⁷⁰ (42.3 ans). Cette différence peut être due à des facteurs génétiques ou environnementaux. Contrairement à l'étude d'Eisenberger¹⁶⁶ et aux études sur les vascularites ANCA +, dans notre étude l'âge n'était pas corrélé au pronostic.

Conformément aux données de la littérature sur les vascularites ANCA -, les patients de notre étude présentaient, pour la grande majorité (83%), une insuffisance rénale aigüe ; supérieure à 500µmol/L dans 34% des cas. Comme décrit aussi bien dans les séries de vascularites ANCA - que les ANCA+, le taux important de créatininémie au diagnostic est corrélé dans notre cohorte à une absence de réponse au traitement d'attaque et à une évolution défavorable de manière statistiquement significative. Au contraire, un syndrome néphrotique est corrélé à une réponse rénale lors du traitement d'attaque et associé à une évolution favorable à terme. Un syndrome néphrotique au moment du diagnostic constitue donc un facteur de bonne réponse au traitement.

L'atteinte rénale était associée dans la moitié des cas (49%), à des signes extra-rénaux ce qui confirme que les VPI ANCA - ne sont pas limitées à une atteinte rénale seule mais bien des maladies systémiques. Comme déjà décrite dans la majorité des cohortes de vascularites ANCA -, l'atteinte cutanée était prédominante (65%), majoritairement sous la forme d'un purpura. 34% de nos patients présentaient une atteinte ORL, contrairement à l'étude de Chen¹⁶⁷ qui était la seule étude où aucun patient ANCA - n'était atteint. En revanche, nous observons peu d'atteintes articulaires et musculaires (26.08%) contrairement à la cohorte d'Einsenberger¹⁶⁶ (40%) ; leurs résultats tendant à se rapprocher des séries de vascularites ANCA+. Enfin, l'atteinte pulmonaire était présente dans moins de 30% des cas comme dans les autres séries de vascularites ANCA - à l'exception de l'étude indienne¹⁷⁰ où cette atteinte était largement prédominante (60.6%) et s'apparentait aux résultats des vascularites ANCA + (70.6%), sans différence significative toutefois. D'après nos résultats, la présence d'une atteinte extra rénale sous une forme cutanée ou ORL est un facteur prédictif de rechute de la maladie après rémission première ; l'atteinte pulmonaire n'étant pas significative. Néanmoins, la présence et l'intensité de ces signes extra-rénaux ne sont pas prédictives ni de la réponse rénale au traitement d'attaque, ni de l'évolution rénale à plus long terme. A contrario, l'atteinte rénale ne constituait pas un facteur prédictif de rechute.

A l'issue d'un suivi moyen de 32 mois ; 21,27% des patients sont décédés, ce qui est comparable aux données de la littérature sur les vascularites ANCA + (21 à 41%) et ANCA - (11 à 35%)^{166, 167, 168}. Comme dans les vascularites à ANCA +, la majorité des causes de décès était liée aux comorbidités cardio-vasculaires, respiratoires, ou aux complications des traitements immunosuppresseurs (infection, cancer), indépendamment du statut des ANCA.

Le taux de récupération de la fonction rénale était de 44,68%, ce qui est dans la moyenne des autres études (de 37,1 à 53% ^{168, 170}) et semble un peu inférieur à celui décrit dans les séries de vascularites ANCA + (63 à 67%) ^{168, 170}.

Comparée aux autres séries de vascularites ANCA – et ANCA +, le recours à la mise en HD (12,76% dans notre cohorte) était moins fréquent (34 à 57,6% pour les ANCA - ; 32 à 45% pour les ANCA +). Ces résultats peuvent être expliqués par des lésions histologiques actives et chroniques moins marquées dans notre cohorte que dans les autres séries de vascularites ANCA -, même si la comparaison est rendue difficile par la grande variabilité des résultats en fonction des études (**tableau 14**). Ces différences de résultats histopathologiques entre les études peuvent refléter une variabilité des critères d'indication pour la biopsie rénale d'un pays à l'autre, la variabilité d'échantillonnage inhérent à la biopsie et des variabilités d'interprétation subjective des lésions entre les pathologistes.

	ANCA - (n=54)	Eisenberger (n=20)	Chen (n=28)	Shah (n=17)	Villacorta (n=29)	Sharma (n=33)
% Glomérules normaux	42,5	29	41	33,6	/	/
% Glomérules scléreux	18,76	21	0	23	12	16
% Croissants cellulaires	30,5	40	17,1	18,4	73	66
% <i>Croissants segmentaires</i>	61,3	16	/	/	/	/
% <i>Croissants circonférentiels</i>	27,86	24	/	/	/	/
% Croissants fibreux	4,62	9	5,9	/	6	4,7
% Nécrose glomérulaire	68,5	28	2,8	25	62	38
% Caryorexie	29,7	/	/	/	/	/
% Prolifération endocapillaire	31,5	30	/	/	45	50
% Nécrose artériolaire	9,25	/	7	14	7	8
% Granulome	5,5	/	3,57	/	3,4	3
% Fibrose interstitielle diffuse	29,4	40	25	/	/	/
% NTI modérée à intense	44,85	45	74	40,3	40	/
% Artériosclérose	60	40	68	/	/	/
% Hyalinose artériolaire	34,07	45	/	/	/	/

Tableau 14 : comparaison des résultats histologiques de notre cohorte versus ANCA – de la littérature

Dans notre étude, le pourcentage de croissants cellulaires se situe dans la moyenne des autres études mais ces résultats sont difficilement interprétables car très variables d'une étude à l'autre [17,10% ; 73%]. A la différence de l'étude d'Eisenberger¹⁶⁶, ces croissants étaient en majorité de type cellulaire segmentaire dans notre cohorte. Les pourcentages de croissants fibreux et de glomérules scléreux étaient également comparables aux autres cohortes. En particulier, le taux de glomérules scléreux était proche de celui d'Eisenberger¹⁶⁶, mais ce résultat était largement supérieur à celui de Chen¹⁶⁷. Cela peut s'expliquer par le fait que la population dans cette étude chinoise¹⁶⁷ soit sensiblement plus jeune et présente donc moins de lésions chroniques que dans la notre.

Seul le pourcentage de glomérules normaux était plus élevé (42.5%) dans notre cohorte que dans la plupart des autres séries de vascularites ANCA – à l'exception de l'étude chinoise qui retrouve un chiffre comparable au notre. Ce résultat ne pouvant pas être expliquée par la moyenne d'âge assez élevée de nos patients, il est possible que cela soit lié à la précocité de la biopsie rénale dans les centres français, rapidement après l'apparition des premiers symptômes et avant que les lésions rénales soient plus diffuses.

Le pourcentage de glomérules normaux ainsi que ceux de glomérules scléreux et à croissants cellulaires constituaient des facteurs prédictifs de réponse rénale au traitement, d'évolution de la fonction rénale et de rechute. En effet, les pourcentages de glomérules normaux et de glomérules avec croissants cellulaires constituent des facteurs prédictifs positifs de bonne réponse et d'évolution favorable tandis que la présence de glomérules scléreux est prédictive d'une absence de réponse au traitement et d'une évolution vers l'hémodialyse. Ces résultats étaient confirmés lorsque nous répartissions nos patients selon la classification de Berden⁵⁹. Les patients présentant un pourcentage élevé de glomérules normaux (classe focale) tendaient à évoluer vers une réponse rénale et une récupération, tandis que les patients qui présentaient des lésions glomérulaires plus chroniques (classes mixte et scléreuse) avaient tendance à rechuter et évoluer vers l'IRCT et l'HD. Cela peut s'expliquer par le fait que les croissants cellulaires, constituent une atteinte glomérulaire aiguë et active répondant bien aux traitements ; tandis que les glomérules scléreux constituent des lésions cicatricielles, irréversibles, sur lesquelles les traitements n'ont aucune action.

68,5 % des cas de glomérules présentaient une nécrose fibrinoïde du floculus associée le plus souvent à une prolifération extra-capillaire. Cette nécrose fibrinoïde du floculus glomérulaire constitue un facteur prédictif péjoratif statistiquement significatif, en effet, sa présence augmente considérablement l'absence de réponse rénale au traitement d'attaque et le risque de

rechute. Ces résultats sont intéressants car dans les autres études, en dehors de l'étude espagnole de Villacorta¹⁶⁹, ce taux de nécrose était faible et n'apparaissait jamais comme un facteur prédictif. De plus, il est étonnant qu'à l'inverse des autres lésions aiguës glomérulaires (prolifération extra capillaire), interstitielles (infiltrat inflammatoire, granulomes et œdème) et vasculaires (vascularite nécrosante), la nécrose fibrinoïde glomérulaire apparaisse dans notre cohorte comme un facteur prédictif péjoratif isolé.

Etonnamment, la rupture de la capsule de Bowman (18.5% des glomérules) qui est également un signe de gravité de l'atteinte glomérulaire, apparaît dans notre série être un facteur prédictif statistiquement significatif de réponse rénale au traitement d'attaque et de bonne évolution rénale à terme, sans rechute. Comme dans les autres séries de vascularites ANCA -, une prolifération endocapillaire était observée dans plus de 30% des biopsies et n'était pas corrélée au pronostic. Comme dans la série d'Einsenberg¹⁶⁶, on note une prédominance de PNN dans les lumières capillaires glomérulaires, posant le problème de leur implication dans la pathogénie des lésions.

La quasi totalité de nos biopsies (94.40 %) présentaient des lésions de nécrose tubulaire aiguë (NTA) considérées comme modérées à sévères dans plus d'un cas sur deux. Celle-ci n'est pas un élément pronostique défavorable et apparaît même dans notre étude comme un facteur prédictif de réponse rénale persistante.

Le pourcentage de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires interstitiels, observés dans 3 PBR de notre cohorte (5,5%), était discrètement plus élevé que dans les autres études sur les vascularites ANCA- mais reste inférieur à celui observé dans les vascularites ANCA + (10,2%¹⁷⁰). Ces granulomes étaient corrélés à une réponse rénale persistante après traitement. La présence de ces granulomes interroge. En effet, ils sont peu décrits dans les résultats de la littérature et constituent théoriquement une atteinte histologique évocatrice de la vascularite pauci-immune à c-ANCA anti-PR3+ dite « granulomatose » de Wegener, en particulier quand ils sont localisés au niveau bronchique ou il s'agit plutôt d'une réaction inflammatoire granulomateuse épithélioïde avec parfois quelques cellules géantes au pourtour de plages nécrotiques que de petits granulomes sans nécrose comme dans le rein. La localisation dans le rein est beaucoup plus rare et moins spécifique de ce diagnostic.

Jamais rapportée dans les autres séries de vascularites à ANCA-, la présence d'un œdème interstitiel (29.62%) témoignant d'une atteinte aiguë probablement sensible aux traitements, correspondait dans notre cohorte, à un facteur prédictif de bonne évolution à terme.

Conformément aux données de la littérature, un infiltrat inflammatoire interstitiel était noté dans la très grande majorité des PBR, considéré comme modéré à intense dans 44.85% des cas, et apparaissait non prédictif de l'évolution. Sa composition à prédominance de lymphocytes T et de macrophages est peu spécifique, comparable aux résultats obtenus dans la série d'Einszenberger¹⁶⁶.

La fibrose interstitielle était retrouvée comme un élément pronostique dans deux des études sur les vascularites ANCA – ¹⁶⁸, ¹⁶⁹. Dans notre cohorte, le pourcentage de fibrose est comparable en moyenne à ceux retrouvés dans les autres séries de vascularites ANCA-, mais cette fibrose est uniquement prédictive de l'absence de réponse au traitement d'attaque et n'est pas corrélée à une évolution péjorative de la fonction rénale à terme. Ceci peut être en partie expliqué par l'âge moyen plus avancé des patients dans notre cohorte (67 versus 54,8 à 60 ans) qui présentent des lésions chroniques au moment du diagnostic peu spécifiques dont il est difficile de savoir si elles peuvent être attribuées à la sévérité de la maladie ou aux comorbidités (HTA, diabète).

Quant aux pourcentages de lésions vasculaires chroniques à type d'artériosclérose et de hyalinose artériolaire, ils étaient superposables à ceux des autres études et non corrélés au pronostic.

La comparaison de nos résultats aux données de la littérature sur les vascularites à ANCA + est différente des conclusions des autres séries de vascularites ANCA-.

Contrairement aux données de la littérature qui retrouvaient plus de croissants cellulaires dans les vascularites ANCA – comparés aux ANCA +, nous ne confirmons pas ce résultat dans notre cohorte avec au contraire plus de glomérules normaux et moins de croissants cellulaires que dans les vascularites ANCA +. Ce résultat est confirmé avec plus de classe focale et moins de classe à croissant dans notre cohorte que dans la série d'ANCA + décrite par Berden⁵⁹.

De même alors qu'il est décrit dans la littérature des lésions tubulo-interstitielles chroniques plus marquées et plus de glomérules scléreux dans les vascularites ANCA-, a contrario, nous ne retrouvons pas de différence dans l'intensité des lésions chroniques interstitielles et glomérulaires entre notre cohorte et les vascularites ANCA +. Nos patients présentaient également significativement moins d'atteinte artérielle comparé aux vascularites ANCA +.

L'ensemble de ces résultats montre que nos patients atteints de vascularites ANCA - présentaient des lésions rénales (glomérulaires, tubulo-interstitielles et vasculaires) à la fois aiguës et chroniques moins marquées que les vascularites ANCA +. A la nuance près que l'on observait un pourcentage de nécrose fibrinoïde comparable ou aussi élevé que celui décrit chez les ANCA +. De plus, comme décrit dans les séries de vascularite ANCA +, la nécrose fibrinoïde et le pourcentage de glomérules normaux était dans notre cohorte des facteurs pronostics importants.

V. CONCLUSION

A ce jour, notre étude descriptive rétrospective et multicentrique porte sur la cohorte de vascularites ANCA- la plus importante de la littérature. Sur le plan épidémiologique, nos données sont concordantes avec les données de la littérature avec des patients âgés à prédominance masculine avec une atteinte rénale et extra rénale. Cette dernière étant principalement cutanée et moins fréquemment pulmonaire contrairement aux vascularites à ANCA +.

En revanche, d'un point de vue histologique, nos patients présentaient plus de glomérules normaux, moins de croissants cellulaires et moins de lésions tubulo-interstitielles chroniques que dans les autres séries d'ANCA -, ce qui témoigne peut être d'un diagnostic et d'une prise en charge plus précoces des patients que dans les autres études. Il en résulte également dans notre cohorte, moins d'évolution péjorative vers l'hémodialyse.

Comme dans la littérature sur les vascularites à ANCA - et à ANCA +, la majorité des décès étaient liés aux comorbidités plus qu'à la pathologie elle-même.

Dans notre étude, les facteurs prédictifs d'une bonne réponse rénale étaient fonction du taux de créatininémie au diagnostic, de l'existence d'un syndrome néphrotique, d'un pourcentage important de glomérules normaux, de la présence de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires et d'un œdème interstitiel. Le pourcentage de glomérules scléreux est corrélé à une mauvaise réponse rénale.

Le risque de rechute était corrélé à l'existence de signes extra rénaux cutanés et ORL, et à la présence d'une nécrose fibrinoïde du floculus.

La classification de Berden⁵⁹, bien que développée pour les vascularites à ANCA +, semble pertinente et bien corrélée au pronostic de nos patients ANCA -, confirmant l'impact pronostic majeur des atteintes glomérulaires comparées aux atteintes tubulo-interstitielles et vasculaires dans notre cohorte. En effet, à l'inverse de ce qui est décrit par certains auteurs dans les vascularites ANCA -, la fibrose interstitielle n'était pas corrélée à la réponse rénale à long terme.

Malgré un tableau clinique et biologique comparable, nos patients présentaient des lésions rénales aiguës et chroniques moins marquées que les vascularites ANCA + avec également moins d'évolution vers la dialyse. Nous n'avons observé histologiquement aucune lésion

spécifique à ce sous-groupe de vascularite pauci-immune ANCA -. Dans ce contexte, la présence de granulomes interstitiels dans le rein nous apparaît beaucoup moins spécifique qu'au niveau de l'appareil respiratoire pour le diagnostic de maladie de Wegener. Néanmoins, la présence d'une prolifération endocapillaire à PNN assez fréquemment associée (30% des cas) à la nécrose et à la prolifération extra capillaire soulève la question de la pathogénicité des PNN même en l'absence d'ANCA. Mais, dans l'état actuel des connaissances, l'implication d'auto-anticorps anti-cellules endothéliales (AECA) ou anti-LAMP2 capables d'activer les PNN reste à prouver.

A l'issue de notre étude, près de 45% des patients ont présenté une réponse rénale, ce qui laisse entendre que le rationnel du traitement, malgré l'absence d'auto-immunité prouvée, permet une relative efficacité qui pourrait être vraisemblablement améliorée par une meilleure connaissance de la physiopathologie de ces vascularites à ANCA négatifs.

Notre étude confirme la place prépondérante des données histologiques dans le diagnostic et l'évaluation pronostique des VPI ANCA -, d'autant plus que ce diagnostic est rendu difficile par l'absence d'ANCA circulants alors qu'environ un tiers des VPI ANCA + sont diagnostiquées avant la biopsie rénale.

Néanmoins, les limites de ce travail sont nombreuses du fait de son caractère rétrospectif favorisant les informations manquantes et les disparités de prise en charge thérapeutique. Pour autant, son caractère multicentrique a permis d'obtenir une cohorte conséquente améliorant la puissance de l'étude alors qu'un recrutement prospectif sur ces pathologies très rares est difficile.

BIBLIOGRAPHIE

1. Guillevin, L. & Terrier, B. Classification des vascularites systémiques. *Presse Médicale* **41**, 986–995 (2012).
2. Jennette, J. C. *et al.* Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* **37**, 187–192 (1994).
3. Jennette, J. C. *et al.* 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* **65**, 1–11 (2013).
4. Mouthon, L., Millet, A., Régent, A., Pederzoli-Ribeil, M. & Witko-Sarsat, V. Physiopathologie des vascularites ANCA-positives. *Presse Médicale* **41**, 996–1003 (2012).
5. Flint, J., Morgan, M. D. & Savage, C. O. S. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **36**, 463–477 (2010).
6. Van der Woude, F. J. *et al.* Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* **1**, 425–429 (1985).
7. Renaudineau, Y. *et al.* Les ANCA (typiques ou non) en pratique médicale courante. *Immuno-Anal. Biol. Spéc.* **26**, 27–34 (2011).
8. Savige, J. *et al.* Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am. J. Clin. Pathol.* **120**, 312–318 (2003).
9. Chevailler, A. 16th International Vasculitis & ANCA Workshop. *Rev. Francoph. Lab.* **2013**, 24–26 (2013).
10. Chevailler, A. Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles: Principales cibles antigéniques et méthodes de détection. *Rev. Fr. Lab.* **2002**, 28–34 (2002).
11. Prüßmann, J. *et al.* Co-occurrence of autoantibodies in healthy blood donors. *Exp. Dermatol.* **23**, 519–521 (2014).
12. Boomsma, M. M. *et al.* Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: A prospective study. *Arthritis Rheum.* **43**, 2025–2033 (2000).
13. Kyndt, X. *et al.* Serial measurements of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic vasculitis. *Am. J. Med.* **106**, 527–533 (1999).
14. Jennette, J. C., Falk, R. J., Hu, P. & Xiao, H. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Annu. Rev. Pathol.* **8**, 139–160 (2013).
15. Xiao, H. *et al.* Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J. Clin. Invest.* **110**, 955–963 (2002).
16. Xiao, H. *et al.* The Role of Neutrophils in the Induction of Glomerulonephritis by Anti-Myeloperoxidase Antibodies. *Am. J. Pathol.* **167**, 39–45 (2005).
17. Schreiber, A. *et al.* C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA- induced glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **20**, 289–298 (2009).

18. Abdulahad, W. H., Lamprecht, P. & Kallenberg, C. G. M. T-helper cells as new players in ANCA-associated vasculitides. *Arthritis Res. Ther.* **13**, 236 (2011).
19. Nogueira, E. *et al.* Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **25**, 2209–2217 (2010).
20. Gan, P.-Y. *et al.* Th17 cells promote autoimmune anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **21**, 925–931 (2010).
21. Free, M. E. *et al.* Patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis have defective Treg cell function exacerbated by the presence of a suppression-resistant effector cell population. *Arthritis Rheum.* **65**, 1922–1933 (2013).
22. Stone, J. H. *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* **363**, 221–232 (2010).
23. Jones, R. B. *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N. Engl. J. Med.* **363**, 211–220 (2010).
24. Kain, R. *et al.* A novel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: the lysosomal membrane glycoprotein h-lamp-2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J. Exp. Med.* **181**, 585–597 (1995).
25. Kain, R. *et al.* Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat. Med.* **14**, 1088–1096 (2008).
26. Roth, A. J. *et al.* Anti-LAMP-2 antibodies are not prevalent in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **23**, 545–555 (2012).
27. Kallenberg, C. G. M., Stegeman, C. A. & Heeringa, P. Autoantibodies vex the vasculature. *Nat. Med.* **14**, 1018–1019 (2008).
28. Pendergraft, W. F. *et al.* Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat. Med.* **10**, 72–79 (2004).
29. Brinkmann, V. *et al.* Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* **303**, 1532–1535 (2004).
30. Sangaletti, S. *et al.* Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity. *Blood* **120**, 3007–3018 (2012).
31. Mahr, A. D., Neogi, T. & Merkel, P. A. Epidemiology of Wegener's granulomatosis: Lessons from descriptive studies and analyses of genetic and environmental risk determinants. *Clin. Exp. Rheumatol.* **24**, S82–91 (2006).
32. Willcocks, L. C., Lyons, P. A., Rees, A. J. & Smith, K. G. The contribution of genetic variation and infection to the pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *Arthritis Res. Ther.* **12**, 202 (2010).
33. Lyons, P. A. *et al.* Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* **367**, 214–223 (2012).
34. Alberici, F. *et al.* Genetics of ANCA-associated vasculitides: HLA and beyond. *Clin. Exp. Rheumatol.* **32**, S90–97 (2014).

35. Pasquet, F., Pavic, M., Mounier, C., Karkowski, L. & Colle, B. Vascularite avec anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles : une complication rare du propylthiouracile. *Rev. Médecine Interne* **30**, 882–885 (2009).
36. Braham, A. *et al.* Vascularite à anticorps anticytoplasme de polynucléaires neutrophiles induits par le benzylthio-uracile. *Presse Médicale* **33**, 1331–1333 (2004).
37. Stegeman, C. A. *et al.* Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann. Intern. Med.* **120**, 12–17 (1994).
38. Furuta, S. & Jayne, D. R. W. Antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: recent developments. *Kidney Int.* **84**, 244–249 (2013).
39. Watts, R. A. *et al.* Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **30**, i14–i22 (2015).
40. Watts, R. *et al.* Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann. Rheum. Dis.* **60**, 1156–1157 (2001).
41. Watts, R. A. *et al.* Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann. Rheum. Dis.* **60**, 170–172 (2001).
42. Karras, A., Guiard, E., Lévi, C. & Thervet, E. Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener). *Presse Médicale* **41**, 1014–1023 (2012).
43. Mahr, A., Guillevin, L., Poissonnet, M. & Aymé, S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* **51**, 92–99 (2004).
44. Wegener F. About a peculiar rhinogenic granulomatosis with marked involvement of the arterial system and kidneys. *Beitr Pathol Anat* 1939; 102:30–68
45. Davson, J., Ball, J. & Platt, R. The kidney in periarteritis nodosa. *Q. J. Med.* **17**, 175–202 (1948).
46. Pagnoux, C., Guilpain, P. & Guillevin, L. Polyangéite microscopique. *Presse Médicale* **36**, 895–901 (2007).
47. Churg, J. & Strauss, L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am. J. Pathol.* **27**, 277–301 (1951).
48. Guillevin, L. *et al.* Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* **78**, 26–37 (1999).
49. Guillevin, L. La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss). *Presse Médicale* **41**, 1004–1013 (2012).
50. Luqmani, R. A. *et al.* Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM Mon. J. Assoc. Physicians* **87**, 671–678 (1994).
51. Guillevin, L. *et al.* Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* **75**, 17–28 (1996).
52. Guillevin, L. *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)* **90**, 19–27 (2011).

53. Bosch, X., Guilabert, A. & Font, J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet Lond. Engl.* **368**, 404–418 (2006).
54. Franssen, C. F. *et al.* Antiproteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. *Kidney Int.* **57**, 2195–2206 (2000).
55. Franssen, C. F. *et al.* Antiproteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. *Kidney Int.* **57**, 2195–2206 (2000).
56. Falk, R. J., Hogan, S., Carey, T. S. & Jennette, J. C. Clinical course of anti- neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann. Intern. Med.* **113**, 656– 663 (1990).
57. Suppiah, R. *et al.* Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **50**, 2214–2222 (2011).
58. *Atlas de pathologie rénale - Laure-Hélène Noel*
59. Berden, A. E. *et al.* Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **21**, 1628–1636 (2010).
60. Hilhorst, M. *et al.* Estimating renal survival using the ANCA-associated GN classification. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **24**, 1371–1375 (2013).
61. GuidePNDs_ALD21_Vascularites_WEBguide-pnds_ald21_vascularites_web_2007_11_28__15_00_22_773.pdf. at <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guidepnds_ald21_vascularites_web_2007_11_28__15_00_22_773.pdf
62. Jones, R. B. *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 1178–1182 (2015).
63. Hiemstra, T. F. *et al.* Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* **304**, 2381–2388 (2010).
64. Puéchal, X. *et al.* Granulomatose avec polyangéite (Wegener) et polyangéite microscopique: suivi à long terme de l'étude prospective WEGENT comparant l'azathioprine et le méthotrexate en traitement d'entretien chez 126 patients. *Rev. Médecine Interne* **35**, **Supplement 2**, A68–A69 (2014).
65. Guillevin, L. *et al.* Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA- associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1771–1780 (2014).
66. Stegeman, C. A., Tervaert, J. W., de Jong, P. E. & Kallenberg, C. G. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N. Engl. J. Med.* **335**, 16–20 (1996).
67. Jayne, D. R. W. *et al.* Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **18**, 2180–2188 (2007).
68. Walsh, M. *et al.* Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int.* **84**, 397–402 (2013).
69. Booth, A. D. *et al.* Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **41**, 776–784 (2003).

70. Hogan, S. L. *et al.* Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann. Intern. Med.* **143**, 621–631 (2005).
71. Jones, R. B. *et al.* A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* **60**, 2156–2168 (2009).
72. Flossmann, O. *et al.* Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 488–494 (2011).
73. Allen, A., Pusey, C. & Gaskin, G. Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **9**, 1258–1263 (1998).
74. Romeu, M. *et al.* Survival of patients with ANCA-associated vasculitis on chronic dialysis: data from the French REIN registry from 2002 to 2011. *QJM Mon. J. Assoc. Physicians* **107**, 545–555 (2014).
75. Lyons, G. W. & Lindsay, W. G. Renal transplantation in a patient with Wegener's granulomatosis. *Am. J. Surg.* **124**, 104–107 (1972).
76. GLOMERULONEPHRITIS (GN) | KDIGO. At <<http://kdigo.org/home/glomerulonephritis-gn/>>
77. Wolfe, R. A. *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N. Engl. J. Med.* **341**, 1725–1730 (1999).
78. Geetha, D. *et al.* Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody- Associated Vasculitis: A Multicenter Experience. *Transplantation* **91**, 1370–1375 (2011).
79. Schmitt, W. H. & van der Woude, F. J. Organ transplantation in the vasculitides. *Curr. Opin. Rheumatol.* **15**, 22–28 (2003).
80. Göçeroğlu, A. *et al.* Dutch transplantation in vasculitis (DUTRAVAS)-study: Update on the outcome of renal transplantation in ANCA-associated vasculitis (AAV) patients in the Netherlands. *Presse Médicale* **42**, 658–659 (2013).
81. Moran, S. & Little, M. A. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: *Curr. Opin. Rheumatol.* **26**, 37–41 (2014).
82. Pagnoux, C. *et al.* Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum.* **58**, 2908–2918 (2008).
83. Mukhtyar, C. *et al.* Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 1004–1010 (2008).
84. Pagnoux, C., Guilpain, P. & Guillevin, L. Polyangéite microscopique. *Presse Médicale* **36**, 895–901 (2007).
85. Charles, P. *et al.* Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Médicale* **42**, 1317–1330 (2013).
86. Little, M. A. *et al.* Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 1036–1043 (2010).
87. Charlier, C. *et al.* Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113

patients. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 658–663 (2009).

88. Wall, N. & Harper, L. Complications of long-term therapy for ANCA-associated systemic vasculitis. *Nat. Rev. Nephrol.* **8**, 523–532 (2012).

89. Kronbichler, A., Jayne, D. R. W. & Mayer, G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur. J. Clin. Invest.* **45**, 346–368 (2015).

90. Booth, A. D. *et al.* Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **41**, 776–784 (2003).

91. Faurschou, M. *et al.* Prolonged risk of specific malignancies following cyclophosphamide therapy among patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **54**, 1345–1350 (2015).

92. Heijl, C. *et al.* Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 1415–1421 (2011).

93. Faurschou, M., Obel, N. & Baslund, B. High risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis but not of stroke in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res.* **66**, 1910–1914 (2014).

94. Suppiah, R. *et al.* A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res.* **63**, 588–596 (2011).

95. Robson, J. *et al.* Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 177–184 (2015).

96. Quintana, L. F. *et al.* ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **29**, 1764–1769 (2014).

97. Geffriaud-Ricouard, C. *et al.* Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin. Nephrol.* **39**, 125–136 (1993).

98. Hilhorst, M., van Paassen, P., Tervaert, J. W. C. & Limburg Renal Registry. Proteinase 3-ANCA Vasculitis versus Myeloperoxidase-ANCA Vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **26**, 2314–2327 (2015).

99. Ormerod, A. S. & Cook, M. C. Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales. *Intern. Med. J.* **38**, 816–823 (2008).

100. Hilhorst, M. *et al.* Improved outcome in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis: a 30-year follow-up study. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **28**, 373–379 (2013).

101. Yashiro, M. *et al.* Significantly high regional morbidity of MPO-ANCA-related angitis and/or nephritis with respiratory tract involvement after the 1995 great earthquake in Kobe (Japan). *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **35**, 889–895 (2000).

102. Chen, K.-R. Skin involvement in ANCA-associated vasculitis. *Clin. Exp. Nephrol.* **17**, 676–682 (2013).

103. Jabur, W. L. & Saeed, H. M. ANCA-positive pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant. Off. Publ. Saudi Cent. Organ Transplant. Saudi Arab.* **21**, 526–530 (2010).

104. De Joode, A. A. E., Sanders, J. S. F. & Stegeman, C. A. Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **8**, 1709–1717 (2013).
105. Weidner, S., Geuss, S., Hafezi-Rachti, S., Wonka, A. & Rupperecht, H. D. ANCA- associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **19**, 1403–1411 (2004).
106. Franssen, C. F. *et al.* Differences between anti-myeloperoxidase- and anti- proteinase 3-associated renal disease. *Kidney Int.* **47**, 193–199 (1995).
107. Rihova, Z. *et al.* Long-Term Outcome of Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis with Renal Involvement. *Kidney Blood Press. Res.* **28**, 144–152 (2005).
108. Tanna, A. *et al.* Long-term outcome of anti-neutrophil cytoplasm antibody- associated glomerulonephritis: evaluation of the international histological classification and other prognostic factors. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* (2014). doi:10.1093/ndt/gfu237
109. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: An update Pierre-André Jarrot, Gilles Kaplanski, fev 2016
110. Rahmattulla C, Bruijn JA, Bajema IM. Histopathological classification of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23:224–31. Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyan- giitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun* (2014) 48-49:94–8.
111. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int* (2004); 65:2145–52.
112. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jennette JC. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol* 2007; 170:52–64.
113. Huugen D, Xiao H, van Esch A, Falk RJ, Peutz-Kootstra CJ, Buurman WA, et al. Aggra- vation of anti-myeloperoxidase antibody-induced glomerulonephritis by bacterial lipopolysaccharide: role of tumor necrosis factor-alpha. *Am J Pathol* 2005; 167: 47–58.
114. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a receptor me- diates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:289–98.
115. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 225–31.
116. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a receptor me- diates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:289–98.
117. Gou SJ, Yuan J, Chen M, Yu F, Zhao MH. Circulating complement activation in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 2013; 83:129–37.
118. Chen SF, Wang FM, Li ZY, Yu F, Zhao MH, Chen M. Plasma complement factor H is associated with disease activity of patients with ANCA-associated vasculitis. *Arthri- tis Res Ther* 2015; 17:129.
119. Camous L, Roumenina L, Bigot S, Brachemi S, Fremeaux-Bacchi V, Lesavre P, et al.

Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation. *Blood* 2011; 117:1340–9.

120. Wang H, Wang C, Zhao MH, Chen M. Neutrophil extracellular traps can activate alternative complement pathways. *Clin Exp Immunol* 2015; 181:518–27.

121. Wang H, Wang C, Zhao MH, Chen M. Neutrophil extracellular traps can activate alternative complement pathways. *Clin Exp Immunol* 2015; 181:518–27.

122. 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* 2002; 110:955–63. 94

123. Voswinkel J, Mueller A, Kraemer JA, Lamprecht P, Herlyn K, Holl-Ulrich K, et al. B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:859–64.

124. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363: 221–32, 96

125. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371:1771–80.

126. Popa ER, Stegeman CA, Bos NA, Kallenberg CG, Tervaert JW. Differential B- and T- cell activation in Wegener's granulomatosis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103: 885–94.

127. Culton DA, Nicholas MW, Bunch DO, Zhen QL, Kepler TB, Dooley MA, et al. Similar CD19 dysregulation in two autoantibody-associated autoimmune diseases suggests a shared mechanism of B-cell tolerance loss. *J Clin Immunol* 2007;27:53–68.

128. Dorner T, Giesecke C, Lipsky PE. Mechanisms of B cell autoimmunity in SLE. *Arthritis Res Ther* 2011;13:243.

129. Dumoitier N, Terrier B, London J, Lofek S, Mouthon L. Implication of B lymphocytes in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun Rev* 2015;14: 996–1004. ,

130. Mauri C. Regulation of immunity and autoimmunity by B cells. *Curr Opin Immunol* 2010;22:761–7.

131. Flores-Borja F, Bosma A, Ng D, Reddy V, Ehrenstein MR, Isenberg DA, et al. CD19 + CD24hiCD38hi B cells maintain regulatory T cells while limiting TH1 and TH17 differentiation. *Sci Transl Med* 2013;5:173ra23.

132. Klinker MW, Lundy SK. Multiple mechanisms of immune suppression by B lymphocytes. *Mol Med* 2012;18:123–37.

133. Todd SK, Pepper RJ, Draibe J, Tanna A, Pusey CD, Mauri C, et al. Regulatory B cells are numerically but not functionally deficient in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1693–703.

134. Lepse N, Abdulahad WH, Rutgers A, Kallenberg CG, Stegeman CA, Heeringa P. Altered B cell balance, but unaffected B cell capacity to limit monocyte activation in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in remission. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1683–92.

135. Wilde B, Thewissen M, Damoiseaux J, Knippenberg S, Hilhorst M, van Paassen P, et al. Regulatory B cells in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2013;72: 1416–9.

136. Unizony S, Lim N, Phippard DJ, Carey VJ, Miloslavsky EM, Tchao NK, et al. Peripheral CD5+ B cells in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:535–44.
137. Weidner S, Carl M, Riess R, Rupperecht HD. Histologic analysis of renal leukocyte infiltration in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: importance of monocyte and neutrophil infiltration in tissue damage. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3651–7.
138. Muller A, Trabandt A, Gloeckner-Hofmann K, Seitzer U, Csernok E, Schonermarck U, et al. Localized Wegener's granulomatosis: predominance of CD26 and IFN-gamma expression. *J Pathol* 2000;192:113–20.
139. Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, Stegeman CA. Plasma levels of soluble interleukin 2 receptor, soluble CD30, interleukin 10 and B cell activator of the tumour necrosis factor family during follow-up in vasculitis associated with proteinase 3- antineutrophil cytoplasmic antibodies: associations with disease activity and relapse. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1484–9.
140. Schonermarck U, Csernok E, Trabandt A, Hansen H, Gross WL. Circulating cytokines and soluble CD23, CD26 and CD30 in ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:457–63.
141. Wang G, Hansen H, Tatsis E, Csernok E, Lemke H, Gross WL. High plasma levels of the soluble form of CD30 activation molecule reflect disease activity in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Med* 1997;102:517–23.
142. Ooi JD, Kitching AR, Holdsworth SR. Review: T helper 17 cells: their role in glomerulonephritis. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:513–21.
143. Hoshino A, Nagao T, Nagi-Miura N, Ohno N, Yasuhara M, Yamamoto K, et al. MPO- ANCA induces IL-17 production by activated neutrophils in vitro via classical complement pathway-dependent manner. *J Autoimmun* 2008;31:79–89.
144. Gan PY, Steinmetz OM, Tan DS, O'Sullivan KM, Ooi JD, Iwakura Y, et al. Th17 cells promote autoimmune anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:925–31.
145. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4 + CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003;4:330–6.
146. Abdulahad WH, Stegeman CA, van der Geld YM, Doornbos-van der Meer B, Limburg PC, Kallenberg CG. Functional defect of circulating regulatory CD4+ T cells in patients with Wegener's granulomatosis in remission. *Arthritis Rheum* 2007;56:2080–91.
147. Rimbart M, Hamidou M, Braudeau C, Puechal X, Teixeira L, Caillon H, et al. Decreased numbers of blood dendritic cells and defective function of regulatory T cells in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *PLoS One* 2011;6, e18734.
148. Morgan MD, Day CJ, Piper KP, Khan N, Harper L, Moss PA, et al. Patients with Wegener's granulomatosis demonstrate a relative deficiency and functional impairment of T-regulatory cells. *Immunology* 2010;130:64–73.
149. Free ME, Bunch DO, McGregor JA, Jones BE, Berg EA, Hogan SL, et al. Patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis have defective Treg cell function exacerbated by the presence of a suppression-resistant effector cell population. *Arthritis Rheum* 2013;65:1922–33.
150. Abdulahad WH, Kallenberg CG, Limburg PC, Stegeman CA. Urinary CD4+ effector memory T

cells reflect renal disease activity in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2830–8.

151. Bachmeyer C, Wetterwald E, Aractingi S. Cutaneous vasculitis in the course of hematologic malignancies. *Dermatology* 2005;210:8–14.

152. Hutson TE, Hoffman GS Temporal concurrence of vasculitis and cancer: a report of 12 cases. *Arthritis Care Res* 2000;13:417–23.

153. ANCA associated vasculitis : Pathogenesis, Models and Preclinical Testing ; H.Hutto and al., Seminars in nephrology, volume 37, N 5, Sept 2017

154. Bajema M, Hagen EC, Hermans J et al. Kidney biopsy as a predictor of renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int*, 1999; 56:1751-1758

155. Jennette JC. Crescentic glomerulonephritis. In : Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. Heptinstall's pathology of the kidney. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998 :625-656

156. Vizjak A, Rott T, Koselj-Kajtna M et al. Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity . *Am J Kidney Dis*, 2003; 41:539-549

157. [Hauer HA, Bajema IM, Houwelingen et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis : differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int*, 2002; 61: 80-89]

158. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis : a study of 126 cases. *Kidney Int*, 2004, 65 : 2145-2152],

159. [Weidner S, Geuss S, Hafezi-Rachti S et al. ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2004; 19: 1403-1411]

160. Jennette JC. Crescentic glomerulonephritis . In : Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. Heptinstall's pathology of the kidney. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998: 625-656

161. Hogan SL, Falk RJ, Chin H et al. Predictors of relapse and treatment resistance in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med*, 2005; 143: 621-631

162. De Lind Van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: a prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol*, 2006; 17:2264-2274

163. A historical study of American patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody negative pauci immune glomerulonephritis; Shivani Shah^{1,4} & John Havill² & M. Hafizur Rahman³ & Duvuru Geetha; 2015

164. A historical study of American patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody negative pauci immune glomerulonephritis; Shivani Shah^{1,4} & John Havill² & M. Hafizur Rahman³ & Duvuru Geetha; 2015

165. 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*. 2000;15:1593–9

166. Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, Beaufils H, Mahr A, Guillevin L, et al. ANCA-negative

pauci-immune renal vasculitis: Histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1392–9

167. Chen M, Yu F, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH, Wang HY. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:599–605.

168. A historical study of American patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody negative pauci immune glomerulonephritis; Shivani Shah, John Havill, & M. Hafizur Rahman & Duvuru Geetha; 2015

169. Antineutrophil cytoplasmic antibody negative pauci-immune extracapillary glomerulonephritis. *J. Villacorta Soc Nephrol*. 2015

170. Pauci-immune glomerulonephritis: does negativity of anti- neutrophilic cytoplasmic antibodies matters? A. Sharma et al., Chandigarh, India, 2016

171. Joy MS, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:262–8.

172. Stassen PM, Cohen Tervaert JW, Stegeman CA. Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:798–802.

173. Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:1307–12.

174. Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE *et al*. The renal histopathology in systemic vasculitis : an international survey study of inter- and intra-observer agreement. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 1989-1995.

175. Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ *et al* (2013), Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest* 123

176. Roth AJ, Brown MC, Smith RN *et al* (2012) Anti LAMP2 antibodies are not prevalent in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 23(3)

Vu, le Président du Jury,
(Tampon et signature)

Pr Fadi FAKHOURI

Vu, le Directeur de Thèse,
(Tampon et signature)

Dr Karine RENAUDIN

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : GEORGES

PRENOM : Marie

Titre de Thèse :

**CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES ET PRONOSTIQUES DES
GLOMERULONEPHRITES EXTRA-CAPILLAIRES PAUCI-IMMUNES ANCA
NEGATIVES ; A PARTIR D'UNE ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE
NATIONALE DE 47 CAS.**

RESUME

A ce jour, les spécificités cliniques, biologiques et histologiques du sous-groupe rare de vascularites pauci-immunes (VPI) ANCA négatif restent encore peu connues.

Notre étude rétrospective multicentrique réalisée sur 47 patients atteints de vascularite ANCA négative (54 biopsies relues) avait pour but d'en déterminer les caractéristiques cliniques, histologiques, les facteurs pronostics et l'évolution et de les comparer aux vascularites ANCA positives de la littérature.

La présentation clinique rénale et extra-rénale était comparable aux VPI ANCA +. Les lésions rénales aigües et chroniques étaient moins marquées que dans la littérature des vascularites ANCA – et ANCA + avec moins d'évolution vers l'hémodialyse. Les principaux facteurs pronostics étaient le taux de créatininémie initiale et le pourcentage de glomérules normaux.

MOTS-CLES

Vascularite pauci-immune, vascularite ANCA négative, glomérulonéphrite extra-capillaire nécrosante, rein, classification de Berden.