

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1542

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

**Alexis CASSARD**

le 22 avril 2022

**Impact pronostique global et rénal des dépôts glomérulaires  
de C3c dans la glomérulonéphrite associée aux vascularites  
à ANCA**

Directeur de thèse : Pr Stanislas FAGUER

**JURY**

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU	Président
Monsieur le Professeur Stanislas FAGUER	Assesseur
Monsieur le Docteur David RIBES	Assesseur
Madame le Docteur Amandine DARRES	Assesseur
Madame le Docteur Audrey DELAS	Suppléant

**TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2021**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. RDUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADQUE Daniel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PARRAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

**Professeurs Émérites**

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARLET Philippe	Professeur LAURENT Guy
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BOCCALON Henri	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur BOUTAULT Franck	Professeur MANELFE Claude
Professeur BONEU Bernard	Professeur MARCHOU Bruno
Professeur CARATERO Claude	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CHAP Hugues	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur CONTE Jean	Professeur MURAT
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GRAND Alain	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SERRE Guy
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

**37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE**

**P.U. - P.H.**

**Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe**

**Doyen : Didier CARRIE**

**P.U. - P.H.**

**2<sup>ème</sup> classe**

M. AMAR Jacques (C.E) Thérapeutique  
 M. ATTAL Michel (C.E) Hématologie  
 M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.) Hématologie, transfusion  
 M. BIRMES Philippe Psychiatrie  
 M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E) Chirurgie Vasculaire  
 M. BROUCHET Laurent Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire  
 M. BROUSSET Pierre (C.E) Anatomie pathologique  
 M. BUREAU Christophe Hépat-Gastro-Entéro  
 M. CALVAS Patrick (C.E) Génétique  
 M. CARRERE Nicolas Chirurgie Générale  
 M. CARRIE Didier (C.E) Cardiologie  
 M. CHAIX Yves Pédiatrie  
 Mme CHARPENTIER Sandrine Médecine d'urgence  
 M. CHAUVEAU Dominique Néphrologie  
 M. CHOLLET François (C.E) Neurologie  
 M. COGNARD Christophe Neuroradiologie  
 M. DE BOISSEZON Xavier Médecine Physique et Réadapt Fonct.  
 M. DEGUINE Olivier (C.E) Oto-rhino-laryngologie  
 M. DUCOMMUN Bernard Cancérologie  
 M. FERRIERES Jean (C.E) Epidémiologie, Santé Publique  
 M. FOURCADE Olivier Anesthésiologie  
 M. FOURNIÉ Pierre Ophtalmologie  
 M. GAME Xavier Urologie  
 M. GEERAERTS Thomas Anesthésiologie et réanimation  
 M. IZOPET Jacques (C.E) Bactériologie-Virologie  
 Mme LAMANT Laurence (C.E) Anatomie Pathologique  
 M. LANGIN Dominique (C.E) Nutrition  
 M. LAROCHE Michel Rhumatologie  
 M. LAUQUE Dominique (C.E) Médecine d'urgence  
 M. LAUWERS Frédéric Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie  
 M. LEOBON Bertrand Chirurgie Thoracique et Cardiaque  
 M. LIBLAU Roland (C.E) Immunologie  
 M. MALAUAUD Bernard Urologie  
 M. MANSAT Pierre Chirurgie Orthopédique  
 M. MAS Emmanuel Pédiatrie  
 M. MAZIERES Julien Pneumologie  
 M. MOLINIER Laurent Epidémiologie, Santé Publique  
 M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E) Pharmacologie  
 Mme MOYAL Elisabeth (C.E) Cancérologie  
 Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E) Gériatrie  
 M. OSWALD Eric (C.E) Bactériologie-Virologie  
 M. PAGES Jean-Christophe Biologie Cellulaire et Cytologie  
 M. PARIENTE Jérémie Neurologie  
 M. PAUL Carle (C.E) Dermatologie  
 M. PAYOUX Pierre Biophysique  
 M. PAYRASTRE Bernard (C.E) Hématologie  
 M. PERON Jean-Marie Hépat-Gastro-Entérologie  
 M. RASCOL Olivier (C.E) Pharmacologie  
 Mme RAUZY Odile Médecine Interne  
 M. RECHER Christian (C.E) Hématologie  
 M. RISCHMANN Pascal (C.E) Urologie  
 M. RONCALLI Jérôme Cardiologie  
 M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E) Chirurgie Infantile  
 M. SALLES Jean-Pierre (C.E) Pédiatrie  
 M. SANS Nicolas Radiologie  
 Mme SAVAGNER Frédérique Biochimie et biologie moléculaire  
 Mme SELVES Janick Anatomie et cytologie pathologiques  
 M. SIZUN Jacques Pédiatrie  
 M. SOL Jean-Christophe Neurochirurgie  
 M. TELMON Norbert (C.E) Médecine Légale

Mme BONGARD Vanina Epidémiologie  
 M. BONNEVILLE Nicolas Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 Mme CASPER Charlotte Pédiatrie  
 M. CAVAINAC Etienne Chirurgie orthopédique et traumatologie  
 M. GUIBERT Nicolas Pneumologie, Addictologie  
 M. HERIN Fabrice Médecine et Santé au Travail  
 M. LAIREZ Olivier Biophysique et médecine nucléaire  
 M. LOPEZ Raphael Anatomie  
 M. MARTIN-BLONDEL Guillaume Maladies infectieuses, maladies tropicales  
 M. MARX Mathieu Oto-rhino-laryngologie  
 M. OLIVOT Jean-Marc Neurologie  
 Mme PASQUET Marlène Pédiatrie  
 M. PORTIER Guillaume Chirurgie Digestive  
 Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline Rhumatologie  
 Mme TREMOLLIERES Florence Biologie du développement  
 Mme VAYSSE Charlotte Cancérologie  
 Mme VEZZOSI Delphine Endocrinologie

### Professeurs des Universités de Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre  
 M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

### Professeurs Associés Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves  
 M. CHICOULAA Bruno  
 M. POUTRAIN Jean-Christophe

### Professeur Associé en Bactériologie - Virologie; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUAUD Sandra

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Amand	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-SOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

2<sup>ème</sup> classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CORRE Jil	Hématologie, Transfusion
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme MARTINEZ Alejandra	Cancérologie, Radiothérapie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine Interne, Gériatrie
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. SAVALL Frédéric	Médecine Légale et Droit de la Santé
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie
M. YSEBAERT Loïc	Hématologie

**Professeur des Universités de Médecine générale**

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

**M.C.U. - P.H.**

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Tribut	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition
M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
Mme MOREAU Jessika	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme FUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

**M.C.U. - P.H**

Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MALIPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. REVET Alexis	Pédopsychiatrie, Addictologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

**Maîtres de Conférences Universitaires de Médecine Générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

M. BISMUTH Michel  
M. ESCOURROU Emilie

**Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale**

Dr FREYENS Anne  
Dr PIPONNIER David  
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan  
Dr BOUSSIER Nathalie  
Dr LATROUS Léila

## **Remerciements**

### **A mon Jury de Thèse**

*Au Président du Jury, Monsieur le Professeur Dominique Chauveau, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier au Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes*

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.  
Merci pour ces années d'enseignement, pour votre disponibilité et votre écoute.

*A mon Directeur de Thèse, Monsieur le Professeur Stanislas Faguer, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier au Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes*

Cher Stan, merci de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de m'avoir fait confiance. Nous avons souvent eu l'occasion de travailler ensemble, que ce soit sur ce travail, le master ou encore en Réanimation. Tu as toujours su faire preuve d'écoute et de patience devant mon enthousiasme parfois quelque peu débordant ("une chose à la fois, Alexis...") ! J'ai beaucoup appris à ton contact et te remercie pour tes enseignements.

*Au Docteur David Ribes, Praticien Hospitalier au Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes*

Cher David, merci de me faire l'honneur de siéger dans mon jury.  
Notre premier garde ensemble (qui était aussi ma première garde tout court) restera gravée dans ma mémoire pour toujours. Je raconterai encore longtemps que cette fameuse nuit où mon chef a fait semblant de faire une crise convulsive dans le couloir de Réanimation pour "me faire une blague" !  
Merci pour ton enseignement, j'ai tant appris grâce à toi. Merci aussi pour ton humanité et ta disponibilité.

*Au Docteur Amandine Darres, Praticien Hospitalier au Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes*

Ma chère Amandine, merci de me faire l'honneur de siéger dans mon jury.  
Qui de mieux que toi pour clôturer cet internat que j'ai commencé à tes côtés ? Merci d'avoir été là pour ce jeune interne fraîchement débarqué de Tarbes avec ses lunettes fendues en deux. Tu as toujours su être le soutien sincère, l'amie présente dans les bons comme les mauvais moments, et je ne te remercierai jamais assez pour ça. Je te souhaite tout le bonheur possible, à toi et à ta petite famille.

*Au Docteur Audrey Delas, Praticien Hospitalier au Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques*

Merci de me faire l'honneur de siéger dans mon jury.  
Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon sujet et vos bons conseils.

## A la Néphrologie Toulousaine

**Monsieur le Professeur Nassim Kamar**, qui m'a permis d'aller à l'AAIR *in extremis*. Je te suis très reconnaissant pour cela, mais également pour ta disponibilité et ton soutien aux internes.

**Olivier Cointault**, qui prend toujours le temps de discuter de la médecine et de la vie en générale. Merci pour toutes ces conversations inspirantes. Et pour "la vérité si je mens", un chef-d'œuvre. Signé Pedro.

**Laurence Lavayssière** et son humour un peu cynique que j'adore. Merci pour ton soutien pendant ce semestre de Réanimation ambiance "COVID 1ère vague", je ne l'oublierai pas. Merci pour m'avoir donné goût au théâtre et l'impulsion d'en faire à mon tour.

Transition parfaite pour **Marie-Béatrice Nogier**, que je remercie pour les mêmes raisons. Merci aussi pour cette écoute si attentive, ce calme rassurant et ton humour pince sans rire.

**Antoine Huart**, merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et tes blagues parfois limites.

**Julie Bellière, Arnaud Del Bello, Anne-Laure Hebral, Laure Esposito, Olivier Marion, Joelle Guitard, Bruno Seigneuric, Aliénor Galinier** que je remercie pour leur accompagnement et leur enseignement tout au long de ces années.

**Marion Vallet, Pierre-Yves Charles et au Professeur Yvan Tack** et à toute l'équipe des EFP : merci pour votre enseignement et votre accueil.

### **A mes co-internes et amis (devenu.e.s mes chef.fe.s pour certain.e.s) :**

**Sofiane**, qui me suit partout en stage et même jusqu'à chez moi depuis notre passage à l'UTO2. Merci d'être mon ami, je te souhaite le meilleur avec Roro. **Clara**, que je remercie pour son soutien et son extrême bienveillance. Merci d'avoir repris le (RHOB)bé ! Merci d'être mon amie. **Pierre Guy** (jamais le Pierre sans le Guy), à qui je souhaite tout le bonheur possible avec Adeline. **Clément**, avec qui j'ai partagé quelques galères avec ce recueil ! Je te souhaite le meilleur avec ta petite famille. **A la team de la Néphro 31** où on s'est serré les coudes : **Maeva** (toujours ok pour une asso de dialyse au Danemark ?), **Nelly** ("heureusement que t'es pas enceinte !") et **Ghattas**. Merci pour votre gentillesse et votre amitié. **Rémi**, toujours d'une extrême écoute. Prends soin de toi mon ami. **Charlotte G**, dont j'admire le calme en toutes circonstances. Je serai toujours là pour te ramasser si tu tombes encore de l'estrade en soirée internat ! **Asmaa**, qui est vraiment HYPER drôle, allez voir son spectacle c'est énorme ! **Éloïse**, qui a rendu mon stage à Larrey un peu plus doux. Je suis à Toulouse un peu grâce à toi, Mme l'interne référente ! Merci pour tout. **Clotilde et Anna**, merci pour votre soutien et vos bons conseils pour à peu près tout (master, interCHU, la vie, etc), vous êtes des CCA d'enfer. **Chloé**, team Aubuisson avant tout ! Tout le bonheur possible avec Bertrand. **Nicolas**, à qui j'ai bien du mal à expliquer la théorie du genre mais je suis tenace ! **Sarah**, que je remercie infiniment pour m'avoir appelé ce soir-là ! **Aux 3 chevaliers de l'Apocalypse : Thomas** (qui fait de très beaux nœuds mais qui devrait se laver un peu plus les mains) ; **Vincent** (mollo sur les Delical) et **Lucas** (allez reste, on est bien). **Emma**, que j'embrasse et à qui je souhaite le meilleur. Mais aussi à **Mathilde, Morgane, Julien, Joseph, ainsi qu'à tous les nouveaux que je ne connais pas encore très bien** et à qui je souhaite beaucoup de courage pour les années à venir, ça en vaut la peine !

**A toute l'équipe paramédicale du DNTO** qui m'a accompagné toutes ces années. Désolé pour ma mauvaise humeur à 3h du matin... Merci pour ce que vous faites tous les jours pour les patients et pour nous. Vous faites un noble métier qui mériterait 1000 fois plus de reconnaissance. C'est peu de chose, mais vous avez toute ma gratitude et mon admiration.

A la Néphrologie Tarbaise : Michelle, Franck et toute l'équipe paramédicale qui ont accueilli à bras ouverts le tout jeune interne que j'étais (et qui m'ont offert des chaussettes, des magrets de canard, une chanson originale et un tour d'avion au dessus des Pyrénées). Merci mille fois.

A toute l'équipe de l'AAIR : d'abord, à **Adèle, Florence, Claire, Estelle et Marion**. Vous avez transformé ma vision de la dialyse. Je vous remercie pour tout. Pour le temps que vous m'avez donné afin que je puisse travailler cette thèse ; pour votre écoute et votre bienveillance à mon égard dans les moments de doutes ; pour la confiance que vous m'avez accordé si simplement. J'admire l'humanité dont vous faites preuve tous les jours, sans jamais faillir, envers les patients et votre équipe. Merci aussi à **Johanna, Marion, Malik, Tiphaine, Aurelia, Alain, Annie, Nathalie, Maëlle, Florent, Jessica, Elodie, Julie, Helene, Sandra, Aurore, Babeth, Renaud et toute l'équipe de l'AAIR** avec qui j'ai partagé ce super semestre.

### A mes amis de La Rochelle

**Angèle**, la seule et l'unique, la sœur. On aura gravi des montagnes ensemble (enfin plutôt des fjords et des volcans...coucou le Teide !). Merci d'être toujours là malgré la distance et nos plannings chargés. Merci de toujours me comprendre. Ton amitié m'est tellement précieuse. Je te souhaite le plus de bonheur possible avec Romain.

A mes amies de lycée, **Sophie, Justine, Charlotte, Marie et Mathilde**, qui se marient les unes après les autres en ce moment ! A qui le tour ? Je vous embrasse. Merci pour ces belles années avec vous.

**Pénélope**, qui boit toujours "un verre d'alcool, un verre d'eau, un verre d'alcool, un verre d'eau, etc". Tellement content de te retrouver à Toulouse ! Je pars à Paris quelques mois mais promis, je reviens vite !

### A ma team Poitiers

**Thomas**, avec qui c'est toujours un plaisir de jouer au Loup-Garou ; tout comme **Alexandre** qui a aussi su me rappeler le jour J que "l'important, c'est que [je] m'amuse". **Awa**, à mes côtés depuis le lycée, à qui j'offre mes chaussures de sécu de la Blouse Blanche comme cadeau de mariage. **Mes néo parisien.ne.s qui me tardent de retrouver bientôt** : **Juliette**, mon héroïne (pas) masquée qui se bat contre TOUTES les injustices et que je suis en canyoning avec un guide chilien plutôt caliente. **Ludo**, aka Ludivine, mon ami et voisin que j'ai sauvé quelques fois avec une bouteille de Vichy. **Giugiu**, dont le rire (cri) me manque souvent en soirée. **Lucie**, mon veau, mon Michel, avec qui j'ai tellement partagé de Poitiers à Ré en passant par Kuala Lumpur, merci pour tout. Transition toute trouvée pour **Arthur V.** qui m'a fait rire 100% du temps pendant ces 6 années ensemble, surtout en imitant sa mère. Il fait d'ailleurs une imitation très convaincante de **Charlotte**, la meilleure des uro, avec son "'p'tite clope mon lapin ?". **Gaylord** avec qui je peux débattre de pour ou contre la fin du monde pendant des heures. **Quentin**, qui m'emmène faire du paddle dans la brume en Bretagne en pleine mer oklm ("trkl on suit la côte"), et **Hélène**, juste derrière sur son paddle, qui me frappe avec un poulet en plastique (Hervé pour les intimes).

### A mes Toulousain.e.s

*A ma Famille Aubuisson (et apparentés), avec qui j'ai tout partagé ces dernières années*

**Vickie**, ma coloc pour toujours, de Toulouse à Paris. Merci d'être cette amie infallible qui jamais ne nous oublie. Merci d'être celle qui me raisonne et m'apprend à être pragmatique. J'ai hâte de vivre cette nouvelle aventure à Paris avec toi et **Allan**, ton surfeur belge qui prononce les mots comme il faut. Merci mon ami pour ton écoute sincère et ton tiramisu. Hâte de goûter ta tarte au riz. **Romane**, merci d'être là pour me ramener sur Terre quand je pars dans une loooongue plainte sur ma vie. Merci pour ta bienveillance et tes pas de disco. **Anne-Lise**, tu es folle. Mais c'est pour ça qu'on t'aime. Merci pour ta présence et ton écoute, pour tes maladresses et tes histoires incroyables. **Chloé**, avec



qui j'ai tout vécu depuis 10 ans. Ça en dit long sur notre amitié. Alors oui parfois tu ne m'écoutes pas. Mais tu es toujours là et je ne te remercierai jamais assez d'être mon amie. Le meilleur pour ta vie avec **Gaëtan** (doucement avec son cou toi !). J'en profite pour saluer tout le clan Khouth/Debarre, **Nadine, Fredo et Arthur. Célia**, aka Maria-Pilar. Grâce à toi, j'ai découvert l'escalade, le cinéma palestinien, Fabcaro et le twerk en poirier. T'es une artiste. Merci pour ton sens du partage. Merci d'être l'amie qui me rappelle souvent : "Ça va le faire". Joie et bonheur avec **Olivier**. Un bisou à **Monique, Henri, Fabien et Guillaume**. Et **Vincent** bien sûr, ce caméléon qui sait tout faire. Merci pour ton écoute et ta sensibilité. **Léo(-Paul)**, merci pour ton ouverture d'esprit, ton amitié sincère et tes fringues (j'attends le jean). J'admire ta capacité à t'investir à fond dans de nouvelles passions (en même temps c'est assez chiant parce qu'à chaque fois t'es bon, genre l'escalade). **Anouk**, tu vis les choses avec tellement de cœur. Tu as été et reste une source d'inspiration (coucou les végés). Merci pour tes mots justes. **Fanny** aka "Lo Fonny", qui défend ses amis comme son troupeau de chèvres. Merci pour ta bienveillance et pour les hurlements "pétage de câble" en rentrant du boulot. Le meilleur dans ta vie avec **Pierre**, qui dispose d'un très joli plan de travail en bois flotté. Merci pour ces longs débats, un peu sport mais toujours enrichissants. **Monsieur le Président-Colonel Arthur J.**, qu'on finit par aimer avec le temps. Avec Vickie, on attend toujours que tu nous expliques le "mode dégradé" sur le CDG. La coloc et le bureau avec toi ont été de belles aventures, merci pour ton amitié fidèle. **Elisa**, qui supporte Arthur au quotidien et doit donc forcément être une sainte, je te souhaite le meilleur. **Madeleine**, ma voisine du premier, à qui le smoking \$\$\$ va à ravir ! Un grand moment cette chanson des ophtalmos ! **Marine et Marie**, qui ont partagé un petit bout d'Aubuisson avec nous et que j'espère revoir vite. **Bernard**, prenez soin de vous.

#### *A mes Tarbais.es*

**Marine**, aka Cheyenne Renard, mon urgentiste/teuffeuse/pilatrice/cagole préférée, qui s'envoie des shots de rakiki comme personne. **Cécile**, récemment passée en proD2 en danse africaine. Hâte que tu nous racontes tes aventures en Côte d'Ivoire. **Manue**, qui après la céramique se met AUSSI à la danse africaine ! Des fois tu me regardes et tu te marres, et ça me touche. **Alix**, avec qui je vais peut-être me lancer dans la comédie musicale (mais l'année prochaine hein, parce que "Fame" voilà quoi). Le meilleur dans votre nouveau chez vous avec **Hugo. Victor**, que j'aime autant qu'il m'agace. Merci de me faire rire parfois (souvent) sans faire exprès. **Morgan**, qui va bientôt être un super papa. **Quentin B.** à qui je souhaite le meilleur avec Estelle dans votre maison au bord du lac (reviens à Toulouse de temps en temps, Bastouil est toute colère !). **Maud(ouce)**, notre aventurière, trop content de te revoir parmi nous avec **Francis. Ben**, qui est plus beau que jamais et **Ondine**, qui fait des imitations de chefs au téléphone à la perfection !. Le meilleur avec le petit Paulin et en Nouvelle-Calédonie. **Jadou**, team Ayguerote ! Bon courage pour ta thèse, bientôt la fin ! **Aris**, mon kébabier préféré, je n'hésiterai pas à t'appeler personnellement (je passerai pas par l'interne non) à 3h du mat pour les échos du greffon à H3. **Louisa**, qui nous a toujours bien reçu dans son petit appart aux Arènes et que j'embrasse. **Tom**, hâte que tu nous fasses visiter ta tiny house dans la montagne. A **Michel**.

#### *A toutes celles et ceux qui ont été à mes côtés pendant l'Internat*

**Geoffrey et Maeva (et le petit Basile !)**, que je suis depuis la fac. Hâte de faire la fête avec vous à votre mariage ! Je vous embrasse. **Jérémie et Clarisse**, qui forment avec moi la jeune mais prometteuse équipe brésilienne de spike-ball. **Marine J.**, que je remercie pour m'avoir invité à la rejoindre au théâtre. Une révélation ! Profite bien en Argentine et reviens nous vite. Un gros bisou d'ailleurs à toute la **fine équipe du Théâtre du Fil à Plomb et à Jean-Luc Pradalier ! Angélique**, avec qui je fais des arts du cirque sur la plage. Tu suis tes passions coûte que coûte, je t'admire pour cela. Mais aussi **Arnaud, Alice, Laurence, Arthur P. et Malo**, que j'embrasse également.

*Aux membres du Bureau de l'Internat*

**Pauline, Yoann, Suzanne, Joris, JB, Aza, Stephan, Juliette, Franco, Natacha, Claire, Elise, Maxime, et à tous ceux que j'ai déjà cités + ceux qui sont venus prêter main forte pour la Revue + Bernadette !** Merci pour ces deux ans de Bureau COVID, on se sera bien marrés !

*A mon équipe du labo*

**Stéphanie, Rémi** (c'est bon j'ai reçu les tronçonneuses pour le numéro de jonglage, elles sont sur mon bateau), **Agnese, Seb, Sarah, Célia, Mathéa, les Olivier's, Delphine, Lara, Claire.** Merci pour ces 10 mois avec vous, merci pour votre gentillesse et votre amitié.

Une mention spéciale à la nouvelle PHD **Sandra**, ma voisine de bureau, avec qui j'aurai partagé les fous rires, les larmes (aussi), les délires elfiques, les énigmes, les coups de gueule sur le chemin de la boulangerie et les tartes aux framboises (ou tropéziennes selon les jours). Merci pour tout ça, merci pour ton amitié et ton soutien pendant cette année si particulière pour moi. Je te souhaite le meilleur pour cette belle aventure que tu vas vivre à New-York !

*Et puis aussi à mes chers*

**Davi.** Notre amitié est le plus beau cadeau qu'on pouvait se faire. Merci pour ta sensibilité et ton empathie. Merci de me rappeler à ta manière qu'il faut avant tout être heureux.

**Mathieu A.,** ma kween. Merci d'être cet ami formidable et humble (lol) qui sait prendre soin de ses amis à grands coups de RPDR et de QF. Merci pour ton écoute et ton humour.

*A Jérémie*

Tu m'as tellement donné. Merci pour ta poésie, pour ton regard doux et bienveillant, pour ta bonté et ta patience. Merci d'avoir été là, et de l'être encore. Sois fier de toi. Je m'absente quelques temps mais ne t'inquiètes pas, je reviens bientôt. En attendant, je te laisserai des mots en dessous de ta porte.

## A ma Famille

### *A mes parents,*

Mon admiration et ma reconnaissance envers vous sont sans borne. Mes valeurs, je les tiens de vous. Je n'aurai jamais assez de mots pour vous remercier de m'avoir toujours écouté, entouré, compris. J'ai parfois pris des chemins un peu inattendus mais votre soutien est resté indéfectible. Vous m'avez donné tant de forces. Votre présence et votre amour m'accompagnent toujours. Je mesure la chance que j'ai de vous avoir à mes côtés, et vous aime.

### *A mon frère, Mathieu*

J'aurais tellement aimé t'avoir à mes côtés pour ce jour si spécial, mais il y a littéralement un océan qui nous sépare ! Je suis si fier de toi Mathieu. J'admire ton courage, ta pugnacité, ton humanité. Surtout j'admire ta capacité à toujours aller au bout de tes projets et de tes idées. Sans que tu le saches, j'apprends de toi (il y a encore du boulot, mais maintenant je finis (presque) mes livres). Merci mon loup, je t'aime.

### *A mes grands-parents*

Papy et Mamie, merci pour votre douceur et pour ces souvenirs d'enfance gravés dans ma mémoire. La tente dans le jardin, les tours de vélo à fond autour de la maison (ça finissait souvent en collision avec Mathieu...), le grenier plein de trésors. Merci d'être avec moi aujourd'hui.

Mémère, merci d'être cette grand-mère qui taquine, qui ne dit jamais non à une partie de Scrabble (mais qui râle toujours quand elle perd), qui rit aux larmes à mes blagues pas toujours drôles... et qui surtout ME fait rire ! Merci d'être à mes côtés aujourd'hui.

Pépère, cette vie que j'ai choisie, je te la dois en partie. J'aurais aimé te voir aujourd'hui, mais tu dois être en train de boulanter là-haut. Merci pour les grimaces defunesques les constructions de châteaux-forts, les parties de pêche à l'étang. Tu es là avec moi, quoi qu'il en soit.

### *A mes oncles, tantes et cousin.e.s,*

Merci pour tous ces moments partagés ensemble et d'être là avec moi aujourd'hui, votre présence me touche profondément.

## **TABLE DES MATIERES**

ABRÉVIATIONS .....	14
INTRODUCTION.....	15
I. Généralités sur les vascularites à ANCA .....	15
A. Définitions et classifications.....	15
B. Physiopathologie des VAA.....	16
1. Un trigger environnemental sur un terrain de susceptibilité génétique .....	16
2. La perte de tolérance vis-à-vis des auto antigènes MPO et PR3.....	17
3. Pathogénicité des ANCA .....	17
4. Implication des monocytes/macrophages et des lymphocytes T et B.....	18
5. Rôle du système du complément dans les VAA .....	18
C. Epidémiologie des VAA .....	20
D. Présentation clinique des VAA .....	21
1. Une atteinte multiviscérale .....	21
2. L'atteinte rénale au cours des VAA .....	22
E. Facteurs cliniques et biologiques prédictifs de la survie globale et rénale .....	23
1. Facteurs prédictifs de la survie globale .....	23
2. Facteurs prédictifs de la survie rénale.....	23
II. Aspect histologique de l'atteinte rénale cours des VAA : description et valeur pronostique .....	24
A. Les lésions glomérulaires au cours des VAA .....	24
1. Description des lésions glomérulaires en microscopie optique.....	24
2. Impact pronostique des lésions glomérulaires .....	26
B. La néphrite tubulo-interstitielle dans la GN-ANCA et son évolution chronique .....	27
1. Description histologique de l'infiltrat interstitielle .....	27
2. Impact pronostique de la néphrite interstitielle aiguë .....	28
3. Impact pronostique des lésions tubulo-interstitielles chroniques.....	29
C. Dépôts de complexes immuns glomérulaires au cours des VAA.....	30
1. Description des dépôts visibles en IF et microscopie électronique .....	30
2. Le cas particulier des dépôts glomérulaires de protéines du complément .....	30
3. Valeur pronostique des dépôts glomérulaires de complément .....	32

III. Synthèse de la prise en charge thérapeutique des VAA.....	33
A. Traitements d'attaque des VAA .....	33
B. Traitements d'entretien des VAA.....	34
IV. Objectifs de l'étude .....	35
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	36
RÉSULTATS .....	43
I. Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques au diagnostic .....	43
II. Caractéristiques histologiques au diagnostic .....	45
A. Lésions observables en microscopie optique .....	45
B. Description des dépôts d'immunoglobulines et de complément en immunofluorescence .....	47
III. Survies globale et rénale à 1 an et 5 ans de suivi .....	48
A. Impact de la présence de dépôts glomérulaires de C3c sur la survie globale et rénale .....	48
1. Evaluation de la survie cumulée selon la présence de dépôts glomérulaires de C3c .....	48
2. Evaluation de la survie cumulée en fonction du sérotype ANCA.....	50
3. Evaluation de la survie cumulée en fonction du traitement d'induction .....	51
B. Impact des dépôts glomérulaires d'immunoglobulines et de C1q sur la survie globale et rénale .....	52
C. Impact de la présence de dépôts glomérulaires de C3c sur le déclin de la fonction rénale.....	54
D. Impact de la classification de Berden sur la survie globale et rénale .....	55
1. Description des caractéristiques clinico-biologiques, histologiques et thérapeutiques selon la classification de Berden .....	55
2. Évaluation de la survie globale et rénale selon la classification de Berden .....	56
3. Impact pronostique globale et rénale de la glomérulosclérose.....	58
IV. Survies globale et rénale selon la présence d'une hypocomplémentémie .....	59
DISCUSSION.....	60
CONCLUSION.....	68
BIBLIOGRAPHIE .....	69

## **ABRÉVIATIONS**

Anti-GBM : anticorps anti-membrane basale glomérulaire  
ARRS : ANCA Renal Risk Score  
AZA : azathioprine  
BVAS : *Birmingham Vasculitis Activity Score*  
CAM : complexe d'attaque membranaire  
CI : complexes immuns  
CPA : cellules présentatrices d'antigènes  
CYC : cyclophosphamide  
DFG : débit de filtration glomérulaire  
EER : épuration extra-rénale  
EP : échanges plasmatiques  
ESRD : End Stage Renal Disease  
FI/AT : fibrose interstitielle / atrophie tubulaire  
GEPa : granulomatose éosinophilique avec polyangéite  
GN-ANCA : glomérulonéphrite secondaire à une vascularite associée aux ANCA  
GNEC : glomérulonéphrite extracapillaire  
GN-MPO et GN-PR3 : glomérulonéphrite à anti-MPO et anti-PR3 respectivement  
GPA : granulomatose avec polyangéite  
HE : hématoxyline et éosine  
IF : immunofluorescence  
IFI : immunofluorescence indirecte  
IRT : insuffisance rénale terminale  
ME : microscopie électronique  
NF : nécrose fibrinoïde  
MPO : myéloperoxydase  
MPO et PR3- VAA : vascularité à anti-MPO et anti-PR3 respectivement  
NET : neutrophil extracellular traps  
PAM : polyangéite microscopique  
PEC : prolifération extracapillaire  
PNN : polynucléaires neutrophiles  
PR3 : protéinase 3  
ROS : reactive oxygen species  
RTX : rituximab  
VAA : vascularite associée aux ANCA

## INTRODUCTION

### I. Généralités sur les vascularites à ANCA

#### A. Définitions et classifications

Les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (VAA), sont définies dans la nomenclature de référence de Chapel Hill révisée en 2012, comme un groupe de maladies auto-immunes systémiques caractérisées par une atteinte inflammatoire et nécrosante de la paroi des petits vaisseaux. Ainsi, elles touchent spécifiquement les artérioles, les veinules et les capillaires mais également les artères et veines de petit voire moyen calibre<sup>(1)</sup>. Cette classification distingue quatre entités clinicopathologiques appartenant au spectre des VAA : la granulomatose avec polyangéite (ou GPA, anciennement maladie de *Wegener*), la polyangéite microscopique (ou PAM), la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ou GEPA) et la VAA limitée à un organe (ou *single-organ AAV*). La GEPA, dont la physiopathologie, le tableau clinico-biologique et la prise en charge thérapeutique diffèrent des autres formes, ne sera pas traitée dans cette étude.

Les vascularites des petits vaisseaux ont en commun une perte de tolérance immunologique vis-à-vis de protéases contenues dans les granules primaires des polynucléaires neutrophiles (PNN), responsable du développement d'une auto-immunité humorale caractéristique avec l'apparition d'ANCA. Davies et al. décrivent pour la première fois en 1982, l'association d'une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et d'ANCA, détectés en immunofluorescence indirecte (IFI)<sup>(2)</sup>. La mise en contact du sérum de patient avec des polynucléaires neutrophiles sains fixés à l'éthanol permet d'observer deux aspects distincts quant à la localisation des auto-anticorps en IFI : une répartition cytoplasmique (c-ANCA)<sup>(3)</sup> ou périnucléaire (p-ANCA)<sup>(2)</sup>. Quelques années plus tard, les cibles exactes de ces auto-anticorps sont identifiées : la myéloperoxydase (MPO) pour les p-ANCA<sup>(4)</sup>, et la protéinase 3 (PR3) pour les c-ANCA<sup>(5)</sup>.

La distinction entre GPA et PAM au regard du sous type d'ANCA n'est pas parfaite. En effet, si 65 à 75 % des GPA sont associées à des anti-PR3, 20 à 30 % d'entre elles sont positives aux anti-MPO ; de même, 55 à 65% des PAM sont anti-MPO positives, 20 à 30% sont anti-PR3 positives<sup>(6)</sup>. Certains auteurs proposent donc de distinguer les VAA selon le type d'ANCA et

non selon le diagnostic clinicopathologique. Cette dichotomie selon le sérotype représenterait en premier lieu une réalité physiopathologique, certaines études ayant montré, par exemple, une association entre des polymorphismes génétiques (en particulier du gène SERPINA-1 codant pour la PR3) et le type d'ANCA<sup>(7,8)</sup>. Sur le plan de l'histologie rénale, des différences quantitatives ont pu être observées pour certaines lésions entre les deux formes de VAA<sup>(9)</sup>. Nous parlerons donc de PR3-VAA et de MPO-VAA.

## B. Physiopathologie des VAA

### 1. *Un trigger environnemental sur un terrain de susceptibilité génétique*

La physiopathologie et les différents acteurs immunitaires sont résumés dans la **Figure 1**. Plusieurs études rapportent une prévalence accrue de polymorphismes génétiques chez les patients atteints de VAA. Certains variants sont spécifiquement associés à un sérotype<sup>(7)</sup> et conduisent, par exemple, à une plus grande biodisponibilité des antigènes polynucléaires, soit par excès de production, soit par défaut de clairance (exemples pour PR3 : *PRTN3*, *SERPINA-1* respectivement). D'autres favorisent leur présentation accrue via le système HLA aux cellules de l'immunité innée et adaptative (*HLA-DPB1\*04:01* pour la PR3-VAA ; *HLA-DQ* pour la MPO-VAA)<sup>(7,8,10)</sup>.

Sur ce terrain de susceptibilité génétique survient un trigger infectieux ou environnemental (ex : silice, pesticides) qui, par le biais de signaux pro-inflammatoires endogènes (cytokines, DAMPS) ou exogènes (PAMPS), stimule les PNN. Cette sensibilisation des granulocytes, ou *priming*, conduit à la translocation de la MPO et de la PR3 à la membrane plasmique, permettant la liaison des ANCA à leurs cibles et l'activation des PNN. Cette dernière aboutit à leur dégranulation, permettant la libération d'enzymes protéolytiques et de radicaux libres oxygénés, et la formation de NETs (*neutrophil extracellular traps*) qui participent au maintien de l'auto-immunité<sup>(11)</sup>. En montrant, dans un modèle de GN-MPO murin, que la déplétion des PNN prévient la formation des lésions, Xiao et al. confirment leur rôle clé dans la physiopathologie des VAA<sup>(12)</sup>.



## 2. La perte de tolérance vis-à-vis des auto antigènes MPO et PR3

La perte de tolérance vis-à-vis des deux enzymes nécessite leur exposition prolongée et/ou excessive. Ainsi, une dysrégulation de l'apoptose des PNN et un défaut de clairance du NET, contenant les auto-antigènes, semblent favoriser la prise en charge de ces derniers par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA)<sup>(6,13)</sup>. Ces dernières, comme les cellules dendritiques, les monocytes ou les cellules endothéliales, interagissent ensuite avec des lymphocytes T et B autoréactifs dans les organes lymphoïdes secondaires ou *in situ* et les activent. L'origine de l'auto-réactivité dirigée contre les deux enzymes n'est pas parfaitement connue mais plusieurs hypothèses sont avancées. Certains auteurs suspectent une immunité croisée entre des épitopes bactériens et des auto-épitopes granulocytaires, liée à un mimétisme moléculaire. Néanmoins, cette hypothèse n'a pas encore été formellement démontrée pour la MPO et la PR3<sup>(14)</sup>. D'autres proposent une dysrégulation des mécanismes de tolérance vis-à-vis des auto-épitopes. Ainsi, les patients atteints de VAA présenteraient à la fois des lymphocytes T régulateurs dont la fonction immunosuppressive est altérée, mais également une population lymphocytaire effectrice T *helper* Th17-like résistante à leur action<sup>(15)</sup>. Cette sous-population lymphocytaire est capable de reconnaître la MPO comme un auto-antigène<sup>(15,16)</sup>.

## 3. Pathogénicité des ANCA

La perte de tolérance vis-à-vis de la MPO et de la PR3 conduit à la production d'auto-anticorps, les ANCA, qui participent aux mécanismes lésionnels endothéliaux. En se liant à leur auto-antigène exprimé à la membrane des PNN préalablement stimulés, ils favorisent leur recrutement dans la microcirculation, leur adhésion intégrine-dépendante à la surface endothéliale<sup>(17,18)</sup>, et stimulent la libération de radicaux libres oxygénés, de cytokines pro-inflammatoires et de NETs<sup>(19,20)</sup>.

L'imputabilité des ANCA dans les lésions de glomérulonéphrite associée aux VAA a bien été démontrée. Xiao et al., dans un modèle murin immunodéprimé *Rag2*<sup>-/-</sup>, induisent une glomérulonéphrite extracapillaire (GNEC) par la seule injection d'anticorps anti-MPO purifiés. Les lésions glomérulaires induites par les ANCA passeraient aussi par la formation de complexes immuns (CI). Dans cette même étude, Xiao et al. comparent des souris *Rag2*<sup>-/-</sup> avec

une GN-ANCA induite par l'injection de splénocytes de souris immunisées avec de la MPO, et des souris présentant une GN-ANCA secondaire à l'injection directe d'anti-MPO seuls. Dans le premier groupe, l'existence de dépôts de complexes immuns glomérulaires en immunofluorescence (IF) et en microscopie électronique (ME) est associée à une glomérulonéphrite plus sévère, avec davantage de croissants extracapillaires<sup>(12)</sup>.

#### 4. Implication des monocytes/macrophages et des lymphocytes T et B

Les macrophages sont les cellules immunitaires les plus abondantes au sein des lésions de glomérulonéphrite<sup>(21)</sup>. Comme les PNN, elles expriment également à leur surface la MPO et la PR3 après stimulation et sont donc également la cible des ANCA. La liaison des anti-MPO à leur cible membranaire stimulerait la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8)<sup>(22)</sup> et la formation de *macrophages extracellular traps* analogues aux NETs<sup>(23)</sup>. Enfin, les monocytes participent directement à la formation des lésions endothéliales glomérulaires : leur déplétion dans un modèle murin de GN-MPO réduit les lésions de nécrose fibrinoïde et la prolifération extracapillaire<sup>(24)</sup>.

L'implication de l'immunité adaptative cellulaire est essentielle au cours des VAA. En interagissant avec les lymphocytes B, Les lymphocytes T *helper* folliculaires contribuent à leur maturation en plasmocytes synthétisant des ANCA de haute affinité après switch de classe vers les IgG<sup>(25)</sup>. Les lymphocytes T effecteurs, CD4+ et CD8+, participent également directement aux lésions tissulaires. En reconnaissant les auto-antigènes *in situ*, les lymphocytes T *helper* se différencient en lymphocytes Th17 et Th1<sup>(26)</sup> et libèrent des cytokines et chémokines pro-inflammatoires qui amplifient le recrutement et la stimulation de monocytes/macrophages et de PNN. Enfin, dans un modèle murin de GN-MPO, Chang et al. montrent que la déplétion en lymphocytes T CD8+ est responsable d'une glomérulonéphrite atténuée, suggérant leur action cytotoxique directe sur l'endothélium microvasculaire<sup>(27)</sup>.

#### 5. Rôle du système du complément dans les VAA

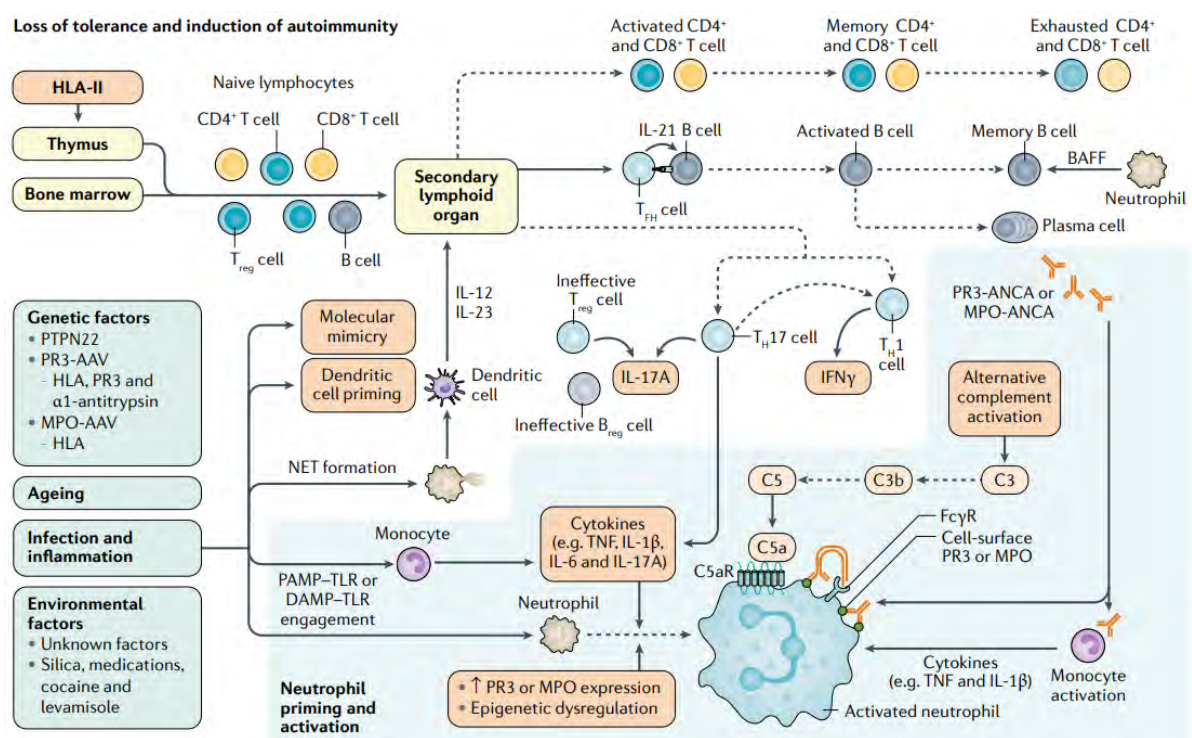
Le système du complément est un acteur majeur de l'immunité innée mais également cellulaire et humorale. Son implication dans la physiopathologie des VAA n'a été étudiée que récemment, l'hypocomplémentémie étant rare au cours de ces maladies et les dépôts

tissulaires inconstants. Il existe trois cascades enzymatiques au sein de ce système : les voies classique, alterne, et des lectines. Chacune aboutit à la synthèse d'une *C3-convertase*, terme générique désignant des complexes protéiques propres à chaque voie mais ayant la même fonction, à savoir le clivage de la protéine C3 en C3a et C3b. La C3b s'associe à son tour à d'autres protéines du complément pour former une *C5-convertase* qui clive à son tour le C5 en C5a et C5b. Le C5b se lie aux protéines C6 à C9 pour former le complexe d'attaque membranaire (CAM) C5b-9. Le CAM et le C5a constituent les deux effecteurs principaux du complément. Le premier s'insère dans la membrane plasmique pour former des pores, conduisant à une lyse cellulaire. Le second agit comme une puissante chémokine, recrutant sur le site inflammatoire des cellules de l'immunité innée et des lymphocytes T. Elle stimule également la dégranulation des PNN et la production de ROS<sup>(28)</sup>. Le C3a est également une molécule chimioattractante puissante.

Dans un modèle murin de GN-MPO, Xiao et al. constatent des lésions de prolifération extracapillaire et de nécrose fibrinoïde chez les souris invalidées pour le gène codant pour le C4. A l'inverse, aucune lésion glomérulaire n'était visible chez les souris invalidées pour les gènes codant pour le C5 et pour le facteur B (le facteur B est une protéine de la voie alterne du complément qui s'associe au C3b pour former la C3 et la C5 convertase)<sup>(29)</sup>. Ainsi, ils démontrent que l'activation du complément via la voie alterne, est un élément majeur de la physiopathologie des VAA.

Le C5a apparaît comme l'effecteur central dans les mécanismes lésionnels. Dans des modèles murins de GN-ANCA, Schreiber et al. montrent que les souris déplétées pour le récepteur au C5a (C5aR1 ou CD88), exprimé notamment à la surface des PNN, ne développent pas ou peu de lésions glomérulaires<sup>(30)</sup>. Xiao et al. retrouvent des résultats similaires en montrant une réduction des lésions de GNEC dans un modèle souris GN-MPO exprimant le C5aR1 humain, après administration par voie orale d'un antagoniste du récepteur<sup>(31)</sup>. Au contraire, les souris déplétées en C6, élément constitutif du CAM, développent des lésions similaires aux souris *wild type*<sup>(31)</sup>. *In vitro*, l'interaction préalable du C5a avec son récepteur à la surface des PNN est nécessaire à la dégranulation et la libération de ROS induite par les ANCA<sup>(30,32)</sup>. Les PNN activent eux-mêmes la voie alterne du complément via la libération de NETs, il existe donc un rétrocontrôle positif et donc une boucle d'amplification de l'activation des PNN<sup>(33)</sup>. La liaison du C5a à son récepteur granulocytaire favorise également leur rétention dans la microvascularisation<sup>(32)</sup>. D'autres cellules immunitaires répondent à l'interaction C5a-

C5aR1. Ainsi, dans un modèle murin de GN-MPO<sup>(32)</sup>, les souris invalidées pour le gène du C5aR1 présentent, dans les organes lymphoïdes secondaires, une diminution de la réponse lymphocytaire Th1 MPO-spécifique et une augmentation concomitante de la proportion de lymphocytes Treg. De même, la réponse humorale est diminuée avec une baisse du titre des anti-MPO. Ce défaut de réponse cellulaire et humorale pourrait s'expliquer par un défaut d'internalisation et de présentation des auto-antigènes par les cellules dendritiques. Ainsi, le C5a jouerait également un rôle essentiel dans la fonction des cellules dendritiques et des lymphocytes au cours des VAA.



**Figure 1.** Physiopathologie et acteurs immunitaires impliqués dans l'atteinte microvasculaire au cours des VAA, d'après Kitching et al. *Nat Rev Dis Primers*, 2020

### C. Epidémiologie des VAA

Les VAA appartiennent au groupe des maladies rares, touchant moins d'une personne sur 2000 dans la population générale<sup>(6,34)</sup>. On observe néanmoins une nette augmentation de leur prévalence et de leur taux d'incidence, en partie expliquée par une définition plus précise des VAA, une amélioration des outils diagnostiques et des progrès thérapeutiques. Ainsi, de récentes études européennes et américaines rapportent des prévalences de 300 et 421 cas

par million d'habitants respectivement<sup>(35,36)</sup>. Le taux d'incidence quant à lui augmente, passant de 3.3 à 11.9 nouveaux cas par million d'habitants et par an entre 1975 et 2001 dans une étude nationale suédoise<sup>(37)</sup>.

Comme le soulignaient déjà les premières cohortes historiques, les VAA se présentent généralement sous la forme d'un tableau d'atteinte multiviscérale sévère, conduisant en l'absence de traitement, à des pertes de fonction d'organes, en particulier l'insuffisance rénale terminale (IRT), et au décès<sup>(38)</sup>. On observe néanmoins au cours des dernières années une nette amélioration du pronostic global et fonctionnel, en partie liée à un diagnostic plus précoce et à une meilleure prise en charge thérapeutique. Dans une récente cohorte de 535 patients, les survies globales à 1 an et 5 ans étaient de 88% et 85% respectivement. Le taux de mortalité standardisé par rapport à la population générale était alors de 2.6<sup>(39)</sup>, chiffre confirmé par une récente méta-analyse<sup>(40)</sup>. A l'échelle internationale, on estimait en 2014 le taux de mortalité des VAA à 0.53 décès/million d'habitants avec une baisse de 1% par an depuis 2001<sup>(41)</sup>. Concernant la survie rénale, la réduction du délai entre les premiers symptômes et le diagnostic tend, en partie, à diminuer le recours à l'hémodialyse aiguë au diagnostic, passant de 32% dans les années 90 à 8.2% au début des années 2000<sup>(42)</sup>. La survie rénale à long terme suit également une tendance identique : Rhee et al estiment la survie sans IRT à 5 ans à 30% à la fin des années 80 contre 70% en 2010<sup>(43)</sup>.

Actuellement, les principales causes de mortalité des patients atteints de VAA sont d'origine iatrogène, associées aux traitements immunosuppresseurs employés dans cette indication. Dans la première année suivant le diagnostic, la première cause de mortalité est l'infection, représentant 48 % des décès. Au-delà, ce sont les néoplasies qui font partie des premières causes de mortalité, derrière les maladies cardio-vasculaires<sup>(39)</sup>.

## D. Présentation clinique des VAA

### 1. *Une atteinte multiviscérale*

Les VAA sont des maladies systémiques, caractérisées dans la majorité des cas par l'association variable d'atteintes multiples d'organes. L'ensemble des signes fonctionnels, physiques et les anomalies identifiables au moyen d'examen d'imagerie sont résumés dans le *Birmingham Vasculitis Activity Score* (ou BVAS), établi pour évaluer l'activité de la

maladie<sup>(44)</sup>. En dehors de l'atteinte rénale, les systèmes classiquement touchés et mentionnés dans la nomenclature de Chapel Hill<sup>(1)</sup> sont la sphère ORL (rhinite croûteuse, sinusite, sténose sous-glottique, hypoacousie), l'appareil respiratoire (nodules pulmonaires, épanchement pleural, infiltrat pulmonaire interstitiel, hémorragie intra-alvéolaire) ou encore le système nerveux central et périphérique (méningite, accident vasculaire cérébral, multinévrite, neuropathies sensorielles et motrices). D'autres atteintes sont fréquemment observées au cours des VAA, notamment cutanéomuqueuses ou ophtalmologiques. Certaines sont plus rares mais associées à une surmortalité comme les atteintes cardiaques ou digestives<sup>(45)</sup>.

Selon le sérotype de l'ANCA, le tableau clinique peut varier. Ainsi, les lésions de fibrose pulmonaire et de pneumopathie interstitielle sont exclusivement observées au cours des MPO-VAA, tandis que les nodules, volontiers excavés, sont uniquement associés aux PR3-VAA<sup>(46)</sup>. L'atteinte des voies aériennes supérieures concerne en majorité les PR3-VAA<sup>(47)</sup> et se manifeste par davantage de lésions granulomateuses et nécrotiques mutilantes<sup>(48)</sup>. Enfin, les neuropathies périphériques sont plus fréquentes au cours des MPO-VAA<sup>(49)</sup>.

## *2. L'atteinte rénale au cours des VAA*

La glomérulonéphrite est très fréquemment rencontrée au cours des VAA. Sa prévalence est variable selon les études : de 67-70% dans les essais cliniques RAVE et MAINRITSAN I<sup>(49,50)</sup> à 97% dans la cohorte américaine de Jennette JC et al.<sup>(51)</sup>. Par ailleurs, dans l'ensemble de ces études, la fréquence de la GN-ANCA est plus élevée dans les MPO-VAA.

L'atteinte rénale se traduit cliniquement par un syndrome de glomérulonéphrite associant une insuffisance rénale rapidement progressive et un syndrome glomérulaire comportant des anomalies du sédiment urinaire (en particulier une hématurie microscopique) et une protéinurie majoritairement constituée d'albumine. L'insuffisance rénale est souvent sévère et peut relever d'une indication à l'épuration extra-rénale en urgence. En effet, 35% des patients présentent un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> au diagnostic<sup>(39)</sup>. La sévérité de l'insuffisance rénale est également associée au sérotype de l'ANCA, plusieurs études ayant rapporté des créatininémies au diagnostic plus élevées dans les MPO-VAA<sup>(52,53)</sup>.

Ce tableau est secondaire à l'atteinte inflammatoire nécrosante de la microvascularisation rénale, en particulier glomérulaire. Sur le plan histologique, elle se traduit par

l'apparition de lésions typiques de nécrose fibrinoïde et de prolifération extracapillaire<sup>(54)</sup>. La GN-ANCA est classiquement décrite comme "pauci-immune", c'est-à-dire avec peu voire pas de dépôts d'immunoglobulines et protéines du complément visibles en IF<sup>(55)</sup>.

## E. Facteurs cliniques et biologiques prédictifs de la survie globale et rénale

### 1. *Facteurs prédictifs de la survie globale*

Plusieurs éléments démographiques et cliniques ont été identifiés comme prédictifs de la survie des patients atteints de VAA. L'âge au diagnostic constitue l'un des principaux facteurs pronostiques, la mortalité liée à la maladie augmentant dans les cohortes les plus âgées<sup>(39,40,42,56)</sup>. La survie est également inversement corrélée au degré de sévérité de la poussée de VAA évaluée via le score *BVAS*<sup>(39,57)</sup>.

Plusieurs études décrivent une mortalité supérieure chez les patients présentant une MPO-VAA, association qui néanmoins disparaît après ajustement sur l'âge, cette dernière survenant en moyenne 10 ans plus tard par rapport aux PR3-VAA<sup>(39,52,58)</sup>.

La survie du patient est fortement corrélée à la présence d'une atteinte rénale et à sa sévérité. En effet, une insuffisance rénale sévère au diagnostic serait un facteur prédictif indépendant de mortalité<sup>(39,42)</sup>. De même, en comparant des patients présentant une GN-ANCA nécessitant ou non une épuration extra-rénale (EER) au diagnostic, Villacorta et al. constatent une survie globale à 5 ans de 47% dans le groupe dialysé et 80% dans celui non dialysé<sup>(59)</sup>. L'indication de l'hémodialyse aiguë semble d'autant plus prédictive de la mortalité que la survie des patients présentant une VAA avec atteinte rénale sans nécessité d'EER au diagnostic serait similaire à celle de patients sans atteinte rénale<sup>(52)</sup>.

### 2. *Facteurs prédictifs de la survie rénale*

La survie rénale à long terme dépend en partie de la sévérité de l'insuffisance rénale initiale. Ainsi, la créatininémie au diagnostic serait indépendamment corrélée au risque d'IRT<sup>(56,60)</sup>. De nouveau, l'indication à une hémodialyse aiguë au diagnostic serait associée à ce risque<sup>(57)</sup>. Concernant le sédiment urinaire, quelques études suggèrent une corrélation inverse entre le degré de protéinurie au diagnostic et la fonction rénale à long terme<sup>(61-63)</sup>.

La persistance d'une hématurie après rémission, en revanche, ne serait pas associée au pronostic rénal<sup>(64)</sup>. Enfin, celui-ci varie en fonction du sérotype de l'ANCA : les GN-MPO, pour lesquelles on observe davantage de lésions glomérulaires et tubulointerstitielles chroniques, sont associés à un pronostic rénal plus sombre que les GN-PR3<sup>(52,65)</sup>.

Plus récemment, quelques études identifient le taux plasmatique de la protéine du complément C3 comme facteur pronostic rénal. En comparant des patients présentant une GN-ANCA avec ou sans concentration en C3 basse, elles retrouvent une association indépendante avec un risque d'IRT dans leurs groupes hypocomplémentémiques respectifs<sup>(66-68)</sup>. Une autre étude retrouve une association indépendante entre un taux de facteur H bas et un critère composite comprenant la survenue d'un décès ou d'une IRT<sup>(69)</sup>. Aucune de ces études n'a mis en évidence d'association entre le taux plasmatique de C4 et la survie rénale. Ces données confortent l'hypothèse physiopathologique d'une implication prédominante de la voie alterne du complément dans les mécanismes lésionnels rénaux.

A ces facteurs prédictifs cliniques et biologiques s'ajoutent des éléments histologiques, particulièrement rénaux, eux-mêmes fortement associés à la survie globale et rénale. Hauer et al. l'illustrent en suggérant que la survie rénale à 18 mois du diagnostic était plus fortement corrélée à la combinaison du DFG initial et d'éléments histologiques rénaux qu'à la fonction rénale seule<sup>(70)</sup>.

## II. Aspect histologique de l'atteinte rénale cours des VAA : description et valeur pronostique

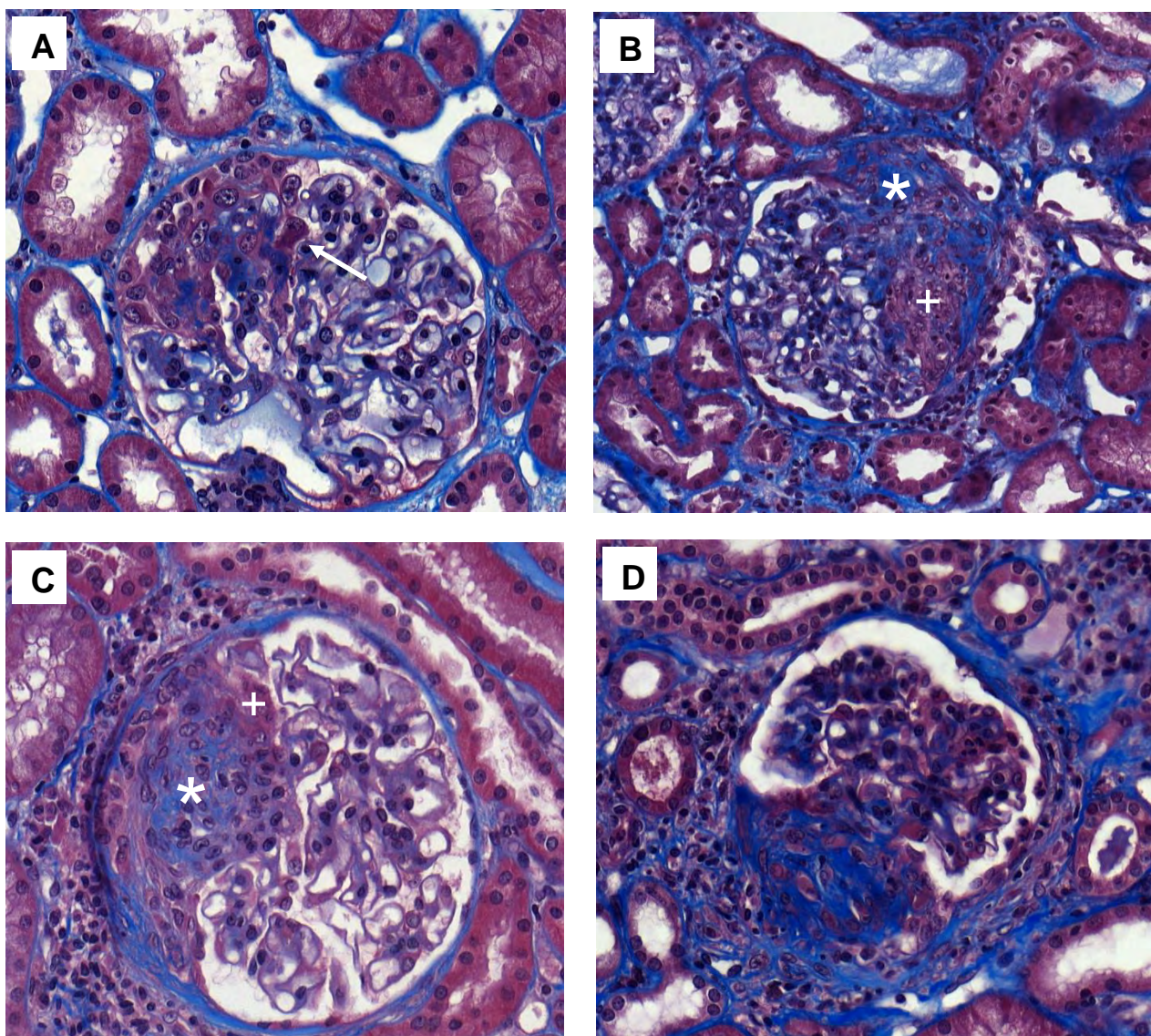
### A. Les lésions glomérulaires au cours des VAA

#### 1. *Description des lésions glomérulaires en microscopie optique*

Sur le plan histologique, les GN-ANCA appartiennent au groupe des glomérulonéphrites extracapillaires ou "à croissants", caractérisées par deux lésions typiques d'apparition séquentielle : la nécrose fibrinoïde (NF) de la paroi des anses capillaires glomérulaires du flocculus, responsable de leur rupture ; et la prolifération extracapillaire (PEC), correspondant à l'accumulation dans la chambre urinaire de cellules épithéliales, de cellules sanguines et de fibrine suite à leur passage à travers la paroi capillaire rompue (**Figure**



2). Dans une méta-analyse colligeant 349 biopsies de GN-ANCA, Bajema et al. retrouvent une PEC et une NF dans respectivement 70 % et 56 % des biopsies<sup>(71)</sup>. En microscopie optique, la NF est visible en coloration argentique, mais surtout au trichrome de Masson avec lequel on peut observer un aspect d'amas rouges irréguliers en regard des anses capillaires. La PEC quant à elle s'organise sous la forme caractéristique de croissants, adossés à la capsule de Bowman, et pouvant être segmentaires (moins de 50% de la capsule) ou circonférentiels (plus de 50% de la capsule). On parle de glomérulonéphrite extracapillaire lorsque plus de 50% des glomérules sont le siège de croissants<sup>(72)</sup>. Les croissants peuvent être qualifiés de cellulaire ou fibreux en fonction de leur contingent principal. La proportion de cellules épithéliales et



**Figure 2. Lésions glomérulaires visibles en microscopie optique après coloration au trichrome de Masson au cours des GN-ANCA. (A) : croissant cellulaire avec lésion de nécrose fibrinoïde (flèche) (x40) ; (B) : croissant fibrocellulaire avec contingent fibreux (\*) et contingent cellulaire (+) (x20) ; (C) : Croissant fibrocellulaire (x40) ; (D) : croissant fibreux (x20)**

cellules sanguines dans les croissants dépend en partie de l'état de perméabilité de la membrane basale capillaire, sa rupture favorisant le passage dans la chambre urinaire d'éléments figurés du sang (hématies, lymphocytes CD4+ et monocytes en particulier). L'atteinte glomérulaire des VAA est un continuum, avec une fibrose progressive des croissants cellulaires dans lesquels s'accumulent des fibroblastes. Il existe donc au sein d'un même prélèvement des lésions d'âge différent, élément également caractéristique des GN-ANCA. A terme, certains glomérules évolueront vers une glomérulosclérose complète. En comparant les GN-ANCA selon le sérotype, on retrouve plus de glomérulosclérose dans les MPO-VAA que dans les PR3-VAA<sup>(9,73)</sup>. La raison de cette différence est incertaine, pouvant traduire soit un diagnostic plus tardif (car moins de signes extra-rénaux évocateurs associés que les PR3-VAA), soit un phénotype plus fibrosant<sup>(58)</sup>.

## *2. Impact pronostique des lésions glomérulaires*

En premier lieu, plusieurs études suggèrent une association significative entre le pourcentage de glomérules portant des lésions actives de glomérulonéphrite extracapillaires (nécrose fibrinoïde et/ou croissants cellulaires) et la sévérité de l'insuffisance rénale initiale<sup>(70,74,75)</sup>.

Par ailleurs, il a pu être établi une corrélation plus large entre la morphologie des glomérules au cours d'une GN-ANCA et le pronostic rénal. La grande majorité des études s'accorde sur une association indépendante entre le pourcentage de glomérules normaux observés à la biopsie et la survie rénale. On observe ainsi une corrélation entre ce critère histologique et la fonction rénale à 1 an du diagnostic<sup>(74-77)</sup>. On retrouve un résultat similaire avec le risque d'IRT<sup>(74,77)</sup>. L'impact pronostique du pourcentage de glomérules présentant des croissants cellulaires est en revanche plus controversé. En effet, plusieurs travaux concluent à l'absence de corrélation avec la survie rénale<sup>(74,76,77)</sup>, tandis que d'autres montrent une association avec la fonction rénale à 18 mois ou le risque d'IRT indépendamment de la sévérité de l'atteinte rénale initiale<sup>(70,78)</sup>. Enfin, la proportion de glomérules sclérosés serait inversement corrélée avec le débit de filtration glomérulaire à 1 an<sup>(76,77)</sup> et avec la survie rénale sans dialyse<sup>(78)</sup>.

Considérant l'impact pronostique des lésions glomérulaires dans les GN-ANCA, Berden et al. proposent une classification fondée sur l'aspect histopathologique glomérulaire

prédominant au sein de la biopsie rénale<sup>(79)</sup>. Ils distinguent ainsi quatre classes : “sclerotic” ( $\geq 50\%$  de glomérules scléreux), “focal” ( $\geq 50\%$  de glomérules normaux), “crescentic” ( $\geq 50\%$  de glomérules avec croissants cellulaires) ou “mixed” ( $< 50\%$  pour chacun de ces trois aspects glomérulaires). Les auteurs valident l’impact pronostique de cette classification au sein d’une cohorte de 100 patients dans laquelle ils observent une survie rénale à 5 ans décroissante dans les groupes “focal”, “crescentic”, “mixed” puis “sclerotic”, respectivement à 93%, 76 %, 61% et 50%. Cette hiérarchisation est expliquée par la paucité des lésions dans les biopsies classées “focal” responsable d’une fonction rénale plutôt conservée ; la réversibilité des lésions ciblées par le traitement immunosuppresseur dans le groupe “crescentic” permettant une chance de récupération ; et l’irréversibilité des lésions chroniques dans le groupe “sclerotic”, obstacle à une réponse optimale au traitement. Depuis, vingt-cinq études adultes et pédiatriques ont évalué la validité de cette classification. Dans une méta-analyse colligeant les données de seize études entre 2010 et 2016, Chen et al. confirment une meilleure survie rénale dans le groupe “focal” et un surrisque d’IRT dans le groupe “sclerotic”. La principale limite de cette classification concerne l’absence de différence pronostique entre les groupes “crescentic” et “mixed”, observée dans deux méta-analyses<sup>(80,81)</sup>. Bjørneklett et al. suggèrent que la performance pronostique rénale à 1 an de la classification histologique seule est inférieure à celle d’une classification clinique (comprenant l’âge, le DFG à l’entrée, le sérotype ANCA et le genre) et que l’ajout des données histologiques à cette dernière n’améliore pas ses performances<sup>(82)</sup>. Enfin, le risque d’IRT à long terme des patients du groupe “sclerotic” resterait très dépendant du DFG initial. Ainsi, Salmela et al. observent, dans le sous-groupe “sclerotic” avec DFG initial supérieur à 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, une survie rénale à 20 ans similaire aux autres classes histopronostiques (“focal”, “crescentic” et “mixed”)<sup>(83)</sup>.

## B. La néphrite tubulo-interstitielle dans la GN-ANCA et son évolution chronique

### 1. *Description histologique de l’infiltrat interstitielle*

L’atteinte interstitielle correspond à un infiltrat inflammatoire dont l’étendue est généralement le témoin de la sévérité de l’atteinte glomérulaire. En effet, au stade précoce et avant rupture de la capsule de Bowman, on observe un infiltrat modéré, mononucléé, principalement constitué de lymphocytes. La rupture de la capsule conduit à un infiltrat péri-

glomérulaire lymphohistiocytaire dense, enrichi en macrophages, en particulier autour des glomérules avec croissants ou sclérosés. Ces cellules peuvent fusionner pour former des cellules géantes et/ou s'organiser en de rares granulomes épithélioïdes et gigantomacrophagaires. Plusieurs cas sont néanmoins rapportés dans la littérature de néphrite interstitielle sans glomérulonéphrite, l'hypothèse étant celle d'une extravasation des cellules inflammatoires dans l'interstitium à travers la paroi des *vasa recta* en situation de capillarite nécrosante<sup>(84-88)</sup>. L'immunophénotypage de l'infiltrat rend compte d'une large prédominance de lymphocytes T, distribués préférentiellement autour des glomérules atteints, et de monocytes/macrophages répartis de manière diffuse dans l'interstitium. Dans une moindre mesure, on retrouve également des lymphocytes T cytotoxiques CD8+, des lymphocytes B et des plasmocytes<sup>(21,74)</sup>. Il est intéressant de noter que les polynucléaires neutrophiles, cellules clés de la physiopathologie des VAA, ne représentent qu'un faible contingent au sein de l'infiltrat<sup>(21)</sup>. Enfin, on peut observer des lésions de tubulite, correspondant à un infiltrat inflammatoire intra-épithéliale de la paroi des tubules. La composition de l'infiltrat, peu étudiée, comprendrait majoritairement des lymphocytes T<sup>(89)</sup>.

Avec le temps, l'infiltrat inflammatoire, en particulier le contingent lymphocytaire, tend à diminuer, laissant place à des lésions chroniques irréversibles. Apparaissent alors une fibrose, définie par une accumulation de matériel matriciel dans le compartiment interstitiel, et une atrophie tubulaire. Cette dernière est caractérisée par un épithélium aplati ainsi qu'une membrane basale épaissie hyaline et plissée aux colorations PAS et argentique.

De manière analogue aux lésions glomérulaires, il existerait plus de lésions tubulo-interstitielles à la fois actives et chroniques au cours des MPO-VAA<sup>(73,89,90)</sup>. En revanche, aucune différence en termes de composition de l'infiltrat n'a pu être mise en évidence à ce jour<sup>(91)</sup>.

## 2. Impact pronostique de la néphrite interstitielle aiguë

Plusieurs études suggèrent une corrélation entre la composition de l'infiltrat interstitiel à la biopsie initiale et la fonction rénale au diagnostic. En effet, sa richesse en macrophages serait particulièrement associée à la sévérité de l'insuffisance rénale<sup>(21,92)</sup> voire au recours à l'EER<sup>(90)</sup>. La présence de PNN est également associée à une dégradation de la fonction rénale plus sévère<sup>(89,90)</sup>. L'impact du phénotype de l'infiltrat interstitiel sur la survie

rénale à plus long terme est suggéré par Bitton et al. En effet, ils observent une corrélation entre la richesse de l'infiltrat en lymphocytes CD20+ et en macrophages CD163+ et CD68+, avec le risque d'IRT<sup>(93)</sup>. Cette association néanmoins disparaît après ajustement sur le DFG au diagnostic et la sévérité des lésions interstitielles aiguës (étendue de l'infiltrat inflammatoire, nécrose tubulaire aiguë) et chroniques (FI/AT). L'existence d'une tubulite semble associée à une survie rénale altérée<sup>(73,77)</sup> en particulier en cas d'infiltrat riche en lymphocytes T CD3+(89).

### 3. Impact pronostique des lésions tubulo-interstitielles chroniques

Parallèlement à la glomérulosclérose, la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire sont identifiées comme des lésions histologiques prédictives de la fonction rénale à moyen terme<sup>(73,76,77,89)</sup> mais également du risque de survenue d'une IRT<sup>(78)</sup>. Ces lésions chroniques seraient également un facteur indépendant de résistance au traitement<sup>(94)</sup>. La distribution de ces lésions dans le parenchyme aurait également son importance. En effet, la FI/AT focale, témoin d'un processus imparfait de cicatrisation du parenchyme rénal, serait associée à une perte néphronique et au risque d'IRT. Au contraire, la fibrose diffuse qui fait suite à l'apparition d'un infiltrat inflammatoire interstitiel ne semble pas lié au pronostic rénal<sup>(95)</sup>.

Face aux imprécisions du score de pronostic rénal établi par Berden al. pour distinguer précisément les différents groupes histopronostiques<sup>(79)</sup>, Brix et al proposent l'*ANCA Renal Risk Score* (ARRS), prenant en compte la proportion de glomérules normaux, le DFG au diagnostic mais également le pourcentage de FI/AT<sup>(96)</sup>. Au sein de leur cohorte de validation de 205 patients, la survie rénale à 36 mois était estimée à 100%, 83% et 32% dans les groupes *low*, *medium* et *high risk* respectivement. Une méta-analyse de 12 études utilisant l'ARRS confirme sa performance pronostique en retrouvant néanmoins une survie rénale pour le groupe "high" meilleure que dans la cohorte de Brix (41% à 60 mois)<sup>(97)</sup>.

## C. Dépôts de complexes immuns glomérulaires au cours des VAA

### 1. *Description des dépôts visibles en IF et microscopie électronique*

Classiquement, les glomérulonéphrites extracapillaires secondaires aux VAA sont qualifiées de “pauci-immune”, c’est-à-dire avec peu voire pas de dépôts d’immunoglobulines ou de protéines du complément. L’objectif principal de l’analyse en IF de la biopsie est donc d’éliminer les diagnostics différentiels de la GN-ANCA, en particulier les vascularites à dépôts d’anticorps anti-membrane basale glomérulaire (ou maladie de *Goodpasture*), les GN à dépôts d’IgA, les GN lupiques et les GN per ou post-infectieuses. Histologiquement, Falk JR et al. définissent ce terme comme suit : dépôts visibles en IF d’intensité inférieure ou égale à 2+ (sur une échelle de 0 à 4+) et absence de dépôts électrodenses, correspondant à des complexes immuns, en microscopie électronique<sup>(55)</sup>. Le terme “pauci-immune” n’est donc pas synonyme d’une absence de dépôts en IF. Les premières études décrivant les glomérulonéphrites à croissants extracapillaires retrouvaient de faibles dépôts de C3 ou d’immunoglobulines dans 25 à 55 % des cas<sup>(98,99)</sup>. Falk JR et al. eux-mêmes observent des dépôts immuns en IF d’intensité supérieure ou égale à 1+ dans 45% des biopsies. Seuls 7% d’entre elles sont supérieures ou égales à 2+<sup>(55)</sup>. Les dépôts de C3 sont les plus fréquemment retrouvés, suivis des dépôts d’IgM, IgG et enfin IgA<sup>(76,100)</sup>. Dans le compartiment glomérulaire, les dépôts constatés sont le plus souvent focaux et segmentaires, peu intenses, au niveau du mésangium et de la paroi du capillaire glomérulaire (**Figure 3**). Ils existent également en dehors du glomérule, au niveau des artérioles et plus rarement de la membrane basale tubulaire<sup>(76)</sup>. Au niveau des croissants extracapillaires, on observe également des dépôts de fibrine. En microscopie électronique (ME), les dépôts de complexes immuns, visibles dans environ 50% des cas, se traduisent par de petits dépôts denses mésangiaux, sous-épithéliaux et/ou intramembraneux<sup>(101)</sup>.

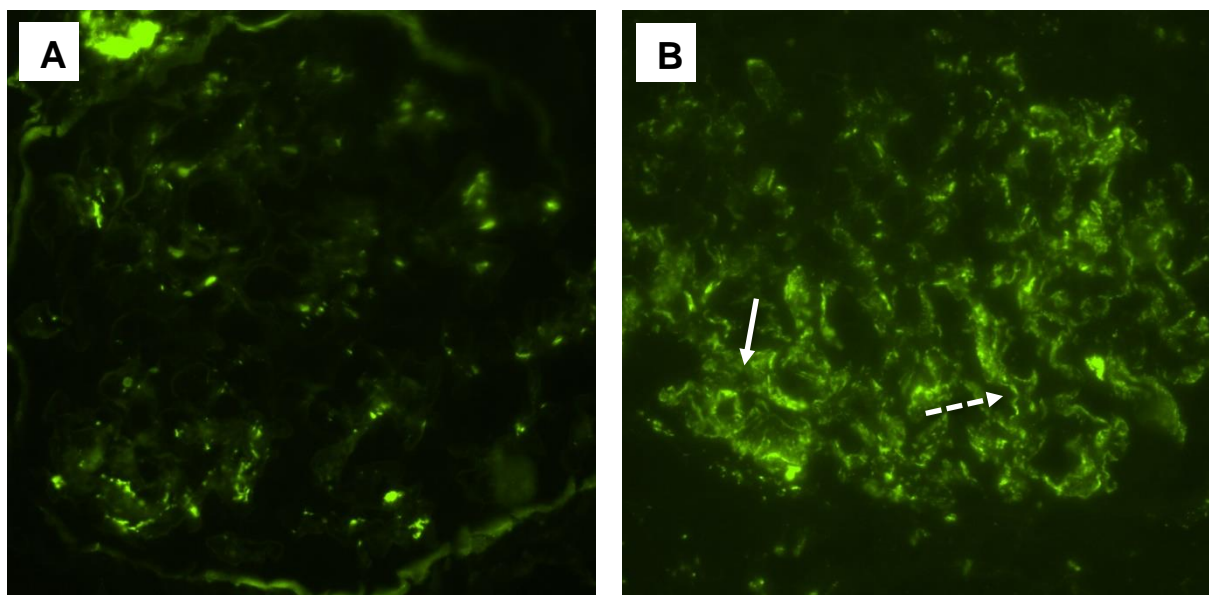
### 2. *Le cas particulier des dépôts glomérulaires de protéines du complément*

Ronco et al. sont parmi les premiers à décrire spécifiquement les dépôts visibles en IF sur les biopsies de GN-ANCA. Ils observent ainsi, dans 55% des cas, des dépôts de C3 et dans seulement 9% des cas, des dépôts de C1q<sup>(98)</sup>. Ces premières observations sont cohérentes

avec l'hypothèse d'une implication de la voie alterne du complément dans la physiopathologie des VAA. Des travaux ultérieurs décrivent plus précisément la topographie de dépôts de produits de clivage de la fraction C3b du complément, témoins de l'activation de cette dernière. Des dépôts de C3c sont observés dans 30 à 40 % des biopsies de GN-ANCA, majoritairement mésangiaux et pariétaux en regard des anses capillaires<sup>(101-103)</sup>. La fraction C3d est plus fréquemment retrouvée, dans 50-58 % des cas selon les études<sup>(100,103)</sup>. Les données concernant les protéines de la voie classique et de la voie des lectines sont plus variables. En effet, si les dépôts de C1q restent rares, ceux du MBL, de la voie des lectines, et du C4d, partagé par les deux voies, sont plus fréquemment retrouvés<sup>(100)</sup>.

Le dépôt de C3 ou de ses produits de clivage est associé à la présence de lésions glomérulaires actives. En effet, on observe, dans ce cas, davantage de glomérules avec croissants<sup>(102)</sup> et de prolifération endocapillaire<sup>(104)</sup>. Hilhorst et al. retrouvent une surreprésentation des biopsies avec dépôts de C3c ou C3d dans les classes "crescentic" et "mixed"<sup>(100)</sup>. On constate également moins de glomérules normaux dans les biopsies C3c+ et C3d+<sup>(100,102,105)</sup>. Enfin, les dépôts de C3d sont fréquemment décrits au niveau des croissants cellulaires et de lésions de nécrose fibrinoïde, soulignant l'implication du complément dans la formation des lésions actives de la GN-ANCA<sup>(100,105)</sup>.

D'autres protéines ou complexes protéiques du complément ont été explorés. Des dépôts glomérulaires du complexe d'attaque membranaire C5b-9 sont observés dans une



**Figure 3. Dépôts de C3c détectés en immunofluorescence directe (anticorps anti-C3c couplé au FITC, Dako) :** (A) : Dépôts ganuleux mésangiaux 1+ (x40) ; (B) : Dépôts segmentaires mésangiaux (flèche pleine) et granuleux pariétaux (flèche pointillée) 2+ (x20)

large majorité des biopsies, sans association avec une classe histopronostique particulière<sup>(100,105)</sup>. Les dépôts de properdine, protéine stimulant la formation de la C3 convertase C3bBb issue de la voie alterne du complément, sont visibles dans 50 % des cas, particulièrement au niveau des croissants cellulaires<sup>(100)</sup>.

### *3. Valeur pronostique des dépôts glomérulaires de complément*

Parallèlement à l'association des dépôts de C3c aux lésions glomérulaires actives, Chen et al. montrent également une corrélation avec la sévérité de l'insuffisance rénale initiale : la créatininémie au diagnostic serait plus élevée dans le groupe C3c+ et le recours à l'épuration extra-rénale aiguë plus fréquente (48% contre 28% dans le groupe C3c-)<sup>(102)</sup>. Des résultats similaires sont mis en évidence pour les dépôts glomérulaires de C3d mais pas pour ceux de C3<sup>(66)</sup>. Les dépôts de C4d quant à eux ne sont pas associés à la sévérité de l'atteinte rénale initiale<sup>(104)</sup>.

Concernant le pronostic rénal à long terme, les données sont variables selon la fraction du complément étudiée. Les dépôts de C1q et C4d ne semblent pas avoir d'impact pronostique rénal<sup>(104)</sup>. En analysant l'impact des dépôts de C3 sur une petite cohorte de 25 patients avec une GN-ANCA, Chalkia et al. ne retrouvent pas d'association avec la survie rénale<sup>(66)</sup>. Lin et al. quant à eux ne constatent pas de différence en terme de survie rénale entre des patients présentant des dépôts de C3 "pauci-immuns" (inférieur ou égal à 1+) ou de "complexes immuns" (supérieur ou égal à 2+)<sup>(106)</sup>. Au contraire, deux études retrouvent une corrélation entre la présence de dépôts des produits de clivage du C3b au niveau glomérulaire et la survie rénale. Villacorta et al. montrent ainsi un risque augmenté d'IRT chez les patients porteurs de dépôts glomérulaires de C3d<sup>(104)</sup>. Oba et al. mettent en évidence une tendance similaire avec les dépôts de C3c, qui se majore avec l'intensité des dépôts. De plus, ils montrent pour la première fois une association indépendante entre la présence de ces dépôts et la survie globale des patients<sup>(107)</sup>.



### III. Synthèse de la prise en charge thérapeutique des VAA

#### A. Traitements d'attaque des VAA

Jusqu'au début des années 2000, le traitement d'induction des VAA consistait soit en une corticothérapie seule dans les formes non sévères et sans argument pour une GPA, soit en une corticothérapie associée à du cyclophosphamide *per os* dans les cas contraires.

La corticothérapie fait toujours partie de l'arsenal thérapeutique du traitement d'attaque des VAA. Les protocoles européens recommandent généralement un bolus de méthylprednisolone journalier pendant les trois premiers jours, suivis d'un relais *per os* à 1 mg/kg. Aucun protocole de décroissance n'est validé, bien que le Protocole Nationale de Diagnostic et de Soins français propose un objectif de 5 mg par jour à 1 an de prise en charge. L'essai PEXIVAS compare deux schémas d'administration de la corticothérapie (1mg/kg puis soit une décroissance de 50% à J15 soit à J21) et montre une non infériorité de la décroissance rapide en termes de survie globale et rénale<sup>(108)</sup>.

Le cyclophosphamide est utilisé en traitement d'induction des VAA dès le début des années 70<sup>(109,110)</sup>. D'abord administré *per os*, l'essai randomisé CYCLOPS conduit à privilégier des *boli* intraveineux (15mg/kg toutes les 2-3 semaines), d'efficacité équivalente en termes de délai d'obtention d'une rémission pour une dose cumulée plus faible, et mieux tolérée (moins de leucopénie sur une période de suivi de 18 mois)<sup>(111)</sup>.

Les échanges plasmatiques (7 EP pendant 14 jours) sont ajoutés à l'arsenal thérapeutique suite à l'essai MEPEX qui compare les *boli* de méthylprednisolone aux EP chez des patients présentant une VAA avec atteinte rénale sévère au diagnostic (créatininémie > 500 µmol/L). L'étude montre une supériorité des EP sur la survie rénale, avec une réduction du risque d'IRT de 22% et 24% à 3 et 12 mois respectivement<sup>(112)</sup>. L'essai randomisé PEXIVAS remet en question le bénéfice des EP sur une cohorte plus importante, ne retrouvant pas de différence en termes de survenue de décès ou d'IRT entre le groupe traité et le groupe contrôle<sup>(108)</sup>. Très récemment, Nezam et al. proposent un score visant à identifier les patients pour lesquels un bénéfice des EP est attendu en termes de survie globale et rénale. Chez ces patients, le traitement par EP réduit le risque de décès ou d'IRT d'environ 25 %<sup>(113)</sup>.

Le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 responsable de l'apoptose des lymphocytes B, est comparé au cyclophosphamide dans deux essais randomisés : RAVE le

compare au CYC *per os* tandis que RITUXVAS le compare à l'administration IV. Dans les deux cas, le rituximab est non inférieur au traitement de référence pour l'obtention d'une rémission ; il n'existe pas de différence entre les deux groupes en termes de survenue d'effets secondaires ou de rechutes<sup>(49,114)</sup>. Le rituximab est donc indiqué dans le traitement d'induction des VAA, à raison d'une injection hebdomadaire de 375 mg/m<sup>2</sup> pendant un mois.

Plus récemment, l'étude ADVOCATE a comparé l'efficacité d'un antagoniste du C5aR1, administré *per os* (Avacopan), avec celle d'une corticothérapie à forte dose. Les deux traitements étaient accompagnés soit de CYC (IV ou *per os*) soit de rituximab. L'Avacopan était non inférieur à la corticothérapie pour l'obtention d'une rémission clinique à 6 mois mais était supérieur pour le maintien de la rémission à 1 an. En revanche, le traitement ne semble pas apporter de bénéfice en termes de tolérance sur la période de suivi (1 an)<sup>(115)</sup>.

## B. Traitements d'entretien des VAA

Le traitement d'entretien vise à prévenir la rechute de la maladie en minimisant les complications iatrogènes.

L'azathioprine figure parmi les premiers traitements proposés en entretien du traitement d'induction par cyclophosphamide, du fait de sa meilleure tolérance. Dans l'essai CYCAZAREM, comparant le maintien du cyclophosphamide *per os* après rémission avec l'introduction de l'azathioprine, aucune différence en termes de taux de rechute n'est observée<sup>(116)</sup>.

Le rituximab devient quelques années plus tard le traitement d'entretien de référence avec l'essai MAINRITSAN. Celui-ci compare, après un traitement d'induction identique comprenant des corticoïdes et du cyclophosphamide, un relais par rituximab (500 mg tous les 6 mois pendant 2 ans) ou par azathioprine. Six mois après l'arrêt du traitement, le taux de rechute était significativement plus bas dans le groupe rituximab que dans le groupe azathioprine, à respectivement 5% et 29%<sup>(50)</sup>.

#### IV. Objectifs de l'étude

Les VAA sont des maladies rares mais graves qui, non traitées, conduisent à des défaillances d'organes sévères et au décès. Les progrès thérapeutiques récents ont permis une chute de la mortalité liée à la vascularite elle-même mais s'accompagnent de complications potentiellement graves, responsables aujourd'hui d'une mortalité principalement d'origine iatrogène. Tout l'enjeu de la prise en charge des VAA est donc d'évaluer précisément chez les patients la gravité de la pathologie et le risque de complications iatrogènes afin de proposer le traitement immunosuppresseur le plus adapté. Pour cela, il est nécessaire d'identifier précisément les facteurs prédictifs de mortalité mais également de survie rénale, cette dernière influençant fortement le pronostic global des patients<sup>(117)</sup>.

Au fil des années, de nombreux travaux ont identifié des facteurs cliniques, biologiques mais également histologiques influençant le pronostic global et rénal au cours des VAA. L'intérêt récent porté sur l'impact pronostique de l'activité du complément, et en particulier de la voie alterne, résulte de l'accumulation de preuves concernant son implication dans les mécanismes lésionnels au cours des VAA, notamment rénaux. A ce titre, les dépôts glomérulaires de C3 ou des protéines C3c et C3d issus du clivage du C3b, témoignent de l'activation *in situ* du complément. Bien qu'il existe une corrélation entre la présence de ces dépôts et l'activité de la maladie rénale, les données concernant son impact pronostique à long terme restent variables selon les études.

**L'objectif principal de notre étude était donc de déterminer l'impact pronostique global et rénal des dépôts glomérulaires de C3c au sein de notre cohorte. En objectif secondaire, leur valeur prédictive a également été étudiée en sous-groupes selon le sérotype d'ANCA et le traitement d'induction reçu.**

De plus, quelques études suggèrent que la présence d'une concentration plasmatique en C3 serait associée à une moins survie rénale.

**L'objectif secondaire suivant consistait donc à déterminer l'impact pronostique d'une hypocomplémentémie C3 sur la survie rénale et globale dans notre cohorte.**

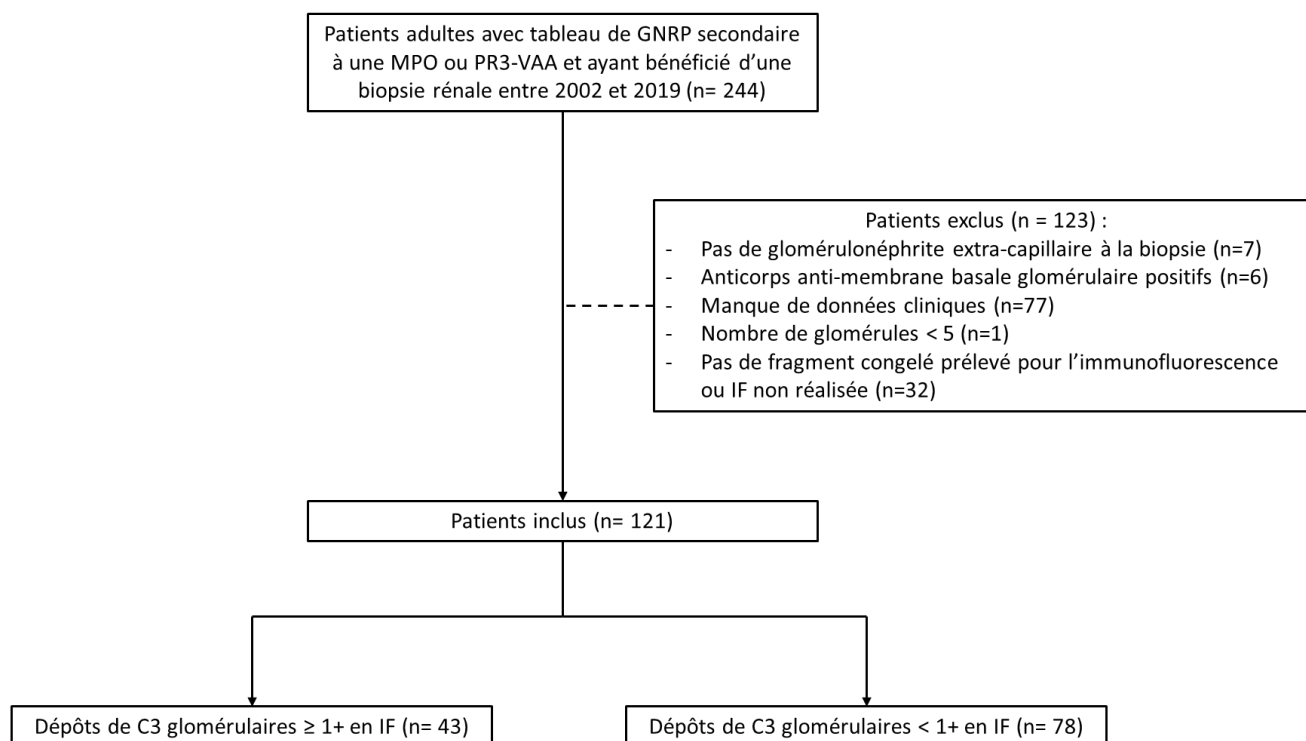
## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### I. Schéma de l'étude et patients

Nous avons conduit une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique dans laquelle nous avons inclus des patients adultes pour lesquels une ponction-biopsie rénale a été réalisée devant une atteinte rénale secondaire à une poussée inaugurale de MPO ou une PR3-VAA, de juin 2002 à avril 2019. Le suivi clinico-biologique de cette cohorte a été recueilli jusqu'en décembre 2021. Il a été réalisé par le Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, soit exclusivement, soit conjointement avec les services de Néphrologie des centres hospitaliers généraux affiliés ou les cliniques de la Région Occitanie (Centre Hospitalier Bigorre, Tarbes ; Centre Hospitalier Intercommunautaire du Val D'Ariège, Pamiers ; Centre Hospitalier Intercommunal, Castres ; Centre Hospitalier Jean Rougier, Cahors ; Centre Hospitalier d'Auch ; Centre Hospitalier Jacques Puel, Rodez ; Centre Hospitalier de Carcassonne ; Clinique NephroCare, Muret ; Clinique Claude Bernard, Albi ; Clinique Pont de Chaumes, Montauban). Seule la première ponction-biopsie rénale, réalisée au moment du diagnostic de VAA, a été prise en compte. Tous les patients remplissaient les critères diagnostiques de l'une des pathologies du groupe des VAA, définis lors de la Conférence de Chapel Hill<sup>(1)</sup> : granulomatose avec polyangéite (GPA), polyangéite microscopique (PAM) ou vascularite rénale exclusive (RLV). Les patients atteints d'une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) ou d'une vascularite sans ANCA associé ont été exclus de l'étude. De même, les patients présentant au moins l'une des caractéristiques suivantes ont été exclus : âgé de moins de 18 ans, absence de lésions évocatrices de glomérulonéphrite extra-capillaire à la biopsie rénale, anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-GBM) détectés au moment du diagnostic, suspicion de glomérulonéphrite d'origine infectieuse ou auto-immune (glomérulonéphrite d'origine infectieuse, glomérulonéphrite lupique, purpura rhumatoïde, glomérulonéphrite à IgA, glomérulonéphrite extra-membraneuse) surajoutée, données cliniques manquantes, nombres de glomérules inférieur à 5 sur le/les prélèvement(s) dédié(s) à la microscopie optique (**Figure 4**).

En accord avec les recommandations de la loi Jardé et de la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Toulouse relatives aux études rétrospectives, sur données, le recueil d'un consentement écrit n'était pas requis.

Un numéro a été attribué à chaque patient pour garantir le respect de l'anonymat (pseudonymisation).



**Figure 4. Diagramme de flux de la cohorte de patients**

## **II. Recueil des données cliniques et biologiques**

Les données des patients inclus ont été recueillies dans leur dossier médical (comprenant d'hospitalisation, courriers de consultation, observations médicales, résultats d'examens biologiques) le jour de la ponction-biopsie rénale confirmant le diagnostic de GN-ANCA et régulièrement au cours du suivi médical (à 1 mois du diagnostic puis à 3 mois, 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois, 36 mois, 48 mois, 60 mois, en fonction de la date des dernières nouvelles). Elles comprenaient :

- Des informations démographiques (âge, genre),
- Les antécédents médico-chirurgicaux et les traitements habituels,
- Le type de VAA selon la classification de Chapel Hill révisée en 2012<sup>(1)</sup>. La RLV est définie

par des signes rénaux isolés, quel que soit le sérotype ANCA ; le diagnostic de GPA était retenu en cas d'atteinte ORL et/ou respiratoire (nodules pulmonaires) ; dans les autres cas, on retenait le diagnostic de PAM.

- La description détaillée du tableau clinico-biologique de la poussée de VAA et l'évaluation de son activité à partir du score BVAS<sup>(44)</sup>. L'atteinte rénale était retenue lorsqu'on observait au moins un des signes suivants : insuffisance rénale selon les critères KDIGO<sup>(118)</sup>, hématurie ( $\geq 10/\text{mm}^3$ ) confirmée à la cytologie urinaire, rapport protéinurie/créatininurie (g/g)  $\geq 0.3$  g/g.
- Les traitements d'induction et d'entretien spécifiques des VAA, choisis, pour chaque patient, par l'équipe médicale du département de Néphrologie du CHU de Toulouse selon les recommandations européennes en vigueur au moment du diagnostic.
- Les données biologiques, comprenant la créatininémie, l'estimation du DFG ; le sous-type d'ANCA (anticorps anti-PR3 ou anti-MPO) et son titre, le titre des anticorps anti-nucléaires et des protéines du complément C3 et C4 sériques ; l'immunoélectrophorèse des protéines sériques et la recherche d'une cryoglobulinémie. L'évaluation qualitative et semi-quantitative des ANCA a été effectuée par immunofluorescence indirecte sur polynucléaires neutrophiles humains. Le titre n'était rendu qu'en absence d'anticorps anti-nucléaires. Le dosage des anticorps anti-PR3 et anti-MPO a été effectué par immunofluorimétrie de flux. La formule d'estimation du DFG utilisée au diagnostic et au cours du suivi est la formule CKD-EPI. La formule MDRD a également été utilisée pour l'estimation de la fonction rénale au diagnostic afin de calculer l'ANCA Renal Risk Score selon Brix et al<sup>(96)</sup>. Enfin, nous avons recherché la présence d'une hématurie et mesuré le ratio protéinurie/créatininurie sur miction. L'ensemble de ces données biologiques étaient recueillies au diagnostic. La créatininémie, le DFG estimé, le sédiment urinaire, le titre des ANCA, ont été recueillis au cours du suivi.

Au cours du suivi, nous avons également recueilli :

- La survenue d'une rémission de la VAA, définie comme l'obtention d'un score BVAS à 0 ;
- Celle d'une rechute de la VAA, définie comme la réapparition ou l'aggravation d'un signe fonctionnel ou physique en lien avec la vascularite, après une période de rémission, et responsable d'une augmentation du score BVAS. La rechute rénale est

définie comme l'aggravation ou la réapparition d'une anomalie du sédiment urinaire et/ou une dégradation de la fonction rénale ;

- Celle d'une insuffisance rénale terminale (IRT), définie comme la mise en place d'un traitement de suppléance rénale chronique : hémodialyse chronique intermittente, dialyse péritonéale ou transplantation rénale. Le DFG estimé des patients mis en hémodialyse est défini comme  $0 \text{ mL/min/1.73m}^2$  selon la formule d'estimation CKD-EPI. La nécessité d'une épuration extra-rénale transitoire aiguë au moment du diagnostic a été recueillie mais n'appartient pas à la définition de l'IRT ;
- Les dates des dernières nouvelles, la date et la cause du décès.

### **III. Recueil des données anatomopathologiques**

La ponction-biopsie rénale par voie per-cutanée était réalisée après avoir fourni au patient une information claire, loyale et appropriée sur la nature du geste et sur ses éventuelles complications, et après avoir recueilli son consentement oral.

#### **A. Analyse en microscopie optique**

Les prélèvements ont été fixés dans du Duboscq-Brasil, inclus dans de la paraffine et coupés en sections de 3 microns d'épaisseur. Les colorations utilisées étaient l'hématoxyline et l'éosine (HE), la PAS (Periodic-acid Schiff), le trichrome de Masson (variante au vert lumière de 2002 à 2015 ; variante au bleu d'Aniline de 2015 à 2019) et l'argentique (à partir de 2014). Les prélèvements ont ensuite été analysés en microscopie optique (Nikon Eclipse 90i). Les données histologiques recueillies pour chaque prélèvement sont issues du compte-rendu émis par le néphropathologiste du Département d'Anatomopathologie de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (A.D, A.M, C.C, C.G, M.C) ayant analysé la biopsie.

Ces données comprenaient essentiellement :

- Le nombre total de glomérules, de glomérules normaux, de glomérules avec des lésions de prolifération extracapillaire, de glomérules avec prolifération endocapillaire, de glomérules scléreux,
- Le pourcentage de tubules en situation de nécrose aiguë, le pourcentage de l'interstitium infiltré par des cellules immunitaires, le pourcentage de fibrose interstitielle et

d'atrophie tubulaire

- La présence de cylindres hématiques dans la lumière et des tubules
- La présence de lésions de nécrose fibrinoïde au niveau des artères lobulaires et arquées

Pour chaque prélèvement, nous avons appliqué la classification histologique de Berden et al. : « sclerotic » (pourcentage de glomérules scléreux supérieur ou égal à 50%), « focal » (pourcentage de glomérules normaux supérieur ou égal à 50%), « crescentic » (pourcentage de glomérules avec prolifération extracapillaire supérieur ou égal à 50%) ; sinon « mixed ». La classification était considérée comme interprétable pour un nombre de glomérules entre 5 et 10, son applicabilité ayant été validée pour un minimum de 3 à 5 glomérules<sup>(81,82)</sup>.

Les lésions tubulo-interstitielles chroniques (fibrose interstitielle et atrophie tubulaire), l'infiltrat inflammatoire et la nécrose tubulaire aiguë ont également été classés selon le score établi par Sethi et al. Ainsi, elles étaient classées « 0 » (% inférieur à 10), « 1 » (compris entre 10 et 25%), « 2 » (compris entre 26 et 50%) et « 3 » (supérieur à 50%)<sup>(119)</sup>.

Enfin, pour chaque patient, l'*ANCA Renal Risk Score* a été déterminé en s'appuyant, pour les critères histologiques, sur le pourcentage de glomérules normaux et celui de fibrose interstitielle/atrophie tubulaire<sup>(96)</sup>.

## B. Analyse par technique d'immunofluorescence directe

Après réception, les prélèvements frais ont rapidement été congelés dans un milieu d'inclusion (Tissue-Tek® O.C.T, Sakura). Ils ont ensuite été coupés en sections d'une épaisseur de 3 microns au cryostat sur des lames Superfrost Plus (Thermo Scientific™). Lorsque cela était nécessaire, les prélèvements étaient stockés à -80°C. L'immunodétection a été réalisée après incubation dans l'obscurité à 37°C dans une chambre humide pendant 30 minutes avec des anticorps couplés à la FITC et trois lavages au PBS. Les caractéristiques des anticorps utilisés sont détaillées dans le **Tableau 1**. Les coupes ont été observées avec le même microscope (Nikon Eclipse 90i). Le filtre utilisé était la FITC ( $\lambda_{\text{ex/em}}$  : 490nm/525nm). L'analyse de l'activité d'immunofluorescence est réalisée avec le logiciel Diamic®.

L'intensité du marquage est évaluée selon l'échelle suivante : négative (0), traces (+/-), légère (1+), modérée (2+), forte (3+)<sup>(100)</sup>. Le marquage positif au niveau des lésions scléreuses segmentaires ou globales n'est pas considéré. L'immunodétection est définie comme positive



pour une intensité supérieure ou égale à 1+. Il était conclu à une glomérulonéphrite “pauci-immune” si le marquage pour l’ensemble des classes d’immunoglobulines et les protéines du complément était inférieur ou égal à 1+. A l’inverse, nous avons défini comme dépôt de complexe immun un marquage dont l’intensité est supérieure ou égale à 2+<sup>(106)</sup>.

Comme pour la microscopie optique, les données d’immunofluorescence recueillies pour chaque prélèvement sont issues du compte-rendu émis par le néphropathologiste du Département d’Anatomopathologie de l’Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (A.D, A.M, C.C, C.G, M.C) ayant analysé la biopsie.

Anticorps	Fournisseur	Espèce	Type	Référence	Dilution
C3c-FITC	Dako	Lapin	polyclonal	F020102	1/10
C1q-FITC	Dako	Lapin	polyclonal	F025402	1/10
IgA-FITC	Dako	Lapin	polyclonal	F020402	1/10
IgG-FITC	Dako	Lapin	polyclonal	F020202	1/40
IgM-FITC	Dako	Lapin	polyclonal	F020302	1/10
kappa-FITC	Dako	Lapin	polyclonal	F019802	1/40
lambda-FITC	Dako	Lapin	polyclonal	F019902	1/40

**Tableau 1. Liste des anticorps utilisés en immunofluorescence**

#### **IV. Suivi et définition des critères de jugement principal et secondaire**

Les patients ont été suivis du jour de la biopsie rénale ayant permis de confirmer le diagnostic de GN-ANCA jusqu’à la date des dernières nouvelles, de la survenue de la première rechute ou du décès.

Le critère de jugement principal est composite et comprend le décès et la survenue d’une IRT au décours de la première poussée de VAA.

Le critère de jugement secondaire était purement rénal et comprend la survenue d’une baisse du DFG  $\geq 30\%$  par rapport au DFG de base ou d’une IRT.

## V. Analyses statistiques

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel Xlstat. Deux sous-groupes sont analysés et comparés, selon la présence ou non de dépôts de C3c glomérulaires supérieure ou égale à 1+. Les variables qualitatives sont exprimées en nombres et en pourcentages et sont comparées à l'aide d'un test Chi2 ou un test exact de Fisher en fonction de la taille des effectifs. Les variables quantitatives sont sous la forme de moyennes avec écarts-types ou de médianes avec interquartiles et sont comparées en utilisant un test *t* de Student (ou de Cochran en cas de non égalité des variances) et un test de U Mann-Whitney (ou de Kruskal-Wallis si plus de 2 groupes à comparer) respectivement. Les survies sans événement sont mesurées et comparées en utilisant la méthode Kaplan-Meier avec test de log-rank et la régression de Cox en analyse multivariée (avec sélection pas-à-pas descendante). Une p-value <0.05 était considérée comme significative.

## **RÉSULTATS**

### **I. Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques au diagnostic**

Le **Tableau 2** résume les caractéristiques démographiques et clinico-biologiques de notre cohorte. Sur les 121 patients inclus dans notre étude, 43 (35.6%) présentaient à la biopsie rénale au diagnostic, des dépôts glomérulaires de C3c  $\geq$  1+ et 78 (64.4%) n'en présentaient pas. L'âge médian était de 67 (30-76) ans, la proportion d'hommes était de 56.2%. On observait une différence significative entre les groupes C3c+ et C3c- avec une prédominance d'hommes dans le groupe C3c-: 44.2% et 62.8% respectivement ( $p = 0.048$ ). La créatininémie et le DFG (CKD-EPI) estimé médians étaient respectivement de 84 (70-103)  $\mu\text{mol/l}$  et 74 (56-89)  $\text{mL/min/1.73m}^2$  sans différence significative entre les deux sous-groupes.

Au diagnostic, on retrouvait une majorité de GPA (38.8%), suivie par la PAM (32.2%) et la RLV (28.9%). 78 patients étaient MPO-ANCA positifs (65%) contre 43 patients PR3-ANCA positifs (35.8%) ; on observait une différence significative entre les groupes C3c+ et C3c- en termes de proportion de patients MPO-ANCA positifs avec 53.2% et 72.6% patients, respectivement ( $p = 0.048$ ). En revanche, il n'existait pas de différence entre les groupes concernant la présence de PR3-ANCA. Un patient de la cohorte est double positif.

Concernant l'atteinte rénale, une large majorité des patients (89.1%) présentaient une hématurie au diagnostic. Le ratio médian protéinurie/créatininurie était de 1.4 (0.7-2.4) g/g sans différence significative entre les deux sous-groupes. La créatininémie et le DFG estimé au diagnostic étaient de 252 (144-389)  $\mu\text{mol/l}$  et de 18 (11-37)  $\text{mL/min/1.73m}^2$ , respectivement. Là encore, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes avec, pour le groupe C3c+, une créatininémie à 271 (160-386)  $\mu\text{mol/l}$  soit un DFG estimé à 17 (10-35)  $\text{ml/min/1.73m}^2$ , et pour le groupe C3c-, une créatininémie à 246 (137-388)  $\mu\text{mol/l}$  soit un DFG à 18 (12-40)  $\text{ml/min/1.73m}^2$ . Un recours à l'hémodialyse au diagnostic a été

Variables	Cohorte globale (n=121)	Dépôts de C3c + (n=43)	Dépôts de C3c - (n=78)	p-value
<b>Caractéristiques démographiques</b>				
Âge (années), médiane (IQ)	67 (30-76)	66 (59-75)	69 (61-76)	0,416
Sexe masculin, n (%)	68 (56,2)	19 (44,2)	49 (62,8)	<b>0,048</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), médiane (IQ)	24,6 (21,6-27,9)	25,6 (22,1-27,9)	24,3 (21,3-28,2)	0,496
Créatininémie (µmol/L) de base, médiane (IQ)	84 (70-103)	79 (64-97)	88 (74-105)	0,074
DFG de base (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ), médiane (IQ)	74 (56-89)	78 (65-92)	71 (53-87)	0,191
<b>Classification AAV</b>				
<i>Entités histopathologiques</i>				
PAM/GPA/RLV, n (%)	39/47/35 (32,2/38,8/28,9)	12/21/10 (27,9/48,8/23,3)	27/26/25 (34,6/33,3/32,1)	0,241
<i>Sérotype ANCA</i>				
MPO-ANCA positifs, n (%)	78 (65)	25 (53,2)	53 (72,6)	<b>0,048</b>
PR3-ANCA positifs, n (%)	43 (35,8)	22 (46,8)	21 (28,8)	0,068
<b>Présentation clinique au diagnostic</b>				
<i>Atteinte rénale</i>				
Hématurie, n (%)	106 (89,1)	37 (88,1)	69 (89,6)	0,8
HTA, n (%)	24 (19,8)	8 (18,6)	16 (20,5)	0,801
Hémodialyse aiguë, n (%)	21 (17,4)	7 (16,3)	14 (17,9)	0,816
<i>Atteinte extra-rénale</i>				
Signes généraux, n (%)	72 (59,5)	27 (62,8)	45 (57,7)	0,585
Respiratoire, n (%)	64 (52,9)	22 (52,2)	35 (44,9)	0,507
ORL, n (%)	33 (27,8)	14 (32,6)	19 (24,4)	0,332
Neurologique, n (%)	22 (18,2)	5 (11,6)	17 (21,8)	0,165
Cutanée, n (%)	12 (9,9)	7 (16,3)	5 (6,4)	0,082
Ophthalmologique, n (%)	8 (6,6)	3 (7,0)	5 (6,4)	1
Cardiaque, n (%)	5 (4,1)	4 (9,3)	1 (1,3)	0,053
Digestive, n (%)	2 (1,6)	0	2 (2,6)	0,538
Score BVAS, médiane (IQ)	18 (13-21)	18 (14-21)	17 (13-21)	0,904
<b>Caractéristiques biologiques</b>				
Créatininémie (µmol/L) au diagnostic, médiane (IQ)	252 (144-389)	271 (160-386)	246 (137-388)	0,457
DFG au diagnostic (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ), médiane (IQ)	18 (11-37)	17 (10-35)	18 (12-40)	0,356
Protéinurie/créatininurie (g/g), médiane (IQ)	1,4 (0,7-2,4)	1,5 (1,0-2,9)	1,3 (0,6-2,2)	0,173
Titre ANCA (UI/L), médiane (IQ)	1600 (800-3200)	1600 (1360-3200)	1600 (800-3200)	0,181
Titre anti-MPO ou anti-PR3 (UI/L), médiane (IQ)	42,1 (6,1-80)	44,1 (6,8-80)	32,4 (5,8-80)	0,971
C3 (g/L), mean ± SD	1,28 ± 0,34	1,27 ± 0,36	1,28 ± 0,38	0,918
C4 (g/L), mean ± SD	0,27 ± 0,10	0,26 ± 0,07	0,28 ± 0,12	0,268
<b>Traitements</b>				
EP reçus, n (%)	57 (47,1)	20 (46,5)	37 (47,4)	0,922
Boli CTC <sup>1</sup> , n (%)	50 (42,0)	26 (61,9)	24 (31,2)	<b>0,001</b>
CYC / RTX / CYC + RTX, n (%)	66/42/13 (54,5/34,7/10,7)	34/7/2 (79,1/16,3/4,7)	32/35/11 (41,0/44,9/14,1)	<b>0,000</b>
RTX entretien, n (%)	52 (43,3)	9 (20,9)	43 (55,8)	<b>0,000</b>
AZA entretien, n (%)	38 (32,2)	24 (55,8)	14 (18,7)	<b>&lt;0,0001</b>

**Tableau 2. Comparaison des caractéristiques cliniques selon la présence de dépôts glomérulaires de C3c**

IMC : Inde de Masse Corporelle ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; PAM : Polyangéite microscopique ; GPA : Granulomatose avec polyangéite RLV : Renal-limited vasculitis ; MPO : myéloperoxydase ; PR3 : protéinase 3 ; CTC : corticoïdes ; CYC : cyclophosphamide ; RTX : rituximab ; AZA : azathioprine

<sup>1</sup> Boli CTC ≥ 2 mg/kg

nécessaire pour 17.4% des patients de notre cohorte, sans différence significative entre les deux sous-groupes C3c+ et C3c- (16.3% et 17.9% respectivement).

Les principaux signes extra-rénaux observés au sein de notre cohorte étaient les signes généraux (59.5%), respiratoires (52.9%), ORL (27.8%) et neurologiques (27.8%). Dans une moindre mesure, on retrouvait également des signes cutanés (9.9%), ophtalmologiques (6.6%), cardiaques (4.1%) et digestifs (1.6%). Le score BVAS moyen au diagnostic était de 18 (13-21), sans différence significative entre les sous-groupes C3c+ et C3c-.

Concernant l'évaluation de l'activité du complément, les concentrations plasmatiques de C3 et C4 restaient dans les normes (0.72-1.51 g/L pour le C3, 0.11-0.34 g/L pour le C4), sans différence entre les deux sous-groupes C3c+ et C3c- dans lesquelles on mesurait une concentration moyenne de C3 à  $1,27 \pm 0,36$  g/L et  $1,28 \pm 0,38$  g/L, et une concentration de C4 à  $0,26 \pm 0,07$  g/L et  $0,28 \pm 0,12$  g/L respectivement.

Enfin, à propos du traitement d'induction, les patients du sous-groupe C3c+ étaient significativement plus nombreux à avoir reçu des *boli* intraveineux de corticoïdes (61.9% contre 31.2% dans le groupe C3c-,  $p = 0.001$ ). En comparaison avec le groupe C3c-, une proportion plus élevée de patients dans le groupe C3c+ ont bénéficié d'un traitement d'induction par cyclophosphamide (41% dans le groupe C3c- contre 79.1% dans le groupe C3c+). A l'inverse, on retrouvait moins de patients dans le groupe avec dépôts de C3c à avoir été traités par rituximab ou l'association rituximab et cyclophosphamide (C3c- : 44.9% et 16.3% ; C3c+ : 4.7% et 14.1%). La différence de répartition des traitements d'induction entre les deux groupes était significativement différente ( $p = 0.000$ ). De même, il existait significativement plus de patients dans le groupe C3c- qui ont reçu du rituximab comme traitement d'entretien (C3c- : 55.8% ; C3c+ : 20.9%,  $p = 0.000$ ) et plus de patients dans le groupe C3c+ qui ont reçu de l'azathioprine (C3c+ : 55.8% ; C3c- : 18.7%,  $p < 0.0001$ ). En revanche, il n'existait pas de différence significative quant au traitement par échanges plasmatiques dont 23.1% des patients ont bénéficié.

## II. Caractéristiques histologiques au diagnostic

### A. Lésions observables en microscopie optique (Tableau 3)

On comptait un nombre médian de 15 (12-21) glomérules par coupes histologiques destinées à la microscopie optique. Seulement 12 biopsies (9.0%) présentaient entre 5 et 10 glomérules. Parmi ces glomérules, 22.0 (9.0-35.0) % étaient scléreux, 26.4 (5.9-53.3) % étaient normaux et 30.0 (14.3-52.2) % présentaient des croissants extracapillaires. Les biopsies des patients C3c+ présentaient plus de croissants extracapillaires que celles des patients C3c- : 41.7 (24.0-62.1) % et 25.8 (9.1-42.4) % respectivement ( $p = 0.006$ ). On observait par ailleurs plus de croissants cellulaires, bien que cette tendance ne soit pas significative, avec 19.4 (2.4-37.1) % et 9.2 (0-22.2) % respectivement ( $p = 0.052$ ). Une nécrose fibrinoïde isolée, une

rupture de la capsule de Bowman et des lésions de MAT étaient décrites dans 26.4%, 33.1% et 3.3% des biopsies respectivement, sans différence significative entre les deux groupes.

L'infiltrat inflammatoire était le plus souvent léger à modeste, occupant moins de 10% de l'espace interstitiel dans 25.4% des biopsies et 10 à 25% dans 41.5% d'entre elles. De même, une large majorité de patients présentaient des lésions de FI/AT légères (<10% : 37.1%) ou modestes (10-25% : 44%) au diagnostic.

Variables	Cohorte globale (n=121)	Dépôts de C3c + (n=43)	Dépôts de C3c - (n=78)	p-value
<b>Compartment glomérulaire</b>				
Nombre de glomérules, médiane (IQ)	15 (12-21)	15 (12-20)	15 (12-22)	0,61
Glomérules scléreux (%), médiane (IQ)	22,0 (9,0-35,0)	18,2 (9,6-33,3)	23,8 (8,6-37,2)	0,683
Glomérules normaux (%), médiane (IQ)	26,4 (5,9-53,3)	22,2 (4,4-45,8)	31,0 (6,9-56,4)	0,139
Glomérules avec CEC (%), médiane (IQ)	30,0 (14,3-52,2)	41,7 (24,0-62,1)	25,8 (9,1-42,4)	<b>0,006</b>
Croissants cellulaires (%), médiane (IQ)	12,5 (0-27,3)	19,4 (2,4-37,1)	9,2 (0-22,2)	0,052
Croissants fibrocellulaires (%), médiane (IQ)	4,7 (0-18,2)	4,6 (0-17,9)	4,9 (0-18,0)	0,669
Croissants fibreux (%), médiane (IQ)	0 (0-11,8)	0 (0-13,8)	0 (0-11,0)	0,885
Nécrose fibrinoïde isolée, n (%)	32 (26,4)	9 (20,9)	23 (29,5)	0,307
Rupture capsule de Bowman, n (%)	40 (33,1)	11 (25,6)	29 (37,2)	0,194
HSF, n (%)	19 (15,7)	6 (14,0)	13 (16,7)	0,695
MAT, n (%)	4 (3,3)	1 (2,3)	3 (3,8)	1
<b>Compartment vasculaire hors flocculus</b>				
Vascularite extra-glomérulaire, n (%)	20 (16,5)	5 (11,6)	15 (19,2)	0,281
<b>Compartment tubulo-interstitiel</b>				
Infiltrat inflammatoire, n (%)				0,13
< 10%	27 (25,4)	9 (22,5)	18 (27,3)	-
10-25%	44 (41,5)	18 (45)	26 (39,4)	-
26-50%	22 (20,8)	5 (12,5)	17 (25,8)	-
> 50%	13 (12,3)	8 (20)	5 (7,6)	-
NTA, n (%)				0,715
< 10%	32 (33,7)	10 (28,6)	22 (36,7)	-
10-25%	23 (24,2)	9 (25,7)	14 (23,3)	-
26-50%	13 (13,7)	4 (11,4)	9 (15,0)	-
> 50%	27 (28,4)	12 (34,3)	15 (25,0)	-
FI/AT, n (%)				0,11
< 10%	43 (37,1)	12 (27,9)	31 (42,5)	-
10-25%	51 (44,0)	25 (58,1)	26 (35,6)	-
26-50%	17 (14,7)	4 (9,3)	13 (17,8)	-
> 50%	5 (4,3)	2 (4,7)	3 (4,1)	-
<b>Scores histopronostiques</b>				
Classes Berden, n (%)				0,082
Focal	36 (29,8)	9 (20,9)	27 (34,6)	0,147
Crescentic	23 (19,0)	13 (30,2)	10 (12,8)	<b>0,029</b>
Mixed	47 (38,8)	17 (39,5)	30 (38,4)	1
Sclerotic	15 (12,4)	4 (9,3)	11 (14,1)	0,57
ARRS (n), médiane (IQ)	4 (0-7)	4 (0-7)	3 (0-7)	0,291
Classes selon ARRS, n (%)				0,477
Low risk	40 (34,8)	12 (28,6)	28 (38,4)	0,316
Moderate risk	47 (40,9)	20 (47,6)	27 (37,0)	0,326
High risk	28 (24,3)	10 (23,8)	18 (24,7)	1

**Tableau 3. Comparaison des caractéristiques histologiques en microscopie optique selon la présence de dépôts glomérulaires de C3c**

CEC : croissants extracapillaires ; HSF : hyalinose segmentaire et focale ; MAT : microangiopathie thrombotique ; NTA : nécrose tubulaire aiguë ; FI/AT : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire ; ARSS : ANCA Renal Risk Score

Concernant la classification histopronostique selon Berden<sup>(79)</sup>, on retrouvait, au sein de notre cohorte, une majorité de biopsies classées "mixed" (38.8%), puis "focal" (29.8%), "crescentic" (19%) et enfin "sclerotic" (12.4%). Il n'existait pas de différence significative de répartition globale des biopsies au sein de ces différentes classes entre les deux sous-groupes.

On constatait néanmoins plus de biopsies classées “crescentic” dans le groupe C3c+ que dans le groupe C3c- (30.2% et 12.8% respectivement,  $p = 0.029$ ). Enfin, l’ANCA Renal Risk Score (ARRS) médian dans notre cohorte était de 4 (0-7) avec une majorité de patients (40.9%) estimés à risque modéré sans différence significative entre les sous-groupes.

#### B. Description des dépôts d’immunoglobulines et de complément en immunofluorescence (Tableau 4)

Dans le compartiment glomérulaire, les dépôts les plus fréquemment retrouvés étaient ceux de C3c (35.5%), suivis par les dépôts d’IgG (24.8%), d’IgM (23.1%), de C1q (4.1%) et enfin d’IgA (6.6%). Ils étaient plus fréquemment localisés dans le mésangium qu’au niveau de la paroi du capillaire glomérulaire. Ainsi, dans le mésangium, les dépôts de C3c d’intensité 1+ et  $\geq 2+$  étaient observés dans 18.2% et 14.9% des biopsies respectivement, tandis que les dépôts pariétaux étaient retrouvés dans 5.8% et 6.6% des cas.

Les dépôts d’immunoglobulines et complément étaient globalement plus rares dans la paroi tubulaire, avec notamment une absence de C1q et d’IgA. Les principaux dépôts restent ceux de C3c et d’IgG, visibles dans respectivement 17.4% et 7.4% des biopsies.

Dans la paroi des vaisseaux hors flocculus, on ne retrouvait aucun dépôt d’IgA ni d’IgG. Les dépôts d’IgM et de C1q ne concernaient que 9.9% et 1.7% des biopsies respectivement. En revanche, 28.1% d’entre elles portaient des dépôts de C3c à cette localisation.

Localisation	IgA	IgG	IgM	C3c	C1q
<b>Glomérulaire, n (%)</b>	8 (6,6)	30 (24,8)	28 (23,1)	43 (35,5)	5 (4,1)
Mésangial, n (%)					
0, n (%)	110 (91)	103 (85,1)	93 (76,9)	76 (62,8)	117 (96,7)
±, n (%)	4 (3,3)	5 (4,1)	6 (5,0)	5 (4,1)	1 (0,8)
1+, n (%)	4 (3,3)	7 (5,8)	9 (7,4)	22 (18,2)	3 (2,5)
$\geq 2+$ , n (%)	3 (2,5)	6 (4,9)	11 (9,1)	18 (14,9)	0
Pariétal CG, n (%)					
0, n (%)	117 (96,7)	94 (77,7)	112 (92,6)	105 (86,8)	118 (97,5)
±, n (%)	0	6 (5,0)	2 (1,7)	1 (0,8)	0
1+, n (%)	2 (1,7)	11 (9,1)	6 (5,0)	7 (5,8)	3 (2,5)
$\geq 2+$ , n (%)	2 (1,7)	10 (8,2)	1 (0,8)	8 (6,6)	0
<b>Pariétal tubulaire, n (%)</b>	1 (0,8)	9 (7,4)	1 (0,8)	21 (17,4)	0
0, n (%)	120 (99,2)	107 (88,4)	119 (98,3)	98 (81,0)	121 (100)
±, n (%)	0	5 (4,1)	1 (0,8)	2 (1,6)	0
1+, n (%)	1 (0,8)	5 (4,1)	1 (0,8)	10 (8,2)	0
$\geq 2+$ , n (%)	0	4 (3,3)	0	11 (9,1)	0
<b>Pariétal vasculaire HF, n (%)</b>	0	0	12 (9,9)	34 (28,1)	2 (1,7)
0, n (%)	121 (100)	121 (100)	109 (90,1)	87 (71,2)	118 (97,5)
±, n (%)	0	0	0	0	0
1+, n (%)	0	0	8 (6,6)	10 (8,3)	3 (2,5)
$\geq 2+$ , n (%)	0	0	4 (3,3)	24 (19,9)	0

**Tableau 4. Description des dépôts d’immunoglobulines et de protéines du complément en IF**

CG : capillaire glomérulaire ; HF : hors flocculus

Enfin, l'association à d'autres dépôts glomérulaires était significativement plus élevée dans le groupe C3c+ par rapport au groupe C3c-, quel que soit le type de dépôt (**Tableau 5**)

Variables	Dépôts de C3c + (n=43)	Dépôts de C3c - (n=78)	p-value
IgA, n (%)	7 (16,3)	1 (1,2)	<b>0,003</b>
IgG, n (%)	17 (39,5)	13 (16,7)	<b>0,005</b>
IgM, n (%)	21 (48,8)	7 (9,0)	<b>&lt; 0,0001</b>
C1q, n (%)	5 (11,6)	0	<b>0,002</b>
CL kappa, n (%)	9 (20,9)	5 (6,4)	<b>0,017</b>
CL lambda, n (%)	9 (20,9)	4 (5,1)	<b>0,007</b>

**Tableau 5. Comparaison des caractéristiques histologiques en immunofluorescence selon la présence de dépôts glomérulaires de C3c**

CG : capillaire glomérulaire ; HF : hors flocculus ; CL : chaînes légères

### III. Survies globale et rénale à 1 an et 5 ans de suivi

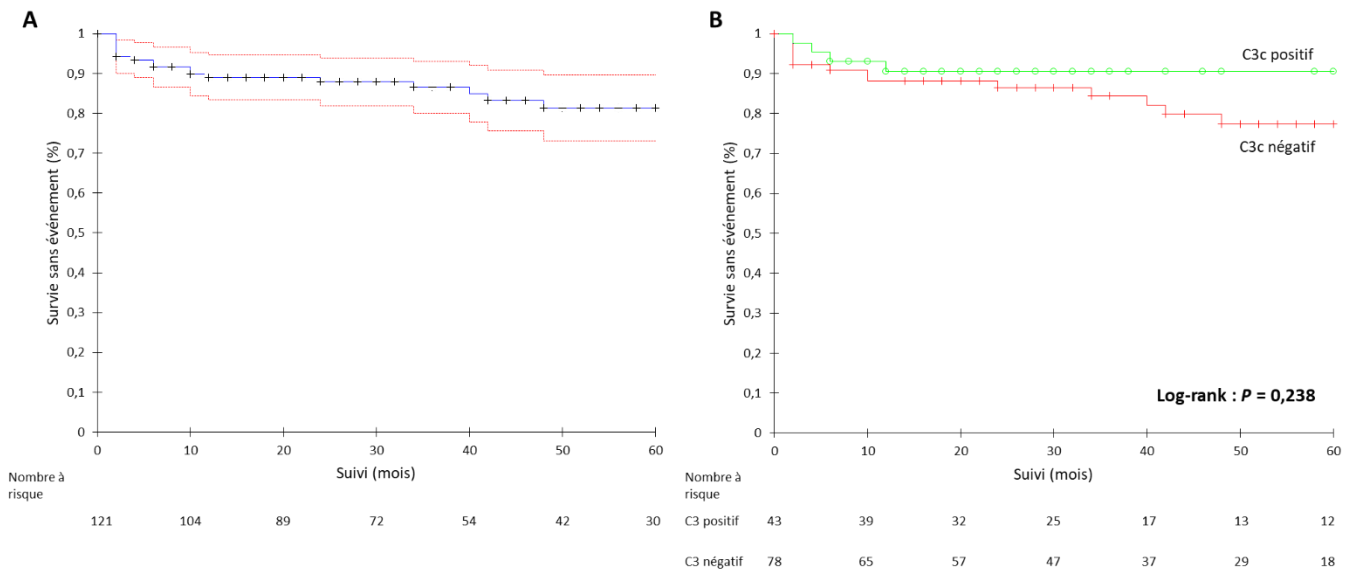
#### A. Impact de la présence de dépôts glomérulaires de C3c sur la survie globale et rénale

##### 1. *Evaluation de la survie cumulée selon la présence de dépôts glomérulaires de C3c*

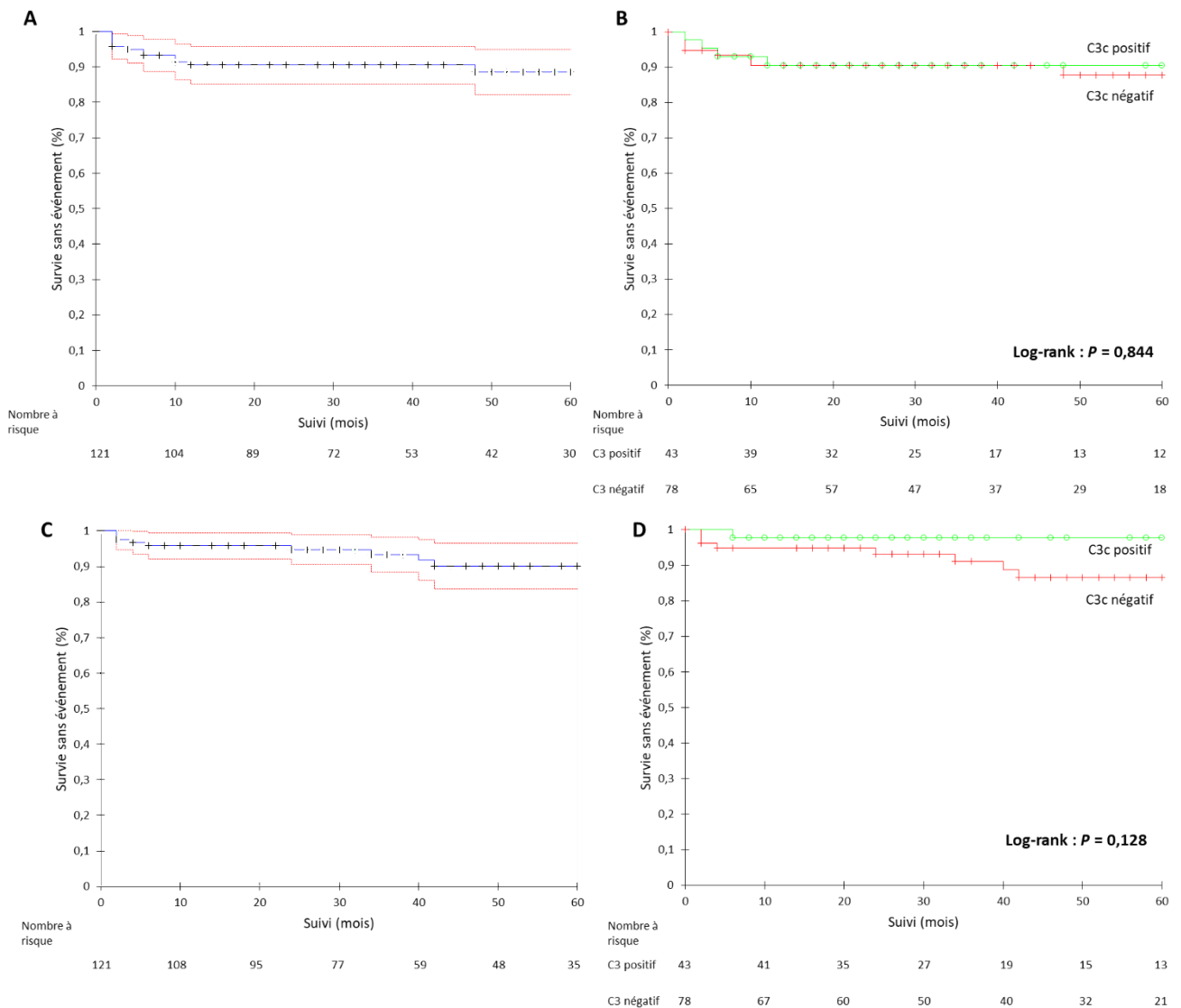
La période de suivi médiane était de 34 (17-58) mois. A 5 ans de suivi, 18 (14.9%) patients ont débuté une technique de suppléance extra-rénale ou sont décédés au décours de la première poussée de VAA : 14 patients sur 78 (17.9%) dans le groupe C3c- et 4 patients sur 43 (9.3%) dans le groupe C3c+. L'évaluation de la survie sans survenue du critère de jugement principal par méthode de Kaplan-Meier ne montrait pas de différence significative entre les deux sous-groupes (log-rank :  $p=0.238$ ). Les survies cumulées de la cohorte globale à 1 an et 5 ans étaient de 89.9% et 81.4% respectivement. Dans les sous-groupes C3c- et C3c+, elles étaient de 90.9% et 77.3%, et de 93% et 90.5% respectivement (**Figure 5**).

En s'intéressant uniquement à la survenue d'une IRT au cours du suivi, 12 (9.9%) patients ont atteint ce critère à 5 ans, avec des survies cumulées à 1 an et 5 ans de 91.4% et 88.5% respectivement. Parmi eux, on comptait 8 patients sur 78 (10.3%) et 4 patients sur 43 (9.3%) dans les groupes C3c- et C3c+ respectivement. L'analyse de la survie cumulée ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes (log-rank :  $p=0.844$ ). A 1 an





**Figure 5. Courbes Kaplan-Meier de la survie sans événement (décès ou IRT) :** (A) : Survie de la cohorte ; (B) : Survie selon la présence de dépôts glomérulaires de C3c



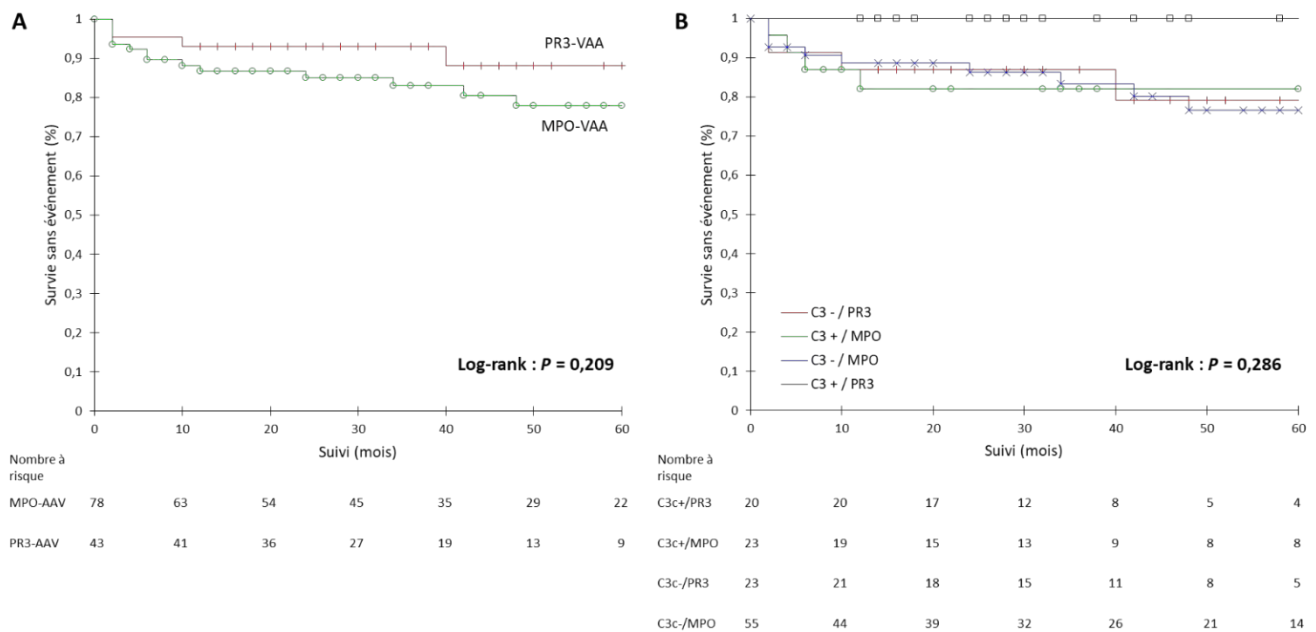
**Figure 6. Courbes Kaplan-Meier de la survie sans événement (IRT) :** (A) : Survie de la cohorte ; (B) : Survie selon la présence de dépôts glomérulaires de C3c et (décès) ; (C) survie de la cohorte et (D) : Survie selon la présence de dépôts glomérulaires de C3c

et 5 ans, elles étaient de 93.4% et 87.7% dans le sous-groupe sans dépôt, et de 93% et 90.5% dans le groupe avec dépôts respectivement (**Figure 6a et 6b**).

Enfin, 9 (7.4%) patients sont décédés au cours des cinq premières années de suivi. Les survies cumulées sans décès à 1 an et 5 ans étaient de 95.8% et 90.1% respectivement. Dans le groupe C3c-, 8 patients sur 78 (10.3%) sont décédés contre seulement 1 patient sur 43 (2.3%) dans le groupe C3c+. On observait donc plus de décès dans le groupe C3c- que dans le groupe C3c+ bien que la différence ne soit pas significative (log rank :  $p = 0.128$ ) (**Figure 6c et 6d**).

## 2. Evaluation de la survie cumulée en fonction du sérotype ANCA

Sur les 78 patients ayant présenté une MPO-VAA, 14 (17.9%) ont atteint le critère de jugement principal à 5 ans de suivi. Dans le groupe PR3-VAA, 4 patients sur 43 (17.9%) étaient concernés. L'analyse de survie cumulée ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes (log-rank :  $p = 0.209$ ). A 1 an et 5 ans, elles étaient de 95.3% et 88.1% pour les PR3-VAA et de 88.1% et 77.9% pour les MPO-VAA respectivement (**Figure 7a**).

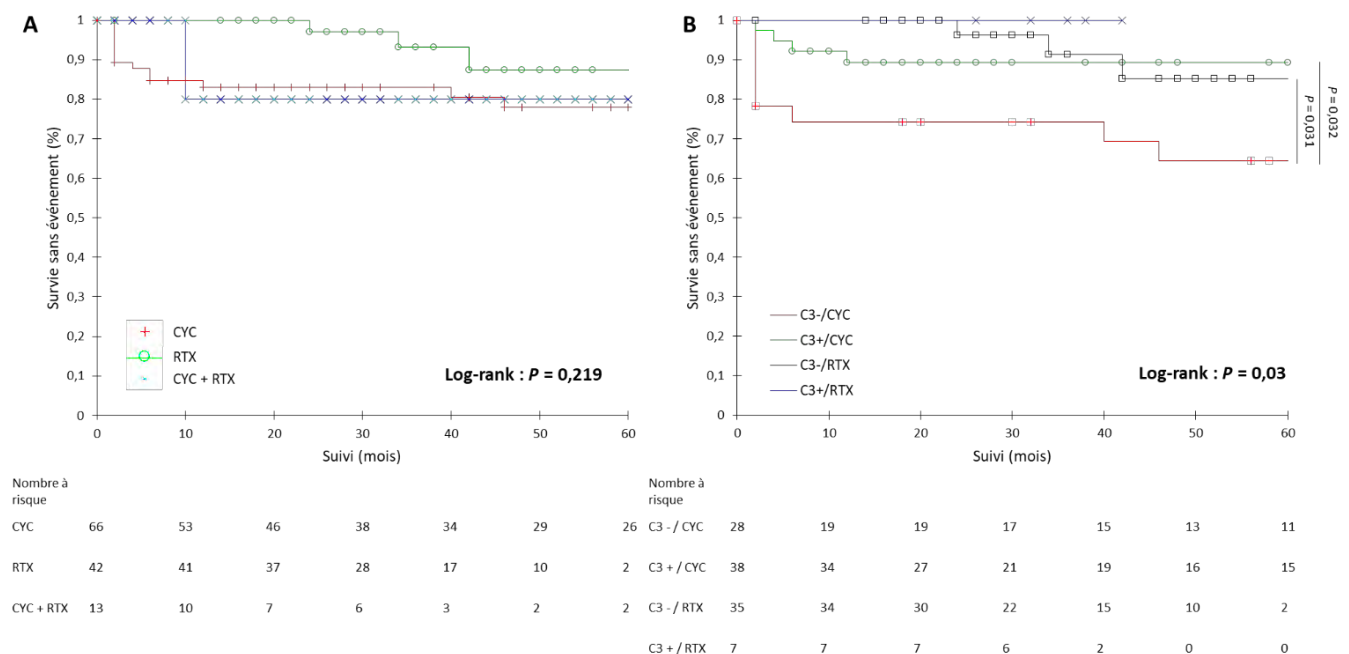


**Figure 7. Courbes Kaplan-Meier de la survie sans événement (décès ou IRT) : (A) : Selon Sérotype ANCA ; (B) : Selon sérotype ANCA et la présence de dépôts glomérulaires de C3c**

La survie cumulée à 5 ans a ensuite été évaluée et comparée dans quatre groupes caractérisés selon le sérotype ANCA et le statut C3c glomérulaire. Ainsi, le nombre de patients ayant atteint le critère de jugement principal était les suivants : 4/23 (17.4%) pour les C3c+/MPO, 10/55 (18.2%) pour les C3c-/MPO, 4/23 (17.4%) pour les C3c-/PR3 et 0/20 pour les C3c+/PR3. Dans cet ordre, les survies cumulée à 1 an et 5 ans étaient de 87% et 82%, de 90.7% et 76.6%, de 91.3% et 79.1% respectivement. Elle était de 100% tout au long du suivi pour le sous-groupe C3c+/PR3. Malgré l'absence d'événement dans ce dernier groupe, il n'existait pas de différence significative en termes de survie entre les quatre sous-groupes (log-rank :  $p = 0.286$ ) (**Figure 7b**).

### 3. Evaluation de la survie cumulée en fonction du traitement d'induction

A 5 ans de suivi, 13 patients sur 66 (19.7%), 3 sur 42 (7.1%) et 2 sur 13 (15.4%) ont nécessité une mise en dialyse chronique ou sont décédés dans les groupes CYC, RTX et CYC+RTX respectivement. Il n'existait pas de différence significative en termes de survie cumulée entre ces trois groupes (log-rank :  $p = 0.219$ ). Les survies cumulée à 1 an et 5 ans étaient de 84.6% et 77.9% pour le groupe CYC, de 100% et 87.4% pour le groupe RTX et de 100% et 80% pour le groupe CYC+RTX (**Figure 8a**).



**Figure 8. Courbes Kaplan-Meier de la survie sans événement (décès ou IRT) :** (A) : Selon le traitement d'induction ; (B) : Selon le traitement d'induction (hors CYC + RTX) et la présence de dépôts glomérulaires de C3c

De nouveau, la survie cumulée à 5 ans a été évaluée et comparée dans quatre groupes, cette fois-ci caractérisés selon le traitement d'induction reçu et le statut C3c glomérulaire. Les patients ayant reçu à la fois du CYC et du RTX ont été exclus de l'analyse. Ainsi, le nombre de patients ayant atteint le critère de jugement principal était les suivants : 9/28 (32.1%) pour les C3c-/CYC, 4/38 (10.5%) pour les C3c+/CYC, 3/35 (8.6%) pour les C3c-/RTX et 0/27 pour les C3c+/RTX. Dans cet ordre, les survies cumulées à 1 an et 5 ans étaient de 78.2% et 64.4%, de 92.1% et 89.3% et de 100% et 85.2%. Elle était de 100% tout au long du suivi pour le sous-groupe C3c+/RTX. A 5 ans de suivi, il existait une différence significative en termes de survie cumulée entre ces 4 groupes (log-rank :  $p = 0.03$ ). Plus spécifiquement, parmi les patients ayant été traités par CYC, la survie dans le sous-groupe C3c+ était significativement meilleure que celle du sous-groupe C3c- (log-rank  $p = 0.032$ ). De même, dans le groupe de patients C3c négatif, la survie dans le sous-groupe RTX était significativement meilleure que dans celle du sous-groupe CYC (log-rank  $p = 0.031$ ) (**Figure 8b**).

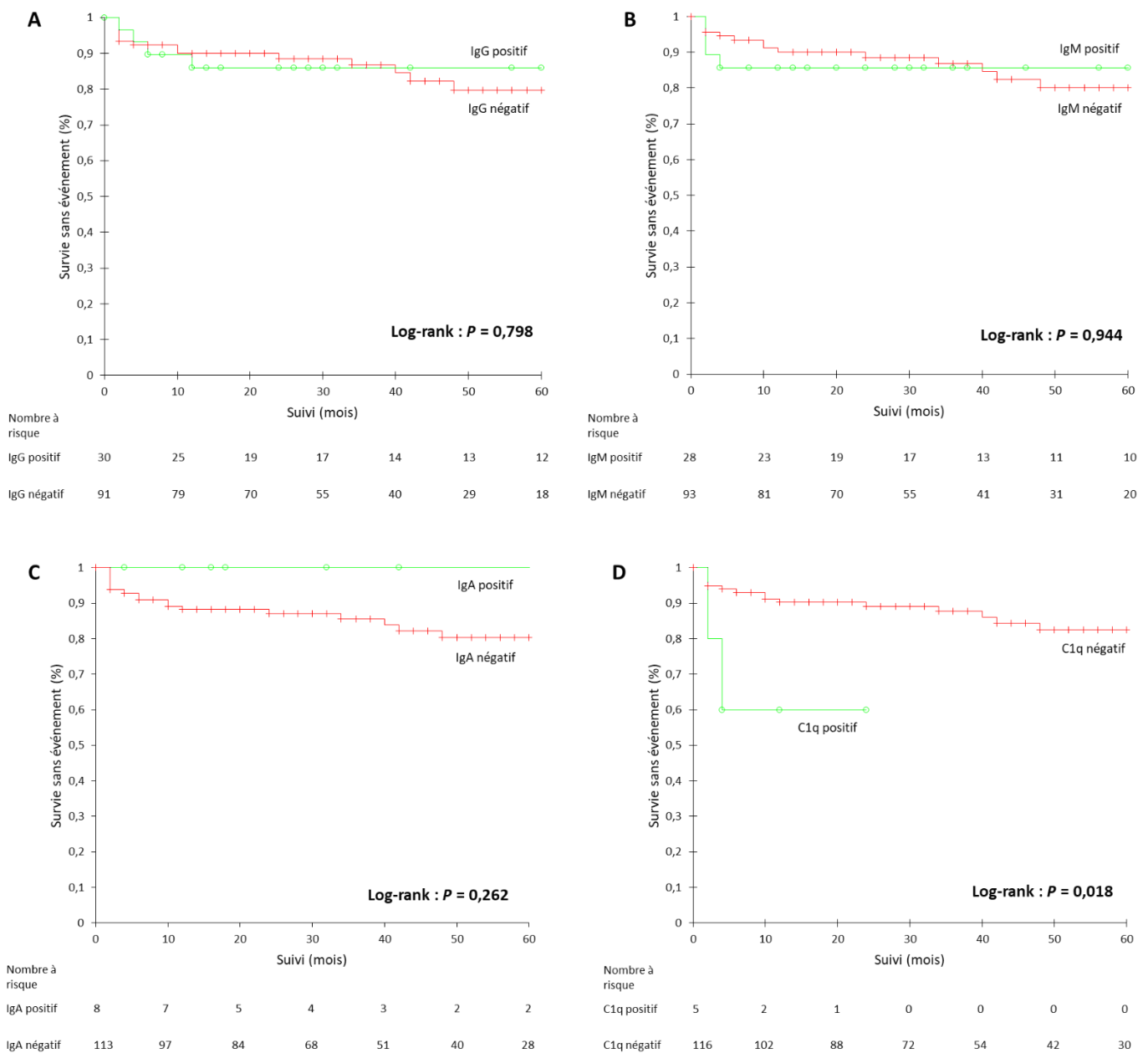
#### B. Impact des dépôts glomérulaires d'immunoglobulines et de C1q sur la survie globale et rénale

La survie cumulée sans survenue d'une IRT ou d'un décès a également été analysée en fonction de la présence d'autres dépôts glomérulaires visibles en IF. Ainsi, les effectifs de patients ayant atteint le critère de jugement principal à 5 ans de suivi en fonction du type de dépôts étaient les suivants :

- 4 patients sur 30 dans le groupe IgG+ (13.3%) et 14 sur 91 (15.4%) dans celui IgG-,
- 4 patients sur 28 dans le groupe IgM+ (14.3%) et 14 sur 93 (15.1%) dans celui IgM-,
- Aucun patient dans le groupe IgA+ et 18 sur 113 (15.9%) dans celui IgA-,
- 2 patients sur 5 dans le groupe C1q+ (40%) et 16 sur 116 (13.8%) dans celui C1q-.

Quel que soit la nature du dépôt d'immunoglobulines, il n'existait aucune différence significative entre les groupes avec dépôts et sans dépôts (log-rank  $p$ -values : IgG,  $p = 0.798$  ; IgM,  $p = 0.944$  ; IgA,  $p = 0.262$ ) (**Figure 9a-c**). En revanche, concernant le C1q, on observait une survie significativement meilleure dans le groupe sans dépôt glomérulaire (log-rank :  $p = 0.018$ ) (**Figure 9d**). La première patiente ayant atteint le critère de jugement principal était une femme de 78 ans avec un DFG de base estimé à 58 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (CKD-EPI). Elle a présenté une GN-ANCA classée "sclerotic" au diagnostic et à risque élevé selon l'ANCA Renal

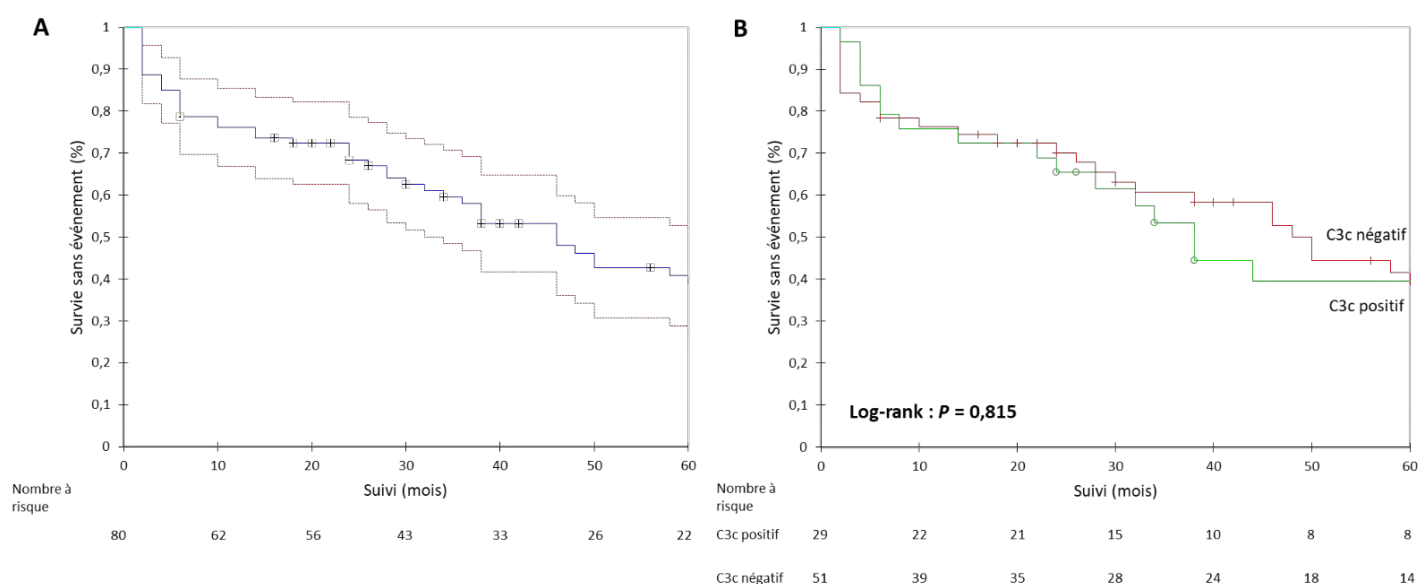
Risk Score, traitée par *boli* de corticoïdes, CYC puis AZA. Elle a requis une hémodialyse chronique à 4 mois du diagnostic et est décédée d'une infection à 5 mois. La seconde patiente était une femme de 17 ans dont la fonction rénale de base n'était pas connue. Elle a également présenté une GN-ANCA "slerotic" et à haut risque l'ANCA Renal Risk Score et a reçu un traitement d'induction similaire accompagné d'échanges plasmatiques, puis de l'AZA. Le tableau rénal initial était marqué par une insuffisance rénale sévère d'emblée dialyse-dépendante, sans récupération au décours.



**Figure 9. Courbes Kaplan-Meier de la survie sans événement (décès ou IRT) selon la présence de dépôts d'immunoglobulines ou de C1q : (A) : dépôts d'IgG ; (B) : Dépôts d'IgM ; (C) : Dépôts d'IgA ; (D) : Dépôts de C1q**

### C. Impact de la présence de dépôts glomérulaires de C3c sur le déclin de la fonction rénale

Dans un objectif secondaire, nous avons évalué le pronostic rénal en fonction de la présence ou non de dépôts glomérulaires de C3c, en relevant la survenue d'un critère composite comprenant une baisse de DFG supérieure ou égale à 30% du DFG de base ou une IRT. 41 patients ont été exclus de l'analyse du fait de données manquantes, en particulier la fonction rénale de base. A 5 ans de suivi, ce critère a été atteint chez 43 patients sur 80 (53.8%). Les survies cumulées globales à 1 an et 5 ans étaient de 78.8% et 40.8%. Dans le sous-groupe C3c+, on comptait 16 patients sur 29 (55.2%) ayant atteint le critère de jugement contre 27 patients sur 51 (52.9%) dans le groupe C3c-. En comparant les deux groupes, on ne retrouvait aucune différence significative en termes de survie (log-rank :  $p = 0.815$ ). Les survies cumulées à 1 an et 5 ans étaient de 79.3% et 44.5% dans le groupe C3c+ et de 78.4% et 41.6% dans le groupe C3c- (**Figure 10**)



**Figure 10. Courbes Kaplan-Meier de la survie sans événement (Baisse DFG  $\geq$  30% ou IRT) : (A) : Survie de la cohorte ; (B) : Survie selon la présence de dépôts glomérulaires de C3c**

## D. Impact de la classification de Berden sur la survie globale et rénale

### 1. Description des caractéristiques clinico-biologiques, histologiques et thérapeutiques selon la classification de Berden

Le **Tableau 6** résume les principales caractéristiques selon la classification établie par Berden et al.<sup>(79)</sup>. Au sein de notre cohorte, 36 (29.8%) biopsies rénales ont été classées “focal”, 15 (12.4%) “sclerotic”, 47 (38.8%) “mixed” et 23 (19.0%) “crescentic”. Il n’existait pas de différence significative quant à l’âge des patients au diagnostic. Le DFG de base était de 76 (59-87), 58 (48-74), 79 (64-88) et 71 (43-94) ml/min/1.73m<sup>2</sup> dans les groupes “focal”, “sclerotic”, “mixed” et “crescentic” respectivement. On observait une différence significative en termes de répartition des sérotypes ANCA entre ces différents groupes, avec une prédominance d’anti-MPO positifs dans les formes “mixed” (80.4%), “sclerotic” (80.0%) ( $p = 0.004$ ). A l’inverse, les anti-PR3 étaient significativement plus fréquents dans les formes “crescentic” (56.5%) et “focal” (47.2%) et ne représentaient que 26.7% et 19.6% des formes “sclerotic” et “mixed” respectivement ( $p = 0.006$ ).

Variables	Focal (n=36)	Sclerotic (n=15)	Mixed (n=47)	Crescentic (n=23)	p-value
<b>Caractéristiques démographiques</b>					
Âge (années), médiane (IQ)	67 (60-76)	69 (60-74)	70 (60-77)	63 (61-70)	0,598
Créatininémie (µmol/L) de base, médiane (IQ)	88 (72-102)	93 (80-106)	79 (66-96)	77 (67-118)	0,256
DFG de base (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ), médiane (IQ)	76 (59-87)	58 (48-74)	79 (64-88)	71 (43-94)	0,445
<b>Classification AAV</b>					
<i>Entités histopathologiques</i>					
PAM/GPA/RLV, n (%)	13/17/6 (36,1/47,2/16,7)	5/4/6 (33,3/26,7/40,0)	13/15/19 (27,7/31,9/40,4)	8/11/4 (34,8/47,8/17,4)	0,2
<i>Sérotype ANCA</i>					
MPO-ANCA positifs, n (%)	19 (52,8)	12 (80)	37 (80,4)	10 (43,4)	<b>0,004</b>
PR3-ANCA positifs, n (%)	17 (47,2)	4 (26,7)	9 (19,6)	13 (56,5)	<b>0,006</b>
<b>Présentation clinique au diagnostic</b>					
Hémodialyse aiguë, n (%)	3 (8,3)	3 (20)	6 (12,8)	9 (39,1)	<b>0,02</b>
Score BVAS, médiane (IQ)	19 (16-24)	16 (12-19)	14 (12-20)	20 (18-22)	<b>0,009</b>
<b>Caractéristiques biologiques</b>					
Créatininémie (µmol/L) au diagnostic, médiane (IQ)	139 (108-213)	350 (252-463)	272 (174-379)	368 (235-593)	<b>&lt;0,0001</b>
DFG au diagnostic (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ), médiane (IQ)	40 (25-61)	13 (9-17)	17 (12-32)	13 (8-18)	<b>&lt;0,0001</b>
C3 (g/L), mean ± SD	1,38 ± 0,36	1,05 ± 0,18	1,22 ± 0,13	1,39 ± 0,27	0,06
C4 (g/L), mean ± SD	0,26 ± 0,10	0,25 ± 0,10	0,27 ± 0,12	0,29 ± 0,06	0,615
<b>Scores histopronostiques</b>					
ARRS (n), médiane (IQ)	0 (0-0)	9 (8-11)	6 (2-8)	6 (4-7)	<b>&lt;0,0001</b>
<i>Classes selon l'ARRS, n (%)</i>					
Low risk	27 (77,1)	0	11 (24,4)	2 (9,5)	-
Moderate risk	8 (22,9)	3 (21,4)	22 (48,9)	14 (66,7)	-
High risk	0	11 (78,6)	12 (26,7)	5 (23,8)	-
<b>Traitements</b>					
EP reçus, n (%)	12 (33,3)	6 (40)	23 (48,9)	16 (69,6)	<b>0,05</b>
CYC / RTX / CYC + RTX, n (%)	18/15/3 (50/41,7/8,3)	11/3/1 (73,3/20,0/6,7)	25/17/5 (53,2/36,2/10,6)	12/7/4 (52,2/30,4/17,4)	0,704
RTX entretien, n (%)	16 (44,4)	3 (20)	21 (45,7)	12 (52,2)	0,239
AZA entretien, n (%)	12 (33,3)	8 (57,1)	10 (22,2)	8 (34,8)	0,11

**Tableau 6. Comparaison des caractéristiques clinico-biologiques et thérapeutiques selon la classification de Berden**

ARRS : ANCA Renal Risk Score

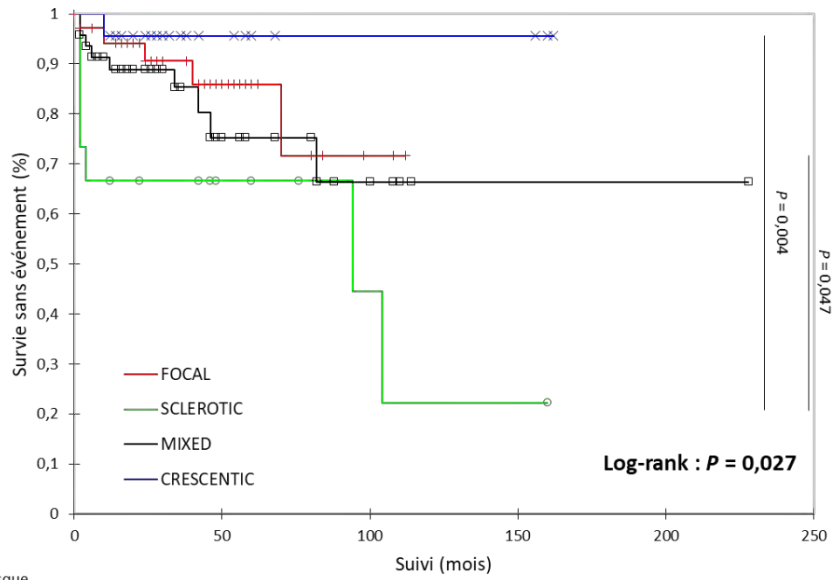
Concernant la sévérité de l'atteinte rénale initiale, on constatait une différence significative en termes de DFG au diagnostic ( $p < 0.0001$ ). On observait ainsi un DFG (CKD-EPI) à 13 (8-18) ml/min/1.73m<sup>2</sup> dans le groupe "crescentic", à 13 (9-17) ml/min/1.73m<sup>2</sup> dans le groupe "sclerotic", à 17 (12-32) ml/min/1.73m<sup>2</sup> dans le groupe "mixed" et à 40 (25-61) ml/min/1.73m<sup>2</sup> dans le groupe "focal". De même, le recours à l'hémodialyse aiguë était significativement différent entre les groupes ( $p = 0.02$ ) et concernait principalement les patients du groupe « crescentic » (39.1%). L'ARRS médian au diagnostic était, là encore, significativement différent ( $p < 0.0001$ ) avec un maximum de 9 (8-11) obtenu dans le groupe "sclerotic" et un minimum de 0 (0-0) dans le groupe "focal".

Enfin, on retrouvait une différence significative entre les quatre groupes concernant les échanges plasmatiques ( $p = 0.05$ ). En effet, on notait un recours significativement plus fréquent dans les groupes "crescentic" (69.6%) et "mixed" (48.9%). Il n'existait de pas de différence significative entre les quatre groupes concernant les autres traitements d'induction ni les traitements d'entretien.

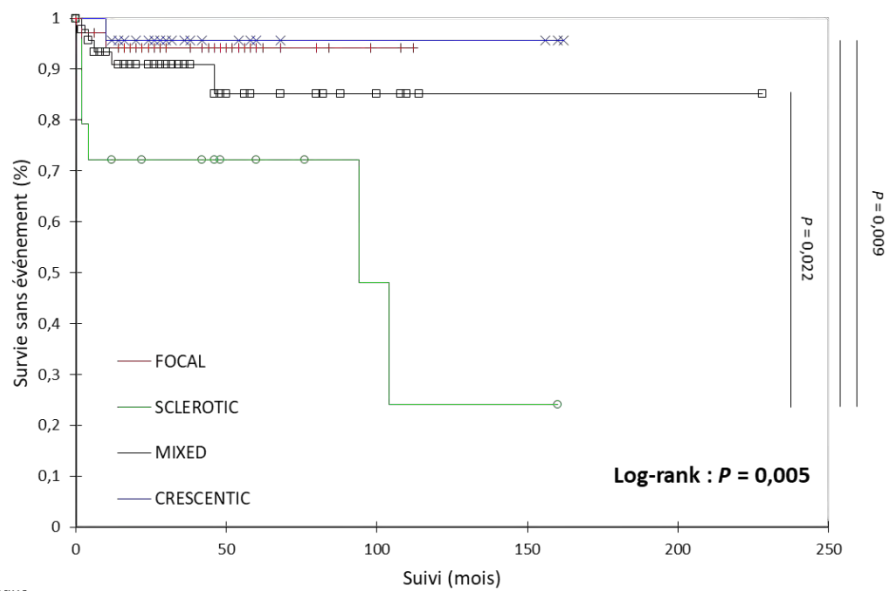
## 2. *Évaluation de la survie globale et rénale selon la classification de Berden*

Au cours du suivi, on observait la survenue d'un décès ou d'une IRT chez 5 patients sur 36 (13.9%) classés "focal", 7 patients sur 15 (46.7%) classés "sclerotic", 9 patients sur 47 (19.1%) classés "mixed" et 1 patient sur 23 (4.3%) classés "crescentic". L'analyse de la survie à la fin du suivi montrait une différence significative entre les quatre groupes ( $p = 0.027$ ) (**Figure 11**). Le pronostic était significativement plus péjoratif dans le groupe "sclerotic", en comparaison avec la classe "crescentic" ( $p = 0.004$ ) et "focal" ( $p = 0.047$ ). Les survies cumulées sans événement dans ce groupe à 1 an et 5 ans étaient de 73.3% et 66.7% respectivement. Elles étaient de 97.2% et 85.9% dans le groupe "focal", 91.3% et 75.3% dans le groupe "mixed", 100% et 95.7% dans le groupe "crescentic".





**Figure 11. Courbes Kaplan-Meier de la survie sans événement (Décès ou IRT) selon la classification de Berden**



**Figure 12. Courbes Kaplan-Meier de la survie sans événement (Décès ou IRT) selon la classification de Berden**

En étudiant uniquement la survenue d'une IRT au cours du suivi, celle-ci était observée chez 2 patients sur 36 (5.6%) classés "focal", 6 patients sur 15 (40%) classés "sclerotic", 5 patients sur 47 (10.6%) classés "mixed" et 1 patient sur 23 (4.3%) classés "crescentic". On retrouvait là encore une différence significative en termes de survie rénale entre les quatre groupes ( $p = 0.005$ ) (**Figure 12**) Le pronostic rénal était significativement plus péjoratif dans le groupe "sclerotic", en comparaison avec la classe "crescentic" ( $p = 0.009$ ), "focal" ( $p = 0.009$ ) et "mixed" ( $p = 0.022$ ). Les survies cumulées sans événement dans le groupe « sclerotic » à 1 an et 5 ans étaient de 79.3% et 72.1% respectivement. Elles étaient de 97.2% et 94.1% dans le groupe "focal", 93.3% et 85.2% dans le groupe "mixed" et 95.7% aux deux délais dans le groupe "crescentic".

### 3. Impact pronostique globale et rénale de la glomérulosclérose

En utilisant un modèle de régression de Cox en analyse multivariée, nous avons évalué le risque relatif d'IRT ou de décès selon la sévérité de la glomérulosclérose (**Tableau 7**). Dans le premier modèle, après ajustement sur l'âge au diagnostic et le sérotype ANCA, le score BVAS initial ( $p = 0.005$ ) et le pourcentage de glomérules scléreux ( $p = 0.014$ ) étaient significativement associés au risque de survenue d'un décès ou d'une IRT à 5 ans de suivi. Le risque relatif augmente de 2.785 (0.885-8.768) pour chaque augmentation de 1% de la proportion de glomérules scléreux. Le risque augmente de 1.103 (1.030-1.181) pour chaque point supplémentaire au score BVAS. Dans un second modèle, nous avons cette fois-ci étudié l'impact de l'appartenance au groupe "sclerotic". Après ajustement sur l'âge, le sérotype ANCA et les autres classes de Berden, la classe "sclerotic" était significativement associée au risque de décès ou d'IRT ( $P = 0.041$ ). Le risque relatif augmentait de 9.901 (1.096-89.411) dans ce groupe patient.

Variables	Risque relatif	95% IC	p-value
<i>Modèle 1<sup>a</sup></i>			
BVAS M0	1,103	1,030-1,181	0,005
Glomérules scléreux (%)	2,785	0,885-8,768	0,014
<i>Modèle 2<sup>b</sup></i>			
BVAS M0	1,104	1,032-1,180	0,004
Classe Berden "sclerotic"	9,901	1,096-89,411	0,041

**Tableau 7 : Risque relatif de décès ou IRT en analyse multivariée**

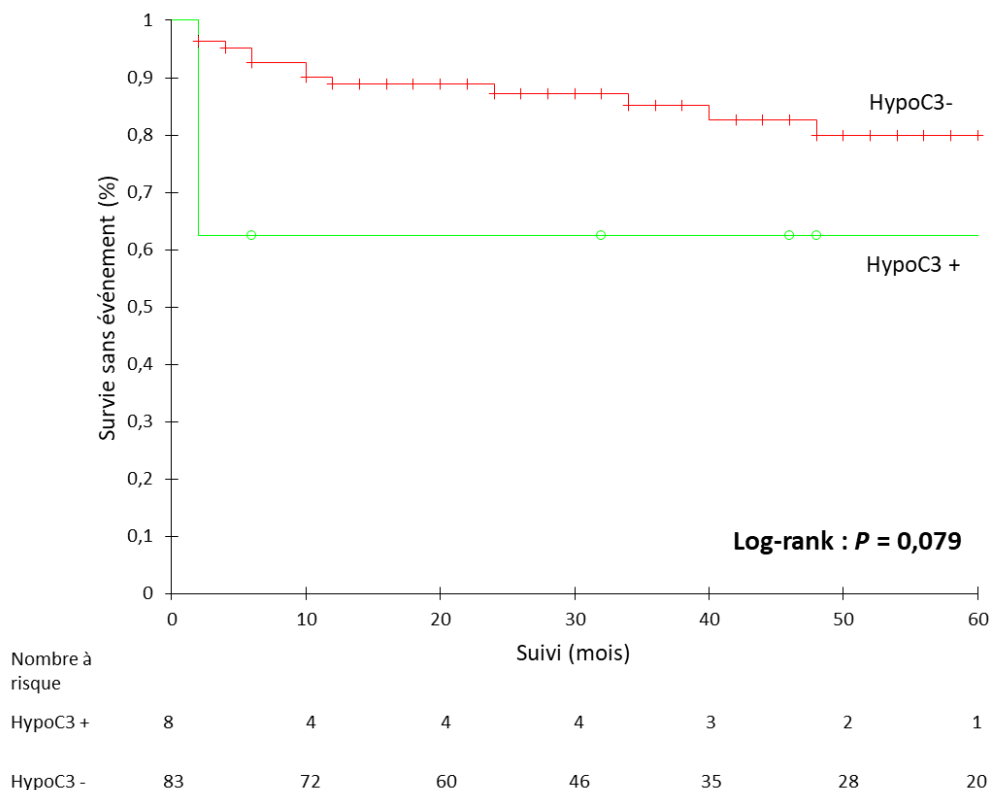
95% IC : Intervalle de confiance

<sup>a</sup> : modèle ajusté sur l'âge au diagnostic, sérotype ANCA

<sup>b</sup> : modèle ajusté sur l'âge au diagnostic, sérotype ANCA, classes Berden

#### IV. Survies globale et rénale selon la présence d'une hypocomplémentémie

Nous avons évalué la survie sans dialyse chronique ni décès selon la présence ou non d'une concentration plasmatique de C3 inférieure à la norme du laboratoire (0.72 g/l). Nous ne disposons pas du titre du C3 plasmatique au diagnostic pour 30 patients (24.8%). 83 patients sur 91 avaient une concentration plasmatique en C3 normale (91.2%) et 8 patients (8.8%) présentaient une hypocomplémentémie. 13 (15.7%) patients avec une concentration en C3 normale (HypoC3-) ont présenté une IRT ou sont décédés au cours du suivi, contre 3 (37.5%) patients dans le groupe hypocomplémentémique (HypoC3+). Il n'existait pas de différence significative entre les deux sous-groupes (log-rank :  $p = 0.079$ ). Les survies cumulées à 1 an et 5 ans étaient de 90.1% et 79.9% dans le groupe hypoC3-, et de 62.5% dans le groupe hypoC3+ aux deux délais.



**Figure 13. Courbes Kaplan-Meier de la survie sans événement (Décès ou IRT) selon la présence d'une hypocomplémentémie C3**

## **DISCUSSION**

L'objectif premier de cette étude consistait à déterminer l'impact pronostique global et rénal des dépôts glomérulaires de C3c au sein d'une cohorte de patients présentant une glomérulonéphrite secondaire à une vascularite à ANCA et suivis pendant une durée médiane d'environ 3 ans. A cet égard, aucune différence significative n'a été observée entre les patients présentant ces dépôts et les patients n'en ayant pas. Lorsqu'on utilisait un critère composite comprenant à la fois la survenue d'une IRT ou d'un décès, on constatait même une tendance à une meilleure survie dans le groupe C3c+. L'analyse séparée de la survie rénale et de la survie globale ne montrait aucune différence.

En utilisant un critère de jugement composite (déclin du DFG  $\geq$  30%, IRT ou décès), Oba et al. ont récemment mis en évidence une corrélation significative entre la présence de dépôts de C3c glomérulaires et le pronostic global et rénal<sup>(107)</sup>. Ils observaient ainsi des survies cumulées à 1 an et 5 ans de 44% et 31% dans le groupe C3c+ et de 67% et 54% dans le groupe C3c-. Nous avons choisi initialement un critère de jugement principal excluant la baisse de DFG : nos données respectives ne peuvent donc pas être comparées.

L'association retrouvée par Oba et al. persiste également lorsque les pronostics rénaux et vitaux sont étudiés séparément. Ainsi, la survie cumulée à 5 ans sans IRT ni baisse du DFG  $\geq$  30% était de 40% dans le groupe C3c+ contre environ 60% dans le groupe C3c-. Utilisant un critère secondaire identique, nous retrouvons dans notre étude, des survies à 5 ans comparables (44.5% et 41.6%) chez les patients C3c+ et C3c-. Enfin, concernant la survie globale, l'étude japonaise suggérait un pronostic significativement meilleur dans le groupe sans dépôt. La survie cumulée à 5 ans dans leur groupe C3c+ était de 72% contre 97.7% dans notre étude. Les survies des groupes C3c- étaient proches à 88% dans l'étude japonaise et 86.5% dans notre travail.

Les raisons pouvant expliquer les différences rapportées entre nos deux études résident probablement dans un défaut de comparabilité entre nos cohortes respectives. En effet, la cohorte d'Oba est originaire du Japon, pays où la prévalence des MPO-VAA est largement supérieure à celle des PR3-VAA, contrairement aux pays européens<sup>(120)</sup>. Ainsi, la

cohorte à partir de laquelle les résultats de cette étude ont été obtenus comprend une très large majorité de MPO-VAA (90.1%), en particulier dans le groupe C3c+ (94.6%). Dans notre étude, la répartition selon le sérotype était plus équilibrée, en particulier dans le groupe avec dépôts (53.2% d'anti-MPO positifs et 46.8% d'anti-PR3 positifs). Nous ne retrouvons pas de différence significative selon la présence de dépôts glomérulaires de C3c, que ce soit chez les patients MPO-VAA ou PR3-VAA. De manière intéressante, on notait néanmoins l'absence d'IRT ou de décès chez les patients C3c+/PR3. Ce résultat interroge sur l'impact pronostique de ces dépôts et sur l'implication physiopathologique du complément dans les mécanismes lésionnels endothéliaux rénaux dans les PR3-VAA. En effet, les observations *in vivo* chez l'animal n'ont été faites que sur des modèles de GN-MPO, puisqu'il n'existe pas de modèle murin optimisé pour la GN-PR3<sup>(28)</sup>. L'implication du complément dans les lésions de GN-PR3 n'est que suspectée devant la capacité *in vitro* des anticorps anti-PR3 à activer les PNN préalablement stimulés par la liaison du C5a à son récepteur membranaire<sup>(121,122)</sup>.

Sur le plan histologique, plusieurs éléments sont à noter. Le pourcentage médian de glomérules normaux, comptant parmi les principaux facteurs pronostiques histologiques de la survie rénale<sup>(77,123)</sup>, était de 22.0% dans notre cohorte, 18.2% dans le groupe C3c+ et 23.8% dans le groupe C3c-. Leurs proportions dans l'étude d'Oba et al. étaient supérieures, respectivement à 37.5%, 37.1% et 38.9%. En revanche, les biopsies rénales réalisées au sein de leur cohorte montraient plus de lésions chroniques, en particulier dans le groupe avec dépôts. Ainsi, dans notre étude, on comptait 14% et 21.9% de biopsies avec une FI/AT supérieure à 25% dans les groupes C3c+ et C3c-, contre 70% dans les deux groupes dans l'étude japonaise. De même, 25% de leurs patients C3c+ étaient classés "sclerotic" contre 9% dans notre sous-groupe. Concernant ces caractéristiques, les sous-groupes C3c+ et C3c- étaient comparables dans chacune de nos études. Cependant, ces résultats pourraient suggérer un effet pronostique différentiel des dépôts glomérulaires de C3c, chez les patients présentant des lésions fibrosantes chroniques étendues à la biopsie rénale. Il est intéressant de noter que deux études retrouvent plus de lésions de FI/AT dans les biopsies avec dépôts de C3c<sup>(100,102)</sup>. Bien que cette observation reste inconstante<sup>(104)</sup>, elle suggère que les dépôts de C3c pourraient également être les témoins de l'implication de la cascade du complément dans la formation des lésions fibrosantes chroniques. A cet égard, plusieurs travaux réalisés sur des modèles murins de néphrite tubulointerstitielle obstructive ou infectieuse<sup>(124,125)</sup>

démontrent un rôle profibrosant des effecteurs de la voie commune du complément sur le parenchyme rénal. Xavier et al. observent, dans un modèle murin *UUO* (unilateral ureteral obstruction), que l'invalidation du gène codant pour la protéine C3 (souris  $C3^{-/-}$ ) est associée à une réduction de l'infiltration macrophagique et de la fibrose interstitielle<sup>(126)</sup>. L'interaction du C5a avec son récepteur C5aR1 semble particulièrement impliquée<sup>(124,127)</sup>. En effet, Boor et al. démontrent, dans un modèle murin *UUO*, que la déplétion en C5 chez des souris  $C5^{-/-}$  protège de la fibrose interstitielle. Des résultats similaires sont observés après inhibition pharmacologique du C5aR1<sup>(124)</sup>. Pour l'heure, l'implication du couple C5a/C5aR1 dans la genèse des lésions chroniques n'a pas encore été documentée sur des modèles animaux de GN-ANCA. Néanmoins, le rôle de C5a dans l'activation et le recrutement des macrophages dans l'interstitium pourrait nous conduire à l'hypothèse d'une exacerbation des mécanismes pro-fibrosants en cas d'implication du complément. Sur le versant clinique, des études prospectives complémentaires seraient nécessaires pour déterminer si la présence de dépôts de C3c est associée à une moindre réponse aux traitements immunosuppresseurs chez les patients présentant des lésions chroniques étendues.

Enfin, sur le plan thérapeutique, nous retrouvons des survies similaires entre les différents groupes de traitements d'induction (CYC, RTX ou CYC+RTX). Lorsque l'on compare les patients selon le traitement reçu et le statut C3c glomérulaire ( $C3c+/CYC$ ,  $C3c-/CYC$ ,  $C3c+/RTX$ ,  $C3c-/RTX$ ), on observait une différence significative entre les groupes en termes de survies globale et rénale. En effet, chez les patients traités par CYC, la présence de dépôts de C3c était étonnamment associée à un meilleur pronostic. En dehors du faible effectif et du manque de données, la raison d'une telle différence reste floue. Une des hypothèses pourrait être celle du rôle de la cyclophosphamide dans la clairance des dépôts de complexes immuns observés dans certains cas de GN-ANCA. En effet, plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse<sup>(98)</sup> d'une imputabilité des dépôts de complexes immuns (CI), parfois observés dans le compartiment glomérulaire, dans les mécanismes lésionnels au cours des GN-ANCA. Des études sur des modèles murins de GN-ANCA à anti-MPO montrent qu'il existerait des dépôts de CI transitoires et précoces constitués d'IgG et de C3 et colocalisés avec la MPO, au niveau de la membrane basale glomérulaire<sup>(12,128,129)</sup>. Brons et al. suggèrent que les dépôts de CI initiaux permettraient le recrutement et le *priming* des PNN et des macrophages, responsables des lésions endothéliales. Ainsi, Xiao et al. démontrent que l'injection de

splénocytes de souris immunisées contre la MPO (impliquant donc le transfert de lymphocytes B et T anti-MPO) à des souris immunodéprimées *Rag2*<sup>-/-</sup> conduit au dépôt glomérulaire de CI et s'accompagne d'une GN-ANCA sévère<sup>(12)</sup>. Chez l'homme, ces CI sont visibles en regard des zones de rupture de l'endothélium en microscopie électronique<sup>(130)</sup> et leur présence est corrélée à une proportion plus élevée de glomérules avec croissants<sup>(101)</sup>. Dans un modèle murin de glomérulonéphrite, Hurd et al. montrent que l'action anti-lymphocytaire T et B du cyclophosphamide est responsable d'une diminution des dépôts de complexes immuns au niveau glomérulaire<sup>(131)</sup>. Ce mécanisme pourrait expliquer une meilleure survie chez les patients traités par cyclophosphamide lorsqu'il existe des dépôts de C3, témoin indirect de la présence de complexes immuns recrutant les cellules de l'immunité responsables des lésions capillaires.

La totalité des patients de notre étude a reçu un traitement d'induction comprenant une corticothérapie forte dose associée à du cyclophosphamide, du rituximab ou les deux. Les patients du groupe C3c+ étaient deux fois plus nombreux à avoir bénéficié de *boli* de corticoïdes, en comparaison avec le groupe C3c-. Sachant la participation du complément dans l'agression auto-immune de l'endothélium et la corrélation entre la présence de dépôts de C3c et de lésions actives à la biopsie rénale<sup>(101)</sup>, cette pression immunosuppressive plus forte dans le groupe C3c+ pourrait expliquer en partie l'absence de différence en termes de survie entre les deux sous-groupes. En comparaison, dans la cohorte d'Oba et al., seuls 40% des patients ont reçu une bi- ou une trithérapie immunosuppressive et 60% ont bénéficié d'une corticothérapie seule, conformément aux recommandations japonaises. Dans leur groupe C3c+, seuls 2 patients (3.6%) ont reçu du CYC et 12 patients (21.4%) ont bénéficié de cures de RTX. A nouveau, les sous-groupes analysés dans leur étude étaient comparables. De manière analogue, on pourrait donc émettre l'hypothèse que le pronostic péjoratif constaté par Oba et al. chez les patients porteurs de dépôts glomérulaires de C3c puisse être lié à une pression immunosuppressive insuffisante.

Concernant les autres dépôts visibles en IF, ceux d'IgG et d'IgM étaient les plus fréquemment retrouvés, résultats cohérents avec ceux d'autres études<sup>(76,100)</sup>. Néanmoins, aucun dépôt glomérulaire d'immunoglobuline n'était associé à un pronostic global ou rénal plus péjoratif. Là encore, ce résultat conforte celui observé par Dudreuilh et al. qui ne retrouvaient pas d'impact pronostique pour les dépôts d'IgG<sup>(132)</sup>. Dans notre étude, seul le dépôt glomérulaire de C1q était significativement associé à une moins bonne survie globale

et rénale. Ce résultat doit être interprété prudemment. En effet, comme plusieurs travaux antérieurs<sup>(98,100)</sup>, ces dépôts étaient rarement constatés et ne concernaient que 5 (4.1%) patients : le faible effectif du groupe C1q+ rend difficile l'interprétation de nos résultats. De plus, aucune étude n'a fait la preuve à ce jour de l'impact pronostique de ces dépôts. Les deux patientes du groupe C1q+ qui ont atteint le critère de jugement principal présentaient une GN-ANCA de pronostic sévère, classées "sclerotic" et à haut risque selon le score de Brix<sup>(96)</sup>. Une étude sur une plus large cohorte permettrait de déterminer plus précisément la valeur pronostique de ces dépôts glomérulaires.

En définitif, le principal facteur histologique identifié dans notre étude comme prédictif de la survie globale et rénale était la sévérité de la glomérulosclérose. Après ajustement, le pourcentage de glomérules scléreux et l'appartenance à la classe "sclerotic" de Berden constituent des facteurs de risque indépendants de décès ou d'IRT.

Dans notre étude, l'appartenance à la classe "sclerotic" de Berden était associée à un risque supérieur d'IRT. Ce résultat est concordant avec ceux obtenus par l'étude *princeps*<sup>(79)</sup> et par deux méta-analyses récentes ayant colligé les données de nombreuses études et validé l'impact pronostique de la classification<sup>(28,81)</sup>. En revanche, il n'existait pas de différence significative entre la classe "focal" d'une part et les classes "crescentic" et "mixed" d'autre part, et ce malgré une atteinte rénale initiale plus sévère et un ANCA Renal Risk Score plus élevé dans les deux derniers groupes. Une réversibilité partielle des lésions avec le traitement d'induction est attendue dans le groupe "crescentic". Une des hypothèses expliquant le bon pronostic rénal constaté dans ce groupe pourrait être une tendance à un traitement immunosuppresseur plus intensif. En effet, le recours aux échanges plasmatiques était environ deux fois plus fréquent dans la classe "crescentic" par rapport au groupe "focal". Dans un score visant à identifier les patients pour lesquels un bénéfice des échanges plasmatiques est attendu, Nezam et al. incluent l'appartenance à la classe "crescentic" parmi les critères de bonne réponse rénale à la technique<sup>(113)</sup>.

Enfin, nous avons cherché à déterminer la valeur pronostique d'une concentration plasmatique basse en C3, qui pourrait être un meilleur marqueur d'activation de la voie alterne du complément que les dépôts glomérulaires eux-mêmes de C3c. Dans notre étude, il n'existait pas de différence significative en termes de survies globales et rénales entre les



patients présentant une hypocomplémentémie C3 et ceux dont le titre était normal. Ces résultats sont discordants avec ceux observés dans plusieurs études dans lesquelles une concentration basse en C3 était indépendamment associée à la survenue d'une IRT<sup>(57,66,68)</sup>. L'effectif trop faible (8.8%) de patients présentant une hypocomplémentémie C3 dans notre cohorte, comparé avec d'autres études (23% pour Chalkia et al.), pourrait être à l'origine de cette différence statistique. Quelques travaux ont évalué l'impact pronostique du C3 plasmatique en divisant leurs cohortes en tertiles et en comparant la survie rénale au sein des groupes obtenus. Ainsi, deux travaux rapportent une association indépendante entre un taux de C3 plasmatique bas ou normal bas au diagnostic, et la survenue d'une IRT au cours du suivi<sup>(103,133)</sup>. Néanmoins, les concentrations seuils entre ces deux travaux diffèrent (106 mg/dL pour Villacorta et al ; 120 mg/dL pour Augusto et al.), rendant difficile la généralisation de leurs résultats. De plus, une large partie de leur cohorte conserve un taux de C3 dans les normes du laboratoire. Enfin, Oba et al. retrouvaient des résultats discordants en rapportant une absence de corrélation, et attribuaient une valeur pronostique supérieure aux dépôts glomérulaires de C3c<sup>(107)</sup>.

De nombreuses études chez l'animal et l'Homme s'accordent sur une participation du système du complément dans les mécanismes lésionnels endothéliaux au cours des VAA. Étudier l'impact pronostique des dépôts visibles en immunofluorescence des produits de clivage du C3b, comme le C3c, semble pertinent puisque leur présence témoigne d'une activité de la voie commune du complément. Cet argument est néanmoins à nuancer puisque l'anticorps ciblant la protéine C3c se fixe également au fragment situé sur les protéines C3 et C3b, avant clivage de ces dernières (données fournies par Dako, Copenhague, Danemark). De plus, la discordance de nos résultats avec ceux d'Oba et al. nous amène à considérer d'autres dépôts de protéines du complément. Le fragment C3d, pourrait, à ce titre, présenter un intérêt pronostique. Celui-ci résulte du clivage du C3 en C3c et C3dg, puis de la protéolyse de ce dernier. Les dépôts glomérulaires de C3d sont fréquemment observés, dans 49 à 58% des biopsies selon les études<sup>(100,104)</sup>. Sa présence semble refléter une GN-ANCA active. En effet, Xing et al. constatent une localisation préférentielle au niveau des zones de nécrose fibrinoïde et de prolifération extracapillaire<sup>(105)</sup> tandis que Hilhorst al. rapportent une proportion de croissants cellulaires plus élevée lorsqu'il existe des dépôts glomérulaires de C3d<sup>(100)</sup>. A long terme, la présence de ces dépôts serait corrélée de manière indépendante à un risque d'IRT,

Villacorta rapportant une survie rénale à 2 ans de 61% dans le groupe C3d+ contre 88% dans le groupe C3d-. Sa présence en IF peut donc, comme pour le C3c, refléter l'activation en cours du complément. Plus encore, sa capacité à se lier de manière covalente à une surface antigénique via un pont thiolester le rend plus sensible pour détecter une activation persistante du complément<sup>(104)</sup>.

Étudier la valeur pronostique rénale du dépôt de protéines appartenant exclusivement à la voie alterne du complément pourrait être une piste prometteuse. Ainsi, Hilhorst et al. observent des dépôts glomérulaires de properdine dans 38.7% des biopsies de GN-ANCA, en particulier dans la forme "crescentic" (66.7% des biopsies). Situés préférentiellement au niveau des croissants cellulaires, leur co-localisation avec des dépôts de C3d suggère l'implication de la properdine dans la formation des lésions de glomérulonéphrite extracapillaire via l'activation de la voie alterne du complément<sup>(100)</sup>. L'impact pronostique de ces dépôts reste à être démontré.

Enfin, plusieurs études sur modèle murin de GN-MPO suggèrent le rôle clé de l'interaction du C5a avec son récepteur CD88 (ou C5aR1), situé à la surface des cellules de l'immunité innée et adaptative, dans la genèse des lésions endothéliales<sup>(30,31)</sup>. Dans leurs travaux, Yuan et al. étudient la localisation du récepteur CD88 dans les GN-MPO en comparant des biopsies rénales de patients atteints avec des biopsies contrôles. Ils observent un marquage dans le compartiment glomérulaire très éparse, significativement plus faible que dans les biopsies contrôles et ce, indépendamment de l'intensité de la prolifération endocapillaire. De plus, ils rapportent une corrélation négative entre la sévérité de l'atteinte rénale et l'intensité du marquage du récepteur<sup>(134)</sup>. Sachant l'internalisation rapide du C5a après liaison à son récepteur, ils postulent que la faible expression membranaire du C5aR1 pourrait refléter l'état d'activation des PNN au cours des VAA. Il pourrait également s'agir d'une contre-régulation afin de prévenir le *priming* des granulocytes.

Nezam et al. ont récemment élaboré un score visant à identifier les patients qui pourraient bénéficier, en termes de survie rénale et globale, de l'ajout d'échanges plasmatiques dans le traitement d'induction<sup>(113)</sup>. Il s'agit, à ce jour, de la seule étude proposant d'intégrer des critères histologiques dans l'indication d'un traitement des VAA. Une démarche thérapeutique personnalisée similaire pourrait être envisagée pour discuter d'un traitement d'induction par Avacopan<sup>(115)</sup>. Au préalable, de nouvelles études seront nécessaires afin de déterminer s'il existe une corrélation entre la réponse au traitement ou la

survie rénale au cours des GN-ANCA d'une part, et le niveau d'expression du récepteur dans le compartiment glomérulaire d'autre part. Plusieurs études étudiant l'impact de ce dernier dans les GN-ANCA<sup>(134)</sup>, les lésions d'ischémie-reperfusion<sup>(135)</sup> et les rejets cellulaires et anticorps-médiés<sup>(136)</sup> privilégient les techniques d'immunohistochimie afin d'évaluer, de manière semi-quantitative, son expression membranaire.

La force de notre étude réside en premier lieu dans la taille de notre cohorte. En effet, en dehors du travail d'Oba et al., l'impact pronostique des dépôts de complément n'a jusqu'ici été étudié que sur de faibles effectifs. Par ailleurs, il s'agit de la première cohorte européenne dans laquelle la valeur pronostique des dépôts glomérulaires de C3c est étudiée. Compte tenu des différences en termes de distribution des sérotypes d'ANCA et de prise en charge thérapeutique entre les patients occidentaux et japonais, notre étude répond en partie aux difficultés de généralisation des résultats obtenus par Oba et al.

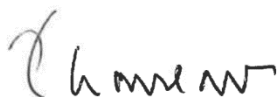
Notre étude comporte plusieurs limites. En premier lieu, il s'agit d'un travail rétrospectif, ce qui contribue au défaut d'exhaustivité du recueil de données. De plus, le compte-rendu anatomopathologique n'est pas standardisé. La mention de la présence ou de l'absence de certaines lésions dépend donc en partie du pathologiste ayant lu la biopsie.

Par ailleurs, il existe un défaut de comparabilité entre les deux sous-groupes C3c+ et C3c- concernant le traitement d'induction reçu, puisqu'on observait une plus large proportion de patients traités par cyclophosphamide dans le groupe C3c+. Cette différence significative pourrait être liée au fait que la présence de dépôts de C3c glomérulaires  $\geq 1+$  était plus fréquemment mentionnée dans les comptes-rendus antérieurs à l'ajout du rituximab dans l'arsenal thérapeutique en 2010. La lecture des biopsies étant opérateur-dépendante et l'évaluation de l'intensité de fluorescence semi-quantitative, cette différence pourrait refléter un biais de subjectivité. A cela s'ajoute un probable biais de jugement puisque les anatomopathologistes ayant analysé les biopsies rénales connaissaient *a priori* l'hypothèse diagnostique de GN-ANCA. Le protocole de préparation des prélèvements tissulaires pour la microscopie optique et l'immunofluorescence est bien standardisé et n'a que peu évolué au cours de la période d'inclusion, ce qui renforce la reproductibilité intra-observateur. Néanmoins, l'absence de relecture des biopsies par un second anatomopathologiste ne permet pas d'évaluer la reproductibilité inter-observateur. Enfin le caractère rétrospectif de notre étude limite notre analyse à l'impact pronostique des dépôts de C3c, le dépôt des autres protéines du complément (properdine, C5b-9, MBL) n'ayant pas été recherché.

## CONCLUSION

Bien que la présence de dépôts glomérulaires de C3c soit associée à une maladie rénale plus active, notre étude n'a pas démontré d'impact de ces dépôts sur les survies globale et rénale à long terme chez les patients atteints d'une glomérulonéphrite à ANCA. Le principal facteur pronostique histologique reste l'étendue de la glomérulosclérose à la biopsie initiale. Enfin, la présence d'une hypocomplémentémie C3 ne semble pas avoir de valeur pronostique.

Nos travaux s'inscrivent dans une littérature récente dont les conclusions apparaissent contrastées quant à la valeur pronostique des dépôts de complément dans les GN-ANCA. Ces résultats pourraient nous amener à discuter avec les néphrologues, de l'élaboration de nouveaux protocoles de marquages en immunofluorescence. Ces derniers pourraient inclure la recherche de dépôts d'autres protéines de la cascade du complément, en ciblant plus spécifiquement celles appartenant à la voie alterne. Les antagonistes du C5aR1 ont récemment fait la preuve de leur efficacité dans le traitement d'induction des vascularites à ANCA. Déterminer la valeur pronostique globale et rénale de l'expression glomérulaire du récepteur semble pertinent afin de proposer une prise en charge thérapeutique personnalisée.



Pr Dominique CHAUVEAU  
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes  
CHU RANGUEIL  
1, avenue Jean Poulhès - TSA 50032  
31059 TOULOUSE Cedex  
Tél. 05 61 32 32 83 - Fax 05 61 32 23 51  
N° RPPS : 10000449693

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil



E. SERRANO

20.03.2022

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* janv 2013;65(1):1-11.
2. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed).* 28 sept 1982;285(6342):606.
3. van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet.* 23 févr 1985;1(8426):425-9.
4. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 23 juin 1988;318(25):1651-7.
5. Niles JL, McCluskey RT, Ahmad MF, Arnaout MA. Wegener's granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serine proteinase. *Blood.* 1 nov 1989;74(6):1888-93.
6. Kitching AR, Anders H-J, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers.* 27 août 2020;6(1):71.
7. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DRW, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 19 juill 2012;367(3):214-23.
8. Xie G, Roshandel D, Sherva R, Monach PA, Lu EY, Kung T, et al. Association of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with HLA-DPB1\*04 and SEMA6A gene variants: evidence from genome-wide analysis. *Arthritis Rheum.* sept 2013;65(9):2457-68.
9. Franssen CF, Stegeman CA, Oost-Kort WW, Kallenberg CG, Limburg PC, Tiebosch A, et al. Determinants of renal outcome in anti-myeloperoxidase-associated necrotizing crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* oct 1998;9(10):1915-23.
10. Merkel PA, Xie G, Monach PA, Ji X, Ciavatta DJ, Byun J, et al. Identification of Functional and Expression Polymorphisms Associated With Risk for Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* mai 2017;69(5):1054-66.
11. Ohlsson S, Holm L, Hansson C, Ohlsson SM, Gunnarsson L, Pettersson Å, et al. Neutrophils from ANCA-associated vasculitis patients show an increased capacity to activate the complement system via the alternative pathway after ANCA stimulation. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218272.

12. 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.* oct 2002;110(7):955-63.
13. Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, et al. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in myeloperoxidase-ANCA-associated microscopic polyangiitis. *J Am Soc Nephrol.* mai 2014;25(5):990-7.
14. Kain R, Exner M, Brandes R, Ziehermayr R, Cunningham D, Alderson CA, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med.* oct 2008;14(10):1088-96.
15. 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.* juill 2013;65(7):1922-33.
16. Free ME, Stember KG, Hess JJ, McInnis EA, Lardinois O, Hogan SL, et al. Restricted myeloperoxidase epitopes drive the adaptive immune response in MPO-ANCA vasculitis. *J Autoimmun.* janv 2020;106:102306.
17. Kuligowski MP, Kwan RYQ, Lo C, Wong C, James WG, Bourges D, et al. Antimyeloperoxidase antibodies rapidly induce alpha-4-integrin-dependent glomerular neutrophil adhesion. *Blood.* 18 juin 2009;113(25):6485-94.
18. Nolan SL, Kalia N, Nash GB, Kamel D, Heeringa P, Savage COS. Mechanisms of ANCA-mediated leukocyte-endothelial cell interactions in vivo. *J Am Soc Nephrol.* mai 2008;19(5):973-84.
19. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* juin 1990;87(11):4115-9.
20. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarker U, Back W, Gross WL, Werb Z, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.* juin 2009;15(6):623-5.
21. Weidner S, Carl M, Riess R, Rupprecht HD. Histologic analysis of renal leukocyte infiltration in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: importance of monocyte and neutrophil infiltration in tissue damage. *Arthritis Rheum.* nov 2004;50(11):3651-7.
22. O'Brien EC, Abdulahad WH, Rutgers A, Huitema MG, O'Reilly VP, Coughlan AM, et al. Intermediate monocytes in ANCA vasculitis: increased surface expression of ANCA autoantigens and IL-1 $\beta$  secretion in response to anti-MPO antibodies. *Sci Rep.* 7 juill 2015;5:11888.

23. O'Sullivan KM, Lo CY, Summers SA, Elgass KD, McMillan PJ, Longano A, et al. Renal participation of myeloperoxidase in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* nov 2015;88(5):1030-46.
24. Rousselle A, Kettritz R, Schreiber A. Monocytes Promote Crescent Formation in Anti-Myeloperoxidase Antibody-Induced Glomerulonephritis. *Am J Pathol.* sept 2017;187(9):1908-15.
25. Brouwer E, Tervaert JW, Horst G, Huitema MG, van der Giessen M, Limburg PC, et al. Predominance of IgG1 and IgG4 subclasses of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in patients with Wegener's granulomatosis and clinically related disorders. *Clin Exp Immunol.* mars 1991;83(3):379-86.
26. Gan P-Y, Chan A, Ooi JD, Dick J, Nagai K, O'Sullivan KM, et al. Biologicals targeting T helper cell subset differentiating cytokines are effective in the treatment of murine anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *Kidney Int.* nov 2019;96(5):1121-33.
27. Chang J, Eggenhuizen P, O'Sullivan KM, Alikhan MA, Holdsworth SR, Ooi JD, et al. CD8+ T Cells Effect Glomerular Injury in Experimental Anti-Myeloperoxidase GN. *J Am Soc Nephrol.* janv 2017;28(1):47-55.
28. Chen M, Jayne DRW, Zhao M-H. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. *Nat Rev Nephrol.* juin 2017;13(6):359-67.
29. 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.* janv 2007;170(1):52-64.
30. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* févr 2009;20(2):289-98.
31. 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.* févr 2014;25(2):225-31.
32. Dick J, Gan P-Y, Ford SL, Odobasic D, Alikhan MA, Loosen SH, et al. C5a receptor 1 promotes autoimmunity, neutrophil dysfunction and injury in experimental anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *Kidney Int.* mars 2018;93(3):615-25.
33. Camous L, Roumenina L, Bigot S, Brachemi S, Frémeaux-Bacchi V, Lesavre P, et al. Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation. *Blood.* 27 janv 2011;117(4):1340-9.
34. Hilhorst M, van Paassen P, Tervaert JWC, Limburg Renal Registry. Proteinase 3-ANCA Vasculitis versus Myeloperoxidase-ANCA Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* oct 2015;26(10):2314-27.

35. Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The Epidemiology of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis in Olmsted County, Minnesota: A Twenty-Year US Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol.* déc 2017;69(12):2338-50.
36. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford).* août 2007;46(8):1329-37.
37. Knight A, Ekblom A, Brandt L, Askling J. Increasing incidence of Wegener's granulomatosis in Sweden, 1975-2001. *J Rheumatol.* oct 2006;33(10):2060-3.
38. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* nov 1973;52(6):535-61.
39. Flossmann O, Berden A, Groot K de, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1 mars 2011;70(3):488-94.
40. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* sept 2017;76(9):1566-74.
41. Scherlinger M, Mertz P, Sagez F, Meyer A, Felten R, Chatelus E, et al. Worldwide trends in all-cause mortality of auto-immune systemic diseases between 2001 and 2014. *Autoimmun Rev.* juin 2020;19(6):102531.
42. Hilhorst M, Wilde B, van Paassen P, Winkens B, van Breda Vriesman P, Cohen Tervaert JW, et al. Improved outcome in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis: a 30-year follow-up study. *Nephrol Dial Transplant.* févr 2013;28(2):373-9.
43. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ, McGregor JAG, Richard Landis J, Falk RJ, et al. Trends in Long-Term Outcomes Among Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Renal Disease. *Arthritis & Rheumatology.* 2016;68(7):1711-20.
44. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* déc 2009;68(12):1827-32.
45. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* janv 2011;90(1):19-27.



46. Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J, Smith R, Jones RB, Nakagomi D, et al. Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype. *J Rheumatol.* oct 2017;44(10):1458-67.
47. Yoo J, Kim HJ, Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park Y-B, et al. Clinical and prognostic features of Korean patients with MPO-ANCA, PR3-ANCA and ANCA-negative vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* avr 2017;35 Suppl 103(1):111-8.
48. Del Pero MM, Sivasothy P. Vasculitis of the upper and lower airway. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 1 juin 2009;23(3):403-17.
49. 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.* 15 juill 2010;363(3):221-32.
50. 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.* 6 nov 2014;371(19):1771-80.
51. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6 oct 2017;12(10):1680-91.
52. de Joode AAE, Sanders JSF, Stegeman CA. Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* oct 2013;8(10):1709-17.
53. Mahr A, Katsahian S, Varet H, Guillevin L, Hagen EC, Höglund P, et al. Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis.* juin 2013;72(6):1003-10.
54. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol.* nov 1989;135(5):921-30.
55. Falk RJ, Jennette JC. ANCA small-vessel vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* févr 1997;8(2):314-22.
56. Ge Y, Yang G, Yu X, Sun B, Zhang B, Yuan Y, et al. Outcome Predictors of Biopsy-Proven Myeloperoxidase-Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Glomerulonephritis. *Front Immunol.* 2020;11:607261.
57. Crnogorac M, Horvatic I, Toric L, Galesic Ljubanovic D, Tisljar M, Galesic K. Clinical, serological and histological determinants of patient and renal outcome in ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an analysis from a referral centre. *Int Urol Nephrol.* août 2017;49(8):1419-31.
58. Cornec D, Cornec-Le Gall E, Fervenza FC, Specks U. ANCA-associated vasculitis - clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat Rev Rheumatol.* oct 2016;12(10):570-9.

59. Villacorta J, Diaz-Crespo F, Acevedo M, Cavero T, Guerrero C, Praga M, et al. Renal vasculitis presenting with acute kidney injury. *Rheumatol Int.* juin 2017;37(6):1035-41.
60. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* janv 1996;7(1):23-32.
61. Córdova-Sánchez BM, Mejía-Vilet JM, Morales-Buenrostro LE, Loyola-Rodríguez G, Uribe-Urbe NO, Correa-Rotter R. Clinical presentation and outcome prediction of clinical, serological, and histopathological classification schemes in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *Clin Rheumatol.* juill 2016;35(7):1805-16.
62. Franssen C, Gans R, Kallenberg C, Hagelucken C, Hoorntje S. Disease spectrum of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies of defined specificity: distinct differences between patients with anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase autoantibodies. *J Intern Med.* sept 1998;244(3):209-16.
63. Neumann I, Kain R, Regele H, Soleiman A, Kandutsch S, Meisl FT. Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* janv 2005;20(1):96-104.
64. Vandebussche C, Bitton L, Bataille P, Glowacki F, Azar R, Hatron P-Y, et al. Prognostic Value of Microscopic Hematuria after Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis. *Am J Nephrol.* 2019;49(6):479-86.
65. Mohammad AJ, Segelmark M. A population-based study showing better renal prognosis for proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated nephritis versus myeloperoxidase ANCA-associated nephritis. *J Rheumatol.* juill 2014;41(7):1366-73.
66. Chalkia A, Thomas K, Giannou P, Panagiotopoulos A, Hadziyannis E, Kapota A, et al. Hypocomplementemia is associated with more severe renal disease and worse renal outcomes in patients with ANCA-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Renal Failure.* 1 janv 2020;42(1):845-52.
67. Crnogorac M, Horvatic I, Kacinari P, Ljubanovic DG, Galesic K. Serum C3 complement levels in ANCA associated vasculitis at diagnosis is a predictor of patient and renal outcome. *J Nephrol.* 1 avr 2018;31(2):257-62.
68. Lionaki S, Marinaki S, Liapis G, Kalaitzakis E, Fragkioudaki S, Kalogeropoulos P, et al. Hypocomplementemia at Diagnosis of Pauci-immune Glomerulonephritis Is Associated With Advanced Histopathological Activity Index and High Probability of Treatment Resistance. *Kidney Int Rep.* sept 2021;6(9):2425-35.
69. Chen S-F, Wang F-M, Li Z-Y, Yu F, Zhao M-H, Chen M. Plasma complement factor H is associated with disease activity of patients with ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 21 mai 2015;17:129.

70. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël L-H, Waldherr R, et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int.* nov 2002;62(5):1732-42.
71. Bajema IM, Hagen EC, van der Woude FJ, Bruijn JA. Wegener's granulomatosis: a meta-analysis of 349 literary case reports. *J Lab Clin Med.* janv 1997;129(1):17-22.
72. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* mars 2003;63(3):1164-77.
73. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël L-H, Waldherr R, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int.* janv 2002;61(1):80-9.
74. Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, Jørstad S, Iversen BM. Wegener's granulomatosis: inflammatory cells and markers of repair and fibrosis in renal biopsies--a clinicopathological study. *Scand J Urol Nephrol.* oct 2001;35(5):401-10.
75. Haroun MK, Stone JH, Nair R, Racusen L, Hellmann DB, Eustace JA. Correlation of percentage of normal glomeruli with renal outcome in Wegener's granulomatosis. *Am J Nephrol.* déc 2002;22(5-6):497-503.
76. Bajema IM, Hagen EC, Hermans J, Noël LH, Waldherr R, Ferrario F, et al. Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int.* nov 1999;56(5):1751-8.
77. de Lind van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, 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.* août 2006;17(8):2264-74.
78. Kapitsinou PP, Ioannidis JPA, Boletis JN, Sotsiou F, Nakopoulou L, Daphnis E, et al. Clinicopathologic predictors of death and ESRD in patients with pauci-immune necrotizing glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis.* janv 2003;41(1):29-37.
79. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* oct 2010;21(10):1628-36.
80. Chen Y-X, Xu J, Pan X-X, Shen P-Y, Li X, Ren H, et al. Histopathological Classification and Renal Outcome in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-associated Renal Vasculitis: A Study of 186 Patients and Metaanalysis. *J Rheumatol.* mars 2017;44(3):304-13.
81. van Daalen EE, Wester Trejo MAC, Göçeroğlu A, Ferrario F, Joh K, Noël L-H, et al. Developments in the Histopathological Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 août 2020;15(8):1103-11.

82. R B, S S, L B. Prognostic Value of Histologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* [Internet]. 12 juill 2016 [cité 4 janv 2022];11(12). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27797896/>
83. Salmela A, Törnroth T, Poussa T, Ekstrand A. Prognostic Factors for Survival and Relapse in ANCA-Associated Vasculitis with Renal Involvement: A Clinical Long-Term Follow-Up Study. *Int J Nephrol*. 2018;2018:6369814.
84. An HJ, Jang HN, Lee TW, Yoon C, Park DJ, Bae E. A case of vasculitis case with unusual renal pathological findings presenting with rapidly progressing renal failure. *Clin Case Rep*. déc 2020;8(12):2852-6.
85. Kim SH, Kim H-R, Lee S-H, Min HK. Tubulointerstitial nephritis without glomerular crescent formation as an underestimated subgroup of renal involvement among microscopic polyangiitis patients: A case report. *Clin Case Rep*. juin 2021;9(6):e04123.
86. Nakabayashi K, Sumiishi A, Sano K, Fujioka Y, Yamada A, Karube M, et al. Tubulointerstitial nephritis without glomerular lesions in three patients with myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol*. déc 2009;13(6):605-13.
87. Plafkin C, Zhong W, Singh T. ANCA vasculitis presenting with acute interstitial nephritis without glomerular involvement. *Clin Nephrol Case Stud*. 2019;7:46-50.
88. Wen Y-K, Chen M-L. Transformation from tubulointerstitial nephritis to crescentic glomerulonephritis: an unusual presentation of ANCA-associated renal vasculitis. *Ren Fail*. 2006;28(2):189-91.
89. Berden AE, Jones RB, Erasmus DD, Walsh M, Noël L-H, Ferrario F, et al. Tubular lesions predict renal outcome in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis after rituximab therapy. *J Am Soc Nephrol*. févr 2012;23(2):313-21.
90. Hakroush S, Tampe D, Korsten P, Ströbel P, Tampe B. Systematic Scoring of Tubular Injury Patterns Reveals Interplay between Distinct Tubular and Glomerular Lesions in ANCA-Associated Glomerulonephritis. *J Clin Med*. 18 juin 2021;10(12):2682.
91. Kant S, Arend LJ, Gapud E, Seo P, Geetha D. Characterization of interstitial infiltrates in MPO and PR3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody glomerulonephritis. *J Nephrol*. 20 juill 2021;
92. Kidder D, Bray SE, Fleming S. Differences in the frequency of macrophage and T cell markers between focal and crescentic classes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis. *J Nephropathol*. mars 2017;6(2):97-102.
93. Bitton L, Vandenbussche C, Wayolle N, Gibier J-B, Cordonnier C, Verine J, et al. Tubulointerstitial damage and interstitial immune cell phenotypes are useful

- predictors for renal survival and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Nephrol.* août 2020;33(4):771-81.
94. Lee T, Gasim A, Derebail VK, Chung Y, McGregor JG, Lionaki S, et al. Predictors of Treatment Outcomes in ANCA-Associated Vasculitis with Severe Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 mai 2014;9(5):905-13.
  95. Tampe D, Schridde L, Korsten P, Ströbel P, Zeisberg M, Hakrrouch S, et al. Different Patterns of Kidney Fibrosis Are Indicative of Injury to Distinct Renal Compartments. *Cells.* 6 août 2021;10(8):2014.
  96. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, Vettorazzi E, Busch M, Nitschke M, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* déc 2018;94(6):1177-88.
  97. Xia M, Yu R, Zheng Z, Li H, Feng J, Xie X, et al. Meta-Analytical Accuracy of ANCA Renal Risk Score for Prediction of Renal Outcome in Patients With ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:736754.
  98. Ronco P, Verroust P, Mignon F, Kourilsky O, Vanhille P, Meyrier A, et al. Immunopathological studies of polyarteritis nodosa and Wegener's granulomatosis: a report of 43 patients with 51 renal biopsies. *Q J Med.* 1983;52(206):212-23.
  99. Stilmant MM, Bolton WK, Sturgill BC, Schmitt GW, Couser WG. Crescentic glomerulonephritis without immune deposits: clinicopathologic features. *Kidney Int.* févr 1979;15(2):184-95.
  100. Hilhorst M, van Paassen P, van Rie H, Bijmens N, Heerings-Rewinkel P, van Breda Vriesman P, et al. Complement in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1 août 2017;32(8):1302-13.
  101. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int.* juin 2004;65(6):2145-52.
  102. Chen M, Xing G-Q, Yu F, Liu G, Zhao M-H. Complement deposition in renal histopathology of patients with ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1 avr 2009;24(4):1247-52.
  103. Villacorta J, Diaz-Crespo F, Acevedo M, Cavero T, Guerrero C, Praga M, et al. Circulating C3 levels predict renal and global outcome in patients with renal vasculitis. *Clin Rheumatol.* 1 nov 2016;35(11):2733-40.
  104. Villacorta J, Diaz-Crespo F, Acevedo M, Guerrero C, Campos-Martin Y, García-Díaz E, et al. Glomerular C3d as a novel prognostic marker for renal vasculitis. *Human Pathology.* 1 oct 2016;56:31-9.
  105. Xing G, Chen M, Liu G, Heeringa P, Zhang J, Zheng X, et al. Complement activation is involved in renal damage in human antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated pauci-immune vasculitis. *J Clin Immunol.* mai 2009;29(3):282-91.

106. Lin W, Shen C, Zhong Y, Ooi JD, Eggenhuizen P, Zhou Y-O, et al. Glomerular Immune Deposition in MPO-ANCA Associated Glomerulonephritis Is Associated With Poor Renal Survival. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:818.
107. Oba R, Kanzaki G, Sasaki T, Okabayashi Y, Haruhara K, Okabe M, et al. Long-Term Renal Survival in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Glomerulonephritis With Complement C3 Deposition. *Kidney Int Rep*. oct 2021;6(10):2661-70.
108. Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 13 févr 2020;382(7):622-31.
109. Fauci AS, Katz P, Haynes BF, Wolff SM. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med*. 2 août 1979;301(5):235-8.
110. Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 29 avr 1971;284(17):938-42.
111. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 19 mai 2009;150(10):670-80.
112. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. juill 2007;18(7):2180-8.
113. Nezam D, Porcher R, Grolleau F, Morel P, Titeca-Beauport D, Faguer S, et al. Kidney Histopathology Can Predict Kidney Function in ANCA-Associated Vasculitides with Acute Kidney Injury Treated with Plasma Exchanges. *J Am Soc Nephrol*. 24 janv 2022;ASN.2021060771.
114. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 15 juill 2010;363(3):211-20.
115. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 18 févr 2021;384(7):599-609.
116. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 3 juill 2003;349(1):36-44.
117. Brix SR, Geetha D. Keeping Up with the Times: Prognostic Tools in ANCA-Associated Glomerulonephritis. *CJASN*. 7 août 2020;15(8):1078-80.
118. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group.

- KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*. mars 2012;2(1):1-138.
119. Sethi S, D'Agati VD, Nast CC, Fogo AB, Vriese ASD, Markowitz GS, et al. A proposal for standardized grading of chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney International*. 1 avr 2017;91(4):787-9.
  120. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DRW, Scott DGI, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatology (Oxford)*. oct 2011;50(10):1916-20.
  121. Hao J, Chen M, Zhao M-H. Involvement of protein kinase C in C5a-primed neutrophils for ANCA-mediated activation. *Mol Immunol*. mai 2013;54(1):68-73.
  122. Hao J, Meng L-Q, Xu P-C, Chen M, Zhao M-H. p38MAPK, ERK and PI3K signaling pathways are involved in C5a-primed neutrophils for ANCA-mediated activation. *PLoS One*. 2012;7(5):e38317.
  123. Aasarød K, Bostad L, Hammerstrøm J, Jørstad S, Iversen BM. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant*. mai 2001;16(5):953-60.
  124. Boor P, Konieczny A, Villa L, Schult A-L, Bücher E, Rong S, et al. Complement C5 mediates experimental tubulointerstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. mai 2007;18(5):1508-15.
  125. Choudhry N, Li K, Zhang T, Wu K-Y, Song Y, Farrar CA, et al. The complement factor 5a receptor 1 has a pathogenic role in chronic inflammation and renal fibrosis in a murine model of chronic pyelonephritis. *Kidney Int*. sept 2016;90(3):540-54.
  126. Xavier S, Sahu RK, Landes SG, Yu J, Taylor RP, Ayyadevara S, et al. Pericytes and immune cells contribute to complement activation in tubulointerstitial fibrosis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. mars 2017;312(3):F516-32.
  127. Martin IV, Bohner A, Boor P, Shagdarsuren E, Raffetseder U, Lammert F, et al. Complement C5a receptors C5L2 and C5aR in renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 1 janv 2018;314(1):F35-46.
  128. Brons RH, Kallenberg CG, Tervaert JW. Are antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides pauci-immune? *Rheum Dis Clin North Am*. nov 2001;27(4):833-48.
  129. Brouwer E, Huitema MG, Klok PA, de Weerd H, Tervaert JW, Weening JJ, et al. Antimyeloperoxidase-associated proliferative glomerulonephritis: an animal model. *J Exp Med*. 1 avr 1993;177(4):905-14.
  130. Kawashima S, Arimura Y, Sano K, Kudo A, Komagata Y, Kaname S, et al. Immunopathologic co-localization of MPO, IgG, and C3 in glomeruli in human MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. *CN*. 1 avr 2013;79(04):292-301.

131. Hurd ER, Ziff M. The mechanism of action of cyclophosphamide on the nephritis of (NZB x NZW)F1 hybrid mice. *Clin Exp Immunol.* juill 1977;29(1):132-9.
132. Dudreuilh C, Fakhouri F, Vigneau C, Augusto J-F, Machet M-C, Rabot N, et al. The Presence of Renal IgG Deposits in Necrotizing Crescentic Glomerulonephritis Associated with ANCA Is Not Related to Worse Renal Clinical Outcomes. *Kidney Dis (Basel).* mars 2020;6(2):98-108.
133. Augusto J-F, Langs V, Demiselle J, Lavigne C, Brilland B, Duvéau A, et al. Low Serum Complement C3 Levels at Diagnosis of Renal ANCA-Associated Vasculitis Is Associated with Poor Prognosis. *PLOS ONE.* 8 juill 2016;11(7):e0158871.
134. Yuan J, Gou S-J, Huang J, Hao J, Chen M, Zhao M-H. C5a and its receptors in human anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 12 juin 2012;14(3):R140.
135. Arias-Cabrales C, Rodriguez-Garcia E, Gimeno J, Benito D, Pérez-Sáez MJ, Redondo-Pachón D, et al. Role of C5aR1 and C5L2 Receptors in Ischemia-Reperfusion Injury. *J Clin Med.* 2 mars 2021;10(5):974.
136. van Werkhoven MB, Damman J, Daha MR, Krikke C, van Goor H, van Son WJ, et al. Novel insights in localization and expression levels of C5aR and C5L2 under native and post-transplant conditions in the kidney. *Mol Immunol.* mars 2013;53(3):237-45.



---

## Impact pronostique global et rénal des dépôts glomérulaires de C3c dans la glomérulonéphrite associée aux vascularites à ANCA

---

**Introduction :** Chez les patients présentant une glomérulonéphrite secondaire aux vascularites à ANCA (GN-ANCA), la présence de dépôts glomérulaires de protéines du complément en immunofluorescence (IF) est corrélée à la présence de lésions actives. Il existe en revanche peu de données concernant leur impact pronostique global et rénal à long-terme. **Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique menée au CHU de Toulouse de 2002 à 2021, comparant des patients présentant une GN-ANCA avec ou sans dépôts glomérulaires de C3c. Un dépôt positif de C3c était défini par une intensité en IF  $\geq 1+$ . La survie au cours du suivi a été étudiée en utilisant un critère de jugement composite (survenue d'un décès ou d'une insuffisance rénale chronique terminale). **Résultats :** Sur 121 patients inclus, 43 patients (35.4%) présentaient des dépôts de C3c  $\geq 1+$  (C3c+). On observait plus de GN-MPO dans le groupe C3c- (72.6% vs 53.2% dans le groupe C3c+,  $p = 0.048$ ), plus de croissants dans le groupe C3c+ (41.7% (24.0-62.1) vs 25.8% (9.1-42.4),  $p = 0.006$ ) et plus de patients étaient classés "crescentic" dans ce groupe (30.2% vs 12.8%,  $p = 0.029$ ). A 5 ans de suivi, on comptait 18 (14.9%) événements dont 4 (9.3%) dans le groupe C3c+ et 14 (17.9%) dans le groupe C3c-. On ne retrouvait pas de différence significative en termes de survie entre les deux groupes ( $p = 0.238$ ), les survies cumulées à 5 ans étaient de 77.3% dans le groupe C3c- et 90.5% dans le groupe C3c+. Des résultats similaires étaient observés après stratification selon le sérotype d'ANCA ( $p = 0.286$ ). En revanche, après stratification sur le traitement d'induction reçu (cyclophosphamide ou rituximab), la survie était meilleure dans le groupe CYC/C3c+ ( $P = 0.003$ ). **Conclusion :** Cette étude suggère l'absence d'impact pronostique global et rénal des dépôts glomérulaires de C3c au cours des GN-ANCA.

---

## Overall and renal prognostic impact of glomerular C3 deposition in ANCA-associated glomerulonephritis

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLÉS : vascularite à ANCA, C3c, complément, dépôts, survie, immunofluorescence

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :  
Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Pr Stanislas FAGUER