

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année :2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**RECUPERATION RENALE PRECOCE AU COURS DES
VASCULARITES PAUCI-IMMUNES**

Présentée et soutenue publiquement le 23/10/2020 à 16h
au Pôle Formation
par **Jérémy ZAWORSKI**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur *François GLOWACKI*

Assesseurs :

Monsieur le Professeur *Éric HACHULLA*

Madame le Docteur *Viviane GNEMMI*

Monsieur le Docteur *Pierre BATAILLE*

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur *Thomas QUEMENEUR*

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Liste des abréviations.....	p 12
Résumé.....	p 13
Introduction.....	p 15
Matériel et méthodes.....	p 15
Population étudiée.....	p 17
Définitions.....	p 18
Variables histologiques.....	p 19
Variables d'intérêt principales et secondaires.....	p 19
Statistiques.....	p 20
Résultats.....	p 21
Descriptif de la population.....	p 21
Variables d'intérêt principale et secondaires.....	p 26
Analyse histologique des secondes biopsies réalisées dans la 1 ^e année.....	p 36
Discussion.....	p 38
Bibliographie.....	p 45
Annexes.....	p 52
Annexe 1 : classification de Berden.....	p 52
Annexe 2 : histologie des principales lésions.....	p 53
Article en anglais.....	p 62

Liste des abréviations :

ADICAP : Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologiques

ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé

GPA : granulomatose avec polyangéite (GPA),

GNPI : glomérulonéphrite pauci-immune

IRCT : insuffisance rénale chronique terminale

NTA : nécrose tubulaire aigue

PAM : polyangéite microscopique

VAA : vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

Résumé

Introduction : L'atteinte rénale au cours des vascularites associées aux ANCA (VAA) constitue une atteinte sévère. Le pronostic rénal est le plus souvent défini par le risque d'évoluer vers l'insuffisance rénale terminale. Le potentiel de récupération rénale au décours d'une poussée d'AAV a rarement été étudié. Nous avons cherché à décrire l'évolution du débit de filtration glomérulaire (DFG) et à déterminer les facteurs associés au delta de DFG entre le diagnostic et le 3^{ème} mois de suivi ($\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M3}}$).

Méthodologie : étude rétrospective de patients incidents sur la période 2003-2018 dans la région Nord-Pas de Calais. La variable d'intérêt principale est le $\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M3}}$. Les critères de jugement secondaires étaient l'évolution de la fonction rénale à 6 mois ($\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M6}}$) et 1 an ($\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M12}}$), l'association du ($\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M12}}$) avec le risque d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ou avec le risque de décès.

Résultats : 177 patients répondaient à nos critères de jugement. A 3 mois, le DFGe était significativement plus élevé que le DFGe initial ($39,95 \pm 24$ ml/min/1,73m² vs $27,7 \pm 26$ ml/min/1,73m², $p < 0,001$). Le $\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M3}}$ était de $11,9 \pm 19$ ml/min/1,73m². Le DFGe à 12 mois était plus élevé que le DFGe à 3 mois ($43,6 \pm 12,6$ ml/min/1,73m² vs $39,95 \pm 24$, ml/min/1,73m², $p = 0,003$).

En analyse univariée, les paramètres significativement associés au $\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M3}}$ étaient le sexe, l'atteinte neurologique, la créatininémie initiale, la classe scléreuse, les pourcentages de nécrose tubulaire aiguë, de croissants cellulaires et fibrocellulaires, de fibrose interstitielle et les échanges plasmatiques. En analyse multivariée, seul le pourcentage de croissants cellulaires

était associé au $\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M3}}$. Le gain moyen de DFG était de $2,9 \pm 0,06$ ml/min/1,73m² pour chaque augmentation de 10% du pourcentage de glomérules à croissants.

Le $\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M3}}$ n'était pas associé au risque d'IRCT ou de décès.

Conclusion : La récupération rénale précoce au décours d'une poussée de glomérulonéphrite pauci-immune survient essentiellement dans les 3 premiers mois de traitement. Le pourcentage de croissants cellulaires semble être le principal déterminant de la récupération rénale précoce.

Introduction :

Les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (VAA) sont des vascularites des vaisseaux de petit calibre touchant fréquemment le rein (1). Si elles peuvent toucher les patients de tout âge, les VAA rénales représentent la 1^{ère} cause de glomérulonéphrite après 50 ans (2). La glomérulonéphrite à croissants pauci-immune (GNPI) se manifeste par un tableau de glomérulonéphrite rapidement progressive, associant insuffisance rénale aigue, hématurie et protéinurie glomérulaire, qui nécessite souvent le recours à l'épuration extrarénale dès le diagnostic. L'atteinte rénale augmente le risque de décès au cours des VAA (3). Sa prise en charge repose sur l'instauration en urgence d'un traitement spécifique visant l'obtention de la rémission et reposant sur l'association usuelle de corticoïdes et le cyclophosphamide (4). D'autres alternatives thérapeutiques ont démontré leur efficacité ou sont en cours de développement (5, 6).

La plupart des études interventionnelles et études de cohorte ont utilisé le critère d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ou le Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) comme critère de jugement principal (7-11). Les critères rénaux du BVAS, comprennent l'hypertension artérielle, la présence d'une protéinurie à la bandelette urinaire, l'hématurie microscopique et le taux de créatinine ou son élévation de plus de 30% (12). Dans les études utilisant le BVAS comme critère de jugement, la réponse rénale est définie par une diminution de la créatinine (<125 micromol/l), la disparition de l'hématurie et de la protéinurie (5). Toutefois, l'hématurie et la protéinurie peuvent persister lors de la rémission et l'altération de la fonction rénale séquellaire de la poussée de vascularite n'est pas évaluée de façon satisfaisante par ce score (13, 14). Très peu de données existent sur l'amélioration de la fonction rénale après le début du traitement d'induction des VAA (15, 16).

De nouvelles stratégies ou associations thérapeutiques sont actuellement en cours d'évaluation au cours des VAA : place des corticoïdes, des échanges plasmatiques, utilisation de l'endoxan, du rituximab ou d'une association des 2 (41). De nouvelles voies thérapeutiques sont également testées (6). Étudier l'évolution de la fonction rénale entre le diagnostic et la rémission nous semble donc un champ de recherche important afin d'évaluer au mieux le gain espéré de fonction rénale et d'identifier les facteurs pronostiques accessibles à un traitement précoce. Ces facteurs peuvent être en lien avec le type de VAA, le type d'ANCA, le type ou la sévérité des manifestations cliniques mais surtout avec la présentation histologique (10, 20). L'impact des lésions fibreuses glomérulaires et tubulo-interstitielles sur le pronostic à long terme a bien été étudié. Le potentiel de récupération des lésions aiguës, est moins bien décrit.

Nous avons donc cherché à déterminer dans ce travail les facteurs pronostiques cliniques, biologiques, histologiques et thérapeutiques associés à la récupération rénale précoce, à 3 mois du début du traitement d'induction de la rémission d'une 1^{ère} poussée de GNPI.

Matériel et méthode :

1) Population étudiée

Un total de 254 patients de plus de 18 ans ayant présenté une 1^{ère} poussée d'une GNPI histologiquement prouvée entre le 1^{er} Janvier 2003 et le 31 décembre 2018 a été identifié à partir des registres des services d'anatomopathologie du CHRU de Lille, d'Amiens ou du CHU de Saint Louis (Paris). Les biopsies répondant aux codes ADICAP « glomérulonéphrite extracapillaire ou à croissants diffus » (UR0350), et « glomérulonéphrite extracapillaire sans dépôt d'immunoglobuline » (UR0355) ont été recherchées. Le diagnostic de GNPI était vérifié par la relecture du compte rendu de biopsie. Les données cliniques et biologiques étaient recueillies rétrospectivement à l'aide d'un fichier de recueil standardisé à partir des dossiers des patients des services de néphrologie des hôpitaux de Béthune, Boulogne, Douai, Dunkerque, Lille, Roubaix et Valenciennes, des cliniques privées de Bois-Bernard, de la clinique du Bois, de la Louvière, des services de médecine interne de Lille, Roubaix et Valenciennes.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : suivi de moins d'un an, diagnostic de granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; absence de traitement conventionnel d'induction de la rémission (cyclophosphamide par voie orale ou intraveineuse ou rituximab), biopsie rénale non contributive (< 7 glomérules et/ou absence d'analyse en immunofluorescence).

L'étude a fait l'objet d'une déclaration selon la procédure CNIL MR004 (numéro de déclaration 2216294 v 0). Les patients étaient informés de leur participation par une lettre d'information. La lettre d'information contenait les informations nécessaires pour contacter le centre investigateur afin de signifier le refus de participer à l'étude.

2) Définitions :

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) était estimé par la formule MDRD et exprimé en ml/min/1,73m² (17). L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) était définie par un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 15 ml/mn/1,73m², le recours à la dialyse ou à la transplantation.

Les vascularites étaient classées selon les critères du consensus de Chapel Hill : granulomatose avec polyangéite (GPA), polyangéite microscopique (PAM) (1). La vascularite limitée au rein (RLV) était caractérisée par une atteinte rénale isolée. Le diagnostic de GNPI était retenu en l'absence de dépôt immun significatif ($\leq 1+$) sur l'examen en immunofluorescence. Le score BVAS 2003 était utilisé (12). Les atteintes d'organe étaient retenues selon les items du BVAS.

3) Données histologiques

Les biopsies étaient analysées selon la classification de Berden (10). Le pourcentage de glomérules avec croissants cellulaires, de glomérules scléreux et de glomérules normaux correspondait au nombre de glomérules respectivement avec croissant cellulaire, scléreux ou optiquement normaux rapporté à l'ensemble des glomérules analysables.

Le croissant cellulaire était défini par la présence d'une prolifération extracapillaire contenant au moins 10% d'éléments cellulaires et moins de 50% de matrice extracellulaire (10). Le croissant fibreux était défini par la présence de >90% de matrice extracellulaire à l'intérieur du croissant. Le croissant fibro-cellulaire était défini par la présence de 50 à 90% de matrice extracellulaire sur la surface du croissant.

L'étendue de la fibrose interstitielle, de l'atrophie et de l'inflammation interstitielle étaient évaluées de manière quantitative. La nécrose tubulaire aigue (NTA) était quantifiée en pourcentage de tubules corticaux présentant des lésions de souffrance tubulaire aigue.

La vascularite extra-glomérulaire correspondait à la présence d'une lésion de nécrose fibrinoïde et/ou d'un infiltrat inflammatoire dans la paroi d'un vaisseau de calibre supérieur à celui du flocculus glomérulaire. La hyalinose artériolaire était définie par la présence d'un épaissement segmentaire de la paroi d'une artériole (stade 1) ou d'un épaissement circonférentiel (stade 2). L'artériosclérose correspondait à un épaissement fibreux de l'intima des artères intrarénales, définies par la présence d'au moins 2 assises de fibres musculaires lisses. Cette artériosclérose était gradée selon la classification de Banff correspondant à la diminution du calibre du vaisseau le plus atteint : 6-25%, 26-50%, >50% pour les stades 1, 2 et 3 respectivement (18).

4) *Variables d'intérêt principale et secondaires*

La variable d'intérêt principale est la variation de DFGe entre M0 et M3 ($\Delta\text{DFG}^{\text{M0-M3}}$). Pour les patients dialysés au diagnostic et qui restent en dialyse au 3^e mois, le $\Delta\text{DFG}^{\text{M0-M3}}$ était arbitrairement évalué à 0. Pour les patients non dialysés au diagnostic et qui le deviennent au 3^{ème} mois, le DFG au 3^{ème} mois était estimé arbitrairement à 10 ml/minute comme rapporté précédemment (15).

Les variables d'intérêt secondaires étaient les suivantes :

I- variation du DFGe entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois ($\Delta\text{DFG}^{\text{M3-M6}}$), entre le 3^{ème} et le 12^{ème} mois ($\Delta\text{DFG}^{\text{M3-M12}}$) et analyse descriptive de l'évolution du DFGe entre le diagnostic et 1 an.

II- Facteurs de risque d'IRCT 12 mois après le diagnostic selon la variable d'intérêt

III- Survie sans rechute rénale et survie globale selon la variable d'intérêt

IV- Analyse descriptive de l'évolution des paramètres histologiques entre la 1^{ère} biopsie diagnostique et la rémission pour les patients ayant bénéficié d'une 2^{nde} biopsie rénale réalisée dans la première année qui suit le diagnostic, en l'absence de signe clair d'évolutivité.

5) *Analyse statistique*

Les variables catégorielles ont été exprimées en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été exprimées en termes de moyenne et d'écart type pour les variables dont la distribution suit une loi normale et en termes de médiane et d'intervalle interquartile (IQR) pour les autres variables. La distribution de ces paramètres a été analysée graphiquement et par le test de Shapiro Wilk.

Un modèle de régression linéaire a été utilisé pour identifier les paramètres quantitatifs associés à la variation du DFGe entre le diagnostic et 3 mois ; tandis qu'un modèle d'analyse de la variance a été utilisé pour identifier les paramètres qualitatifs. Les facteurs identifiés au seuil de 0.10 en analyse univariée ont été introduits dans un modèle d'analyse de la covariance. Une procédure de sélection pas à pas descendante a été appliquée pour obtenir un modèle parcimonieux.

Un modèle linéaire mixte a été utilisé pour étudier la variation du DFGe au cours du temps en tenant compte de la corrélation des mesures d'un même patient par un effet aléatoire « patient ». La survie globale des patients a été estimée par la méthode de Kaplan Meier. L'influence de la variation du DGF_e entre le diagnostic et 3 mois sur la survie a été évaluée par le modèle à risques proportionnels de Cox. Les mêmes méthodes ont été utilisées pour la survie sans rechute et la survie sans IRCT.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Résultats

1) *Descriptif de la population au diagnostic :*

Parmi les dossiers de 254 patients ayant présenté une GNPI histologiquement prouvée entre le 01/01/2003 et le 31/12/2018, 77 n'ont pas été analysés (figure 1)

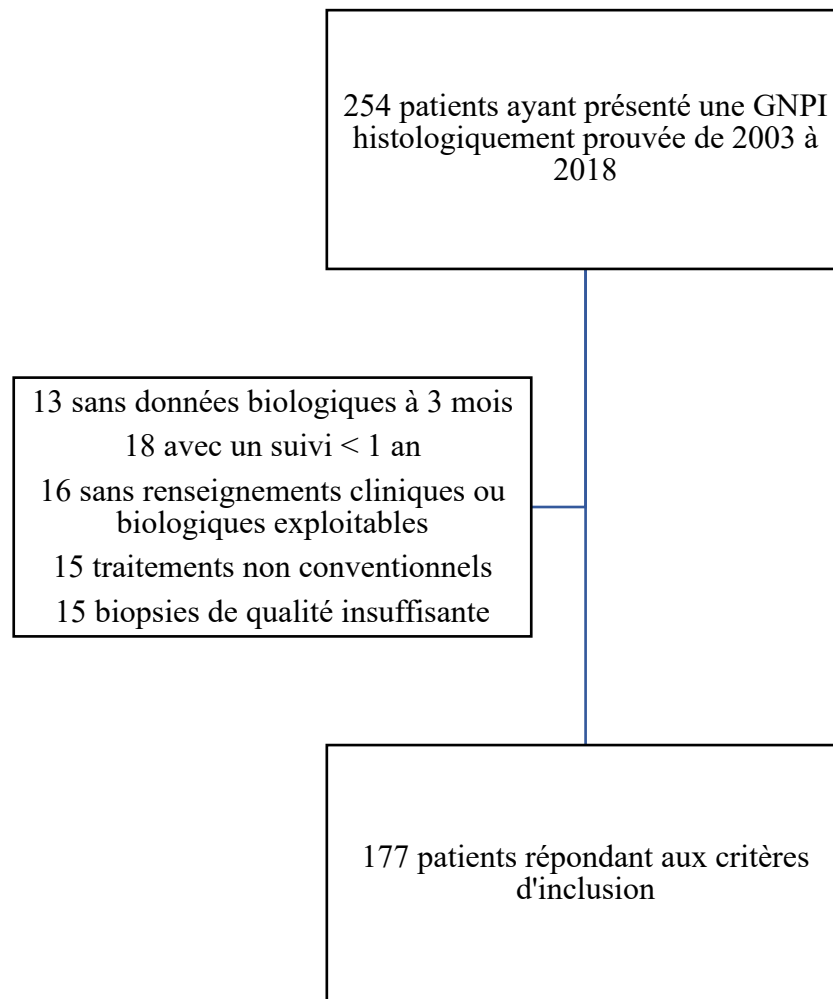


Figure 1 : Diagramme de flux

Au total, 177 patients répondaient à nos critères d'inclusion (Tableau n°1) : 95 hommes (53,7%) et 82 femmes (42,3%) d'âge moyen $63,1 \pm 12$ ans aux antécédents de diabète pour 21 patients (11,9%) et d'hypertension artérielle pour 79 (44,6%). Au diagnostic de GNPI, le BVAS était de $18,1 \pm 5,4$. Les manifestations ORL, pulmonaires ou neurologiques étaient présentes respectivement dans 29,9%, 35,6% et 19,2% des cas. Les ANCA étaient de spécificité anti-MPO pour 95 patients (53,7%) et anti-PR3 pour 70 patients (39,5%). Pour 12 patients (6,8%), la recherche d'ANCA était négative.

L'atteinte rénale était caractérisée par une créatinine sérique à 32 mg/l (Quartile 1 (Q1) :19 ; Quartile 3 (Q3) : 50,4 ; IQR 31,4). Le DFGe médian était à 18,6 /min /1,73m² (Q1 : 10,4 ; Q3 : 32,9 ; IQR : 22,5) (DFGe < 60 ml/min/1,73m² chez 154 patients [87,0%], DFGe < 15 ml/min/1,73m² chez 73 patients [41,2%]) et le DFGe moyen à $27,7 \pm 26$ ml/min/1,73m² (figure n°2). Trente-sept patients nécessitaient une épuration extrarénale dans les 4 premières semaines après la biopsie (20,9%). Le rapport protéine/créatinine urinaire médian était de 1,3 g/g (Q1 :0,7 ; Q3 : 2,3 ; IQR : 1,6) et était de rang néphrotique (> 3g/g) chez 25 patients (14,1%). Une hématurie microscopique était présente dans 171 cas (96,6%).

Les biopsies analysées comprenaient en moyenne $18 \pm 7,9$ glomérules dont $3,6 \pm 4,1$ globalement scléreux. Le pourcentage de glomérules globalement scléreux et optiquement normaux était de 13,8% (Q1 : 5,9 ; Q3 : 30,8 ; IQR : 24,9) et 30% (Q1 : 15,6 ; Q3 : 53,8 ; IQR : 38,2) respectivement. Des croissants cellulaires ou fibrocellulaires étaient présents chez 92,7% des patients. Les croissants cellulaires ou fibrocellulaires étaient au nombre moyen de $6,4 \pm 4,5$ par biopsie. Le pourcentage de glomérules atteints par un croissant cellulaire était de 18,2% (Q1 :5,3 ; Q3 : 30,8 ; IQR : 25,5) et le pourcentage d'atteinte par un croissant cellulaire ou fibrocellulaire était de 30,8% (Q1 : 12,1 ; Q3 : 50,0 ; IQR : 37,9). Les croissants fibreux étaient présents sur 60 biopsies (33,9%) et touchaient en moyenne $3,6 \pm 6,7$ % des glomérules (médiane : 0% ; intervalle interquartile : 5,2%). Les atteintes

glomérulaires correspondaient à des classes scléreuses, mixtes, focales et à croissants selon Berden dans 10,2%, 33,9%, 27,7 et 28,2% % des cas respectivement. Des lésions de nécrose fibrinoïde étaient décrites sur 122 biopsies (68,9%).

Des lésions de NTA étaient présentes chez 145 patients (soit 81,9%) avec une atteinte de 20% (Q1 : 5 ; Q3 : 40 ; IQR : 35) des tubes corticaux. La fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire (FIAT) était étendue sur moins de 5% de la surface corticale chez 49 patients (27,7%) et sur plus de 50% de l'interstitium chez 17 patients (9,6%). L'atteinte fibreuse interstitielle s'étendait sur 15% (Q1 : 2 ; Q3 : 30 ; IQR : 28) de la surface corticale. Les lésions de vascularite extra-glomérulaires vasculaires étaient présentes sur 29 biopsies (16,4%). Une hyalinose artériolaire était observée sur 104 prélèvements (56%), une artériosclérose sur 132 (74,6%).

Le traitement d'induction de la rémission reposait sur les emboles de méthylprednisolone (78,5%) avec une dose médiane de 1000mg (Q1 : 1000 ; Q3 : 3000 ; IQR : 2000), la prednisone (100%) à une dose initiale de 60 mg/jour (Q1 : 60 ; Q3 : 72,5 ; IQR : 12,5), des échanges plasmatiques (29,4%) au nombre de 7 (Q1 : 6 ; Q3 : 7 ; IQR : 1) le cyclophosphamide intraveineux (86,4%), le rituximab (11,3%) ou une combinaison des 2 immunosuppresseurs (7,9%).

Le suivi moyen était de $73,3 \pm 47,4$ mois et la médiane de suivi de 60,8 mois (Q1 : 35,3 ; Q3 : 106,7 ; IQR : 71,4 mois). La rémission était obtenue dans 84,3% des cas. La survie globale était de 97% à 24 mois, 88% à 60 mois et 76% à 120 mois. La survie rénale était de 84% à 24 mois, 82% à 60 mois et 73% à 120 mois.

Caractéristiques des patients	Cohorte globale (n=177)
<i>Données générales</i>	
Age (années)	63,1 (12)
Femmes	82 (46,3%)
Hypertension artérielle	79 (44,6%)
Diabète	21 (11,9%)
<i>Caractéristiques de la vascularite</i>	
Type de vascularite (PAM/GPA/VLR)	65 (37%) /75(42%) /37(21%)
BVAS	18,0 (5,1)
Atteinte ORL	53 (29,9%)
Atteinte pulmonaire	63 (35,6%)
Atteinte neurologique	34 (19,2%)
ANCA (MPO/PR3/doubles négatifs)	95 (53,7%) /70 (39,5%) /12 (6,8%)
CRP (mg/l)	71 (31,5-133)
<i>Atteinte rénale</i>	
Créatinine (mg/l)	32 (19-50,4)
DFGe (ml/mn/1,73m ²)	18,6 (10,4-32,9)
Dialyse	37 (20,9)
Ratio protéinurie/créatininurie (g/g)	1,3 (0,7-2,3)
Hématurie (% de patients)	171 (96,6%)
<i>Biopsie rénale</i>	
Classification de Berden	
Croissants	50 (28,2%)
Focale	49 (27,7%)
Mixte	60 (33,9%)
Scléreux	18 (10,2%)
% de glomérules scléreux	13,8 (5,9-30,8)
% de glomérules normaux	30,0 (15,6-53,8)
% de croissants cellulaires	18,2 (5,3-30,8)
Rupture de la capsule de Bowman (%)	47 (26,6)
NTA (%)	20 (5-40)
Fibrose interstitielle (%)	15 (2-30)
Fibrose intimale artérielle (cv0/cv1/cv2/cv3)	45 (27,3%) /46 (27,9%) /46 (27,9%) /28 (17,0%)
Hyalinose artériolaire (ah0/ah1/ah2)	73 (44,0%) /65 (39,2%) /28 (16,9%)
<i>Traitement d'induction</i>	
Échanges plasmatiques	52 (29,4%)
Emboles de MP	139 (78,5%)
Prednisone (mg)	60 (60-72,5)
Rituximab*/Cyclophosphamide	34 (19,2%) /153 (86,4%)

*PAM : polyangéite microscopique ; GPA : granulomatose avec polyangéite; VLR: vascularite limitée aux reins; BVAS: Birmingham vasculitis activity score; ANCA: anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles; MPO: myéloperoxydase; PR3: protéinase 3; DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; NTA: nécrose tubulaire aigue, MP : méthylprednisolone ; * : rituximab seul ou associé au cyclophosphamide. Les variables continues sont exprimées en médiane (Quartile 1-Quartile 3) ou en moyenne (SD)*

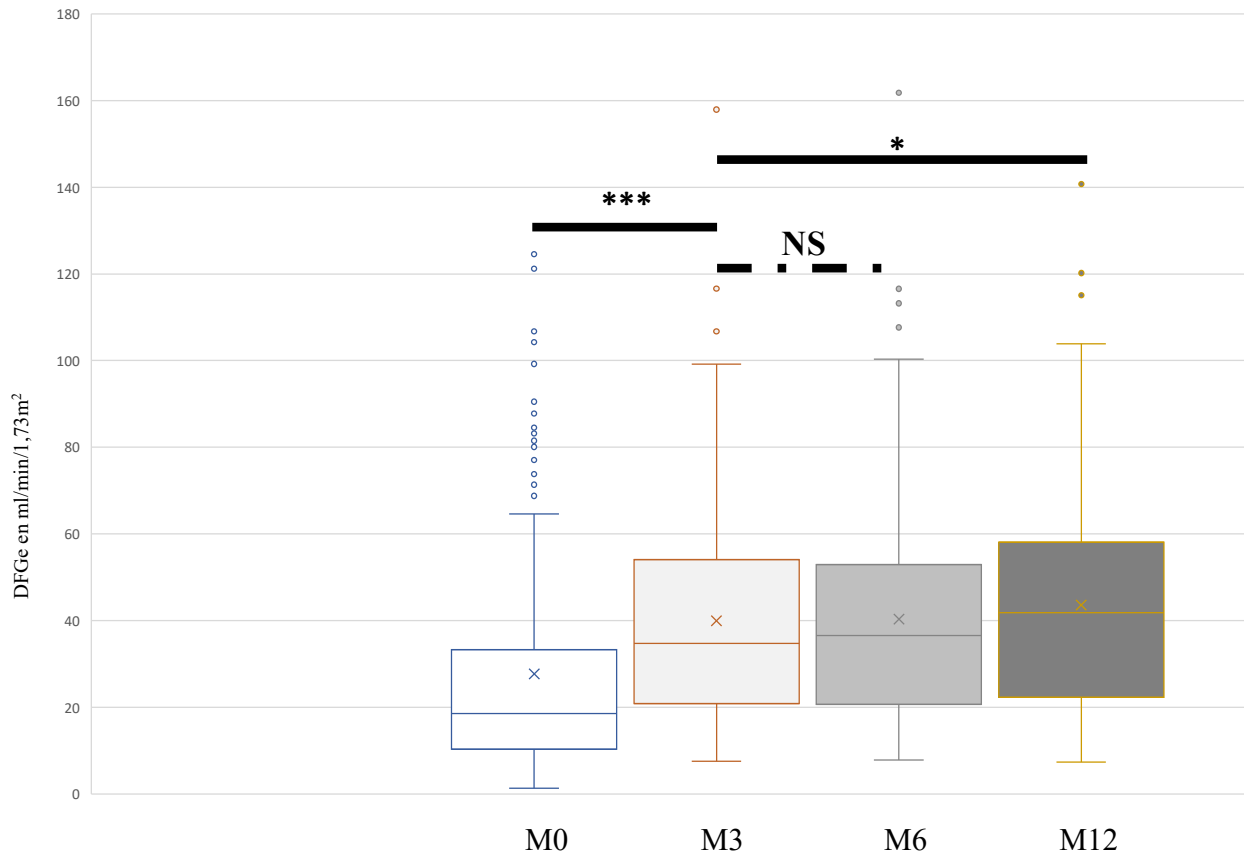
Tableau n°1 : principales caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques de nos patients.

2) Analyse de la variable d'intérêt principale et secondaires

A 3 mois du traitement d'induction, le DFGe était à $39,95 \pm 24,6$ ml/min / $1,73\text{m}^2$. Vingt-cinq patients (14,1%) étaient en IRCT dont 21 en dialyse. Au cours des 3 premiers mois de suivi, 50 patients (28,2%) recevaient des IEC, des ARA2 et/ou des diurétiques, et 89 (50,3%) du Triméthoprime-Sulfaméthoxazole. A 12 mois, le DFGe était à $43,6 \pm 12,6$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$. Vingt-quatre patients (14 %) étaient en IRCT dont 20 en dialyse.

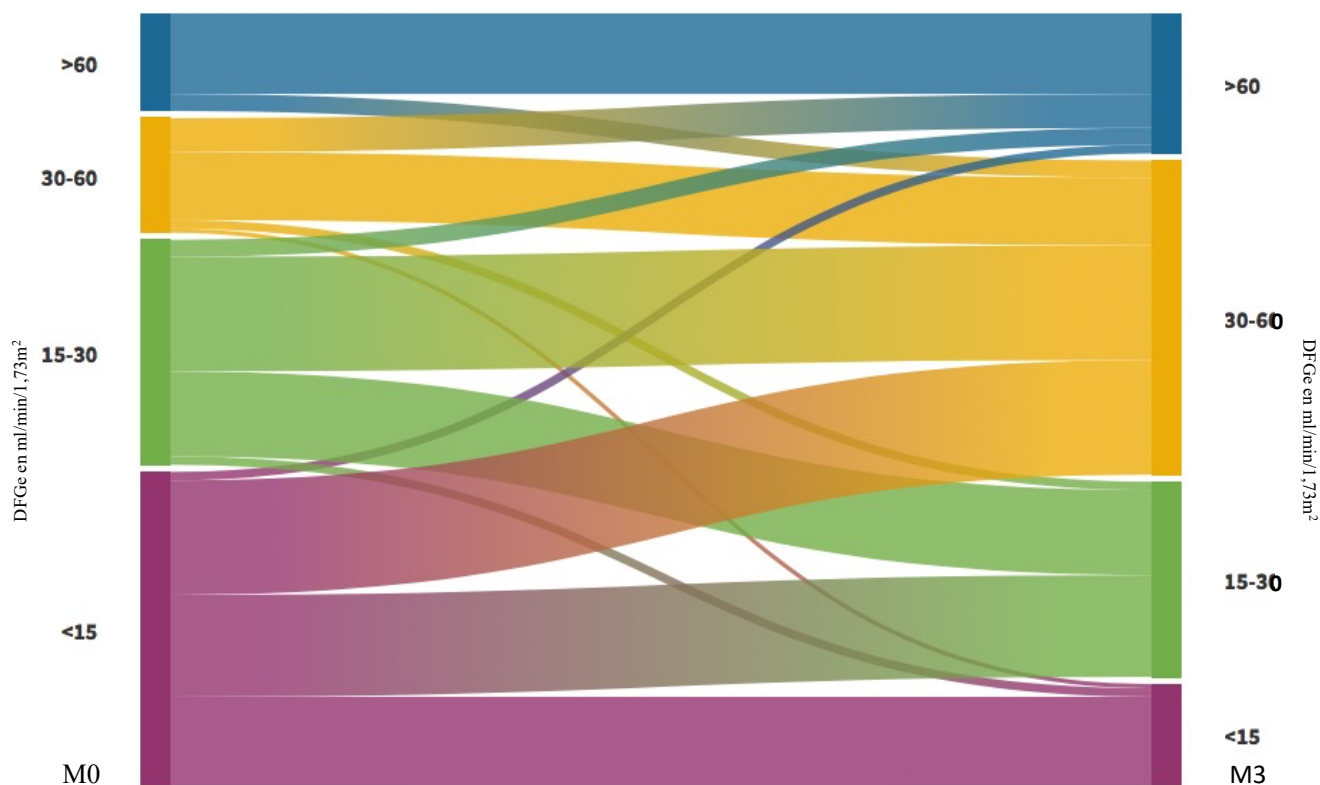
Le DFGe à 3 mois était significativement plus élevé que le DFGe au diagnostic ($39,9 \pm 24,6$ ml/min / $1,73\text{m}^2$ vs $27,7 \pm 26$ ml/min / $1,73\text{m}^2$ $p < 0,001$) (Figure n°2). Le $\Delta\text{DFG}^{\text{M0-M3}}$ était de $11,9 \pm 19$ ml/min / $1,73\text{m}^2$. Le DFGe à 12 mois était également significativement plus élevé que le DFGe à 3 mois ($39,9 \pm 24,6$ ml/min / $1,73\text{m}^2$ vs. $43,6 \pm 12,6$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$, $p < 0,01$) (figure 1). Le DFGe à 3 mois et à 6 mois n'étaient pas statistiquement différents. Le $\Delta\text{DFG}^{\text{M3-M6}}$ était de $1,26 \pm 13,6$ ml/min / $1,73\text{m}^2$ et le $\Delta\text{DFG}^{\text{M3-M12}}$ était de $3,7 \pm 12,3$ ml/min / $1,73\text{m}^2$.

L'évolution de la répartition des classes de DFGe dans notre population au diagnostic et au 3^e mois (DFGe >15, de 15 à 30, de 30 à 60 et >60) est représentée sur un diagramme alluvial (Figure n°3). A 3 mois, 92/177 patients (52%) vont gagner au moins une classe de DFGe. Parmi ces 92 patients, 34 vont gagner strictement plus d'une classe de DFGe. Parmi les malades les plus sévères (DFGe initial < 15 ml/min/ $1,73\text{m}^2$), 53/73 (72,6%) vont gagner au moins une classe de DFGe à 3 mois et parmi ces 53 patients, 29 vont gagner plus d'une classe de DFGe.



M0 : diagnostic ; M3 : 3^{ème} mois de suivi ; M6 : 6^{ème} mois de suivi ; M12 : 12^{ème} mois de suivi. Les différences significatives sont représentées par *** ($p < 0,001$) et * ($p < 0,01$). NS : non significatif. ($n=177$)

Figure n°2 : DFGe au diagnostic (M0), au 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois, exprimé en ml/min/1,73m²



DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé ; M0 : diagnostic ; M3 : 3^e mois ; bleu : DFGe > 60 ml/min/1,73m² ; jaune : DFGe entre 30 et 60 ml/min,1,73m² ; Vert : DFGe entre 15 et 30 ml/min/1,73m ; violet : DFGe < 15 ml/min/1,73m. L'épaisseur du trait représente le volume de patients qui passe d'une classe à l'autre entre le diagnostic et le 3^{ème} mois.

Figure n°3 : diagramme alluvial représentant l'évolution de la fonction rénale entre le diagnostic et le 3^e mois en fonction de la classe de DFGe initial (n=177)

La protéinurie diminuait au cours du temps. Le ratio protéinurie/creatininurie médian était à 1,3 g/g (Q1 : 0,7 ; Q3 : 2,34) au diagnostic, 0,6 g/g (Q1 : 0,3 ; Q3 : 1,45) à 3 mois et 0,4 g/g (Q1 : 0,035 ; Q3 : 0,8) à 1 an ($p < 0,001$)

En analyse univariée, (Tableau n°2) les paramètres significativement associés au $\Delta\text{DFG}^{\text{M0-M3}}$ étaient le sexe ($12,75 \pm 22,87$ ml/min/1,73m² pour les hommes vs $9,38 \pm 14,35$ ml/min/1,73m² pour les femmes, $p=0,023$), l'atteinte neurologique ($4,05 \pm 11,96$ ml/min/1,73m² en cas d'atteinte neurologique vs $12,85 \pm 11,48$ ml/min/1,73m² en l'absence, $p=0,035$), l'appartenance à la classe scléreuse selon Berden ($2 \pm 10,22$ ml/min/1,73m² dans le groupe scléreux vs $17,6 \pm 25,1$ ml/min/1,73m² dans le groupe croissants, $7,8 \pm 18,59$ ml/min/1,73m² dans le groupe focal et $11,54 \pm 14,55$ ml/min/1,73m² dans le groupe mixte, $p=0,0145$) et la réalisation d'échanges plasmatiques ($16,4 \pm 20,94$ ml/min/1,73m² dans le groupe échanges plasmatiques vs $8,98 \pm 18,23$ ml/min/1,73m² dans le groupe sans échanges, $p=0,029$). Parmi les variables continues associées en analyse univariée avec le critère de jugement principal, la créatinine au diagnostic, les pourcentages de nécrose tubulaire aigue, de croissants cellulaires, le pourcentage de croissants cellulaires et fibrocellulaires et le pourcentage de fibrose interstitielle étaient significativement associés au $\Delta\text{DFG}^{\text{M0-M3}}$.

L'analyse multivariée a intégré les variables significatives de l'analyse univariée, à savoir le sexe, la créatinine initiale, l'atteinte neurologique, les pourcentages de croissants cellulaires, cellulaires et fibrocellulaires, de glomérules normaux, de fibrose interstitielle et de NTA, l'atteinte artériolaire, la classification de Berden, l'exposition aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine et au cotrimoxazole et la réalisation d'échanges plasmatiques. Pour éviter la multicolinéarité, deux modèles ont été construits, le premier comprenant la classification de Berden sans les pourcentages de glomérules normaux et de glomérules avec croissants cellulaires et fibrocellulaires et le deuxième ne comprenant pas la classification de Berden mais

intégrant ces deux derniers paramètres. En analyse multivariée, le seul facteur indépendamment associée au $\Delta\text{DFG}^{\text{M0-M3}}$ était le pourcentage de croissants cellulaires, en ajustant également sur la prise d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine (inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 prescrits pour hypertension ou protéinurie) et sur la prise de triméthoprime-sulfaméthoxazole (prévention primaire de la pneumocystose), pour tenir compte de la majoration de créatinine induite par ces 2 classes thérapeutiques. Le $\Delta\text{DFG}^{\text{M0-M3}}$ augmentait en moyenne de $0,29 \pm 0,06$ ml/min/1,73m² pour chaque augmentation de 1% du pourcentage de croissant cellulaire.

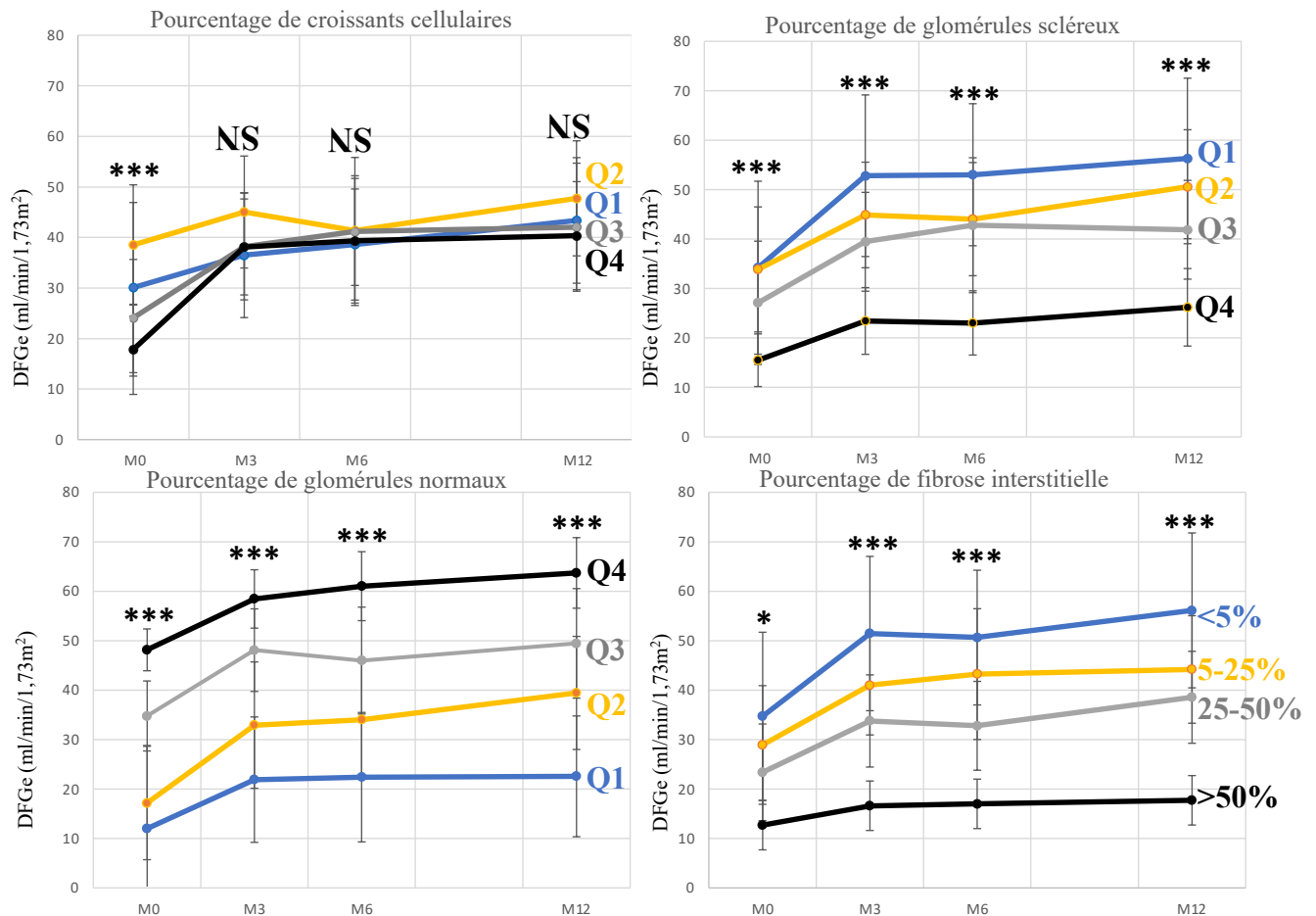
Données (n=177)	Analyse univariée: m ± SD ou coefficient R	Significativité (p)	Analyse multivariée: significativité
<i>Caractéristiques du patient</i>			
Age	R= -0,111± 0,11	0,34	
Sexe: H Vs F	12,75 ± 22,87 vs 9,38 ± 14,35	0,023	p=0,52
Hypertendus vs non Hypertendus	12,12 ± 22,89 vs 9,77± 22,74	0,77	
Diabétiques vs non diabétiques	11,25 ± 20,1 vs 10,32 ± 20,97	0,39	
<i>Atteinte d'organe</i>			
Atteinte ORL vs non	9,87 ± 11,97 vs 11,63 ± 19,17	0,82	
Atteinte pulmonaire vs non	9,67 ± 20,17 vs 11,96 ± 18,51	0,83	
Atteinte neurologique	4,05 ± 11,96 vs 12,85 ± 11,48	0,035	P=0,086
Spécificité des ANCA PR3 vs MPO	11,68 ± 18,41 vs 10,68 ± 20,89	0,864	
<i>Atteinte rénale</i>			
Créatinine	R= 0,10± 0,04	0,0134	p=0,10
Protéinurie	R= -0,02± 0,08	0,973	
Hématurie	R=0,00001	0,407	
Dialyse au diagnostic	11,28 ± 20,56 vs 10,52 ± 12,52	0,7	
<i>Caractéristiques histologiques</i>			
Classification de Berden		0,0145	p=0,45
Mixte	11,54 ± 14,55		
Scléreux	2,00 ± 10,22		
Croissants	17,62 ± 25,1		
Focale	7,82 ± 18,59		
% glomérules scléreux	R= -0,18± 0,07	0,0113	p=0,91
% glomérules normaux	R=-0,04± 0,05	0,454	
% croissants cellulaires	R=0,29± 0,06	0,0035	p=0,035
% de NTA	R=0,14± 0,06	0,0268	
% de croissants cellulaires et fibrocellulaires	R=0,21± 0,05	0,0002	
% de fibrose interstitielle	R=-0,21± 0,07	0,0089	p=0,49
Rupture de capsule de Bowman	11,28 ± 19,87 vs 10,77 ± 17,82	0,656	
Fibrose intimale artérielle		0,34	
Hyalinose artériolaire sévère vs pas de hyalinose ou hyalinose légère	3,12 ± 17,49 vs 12,4 ± 18,1	0,0359	p=0,35
<i>Traitement d'induction</i>			
Echanges plasmatiques vs pas d'échanges	16,4 ± 20,94 vs 8,98 ± 18,23	0,029	P=0,98
Embols de corticoïdes	11,72 ± 19,9 vs 9,03 ± 16,98	0,395	
Rituximab vs Cyclophosphamide	12,66 ± 24,03 vs 10,79 ± 18,13	0,55	
Dose de prednisonne au diagnostic	R=0,01± 0,1	0,927	

F : Femme ; H : Homme ; ORL : Oto-rhino-laryngologique ; ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; MPO : myéloperoxydase ; PR3: protéinase ; NTA : nécrose tubulaire aigue ; R= coefficient de corrélation

Tableau n°2 : analyse univariée et multivariée du critère de jugement principal.

Les DFGe à M3, M6 et M12 étaient différents selon la sévérité de l'atteinte initiale pour la fibrose interstitielle, le pourcentage de glomérules optiquement normaux et scléreux. Ainsi, le DFGe initial des atteintes sévères (quartile 1 pour le pourcentage de glomérules normaux, quartile 4 pour le pourcentage de glomérules scléreux, atteinte >50% pour la fibrose interstitielle) ainsi que le DFGe à M3, M6 et M12 étaient significativement plus bas que les DFGe des atteintes moins sévères.

En revanche, la sévérité de l'atteinte initiale selon le pourcentage de croissants cellulaires n'était pas associée à un DFGe plus bas à 3 mois, 6 mois et 1 an (Figure n°4).



DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé en ml/min/1,73m² ; M0 : diagnostic ; M3 : 3^{ème} mois de suivi ; M6 : 6^{ème} mois de suivi ; M12 : 12^{ème} mois de suivi ; NS : non significatif ; Q1 : quartile 1 représenté en bleu ; Q2 : quartile 2 représenté en jaune ; Q3 : quartile 3 représenté en gris ; Q4 : quartile 4 représenté en noir ; pour la quantification de la fibrose interstitielle : bleu : <5% ; jaune : 5-25% ; gris : 25-50% ; noir : >50% ; * : différence statistiquement significative par analyse de la variance (ANOVA) entre chaque quartile (p<0,05) ; *** : p<0,001 ; NS : non significatif le tiret représente l'écart-type

Figure n°4 : évolution du DFGe exprimé en ml/min/1,73m² entre le diagnostic, le 3^{ème}, le 6^{ème} et le 12^{ème} mois selon le pourcentage de glomérules avec croissants cellulaires, de glomérules scléreux de glomérules normaux et de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire.

Les facteurs d'IRCT à 1 an étaient les suivants : la nécessité d'être dialysé au diagnostic (OR : 39,99), l'appartenance à la classe « scléreuse » selon Berden (OR 0,27 ; 0,13 et 0,026 pour la classe mixte, focale et à croissants par rapport à la classe scléreuse respectivement), la présence d'une fibrose interstitielle de grade III ou > 50% (OR 6,75). Les résultats sont représentés dans le tableau n°3. Parmi les variables continues, le taux de créatinine initiale (OR 1,043) ainsi que le pourcentage de NTA (OR 1,03) étaient associés au risque d'IRCT à 1 an. L'analyse multivariée n'était pas possible en raison de la faiblesse des effectifs (24 événements).

Donnée		OR brut	IC _{95%}
Sexe (H vs F)	14/95 (14,7%) vs 10/82 (12,2%)	0,836	[0,336;1,921]
Age	$\beta = -0,0328$	0,99	[0,962;1,033]
Dialysé au diagnostic vs non dialysé au diagnostic	20/37 (54,1%) vs 4/140 (2,8%)	39,99	[12,22; 130,92]
Cyclophosphamide vs rituximab	20/153 (13,07) vs 4/24 (16,7%)	0,75	[0,23; 2,42]
<i>Berden</i>			
Croissants vs scléreux	9/50 (18,0%) vs 8/18 (44,4%)	0,27	[0,085;0,89]
Mixte vs scléreux	6/60 (10,0) vs 8/18 (44,4%)	0,13	[0,04;0,48]
Focal vs scléreux	1/49 (2,0%) vs 8/18 (44,4%)	0,026	[0,003; 0,23]
<i>Fibrose interstitielle</i>			
>50% vs < 50%	15/159 (9,4%) vs 9/17 (52,9%)	6,75	[1,94; 23,41]
Δ DFGe ^{M0-M3} : +1 ml/min	$\beta = -0,0386$	0,962	[0,937; 0,988]
Créatininémie au diagnostic: +1 mg/l	$\beta = 0,0425$	1,043	[1,03; 1,06]
Croissants cellulaires: +1%	$\beta = 0,02$	1,02	[1,00; 1,06]
NTA: +1%	$\beta = 0,026$	1,03	[1,01; 1,05]

F : Femme ; H : Homme ; NTA : nécrose tubulaire aigue

Tableau n°3 : facteurs de risque d'insuffisance rénale chronique terminale à 1 an

La survie sans IRCT et la survie sans rechute rénale ont été évaluées par un modèle de Cox. Trente-sept patients présentaient une IRCT au cours du suivi dans un délai moyen de $26,3 \pm 36,1$ mois. Le $\Delta\text{DFG}^{\text{M0-M3}}$ était significativement associé à la survie sans IRCT dans un modèle de Cox comprenant l'ensemble des patients de la cohorte (HR : 0,974 ; IC95% [0,957 ; 0,991]). Après exclusion des patients qui restaient dialysés à 3 mois, le $\Delta\text{DFG}^{\text{M0-M3}}$ n'était plus statistiquement associé au risque d'IRCT au cours du suivi (HR : 0,983 ; IC95% [0,959 ; 1,007]). Trente-six patients présentaient une rechute rénale au cours du suivi, en moyenne $50,6 \pm 28,7$ mois après le diagnostic. Le $\Delta\text{DFG}^{\text{M0-M3}}$ n'était pas associé au risque de rechute rénale dans l'ensemble de la cohorte (HR : 0,99 ; IC95% [0,98 ; 1,09]).

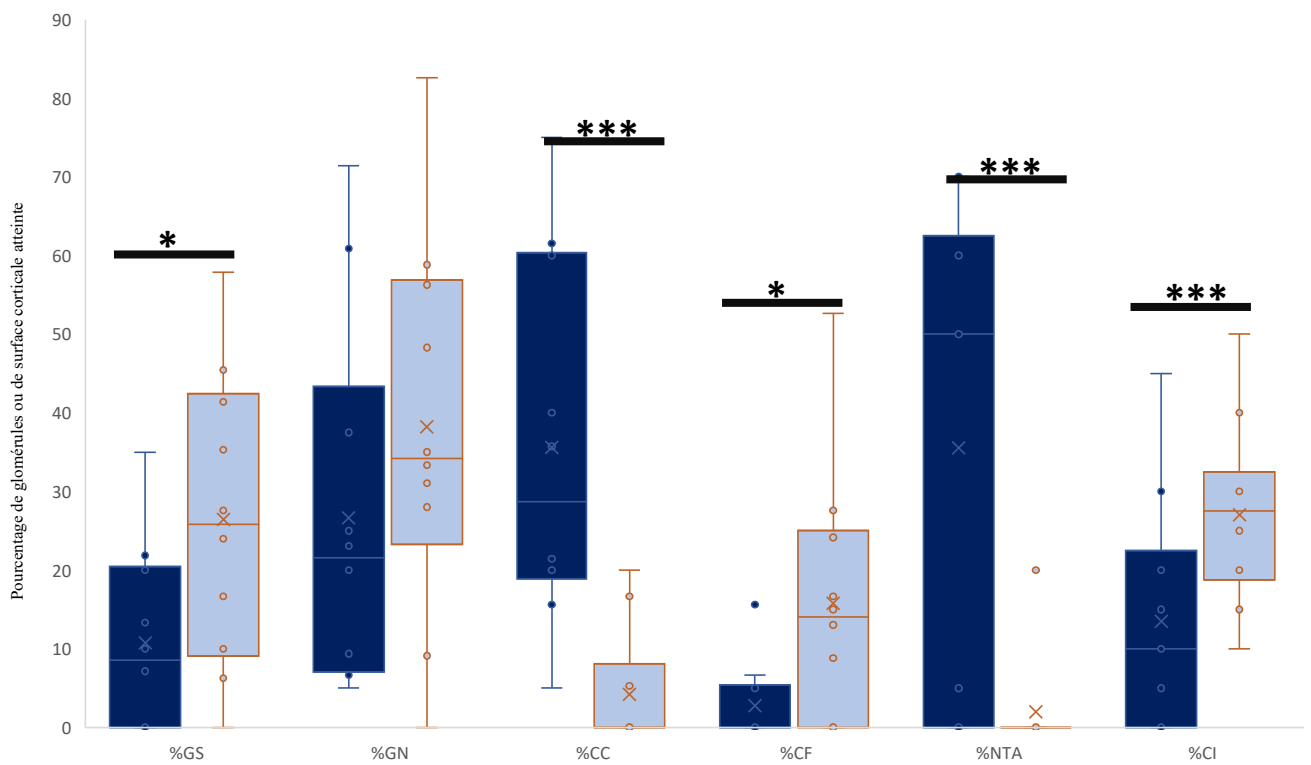
3) *Analyse histologique des 2^{ndes} biopsies réalisées au cours de la 1^{ère} année*

Quinze patients ont bénéficié d'une biopsie rénale au cours de la 1^{ère} année qui suit le diagnostic. Pour 1 patient, la biopsie initiale n'était pas interprétable en raison d'un trop faible nombre de glomérules. Pour 4 patients, la biopsie était réalisée pour une dégradation de la fonction rénale. Ces biopsies n'ont pas été utilisées pour notre analyse.

Chez les 10 patients restants, la biopsie était réalisée à $5,11 \pm 2,3$ mois du diagnostic pour une insuffisance rénale persistante mais en amélioration par rapport au diagnostic (7 patients), pour la majoration de la protéinurie pour 2 patients avec une créatinine en diminution par rapport au diagnostic (21 mg/l contre 31 mg/l et 24 contre 56 mg/l) ou pour une suspicion de rechute sans aggravation de la fonction rénale chez 1 patient (fièvre et syndrome inflammatoire biologique, protéinurie stable à 0,7 g/l, créatinine 10 mg/l, persistance d'une hématurie microscopique et d'un taux d'ANCA élevé). A l'exception du patient précédemment décrit, aucun patient ne présentait de signe d'activité clinique de la vascularite. La CRP était normale chez 9/9 patients. Le dosage des ANCA était disponible pour 9 patients au moment de 2nde biopsie ; ils s'étaient négativés chez 2 patients, étaient stables à taux élevés chez 1 patient et en diminution pour les autres patients. L'évolution des données histologiques entre le diagnostic et la seconde biopsie est représentée sur la figure n°5.

Les biopsies au cours du suivi présentaient plus de lésions fibreuses interstitielles ($27,3 \pm 11,8\%$ vs $13,5 \pm 14,7\%$ de surface corticale fibreuse) et plus de glomérules scléreux ($26,4 \pm 18,7\%$ vs $10,7 \pm 11,9\%$). Les croissants fibreux étaient plus fréquents qu'au diagnostic ($15,8 \pm 16,2\%$, vs $2,7 \pm 5,2\%$ des glomérules). La différence dans le pourcentage de glomérules normaux n'atteignait pas la significativité ($38,2\% \pm 24,3$ pour la seconde biopsie vs $26,6\% \pm 23,3\%$ au diagnostic $p=0,056$). Les lésions de hyalinose segmentaire et focale ou les lésions fibreuses segmentaires glomérulaires étaient plus fréquentes sur ces secondes biopsies que sur les

biopsies initiales (8/10 vs 2/10, $p=0,04$ avec le test de Mc Nemar). En revanche, ces biopsies révélaient significativement moins de lésions de NTA ($35,5 \pm 19,1\%$ vs $2 \pm 6\%$) et moins de croissants cellulaires ($4,2 \pm 7,7\%$ vs $35,6 \pm 23,1\%$).



*%GS : pourcentage de glomérules scléreux ; %GN : pourcentage de glomérules normaux, %CC : pourcentage de glomérules présentant un croissant cellulaire (%CC) ; %CF : pourcentage de glomérules présentant un croissant fibreux ; %NTA : pourcentage de tubes corticaux en nécrose tubulaire aigue, ; %CI : pourcentage de fibrose interstitielle, (n=10). * $p < 0,05$ et ***= $p < 0,01$ par le test de Student pour séries appariées. Les données de la biopsie initiale figurent en bleu foncé, de la biopsie de suivi en bleu clair.*

Figure n°5 : Comparaison des données histologiques de la biopsie initiale et de la biopsie réalisée dans la 1^{ère} année de suivi.

Discussion :

Nous avons évalué dans cette étude rétrospective multicentrique la récupération rénale chez des patients présentant une 1^{ère} poussée de glomérulonéphrite pauci-immune histologiquement prouvée. Nous avons d'abord montré que la récupération rénale se poursuit tout au long de la 1^{ère} année qui suit l'initiation du traitement. Elle survient cependant essentiellement de manière précoce, au cours des 3 premiers mois ($\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M3}} = 11,9 \pm 19$ ml/min /1,73m², $\Delta\text{DFGe}^{\text{M3-M12}} = 3,7 \pm 12,3$ ml/min /1,73m²). Nous avons ensuite montré que le $\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M3}}$ était corrélé de manière indépendante au pourcentage de glomérules avec croissant cellulaire. Les autres critères cliniques, histologiques, biologiques ou thérapeutiques n'étaient pas associés à l'amélioration précoce de la fonction rénale.

L'amélioration de la fonction rénale au cours des VAA survient pour l'essentiel entre 3 et 6 mois après le diagnostic (15, 19). Dans notre étude, chez des patients présentant une atteinte rénale sévère, le DFGe progresse à 3 mois de $11,9 \pm 19$ ml/min /1,73m². Ces valeurs semblent proches de données récemment publiées (19). Comme nous l'avons montré dans le diagramme alluvial, la majorité des patients avec une atteinte rénale sévère initiale ont évolué favorablement après le traitement d'induction, avec plus d'un tiers d'entre eux qui ont récupéré un DFGe >30 ml/min/1,73m² après le traitement d'attaque. Près d'un tiers des patients avec atteinte rénale sévère sont cependant restés en dialyse au décours de ce traitement d'induction.

Il est difficile d'évaluer l'impact de cette récupération précoce sur la survie rénale et globale à long terme. On connaît en effet, l'impact des lésions fibreuses initiales et des rechutes rénales sur ce pronostic (10, 20-22). Dans notre étude, l'augmentation du $\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M3}}$ tend pourtant à être associée à un moindre risque d'IRCT au cours du suivi. D'autres travaux soutiennent l'importance de la réponse rénale précoce aux traitements. Il a ainsi été montré qu'obtenir un DFG de plus de 30 ml/min à 6 mois était un critère pronostique indépendant

d'IRCT ou de décès à 18 mois (19). La réponse rénale au traitement à 4 mois est également un des principaux facteurs de survie des patients se présentant avec une atteinte rénale initialement sévère ($\text{DFGe} < 15 \text{ ml/min /1,73m}^2$) (23). Il est donc probable que le gain initial de DFG conditionne le pronostic à moyen et long terme.

Le choix du traitement d'induction de la rémission, à une époque où des alternatives thérapeutiques se développent est donc d'importance majeure. Dans notre étude, nous n'avons pu mettre en évidence de différence selon les différentes approches thérapeutiques. Les échanges plasmatiques étaient associés à une meilleure réponse en analyse univariée mais ce résultat ne se confirme pas en analyse multivariée. L'étude PEXIVAS tend à montrer un bénéfice des échanges plasmatiques sur la survie rénale à 1 an, qui ne se confirme pas avec un suivi de près de 3 ans (11). L'utilisation pourtant fréquente des emboles de méthylprednisolone n'est pas associée à une amélioration du DFGe. Leur utilisation reste encore à évaluer (24). Plusieurs études suggèrent que le rituximab est associé à l'obtention plus rapide de la rémission que le cyclophosphamide chez les patients avec atteinte rénale sévère ou non (19, 25). Ceci ne se traduit cependant pas par un bénéfice sur la fonction rénale (19, 25). Compte-tenu de la période observée (2003-2018) et de la sévérité de l'atteinte rénale, l'utilisation du rituximab reste minoritaire dans notre étude.

Dans notre cohorte, le seul facteur associé au $\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M3}}$ est le pourcentage de croissants cellulaires. L'importance de l'analyse histologique pour l'évaluation du pronostic rénal des VAA a déjà été soulignée dans de nombreuses études (10, 27-29). Toutefois, la majorité de ces travaux s'est intéressée à la survenue d'une IRCT à plus de 12 mois. Ces études mettent en évidence l'importance des lésions scléreuses initiales sur l'évolution rénale à long terme. La classification de Berden basée sur les lésions glomérulaires permet de différencier le pronostic

de la classe « scléreuse » de celui de la classe « focale » (10 ; 27). La valeur pronostique des 2 autres classes, « mixtes » et « à croissant » reste toujours débattue (27 ; 30).

D'autres travaux ont permis d'observer l'importance de la fibrose interstitielle sur le pronostic rénal des VAA (20, 29). Ces critères pronostiques de l'IRCT sont bien retrouvés dans notre analyse du risque d'insuffisance rénale terminale à 1 an. Toutefois, notre analyse n'a pas permis de les retenir comme des facteurs indépendants associés au gain de DFG à 3 mois.

L'impact pronostique des variables histologiques sur la récupération rénale en dehors de l'IRCT a rarement été évaluée (15, 16, 20). Si Lepeyre et al. ont montré que la récupération rénale survenait de manière précoce, les auteurs ont analysés les facteurs associés au Delta de DFGe entre le diagnostic et le 12^e mois(15). Quatre facteurs étaient retrouvés dont 2 histologiques: la présence d'une nécrose tubulaire aigue et le pourcentage de glomérules globalement scléreux. Nous n'avons pas identifié le pourcentage de glomérules scléreux comme facteurs indépendants par rapport à notre critère de jugement. Nous n'avons pas non plus mis en évidence d'impact de la nécrose tubulaire aigue dans notre analyse multivariée. Seuls 40% des 82 patients inclus dans cette étude présentaient des lésions significatives de nécrose tubulaire aigue contre 82% dans notre population. Cet écart pourrait provenir de différence dans l'évaluation de ces lésions tubulaires. Lepeyre et al. ont eux-mêmes rapporté une variabilité importante dans l'évaluation de la nécrose tubulaire aigue. Les lésions de NTA sont variées. Il est probable que des lésions de régénération épithéliale soient de meilleur pronostic qu'une abrasion complète ou une simplification de l'épithélium, alors que toutes 2 sont évaluées comme lésions de NTA. Cela pourrait également s'expliquer par la façon dont nous avons évalué ce critère comme une variable continue alors que Lepeyre et al l'ont évalué en variable discrète.

L'importance des croissants cellulaires sur la biopsie rénale initiale permet d'espérer sous traitement usuel, une bonne récupération rénale. L'insuffisance rénale aigue liée à la

présence de croissants cellulaires pourrait provenir d'un effet mécanique en relation avec l'augmentation de la pression à l'intérieur de la capsule de Bowman provoquée par la prolifération des cellules épithéliales à l'intérieur de la chambre urinaire (31, 32). L'utilisation de cytotoxiques actifs sur la cellule pariétale, tel que les corticoïdes (33), pourrait permettre de diminuer la pression à l'intérieur de la chambre urinaire et rétablir une pression de filtration efficace, capable d'améliorer significativement le DFGe. L'amélioration du DFGe dans la classe à croissants de Berden a été rapporté récemment (27). Dans cette étude, le delta de DFG entre le diagnostic et le 12^e mois était de 21 ml/min en moyenne dans cette classe, significativement supérieur aux classes focales, mixtes ou scléreuses. Toutefois, le DFG initial des patients avec classe à croissant était plus bas que pour les autres classes, et les auteurs attribuent le potentiel de récupération à la sévérité initiale de l'atteinte rénale. Hauer a analysé des données concernant des patients inclus dans CYCAZAREM qui présentaient une atteinte rénale définie comme non sévère (Créatinine < 500 micromol/l) entre M0 et M18 (16). Chez ces patients, le pourcentage de croissants cellulaires corrélait à la fois avec un DFGe initial plus bas et un DFGe à M18 plus élevé. Après ajustement sur le DFGe initial, les auteurs retrouvaient une corrélation statistiquement significative entre le % de glomérules avec croissant cellulaire et le DFGe corrigé à 18 mois, témoignant d'un potentiel de récupération rénale. Dans notre cohorte, l'analyse en sous-groupe du paramètre croissant cellulaire a également montré que le pourcentage de croissants cellulaires est statistiquement corrélé au DFGe initial. De plus, nous avons montré que le gain de DFGe augmentait avec le pourcentage de croissants cellulaires.

Traiter le croissant cellulaire est également l'objectif des nouvelles thérapeutiques basées sur l'inhibition du complément. Dans un avenir proche, il est probable qu'un inhibiteur oral du récepteur du C5a, l'avacopan, soit utilisé en traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA en remplacement des traitements corticoïdes. Dans une étude préliminaire, cette molécule permettait d'obtenir la rémission à 12 semaines chez autant de

patients que le traitement conventionnel, en épargnant l'utilisation des corticoïdes et en permettant une diminution plus précoce de la protéinurie (6). Ce traitement pourrait agir sur une phase précoce de la maladie et donc limiter la survenue de l'insuffisance rénale aigüe. Les premières données de l'essai de phase 3 rapportées lors du congrès ERA-EDTA puis EULAR 2020 ont montré une amélioration significative du DFGe à 52 semaines par rapport aux corticostéroïdes (en moyenne +7 ml/min contre +4 ml/min) chez les patients avec atteinte rénale initiale (26).

L'apparition de lésions rénales fibreuses semble effectivement précoce au cours des poussées de vascularite associées aux ANCA. Nous rapportons pour la 1^{ère} fois une série de biopsies rénales précoces réalisées dans la première année qui suit le diagnostic. Jusqu'à présent, à notre connaissance, les rares séries rapportant des biopsies rénales itératives au cours des VAA ont utilisées des biopsies réalisées plus tardivement (34-36). Trois travaux ont étudié le suivi des données histologiques. La 1^{ère} portait sur 31 biopsies réalisées entre 3 et 72 mois après le diagnostic en raison de suspicion de rechute, la 2^{nde} sur 8 biopsies réalisées 16 mois en moyenne après le diagnostic en raison d'une dégradation progressive de la fonction rénale (35) et la 3^{ème} sur 17 biopsies protocolaires réalisées 13 mois en moyenne après le diagnostic à la fin du traitement d'induction par Endoxan (34). Les auteurs rapportent une augmentation significative des lésions scléreuses glomérulaires et tubulo-interstitielles. On observe également la diminution des lésions glomérulaires actives entre la 1^{ère} et la 2^{nde} biopsie sauf dans l'étude de Hauer et al., probablement du fait des motivations de la biopsie. Nos résultats apportent un éclairage nouveau sur l'évolution histologique. Nos biopsies de suivi témoignent de l'installation précoce, dans les 4 premiers mois des lésions fibreuses. Ceci reste à interpréter avec précaution en l'absence de biopsies protocolaires précoces. Ces résultats encouragent

néanmoins à traiter rapidement les lésions de vascularite active avant l'apparition des lésions fibreuses et à explorer l'action de nouveaux traitements. Les thérapies comme l'avacopan, en réduisant l'inflammation causée par l'anaphylatoxine C5a ou, à un stade plus précoce de l'agression glomérulaire, les inhibiteurs de myéloperoxydase pourraient limiter la formation de ces lésions fibreuses glomérulaires. (37). Enfin, les agonistes PPAR gamma en association aux traitements conventionnels auraient un rôle protecteur sur le glomérule (38).

Notre étude comporte plusieurs limites. Dans ce travail rétrospectif, nous avons exclu d'une part les patients n'ayant pas eu de biopsie rénale et d'autre part les patients qui n'ayant pas bénéficié d'un traitement d'induction conventionnel. Il est probable que ces patients présentaient pour la plupart des critères de fragilité ou des glomérulonéphrites de forme scléreuse non traitées en raison d'une atteinte rénale jugée trop sévère.

Par ailleurs, nous avons choisi d'évaluer le DFG par la formule MDRD afin de pouvoir comparer nos résultats avec l'étude la plus récente sur le sujet (15). Cependant, d'autres études ont utilisé l'équation de Cockcroft (16) ou encore le CKD-EPI (19) pour évaluer la fonction rénale. Ces estimations de la fonction rénale ne sont pas validées pour l'insuffisance rénale aiguë. Des équations existent pour estimer la fonction rénale dans cette situation, comme la méthode de Jelliffe ou l'équation de Yashiro (39,40). Toutefois, ces méthodes n'ont pas encore d'application en pratique quotidienne. Le débit de filtration glomérulaire même mesuré reste dans tous les cas un mauvais reflet de l'atteinte tubulo-interstitielle. Il est donc probable que le retentissement de cette atteinte soit mal évalué dans notre travail.

Notre étude possède plusieurs points forts. L'inclusion des patients à partir du registre des biopsies rénales permet en effet d'objectiver l'atteinte rénale et de confirmer le diagnostic de VAA. La relecture centralisée permet également de standardiser le recueil de données histologiques. L'analyse des secondes biopsies bien que non protocolaires, est également un

point fort de notre étude, et apporte des renseignements nouveaux sur la précocité de l'installation des lésions de néphropathie chronique au cours des poussées de VAA. Le caractère multicentrique de notre étude nous permet également de nous affranchir de l'effet-centre, et d'avoir une couverture quasi-régionale de la prise en charge des VAA. Enfin, notre critère de jugement principal à 3 mois apporte une information précoce dans la prise en charge et pourrait constituer à l'avenir un objectif de traitement.

Conclusions :

Nous avons donc montré dans notre cohorte rétrospective multicentrique de patients présentant une 1^{ère} poussée de glomérulonéphrite associée aux ANCA que la récupération rénale survenait essentiellement dans les 3 premiers mois et dépendait avant tout du pourcentage de croissants cellulaires. Ces résultats encouragent à s'intéresser à la réponse rénale aux actuels schémas thérapeutiques et aux nouveaux traitements en fonction des données histologiques, notamment de la présence de croissants cellulaires. Enfin, de nouvelles voies thérapeutiques visant la formation, l'expansion ou la guérison du croissant devraient être envisagées, seules ou en combinaison avec les traitements cytotoxiques usuels.

Bibliographie :

1. Jennette, J. C., R. J. Falk, P. A. Bacon, N. Basu, M. C. Cid, F. Ferrario, L. F. Flores-Suarez, et al. « 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides ». *Arthritis & Rheumatism* 65, n° 1 (1 janvier 2013): 1-11.
2. Jennette, J. Charles, et Patrick H. Nachman. « ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis ». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 12, n° 10 (6 octobre 2017): 1680.
3. Berti, Alvise, Emilie Cornec-Le Gall, Divi Cornec, Marta Casal Moura, Eric L Matteson, Cynthia S Crowson, Aishwarya Ravindran, Sanjeev Sethi, Fernando C Fervenza, et Ulrich Specks. « Incidence, prevalence, mortality and chronic renal damage of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in a 20-year population-based cohort ». *Nephrology Dialysis Transplantation* 34, n° 9 (1 septembre 2019): 1508-17.
4. Yates, M, R A Watts, I M Bajema, M C Cid, B Crestani, T Hauser, B Hellmich, et al. « EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 75, n° 9 (1 septembre 2016): 1583.
5. Jones, Rachel B, Shunsuke Furuta, Jan Willem Cohen Tervaert, Thomas Hauser, Raashid Luqmani, Matthew D Morgan, Chen Au Peh, et al. « Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 74, n° 6 (1 juin 2015): 1178.
6. Jayne, David R.W., Annette N. Bruchfeld, Lorraine Harper, Matthias Schaier, Michael C. Venning, Patrick Hamilton, Volker Burst, et al. « Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis ». *Journal of the American Society of Nephrology* 28, n° 9 (1 septembre 2017): 2756.
7. Geetha, D., S. Sethi, A.S. De Vriese, U. Specks, C.G.M. Kallenberg, N. Lim, R. Spiera, et al. « Interstitial Immunostaining and Renal Outcomes in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Glomerulonephritis ». *American Journal of Nephrology* 46, n° 3 (2017): 231-38.

8. Jayne, David, Niels Rasmussen, Konrad Andrassy, Paul Bacon, Jan Willem Cohen Tervaert, Jolanta Dadoniené, Agneta Ekstrand, et al. « A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies ». *New England Journal of Medicine* 349, n° 1 (3 juillet 2003): 36-44.
9. Jayne, David R.W., Gill Gaskin, Niels Rasmussen, Daniel Abramowicz, Franco Ferrario, Loic Guillevin, Eduardo Mirapeix, et al. « Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis ». *Journal of the American Society of Nephrology* 18, n° 7 (1 juillet 2007): 2180.
10. Berden, Annelies E., Franco Ferrario, E. Christiaan Hagen, David R. Jayne, J. Charles Jennette, Kensuke Joh, Irmgard Neumann, et al. « Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis ». *Journal of the American Society of Nephrology* 21, n° 10 (1 octobre 2010): 1628.
11. Walsh, Michael, Peter A. Merkel, Chen-Au Peh, Wladimir M. Szpirt, Xavier Puéchal, Shouichi Fujimoto, Carmel M. Hawley, et al. « Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis ». *New England Journal of Medicine* 382, n° 7 (12 février 2020): 622-31.
12. Mukhtyar, C, R Lee, D Brown, D Carruthers, B Dasgupta, S Dubey, O Flossmann, et al. « Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) ». *Annals of the Rheumatic Diseases* 68, n° 12 (1 décembre 2009): 1827.
13. Vandebussche, C., L. Bitton, P. Bataille, F. Glowacki, R. Azar, P.-Y. Hatron, E. Macnamara, et al. « Prognostic Value of Microscopic Hematuria after Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-Associated Vasculitis ». *American Journal of Nephrology* 49, n° 6 (2019): 479-86.
14. Rhee, Rennie L., Susan L. Hogan, Caroline J. Poulton, Julie Anne G. McGregor, J. Richard Landis, Ronald J. Falk, et Peter A. Merkel. « Trends in Long-Term Outcomes Among Patients

With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis With Renal Disease ».

Arthritis & Rheumatology 68, n° 7 (1 juillet 2016): 1711-20.

15. Lepeytre, Fanny, Virginie Royal, Pierre-Luc Lavoie, Guillaume Bollée, François Gougeon, Stéphanie Beauchemin, Maxime Rhéaume, Soumeya Brachemi, Louis-Philippe Laurin, et Stéphan Troyanov. « Estimating the Change in Renal Function During the First Year of Therapy in ANCA-Associated Vasculitis ». *Kidney International Reports* 4, n° 4 (1 avril 2019): 594-602.
16. Hauer, Herbert A., Ingeborg M. Bajema, Hans C. Van Houwelingen, Franco Ferrario, Laure-Hélène Noël, Rüdiger Waldherr, David R.W. Jayne, Niels Rasmussen, Jan A. Bruijn, et E. Christiaan Hagen. « Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: A prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients ». *Kidney International* 62, n° 5 (1 novembre 2002): 1732-42.
17. Levey, Andrew S., Juan P. Bosch, Julia Breyer Lewis, Tom Greene, Nancy Rogers, et David Roth. « A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation ». *Annals of Internal Medicine* 130, n° 6 (16 mars 1999): 461-70.
18. Roufosse, Candice, Naomi Simmonds, Marian Claahsen-van Groningen, Mark Haas, Kammi J. Henriksen, Catherine Horsfield, Alexandre Loupy, et al. « A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology ». *Transplantation* 102, n° 11 (2018).
19. Casal Moura, Marta, Maria V. Irazabal, Alfonso Eirin, Ladan Zand, Sanjeev Sethi, Bijan J. Borah, Jeffrey L. Winters, et al. « Efficacy of Rituximab and Plasma Exchange in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis with Severe Renal Disease ». *Journal of the American Society of Nephrology*, 21 août 2020, ASN.2019111197.

20. Brix, Silke R., Mercedes Noriega, Pierre Tennstedt, Eik Vettorazzi, Martin Busch, Martin Nitschke, Wolfram J. Jabs, et al. « Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis ». *Kidney International* 94, n° 6 (1 décembre 2018): 1177-88.
21. Joode, Anoenk A.E. de, Jan Stephan F. Sanders, et Coen A. Stegeman. « Renal Survival in Proteinase 3 and Myeloperoxidase ANCA-Associated Systemic Vasculitis ». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 8, n° 10 (7 octobre 2013): 1709.
22. Slot, Marjan C., Jan Willem Cohen Tervaert, Casper F.M. Franssen, et Coen A. Stegeman. « Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement ». *Kidney International* 63, n° 2 (1 février 2003): 670-77.
23. Lee, Taewoo, Adil Gasim, Vimal K. Derebail, Yunro Chung, JulieAnne G. McGregor, Sophia Lionaki, Caroline J. Poulton, et al. « Predictors of Treatment Outcomes in ANCA-Associated Vasculitis with Severe Kidney Failure ». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 9, n° 5 (7 mai 2014): 905.
24. Chanouzas, Dimitrios, Julie Anne G. McGregor, Peter Nightingale, Alan D. Salama, Wladimir M. Szpirt, Neil Basu, Matthew David Morgan, et al. « Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: a multi-center retrospective cohort study ». *BMC Nephrology* 20, n° 1 (18 février 2019): 58.
25. Shah, S., Z. Hruskova, M. Segelmark, M.D. Morgan, J. Hogan, S.K. Lee, J. Dale, et al. « Treatment of Severe Renal Disease in ANCA Positive and Negative Small Vessel Vasculitis with Rituximab ». *American Journal of Nephrology* 41, n° 4-5 (2015): 296-301.
26. Jayne D, Merkel P, Yue H et al. A randomized, double-blind, active controlled study of avacopan in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. ERA-EDTA 2020, Abstract 4549S
27. Daalen, Emma E. van, Maria A.C. Wester Trejo, Arda Göçeroğlu, Franco Ferrario, Kensuke Joh, Laure-Hélène Noël, Yayoi Ogawa, et al. « Developments in the Histopathological

- Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis ». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 15, n° 8 (7 août 2020): 1103.
28. Lind van Wijngaarden, Robert A.F. de, Herbert A. Hauer, Ron Wolterbeek, David R.W. Jayne, Gill Gaskin, Niels Rasmussen, Laure-Hélène Noël, et al. « Clinical and Histologic Determinants of Renal Outcome in ANCA-Associated Vasculitis: A Prospective Analysis of 100 Patients with Severe Renal Involvement ». *Journal of the American Society of Nephrology* 17, n° 8 (1 août 2006): 2264.
29. Bitton, Laura, Cyrille Vandenbussche, Nicolas Wayolle, Jean-Baptiste Gibier, Carole Cordonnier, Jérôme Verine, Sarah Humez, et al. « Tubulointerstitial damage and interstitial immune cell phenotypes are useful predictors for renal survival and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis ». *Journal of Nephrology* 33, n° 4 (1 août 2020): 771-81.
30. Chen, Yong-Xi, Jing Xu, Xiao-Xia Pan, Ping-Yan Shen, Xiao Li, Hong Ren, Xiao-Nong Chen, Li-Yan Ni, Wen Zhang, et Nan Chen. « Histopathological Classification and Renal Outcome in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies-associated Renal Vasculitis: A Study of 186 Patients and Metaanalysis ». *The Journal of Rheumatology* 44, n° 3 (1 mars 2017): 304.
31. Anguiano, Lidia, Renate Kain, et Hans-Joachim Anders. « The glomerular crescent: triggers, evolution, resolution, and implications for therapy ». *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 29, n° 3 (2020).
32. Puelles, Victor G., David Fleck, Lena Ortz, Stella Papadouri, Thiago Strieder, Alexander M.C. Böhner, James W. van der Wolde, et al. « Novel 3D analysis using optical tissue clearing documents the evolution of murine rapidly progressive glomerulonephritis ». *Kidney International* 96, n° 2 (1 août 2019): 505-16.
33. Kuppe, Christoph, Claudia van Roeyen, Katja Leuchtle, Nazanin Kabgani, Michael Vogt, Marc Van Zandvoort, Bart Smeets, Jürgen Floege, Hermann-Josef Gröne, et Marcus J. Moeller.

- « Investigations of Glucocorticoid Action in GN ». *Journal of the American Society of Nephrology* 28, n° 5 (1 mai 2017): 1408.
34. Hruskova, Zdenka, Eva Honsova, Annelies E. Berden, Ivan Rychlik, Vera Lanska, Jiri Zabka, Ingeborg M. Bajema, et Vladimir Tesar. « Repeat protocol renal biopsy in ANCA-associated renal vasculitis ». *Nephrology Dialysis Transplantation* 29, n° 9 (1 septembre 2014): 1728-32.
35. Neumann, Irmgard, Renate Kain, Heinz Regele, Afschin Soleiman, Sandra Kandutsch, et Franz Thomas Meisl. « Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis ». *Nephrology Dialysis Transplantation* 20, n° 1 (1 janvier 2005): 96-104.
36. Hauer, Herbert A., Ingeborg M. Bajema, E. Christiaan Hagen, Laure-Hélène Noël, Franco Ferrario, Rüdiger Waldherr, Hans C. van Houwelingen, et al. « Long-term renal injury in ANCA-associated vasculitis: an analysis of 31 patients with follow-up biopsies ». *Nephrology Dialysis Transplantation* 17, n° 4 (1 avril 2002): 587-96.
37. Antonelou, Marilina, Erik Michaëlsson, Rhys D.R. Evans, Chun Jing Wang, Scott R. Henderson, Lucy S.K. Walker, Robert John Unwin, et Alan D. Salama. « Therapeutic Myeloperoxidase Inhibition Attenuates Neutrophil Activation, ANCA-Mediated Endothelial Damage, and Crescentic GN ». *Journal of the American Society of Nephrology* 31, n° 2 (1 février 2020): 350.
38. Agrawal, Shipra, John C. He, et Pierre-Louis Tharaux. « Nuclear receptors in podocyte biology and glomerular disease ». *Nature Reviews Nephrology*, 17 septembre 2020.
39. Jelliffe, R. « Estimation of Creatinine Clearance in Patients with Unstable Renal Function, without a Urine Specimen ». *American Journal of Nephrology* 22, n° 4 (2002): 320-24.
40. . Yashiro, Masatomo, Miyuki Ochiai, Nao Fujisawa, Yuko Kadoya, et Tadashi Kamata. « Evaluation of estimated creatinine clearance before steady state in acute kidney injury by creatinine kinetics ». *Clinical and Experimental Nephrology* 16, n° 4 (1 août 2012): 570-79.

41. McAdoo, Stephen P, Nicholas Medjeral-Thomas, Seerapani Gopaluni, Anisha Tanna, Nicholas Mansfield, Jack Galliford, Megan Griffith, et al. « Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis ». *Nephrology Dialysis Transplantation* 33, n° 5 (1 mai 2018): 899-899.

AUTEUR : ZAWORSKI

Prénom : Jérémy

Date de soutenance : 23 octobre 2020

Titre de la thèse : Récupération rénale précoce au cours des vascularites pauci-immunes

Thèse - Médecine - Lille « 2020 »

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Néphrologie

Mots-clés : Vascularite pauci-immune ; débit de filtration glomérulaire ; ANCA

Résumé : Introduction : L'atteinte rénale au cours des vascularites associées aux ANCA (VAA) constitue une atteinte sévère. Nous avons cherché à décrire l'évolution du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) et à déterminer les facteurs associés au delta de DFGe entre le diagnostic et le 3^{ème} mois de suivi ($\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M3}}$). **Méthodologie :** étude rétrospective de patients incidents sur la période 2003-2018 dans la région Nord-Pas de Calais. La variable d'intérêt principale est le $\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M3}}$. **Résultats :** 177 patients répondaient à nos critères de jugement. A 3 mois, le DFGe était significativement plus élevé que le DFGe initial ($39,9 \pm 24 \text{ ml/min/1,73m}^2$ vs $27,7 \pm 26 \text{ ml/min/1,73m}^2$, $p < 0,001$). Le $\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M3}}$ était de $11,9 \pm 19 \text{ ml/min/1,73m}^2$. En analyse univariée, les paramètres significativement associés au $\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M3}}$ étaient le sexe, l'atteinte neurologique, la créatininémie initiale, la classe scléreuse, les pourcentages de nécrose tubulaire aigue, de croissants cellulaires et fibrocellulaires, de fibrose interstitielle et les échanges plasmatiques. En analyse multivariée, seul le pourcentage de croissants cellulaires était associé au $\Delta\text{DFGe}^{\text{M0-M3}}$. **Conclusion :** Le pourcentage de croissants cellulaires semble être le principal déterminant de la récupération rénale précoce.

Composition du Jury :

Président : Professeur François Glowacki

Assesseurs : Professeur Éric Hachulla ; Docteur Viviane Gnemmi ; Docteur Pierre Bataille

Directeur de thèse : Docteur Thomas Quéméneur