

UNIVERSITÉ DE LILLE

**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étude rétrospective de 21 cas de microangiopathie  
thrombotique associée à une vascularite à ANCA :  
spécificités de leur présentation et de leur évolution en  
comparaison à une cohorte historique de 112 patients.**

Présentée et soutenue publiquement le 27 Septembre 2024 à 16h

au Pôle Formation

par **Geoffrey BALZER**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur *Marie FRIMAT***

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur *Viviane GNEMMI***

**Monsieur le Docteur *François PROVÔT***

**Monsieur le Docteur *Rémi LENAIN***

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur *Claire CARTERY***

---



## Table des matières

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT .....	1
Table des illustrations .....	6
Table des tableaux : .....	7
Table des figures .....	7
Abréviations .....	8
Introduction.....	9
Les vascularites à ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles).....	9
A. Généralités sur les vascularites.....	9
B. Epidémiologie des vascularites à ANCA.....	10
C. Clinique des vascularites à ANCA : .....	11
a. La Granulomatose avec polyangéite (GPA) .....	11
b. La polyangéite microscopique (MPA).....	12
D. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS).....	13
E. Diagnostic .....	13
a. Biologie :.....	13
b. Valeur ajoutée de l'anatomopathologie .....	14
F. Physiopathologie de la vascularite à ANCA .....	17
a. Le pouvoir pathogène des ANCA .....	17
b. 1 <sup>er</sup> étape : le polynucléaire neutrophile (PNN) .....	17
c. 2 <sup>ème</sup> étape : l'activation de la voie alterne du complément .....	19
i. Le système du complément.....	19
ii. Le rôle du complément dans la vascularite à ANCA .....	20
d. 3 <sup>ème</sup> étape Le rôle de l'immunité adaptative dans la VAA par les lymphocytes ...	22
e. En résumé.....	22
G. Traitement et suivi.....	23
a. Quelques définitions .....	23
b. Le traitement d'induction .....	24
c. Traitement d'entretien .....	25
Les microangiopathies thrombotiques (MAT).....	27
A. MAT généralités .....	27
B. Différentes entités .....	28
a. Le PTT .....	28
b. Les SHU.....	29
c. Les SHU secondaires .....	29
C. Valeur ajoutée de l'anatomopathologie.....	29

D.	Aspects anatomopathologiques .....	31
E.	Traitements .....	33
	L'association vascularite à ANCA et microangiopathie thrombotique .....	34
A.	Rapport de cas .....	34
B.	Revue de la littérature .....	34
C.	Rôle du complément ?.....	35
D.	Objectif de l'étude .....	36
	Matériels et Méthodes.....	37
A.	Méthode de sélection des patients : critères d'inclusion et d'exclusion .....	37
B.	Caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques au diagnostic .....	38
C.	Groupe contrôle .....	39
D.	Critères de jugements .....	40
E.	Statistiques .....	40
	Résultats .....	41
A.	Identification des patients : .....	41
B.	Données du suivi : .....	42
C.	Description des caractéristiques cliniques et biologiques des patients au diagnostic : .....	43
D.	Données de la biopsie rénale .....	47
E.	Données relatives au traitement .....	49
F.	Critère de jugement principal : probabilité de survie sans dialyse .....	50
G.	Critère de jugement secondaire : probabilité de survie .....	52
H.	Critère de jugement secondaire : probabilité d'évolution vers l'IRCT .....	53
I.	Critère de jugement secondaire : probabilité de rémission rénale et suivi du DFG... ..	54
	Discussion .....	56
A.	Rappel des résultats principaux .....	56
B.	Discussion des résultats et comparaison avec les données de la littérature .....	57
a.	Identification des patients .....	57
b.	Données socio-démographiques et cliniques au diagnostic .....	58
c.	Données biologiques rénales au diagnostic .....	59
d.	Données histologiques de la biopsie rénale .....	60
e.	Données relatives au traitement .....	62
f.	Données relatives au critère de jugement principal : survie sans dialyse .....	63
g.	Données relatives à l'évolution et aux critères de jugement secondaire .....	63
C.	Éléments d'orientation en reprenant la littérature .....	65
a.	L'activation du complément dans la VAA .....	65

b.	Les mécanismes d'apparition de MAT rénale au cours de la vascularite à ANCA	67
c.	Place des anomalies génétiques dans la MAT	68
D.	Forces et faiblesses de l'étude	68
E.	Points d'amélioration et perspectives	70
F.	Conclusion	71
Références :		73

## Table des illustrations

Illustration 1 - Classification de Chapel Hill .....	10
Illustration 2 - Tiré de Seo et al, AJM 2004 qui rapporte les différents signes cliniques retrouvés dans les vascularites à ANCA.....	12
Illustration 3 - Tiré de la revue Nature ANCA-associated vasculitis, A. Richard Kitching et al 2020 montrant les différentes atteintes cliniques et leur tropisme en fonction du type de vascularite à ANCA.....	13
Illustration 4 - tiré du Core Curriculum paru dans l’AJKD en 2020 montrant la fréquence de positivité des ANCA au cours de différentes maladies.....	14
Illustration 5 - Provenant du service d’anatomo-cytologie-pathologie du CHU de Lille montrant un croissant extracellulaire circonférentiel associé à une rupture de la capsule de Bowman ....	16
Illustration 6 - Provenant du service d’anatomo-cytologie-pathologie du CHU de Lille montrant un croissant extracellulaire à l’imprégnation argentique de Jones.....	16
Illustration 7 - Tiré de Al-Hussain T, Hussein MH, Conca W, Al Mana H, Akhtar M. Pathophysiology of ANCA-associated Vasculitis. Montrant les étapes de priming permettant une activation des PNN avec in fine les lésions tissulaires. ....	19
Illustration 8 - Figure tiré de Merle et Al, Frontier in Immunology 2015 montrant les différentes étapes d’activation du complément jusqu’à la formation du complexe d’attaque membranaire. ....	20
Illustration 9 - Tiré de Brilland et al, Néphrologie et thérapeutique, 2023 montrant les étapes d’activation des PNN médié par le complément. ....	21
Illustration 10 - Tiré de Loirat et al, Pediatr Nephrol, 2016 montrant un exemple de classification des différentes étiologies de MAT. ....	28
Illustration 11 - Provenant du service d’anatomo-cytologie-pathologie du CHU de Lille montrant une MAT vasculaire avec la présence d’une nécrose fibrinoïde de la paroi artériolaire et une MAT glomérulaire avec la présence de thrombi et de mésangiolyse au trichrome de Masson. ....	31
Illustration 12 - Provenant du service d’anatomo-cytologie-pathologie du CHU de Lille montrant une MAT glomérulaire avec la présence d’espaces clairs sous endothéliaux et d’un thrombi capillaire au trichrome de Masson. ....	31
Illustration 13 - Provenant du service d’anatomo-cytologie-pathologie du CHU de Lille montrant la présence d’un croissant extracellulaire associé à un thrombi artériolaire au trichrome de Masson.....	32
Illustration 14 - Provenant du service d’anatomo-cytologie-pathologie du CHU de Lille montrant la présence de doubles contours témoins d’une MAT glomérulaire chronique à l’imprégnation argentique de Jones.....	32
Illustration 15 -Issue du Poster réaliser à la SFNDT 2022 par BALZER Geoffrey et Dr CARTERY Claire faisant une revue de la littérature de 1985 à 2021 sur les cas de vascularite à ANCA associée à une MAT histologique et biologique. ....	35

## Table des tableaux :

Tableau 1- Données démographiques, antécédents, données de la vascularites, données rénales et données de la MAT au diagnostic.....	46
Tableau 2 - Données histologiques de la biopsie rénale.....	48
Tableau 3 - Données relatives au traitement .....	50
Tableau 4 - Données relatives au suivi du DFG .....	55

## Table des figures

Figure 1 - Flow chart de l'étude.....	42
Figure 2 - Kaplan meier montrant la probabilité de survie sans dialyse .....	51
Figure 3 - Kaplan meier montrant la probabilité de survie.....	52
Figure 4 - Courbe d'incidence cumulée montrant la probabilité d'évolution vers l'IRCT.....	53
Figure 5 - DFG censuré sur le décès et la mise en hémodialyse au cours du suivi du jour de la biopsie rénale à 5ans.....	55

## Abréviations

VAA : Vascularite à ANCA

MAT : Microangiopathie thrombotique

GPA : Granulomatose avec polyangéite

MPA: Polyangéite microscopique

GEPA : Granulomatose avec polyangéite

ANCA-PR3 : ANCA protéinase 3

ANCA-MPO : ANCA myéloperoxidase

ORL : Oto-rhino-laryngologie

GNRP : Glomérulonéphrite rapidement progressive

PNN : Polynucléaire neutrophiles

IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale

SHU/SHUa : Syndrome hémolytique et urémique / atypique

GNEC : Glomérulonéphrite extra capillaire

BVAS : Birmingham Vasculitis Activity Score



# Introduction

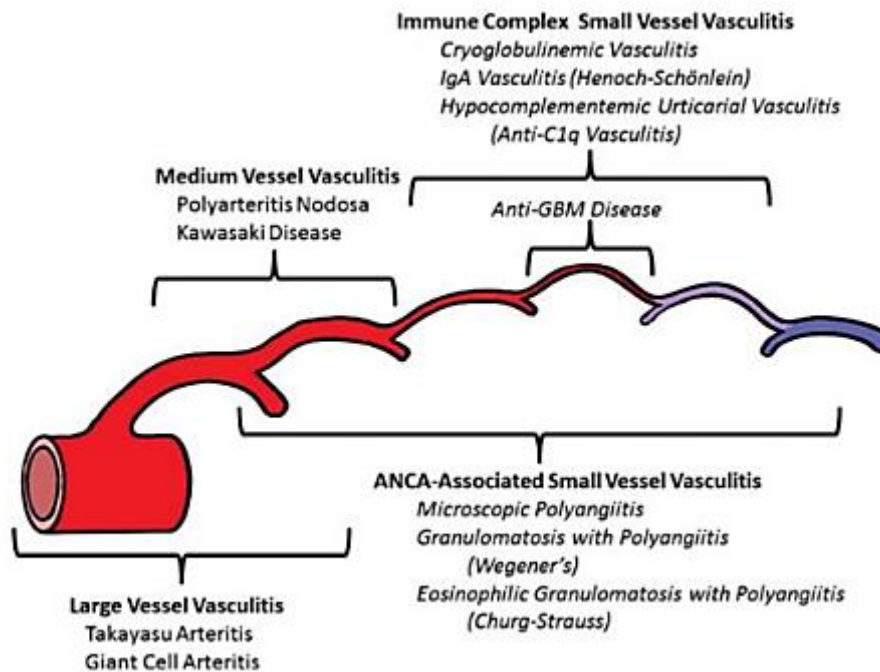
## Les vascularites à ANCA (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)

### *A. Généralités sur les vascularites*

Les vascularites représentent un groupe hétérogène de maladies inflammatoires des vaisseaux sanguins (1). Elles touchent les vaisseaux de toutes tailles. Leurs manifestations sont caractérisées par un large éventail de symptômes selon le type et la localisation de l'inflammation vasculaire. Elles sont classées en fonction de la taille des vaisseaux affectés selon la classification de Chapel Hill révisée en 2012 (2)

***(Illustration 1).***

Parmi les différentes formes de vascularites nous retrouvons les vascularites à ANCA (VAA). Elles ont été décrites à partir de 1936 par Wegener (3). Notre connaissance de la maladie a été exponentielle. Aujourd'hui, on décline 3 entités distinctes, dont la présentation clinique et biologique se chevauchent. Ce sont des maladies graves avec une mortalité 2,7 fois plus élevée par rapport à la population générale. Néanmoins on note une tendance à l'amélioration au fil des années du pronostic (4).



*Illustration 1 - Classification de Chapel Hill*

## *B. Epidémiologie des vascularites à ANCA*

La VAA est une maladie rare touchant environ 20 personnes par million d'habitants et par an (5). L'incidence des Granulomatoses avec polyangéite (GPA) et Polyangéite microscopique (MPA) est croissante depuis les 30 dernières années en lien avec un diagnostic plus facile et une meilleure connaissance de la maladie au cours du temps (6). Il existe une incidence différente en fonction de la localisation géographique (7). En France la prévalence de la GPA est de 23,7 personnes par million d'habitants, celle de la MPA est de 25,1 personnes par million d'habitants et celle de la Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) est de 10,7 personnes par million d'habitants (8). L'âge médian de diagnostic de la maladie est de 67,6 ans [20-96]. L'incidence est plus élevée chez les patients de plus de 75 ans, estimée à 79 personnes par million d'habitants. Dans cette même étude la survie à 5 ans était de 76,1 % (9).

### *C. Clinique des vascularites à ANCA :*

Ces vascularites résultent du dysfonctionnement du système immunitaire entraînant une inflammation nécrosante des vaisseaux sanguins. Les VAA peuvent être limitées à un organe ou se présenter sous la forme d'une atteinte sévère pluri systémique (10). Leur diagnostic repose sur des faisceaux d'arguments comprenant un examen clinique minutieux et complet, des examens d'imagerie et des analyses de sérum en laboratoire (11).

#### *a. La Granulomatose avec polyangéite (GPA)*

La Granulomatose avec polyangéite (GPA) est principalement associée aux ANCA de type protéinase 3 (PR3) retrouvés dans 75 % des cas (5). Certaines études proposent des scores aidant au diagnostic de la maladie (12). Parmi les atteintes spécifiques de la GPA on retrouve notamment celle du système ORL (13). Elle est caractérisée par une rhinite crouteuse, une sinusite chronique, des perforations de la cloison nasale, une rhinorrhée claire voire des épistaxis (14). On retrouve des atteintes pulmonaires (15) avec notamment des granulomes sous forme de nodules. Une hémorragie intra-alvéolaire est diagnostiquée dans 10 à 40 % des cas, dont 20 à 50 % sont des formes graves avec admission en réanimation (16). L'atteinte rénale est présente dans 70 à 85 % des cas de GPA (17). Elle se manifeste le plus souvent par une insuffisance rénale aiguë, une protéinurie glomérulaire et une hématurie microscopique entrant dans le cadre d'un tableau de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP). Pour finir peuvent s'y associer une atteinte cutanée, neurologique, ou cardiaque (14).

### b. La polyangéite microscopique (MPA)

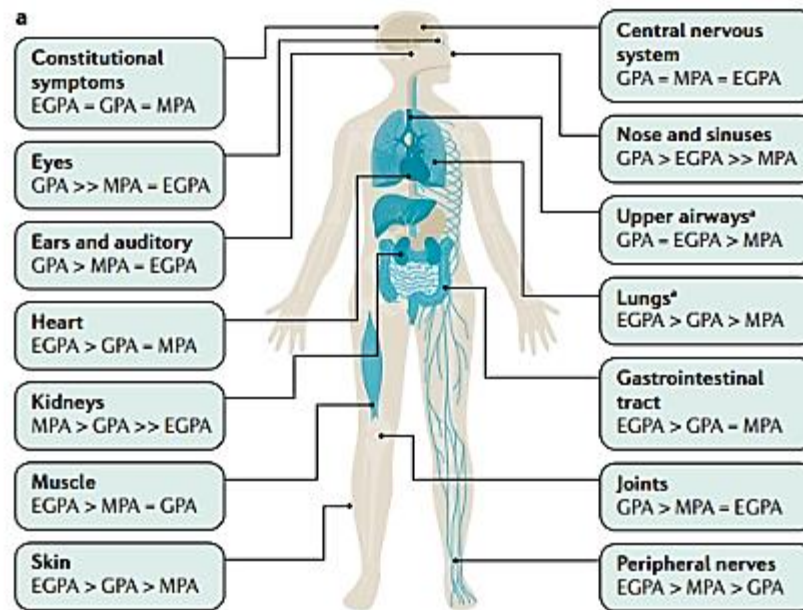
La polyangéite microscopique (MPA) est le plus souvent associée aux ANCA de type myéloperoxidase (MPO) dans 60 % des cas (5). Des critères cliniques et paracliniques nous aident également au diagnostic de la maladie (18). De manière générale, les atteintes d'organes cibles se chevauchent avec la GPA. En effet, en dehors de l'atteinte granulomateuse et d'une atteinte ORL, tous les signes cliniques décrits pour la GPA peuvent s'appliquer pour la MPA. La biopsie rénale révèle souvent une évolution plus fibreuse de la MPA par rapport à la GPA, et explique le pronostic rénal plus défavorable. Par ailleurs, les rechutes sont moins fréquentes pour la vascularite associée aux ANCA de type MPO (19).

**Table 3.** Clinical Features of the Primary Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitides

Feature	Wegener's Granulomatosis	Microscopic Polyangiitis	Churg-Strauss Syndrome
ANCA positivity	80%–90%	70%	50%
ANCA antigen specificity	PR3 $\gg$ MPO	MPO > PR3	MPO > PR3
Fundamental histology	Leukocytoclastic vasculitis; necrotizing, granulomatous inflammation (rarely seen in renal biopsy specimens)	Leukocytoclastic vasculitis; no granulomatous inflammation	Eosinophilic tissue infiltrates and vasculitis; granulomas have eosinophilic necrosis
Ear/nose/throat	Nasal septal perforation, saddle-nose deformity, conductive or sensorineural hearing loss, subglottic stenosis	Absent or mild	Nasal polyps, allergic rhinitis, conductive hearing loss
Eye	Orbital pseudotumor, scleritis (risk of scleromalacia perforans), episcleritis, uveitis	Occasional eye disease: scleritis, episcleritis, uveitis	Occasional eye disease: scleritis, episcleritis, uveitis
Lung	Nodules, infiltrates, or cavitory lesions; alveolar hemorrhage	Alveolar hemorrhage	Asthma, fleeting infiltrates, alveolar hemorrhage
Kidney	Segmental necrotizing glomerulonephritis, rare granulomatous features	Segmental necrotizing glomerulonephritis	Segmental necrotizing glomerulonephritis
Heart	Occasional valvular lesions	Rare	Heart failure
Peripheral nerve	Vasculitic neuropathy (10%)	Vasculitic neuropathy (58%)	Vasculitic neuropathy (78%)
Eosinophilia	Mild eosinophilia occasionally	None	All

ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibody; MPO = myeloperoxidase; PR3 = proteinase 3.

*Illustration 2 - Tiré de Seo et al, AJM 2004 qui rapporte les différents signes cliniques retrouvés dans les vascularites à ANCA*



*Illustration 3 - Tiré de la revue Nature ANCA-associated vasculitis, A. Richard Kitching et al 2020 montrant les différentes atteintes cliniques et leur tropisme en fonction du type de vascularite à ANCA*

#### ***D. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)***

Le BVAS est un score clinique multi systémique et général qui a été proposé pour stratifier la sévérité de la VAA en 1994 (20). Ce score prend en compte de nombreux items et permet d'évaluer l'activité de la maladie (21).

#### ***E. Diagnostic***

##### ***a. Biologie :***

Les ANCA sont des autoanticorps dirigés contre des antigènes cytoplasmiques exprimés dans les polynucléaires neutrophiles (PNN), mais aussi les monocytes et macrophages. Ils entraînent des lésions tissulaires et endothéliales. La détection des ANCA reposait initialement sur l'immunofluorescence indirecte, puis au fil du temps cette technique a été complétée par des tests immunologiques (ELISA) pour détecter les ANCA-PR3 et ANCA-MPO, jusqu'à devenir la technique de référence (22).

**Table 1.** Frequency of ANCA Positivity in Different Conditions

	PR3-ANCA (mostly cANCA)	MPO-ANCA (mostly pANCA)	Other
<b>ANCA-Associated Vasculitis</b>			
GPA	75%	20%	5% ANCA negative
MPA	30%	60%	10% ANCA negative
EGPA	5%	45%	50% ANCA negative
Renal-limited vasculitis	10%	80%	10% ANCA negative
Drug-induced vasculitis	10%	90%	Often high titer, dual positivity for MPO and PR3
<b>Nonvasculitis Conditions</b>			
Systemic lupus	2%	10%	10% atypical ANCA
Endocarditis	15%	5%	
Inflammatory bowel disease	Negative	Negative	Atypical ANCA, various antigens: ulcerative colitis (50%-67%), Crohn disease (6%-15%)
Primary sclerosing cholangitis	Negative	Negative	Atypical ANCA, various antigens: 60%-80%
Cystic fibrosis	Negative	Negative	Atypical ANCA pattern, directed against BPI (90%)

Abbreviations: ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; BPI, bactericidal/permeability-induced protein; cANCA, cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; GPA, granulomatosis with polyangiitis; MPA, microscopic polyangiitis; MPO, myeloperoxidase; pANCA, perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody; PR3, proteinase 3.

*Illustration 4 - tiré du Core Curriculum paru dans l'AJKD en 2020 montrant la fréquence de positivité des ANCA au cours de différents maladies.*

#### *b. Valeur ajoutée de l'anatomopathologie*

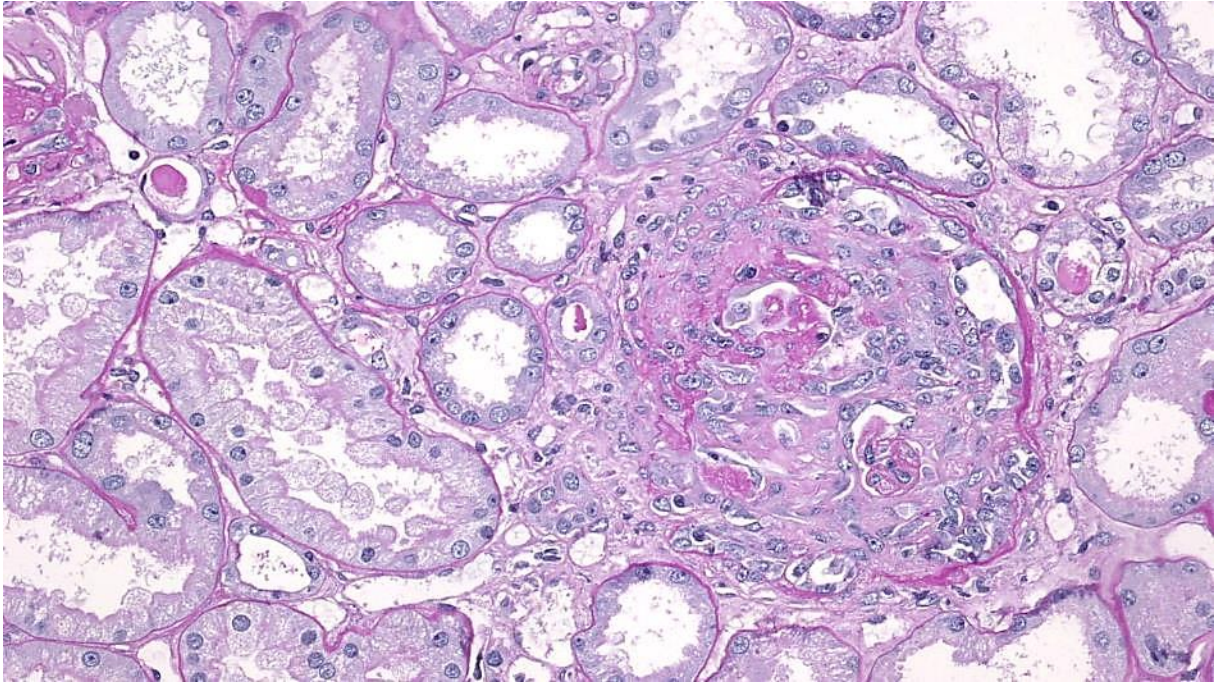
Le diagnostic de VAA repose autant que possible sur la réalisation d'une biopsie. Elles montrent une atteinte inflammatoire des petits vaisseaux associée à la présence de nécrose ou de granulome. Les biopsies ciblent les organes touchés (reins, poumons, peau, ORL...). Les lésions de VAA sont le plus souvent associées à une négativité de l'immunofluorescence à la différence d'autres vascularites (23).

La biopsie rénale est indiquée en cas d'atteinte rénale se manifestant par une protéinurie glomérulaire, une hématurie ou une dégradation de la fonction rénale (24). Elle est réalisée lors d'une poussée initiale de la maladie ou d'une rechute pour confirmer le diagnostic. Il est parfois décidé de surseoir à la biopsie rénale si les conditions de sa réalisation ne sont pas réunies (rein unique, traitement anticoagulant ne pouvant être suspendu...). L'atteinte rénale histologique est dominée par la présence de croissants extracellulaires associés à des lésions de nécrose vasculaire ou des capillaires glomérulaires (**Illustration 5 et 6**). Elle permet également d'établir

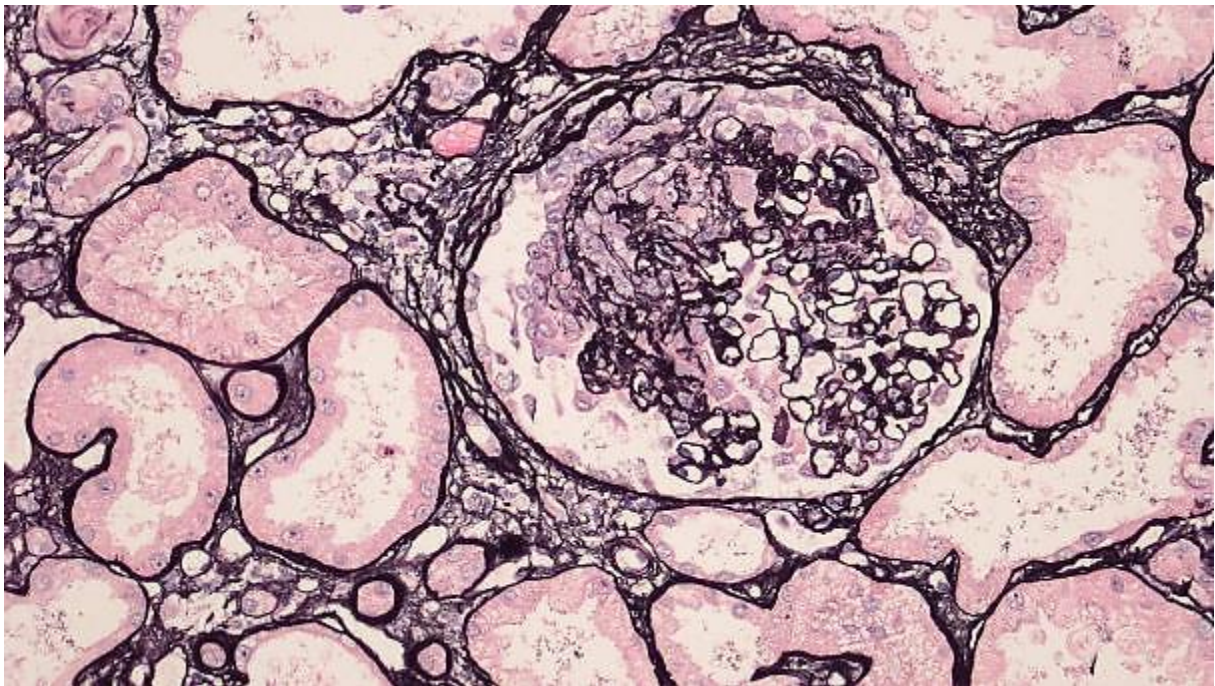
un pronostic rénal mais aussi d'évaluer, pour les biopsies de contrôle, la réponse au traitement initial (25).

La classification de BERDEN publiée en 2010 permet de préciser le pronostic, elle comprend 4 catégories. On retrouve la forme « focal » comprenant plus de 50 % de glomérules normaux. La forme « crescentic » comprenant plus de 50 % de croissants cellulaires, la forme « sclerotic » comprenant plus de 50 % de glomérules scléreux, et la forme « mixed » comprenant moins de 50 % de glomérules normaux, scléreux ou de croissants cellulaires. Cette classification permet d'uniformiser la description histologique (26).

Le score de Brix paru en 2017 a été plus loin en ajoutant aux paramètres histologiques (pourcentage de glomérules normaux, pourcentage d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle), le débit de filtration glomérulaire estimé au moment du diagnostic. Ce score permet de prédire précocement au diagnostic le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale à 36 mois (27).



*Illustration 5 - Provenant du service d'anatomo-cytologie-pathologie du CHU de Lille montrant un croissant extracellulaire circonférentiel associé à une rupture de la capsule de Bowman*



*Illustration 6 - Provenant du service d'anatomo-cytologie-pathologie du CHU de Lille montrant un croissant extracellulaire à l'imprégnation argentique de Jones*



## *F. Physiopathologie de la vascularite à ANCA*

La physiopathologie de la VAA demeure complexe et sa compréhension encore incomplète. On retient néanmoins le rôle de certains facteurs génétiques, environnementaux ou infectieux dans l'apparition de la maladie (13,28). Nous allons ici nous intéresser à la physiopathologie de la GPA et de la MPA que nous détaillerons pas à pas. Nous ne parlerons pas de la GEPA qui partage des éléments physiopathologiques différents des 2 autres VAA.

### *a. Le pouvoir pathogène des ANCA*

Plusieurs modèles ont prouvé le rôle pathogène des ANCA. On détaillera ici le modèle murin le plus connu d'induction d'une VAA chez des souris déficientes en lymphocytes B et T (souris Rag2<sup>-/-</sup>). Cette étude montre que le transfert de splénocytes de souris knock-out Mpo<sup>-/-</sup> immunisées pour les ANCA-MPO va entraîner chez les souris Rag2<sup>-/-</sup> une vascularite avec atteinte rénale et pulmonaire. Par ailleurs, dans cette même étude, il a été prouvé que le transfert passif d'ANCA-MPO à des souris wild-type entraînait les mêmes lésions de vascularite (29). Le rôle pathogène des ANCA-PR3 est moins clair.

### *b. 1<sup>er</sup> étape : le polynucléaire neutrophile (PNN)*

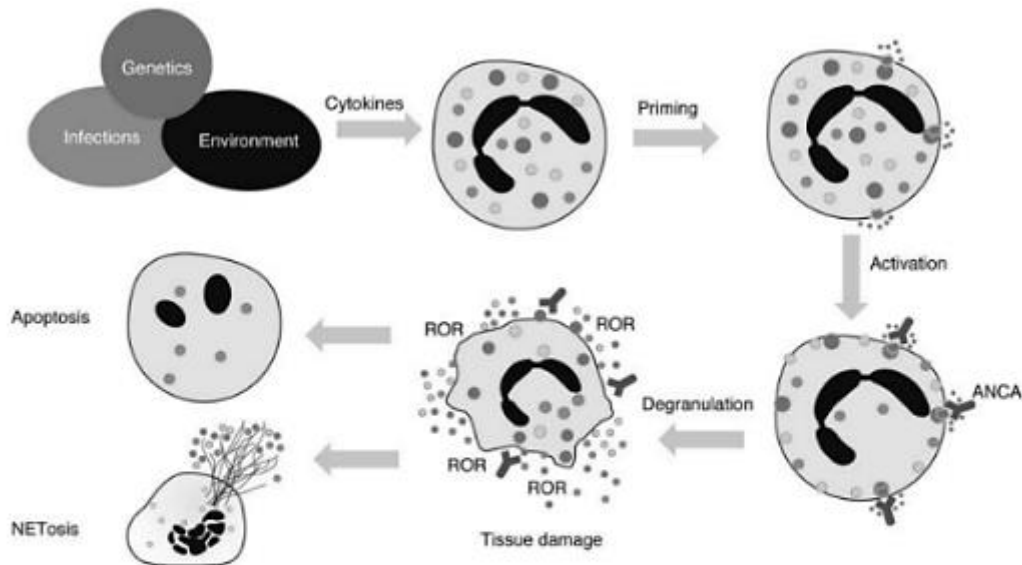
Le PNN est l'acteur principal de la maladie. Les PNN sont les premières cellules de l'immunité à migrer au sein d'un site inflammatoire. Elles contiennent de nombreuses granules (MPO, PR3) au sein de leur cytoplasme permettant une défense contre des événements extérieurs ou les infections.

Des facteurs génétiques, environnementaux et infectieux (30) peuvent entraîner une activation du polynucléaire neutrophile par la production de cytokines pro-inflammatoires (comme le TNF alpha, IL-1 ou IL-18) qui ont un effet de « priming » ou

d'amorçage du polynucléaire neutrophile. Ce « priming » conduit à la dégranulation de la protéinase 3 (PR3) et de la myéloperoxydase (MPO) qui seront ensuite exposées à la surface du PNN. Une fois dégranulée, la PR3 et la MPO peuvent se lier à des auto-anticorps ANCA circulants et entraîner une activation du polynucléaire neutrophile.

Le PNN activé adhère ensuite à l'endothélium vasculaire, entraînant la production de radicaux oxygénés réactifs (ROR) qui par leur effet cytotoxique vont léser l'endothélium, entraînant in fine une inflammation et une nécrose des vaisseaux (31).

Les neutrophiles dégranulés vont ensuite dégénérer par apoptose ou NETose (32) et entraîner la mort du polynucléaire et le début d'une boucle d'activation. Les PNN en NETose vont libérer leur contenu intracellulaire, sous forme de structures filamenteuses appelées NET. Ce processus joue un rôle important dans la réponse immunitaire innée pour la lutte contre les infections, et contribue à la pathogenèse de certaines maladies auto-immunes (33,34)



**FIGURE 5.** Diagram depicting events that lead to tissue injury mediated by neutrophils that are first primed and then activated by interaction with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA). Factors such as environment, genetics, and microbial infections result in production of cytokines which prime the neutrophils. In the primed neutrophils granular proteins including PR3 and myeloperoxidase are exposed to the cell surface. Interaction of these proteins with specific autoantibodies results in activation of the neutrophils. Neutrophilic activation starts a series of events within the neutrophils ultimately leading to degranulation, which releases contents of the cytoplasmic granules into the surrounding tissues. This process also results in production of reactive oxygen radical (ROR), release of the granular proteins and ROR causes tissue injury. The degranulated neutrophils ultimately die involving apoptosis or NETosis.

*Illustration 7 - Tiré de Al-Hussain T, Hussein MH, Conca W, Al Mana H, Akhtar M. Pathophysiology of ANCA-associated Vasculitis. Montrant les étapes de priming permettant une activation des PNN avec in fine les lésions tissulaires.*

### *c. 2<sup>ème</sup> étape : l'activation de la voie alterne du complément*

#### *i. Le système du complément*

Le système du complément est composé d'environ 30 protéines. C'est un composant majeur de l'immunité innée. On retrouve 3 voies du complément qui sont la voie classique, la voie alterne et la voie lectine conduisant au clivage du C3 permettant la formation in fine du complexe d'attaque membranaire (C5b9). Ce complexe d'attaque membranaire permet de former un pore dans la membrane des cellules cibles, entraînant la destruction des cellules infectées et permettant une régulation de la réponse inflammatoire.

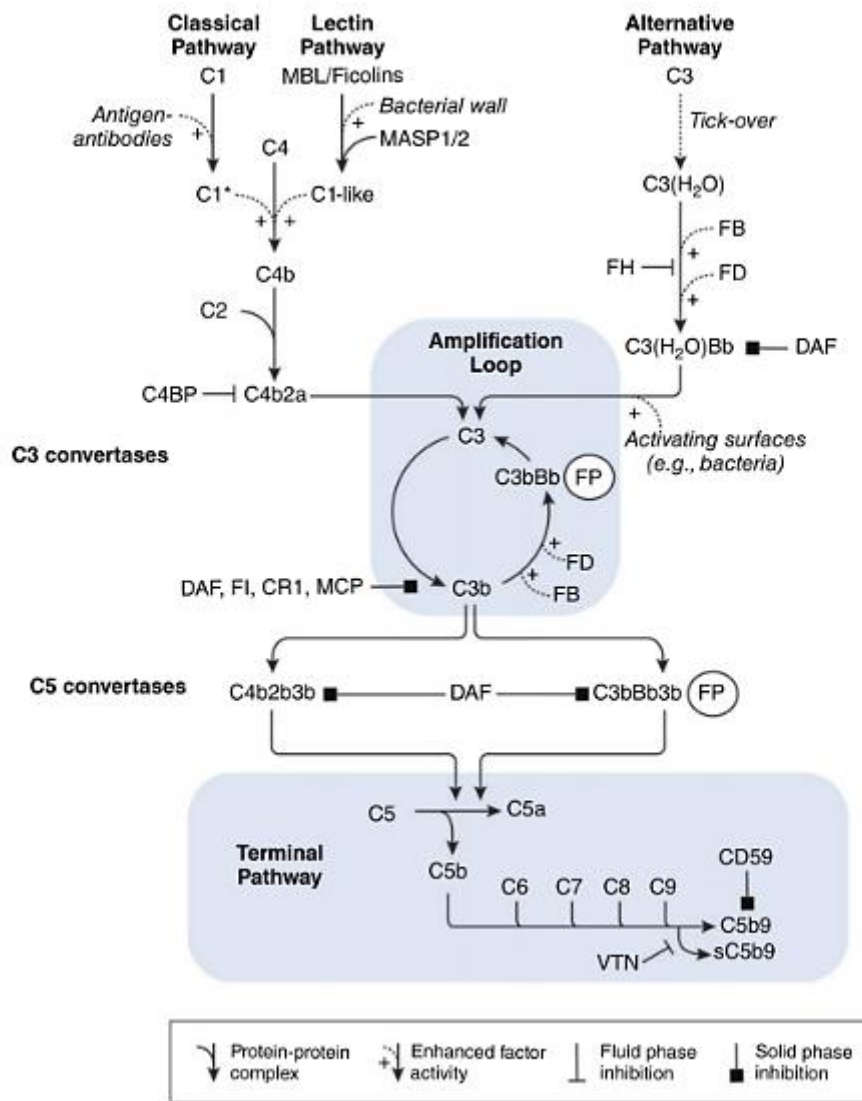


Illustration 8 - Figure tiré de Merle et Al, *Frontier in Immunology* 2015 montrant les différentes étapes d'activation du complément jusqu'à la formation du complexe d'attaque membranaire.

ii. *Le rôle du complément dans la vascularite à ANCA*

Le rôle du complément dans les VAA a été identifié récemment. En effet, il a été prouvé à partir de 2004 que des patients présentaient des dépôts modérés de C3 et d'IgG en microscopie électronique (35), remettant en cause le concept classique de glomérulonéphrite extra capillaire pauci-immune. Il a été révélé par la suite la présence

de dépôts de C5b9 (complexe d'attaque membranaire) sur les biopsies rénales, témoin de l'activation de la voie du complément (36).

Certains patients atteints de VAA présentent des taux sérique de C3 bas, témoignant d'une activation du complément. Ces patients ont un risque plus élevé d'évoluer vers une insuffisance rénale chronique terminale (37). Il a pu être montré qu'une activation du PNN par les ANCA est associée à la formation de protéines du complément notamment C3a et C5a. Le C5a produit peut se lier à son récepteur (C5aR) présent à la surface du PNN, entraînant lui aussi un priming du PNN permettant la liaison entre les auto-antigènes avec les auto-anticorps circulants. Le C5a agit ainsi comme un potentialisateur de l'activation des PNN par les ANCA mais également comme initiateur de la réponse immune (35).

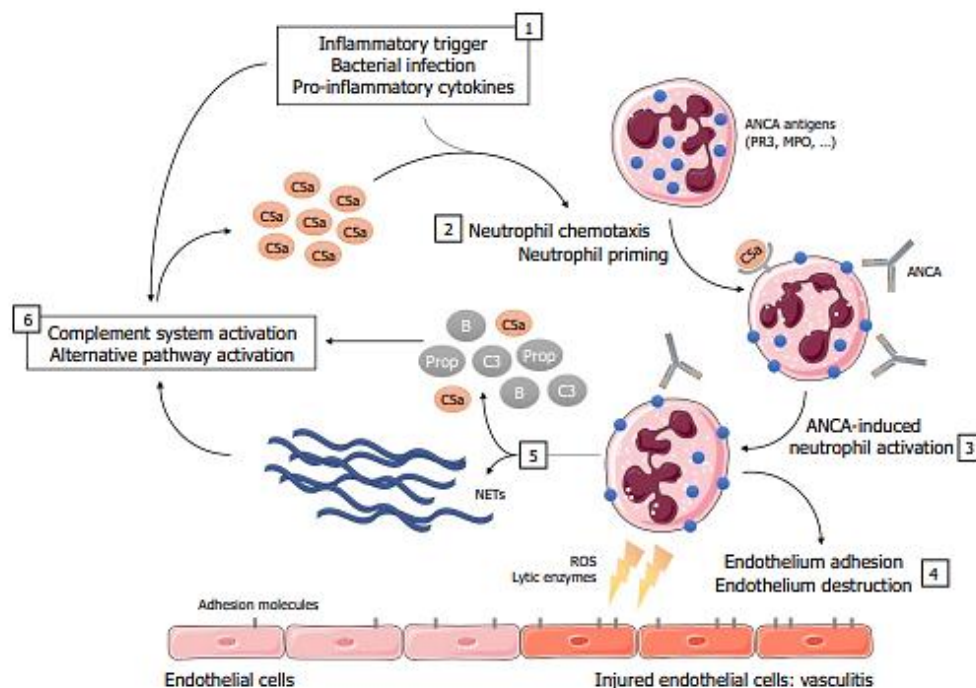


Illustration 9 - Tiré de Brilland et al, *Néphrologie et thérapeutique*, 2023 montrant les étapes d'activation des PNN médié par le complément.

En plus d'activer les PNN, Le C5a agit comme une chimiokine puissante attirant les PNN vers les sites d'inflammation. Dans les VAA, cela contribue à la migration des PNN vers l'endothélium des vaisseaux sanguins affectés, où ils peuvent provoquer des lésions tissulaires et une inflammation.

Dans un modèle murin de VAA, le blocage du récepteur du C5a (C5aR) par une thérapeutique appelée AVACOPAN ou CCX168, a eu un bénéfice thérapeutique dans ce modèle, protégeant les sujets au développement d'une VAA (38). Cette observation a ouvert la voie pour bloquer l'activation du complément dans la vascularite à ANCA.

#### *d. 3<sup>ème</sup> étape Le rôle de l'immunité adaptative dans la VAA par les lymphocytes*

Les lymphocytes ont montré un rôle central dans le développement des VAA. En effet, certaines études ont prouvé qu'en induisant une vascularite MPO chez des souris déplétées en lymphocytes T, les symptômes rénaux étaient atténués (39). Leur rôle n'est pas encore totalement élucidé mais implique probablement les cellules T mémoire et les lymphocytes T régulateurs. Une explication plus détaillée de la réponse est disponible dans certaines études (40,41).

On sait également que les lymphocytes B jouent un rôle important dans la pathogénicité des VAA. Le mécanisme d'action n'est pas connu mais plusieurs grandes études ont montré qu'une déplétion en lymphocyte B notamment par les anti-CD20 ou par cyclophosphamide permettait d'induire une rémission de la maladie (42).

#### *e. En résumé*

La pathogénie de la VAA est encore largement incomprise, néanmoins on a vu que les PNN mais aussi le système du complément jouent un rôle majeur dans la physiopathologie de la maladie.

## *G. Traitement et suivi*

Le traitement des vascularites systémiques est un défi compte tenu de leur gravité pouvant engager le pronostic vital. Il repose sur deux phases, le traitement d'induction pour obtenir une rémission, et le traitement d'entretien permettant un maintien de cette rémission. Des recommandations nationales (PNDS) ou internationales (KDIGO) peuvent être consultés pour guider les praticiens dans la mise en œuvre du traitement selon les bonnes pratiques à adopter. Elles sont régulièrement mises à jour (43).

### *a. Quelques définitions*

La réponse au traitement se juge par rapport à plusieurs critères, notamment cliniques et biologiques :

Rémission complète : Définie par l'absence de signe d'activité de la maladie. Elle se caractérise dans la plupart des études comme un BVAS à 0. Elle est difficile à obtenir et reste très clinicien dépendant. Elle permet habituellement de débiter le traitement d'entretien une fois obtenue.

Rémission partielle : Définie comme la persistance de signes d'activité de la maladie et notamment de signes inflammatoires. Cette définition n'est pas consensuelle, il n'y a pas de critère réellement établi pour définir une rémission partielle.

L'absence de réponse : Définie comme l'absence de réponse au traitement introduit. Cet état nécessite une réévaluation précoce.

La rechute : Définie comme une récurrence des signes cliniques ou des symptômes de la vascularite après obtention d'une rémission. Il existe des facteurs prédictifs à une rechute, notamment la persistance de la positivité des ANCA, une augmentation des niveaux d'ANCA, ou leur repositivation.

### *b. Le traitement d'induction*

Selon les dernières recommandations KDIGO 2024, le traitement d'induction doit être dichotomisé en deux, en fonction de la présence ou non d'une atteinte d'organes vitaux (notamment l'atteinte rénale active, une hémorragie intra-alvéolaire ou une vascularite cérébrale). Parmi les traitements disponibles, on retrouve :

La Corticothérapie : Elle est initiée par la réalisation de bolus avec un relais per os et un protocole de décroissance. L'étude PEXIVAS (44) a validé la réduction des doses administrées, permettant une réduction des événements infectieux, sans majorer le risque de décès ou d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).

Le CYCLOPHOSPHAMIDE : Ce traitement immunosuppresseur est un agent alkylant induisant une lymphodéplétion. C'est le traitement de référence depuis 1996 après avoir démontré la baisse de mortalité par rapport à une corticothérapie seule. Il permet également d'avoir un taux de rechute plus faible (45). On note néanmoins de nombreux effets secondaires, notamment une myélotoxicité importante, une baisse de la fertilité ainsi qu'un risque oncologique accru.

Le RITUXIMAB : Est un anticorps chimérique monoclonal ciblant les CD20. Il permet une déplétion des lymphocytes B. Les essais thérapeutiques RAVE (42) et RITUXVAS (46) ont montré une non-infériorité de ce traitement en comparaison avec le cyclophosphamide. Néanmoins ces deux études n'ont pas inclus les patients les plus graves, notamment ceux ayant une créatinine > 40 mg/l et les patients ayant une hémorragie intra-alvéolaire nécessitant le recours à la ventilation mécanique. D'autres études n'ont pas montré de supériorité quant à une utilisation combinée de CYCLOPHOSPHAMIDE et de RITUXIMAB (47). Néanmoins, les recommandations



KDIGO 2024 conseillent de considérer une utilisation combinée en cas d'atteinte rénale sévère (créatinine > 40mg/L).

Les échanges plasmatiques : Leur intérêt n'a pas été clairement démontré, et même remis en cause par l'étude PEXIVAS qui ne retrouvait pas de bénéfice sur la mortalité ou le risque d'IRCT (44). Une méta-analyse récente n'a pas montré de supériorité de l'échange plasmatique sur la survie à 12 mois. On retrouvait dans cette méta analyse une baisse du risque d'insuffisance rénale chronique terminale au prix d'une augmentation du risque infectieux (48). Les recommandations KDIGO 2024 ne se prononcent pas quant à leur utilisation, notamment chez les patients ayant une atteinte rénale sévère ou une hémorragie intra-alvéolaire, et le choix revient aux cliniciens.

L'AVACOPAN : Comme vu précédemment ce médicament est un anti C5a récepteur du complément. Des études récentes ont montré une non-infériorité de l'AVACOPAN comparé à la corticothérapie sur les taux de rémission de la maladie. Il est initié dans l'optique d'une épargne cortisonique (49).

### *c. Traitement d'entretien*

Il est débuté après avoir obtenu une rémission avec le traitement d'induction. Généralement dans les 3 à 6 mois suivant le début du traitement d'induction.

L'AZATHIOPRINE : Celui-ci a été utilisé de manière très large pour le traitement d'entretien et ce depuis l'étude CYCAZAREM ayant démontré que l'utilisation d'AZIATHIOPRINE après un traitement d'induction par CYCLOPHOSPHAMIDE n'augmentait pas le risque de rechute comparé à du CYCLOPHOSPHAMIDE continu en entretien. Le tout en évitant les effets secondaires notamment oncologiques (50).

Le RITUXIMAB : Ce traitement s'est rapidement imposé comme le traitement de choix, notamment depuis l'essai MAINRITSAN qui a comparé l'utilisation de

l'AZATHIOPRINE au RITUXIMAB en traitement d'entretien après une induction par CYCLOPHOSPHAMIDE associé à une corticothérapie (51).

## Les microangiopathies thrombotiques (MAT)

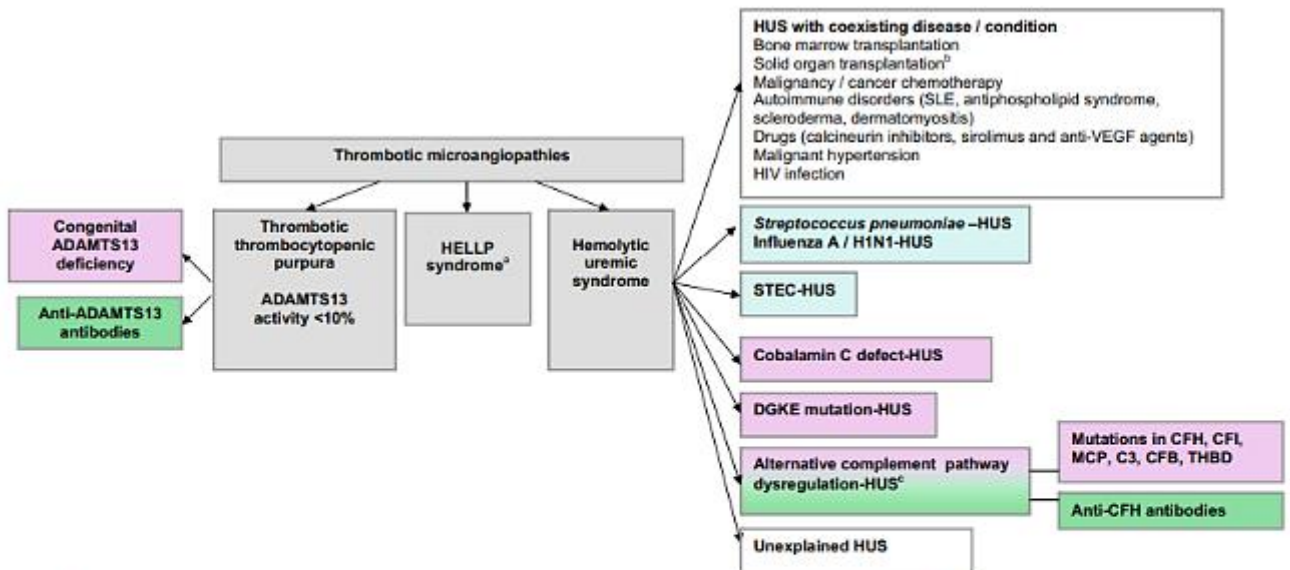
### *A. MAT généralités*

La première description d'un cas d'anémie hémolytique mécanique, associée à une insuffisance rénale date de 1962 (52). Cet article est l'un des premiers à mettre en lumière l'association de stigmates de MAT biologiques avec une atteinte des petits vaisseaux au sein d'organes cibles (53).

Les microangiopathies thrombotiques (MAT) sont des maladies touchant le système vasculaire et notamment les artérioles et capillaires. Elles se caractérisent par une modification de la structure des vaisseaux, avec un gonflement des cellules endothéliales et de l'espace sous-endothélial, ainsi que par la présence de microthrombi plaquettaires venant occlure la lumière des vaisseaux, entraînant une ischémie tissulaire des organes cibles. (54). L'atteinte rénale prédomine, présente dans 40% des cas, suivie des atteintes neurologique, cardiaque, pulmonaire et gastro-intestinale (55). Cette occlusion entraîne l'apparition d'une thrombopénie de consommation associée à une anémie par fragmentation des hématies.

Au niveau biologique, le diagnostic se fait à l'aide d'une triade partagée par toutes les étiologies de MAT : une anémie hémolytique sanguine à Coombs négatif, la présence de schizocytes, et d'une thrombopénie,

Plusieurs étiologies sont décrites, dont les mécanismes physiopathologiques sont probablement différents. Les tableaux cliniques sont par ailleurs souvent non spécifiques et ne permettent pas de les différencier. Une classification propose de distinguer les différents types de MAT (56,57). Elle permet d'utiliser des définitions standardisées pour guider les décisions cliniques et de différencier les étiologies.



**Fig. 1** An etiology-based classification of the various forms of thrombotic microangiopathies. Approximately one-third of women with HELLP syndrome have a complement mutation [17]. Thirty percent of patients with de novo post-kidney transplant HUS have a complement mutation [18]. Eighty-six percent of women who have the first episode of HUS during pregnancy (mostly in the post-partum) have a complement mutation. Therefore, pregnancy-HUS is classified as alternative complement pathway dysregulation-aHUS [19] — Post-infectious — Hereditary — Autoimmune. ADAMTS13: A Disintegrin And

Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13; CFB: complement factor B; CFH: complement factor H; CFI: complement factor I; DGKE: diacylglycerol kinase  $\epsilon$ ; HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome; HIV: human immunodeficiency virus; HUS: hemolytic uremic syndrome; MCP: membrane cofactor protein (CD46); SLE: systemic lupus erythematosus; STEC: Shiga toxin-producing *Escherichia coli*; THBD: thrombomodulin; VEGF: vascular endothelium growth factor

*Illustration 10 - Tiré de Loirat et al, Pediatr Nephrol, 2016 montrant un exemple de classification des différentes étiologies de MAT.*

## B. Différentes entités

### a. Le PTT

Une première description de cette maladie a été faite en 1924 par Moschowitz (58). La pathologie a été décrite comme une thrombopénie associée à une anémie hémolytique au niveau biologique. Ce n'est que plus tard que la physiopathologie est comprise avec notamment l'implication de l'ADAMTS13 en 2001 ainsi que du facteur de Von Willebrand (59,60). La pathologie est causée par un déficit sévère de l'ADAMTS13, définie comme une activité <10% (61), conduisant in fine une agrégation plaquettaire et la formation de thrombi intravasculaires (62). Nous ne détaillerons pas plus cette entité dans ce manuscrit.

### *b. Les SHU*

L'entité a été décrite pour la première fois par Gasser en 1955 (63). De nos jours on distingue le syndrome hémolytique et urémique (SHU) typique, qui est associé à des bactéries entéropathogènes (64) et le SHU appelé improprement atypique qui se manifeste chez des enfants présentant une hémolyse mécanique sans syndrome diarrhéique associé. La maladie présente préférentiellement un tropisme rénal. La physiopathologie résulte d'une activité excessive de la voie alterne du complément, par insuffisance des mécanismes de régulation, entraînant la formation du complexe d'attaque membranaire et, par conséquent, des dommages endothéliaux.

Plusieurs protéines régulatrices du complément peuvent être touchées selon 2 mécanismes possibles, soit la présence d'une mutation génétique (65,66), soit la production d'auto-anticorps ciblant certains facteurs (67,68). Parfois aucune anomalie du complément n'est retrouvée, ce qui n'exclut pas une origine génétique au SHUa. Il existe encore des pistes potentielles à explorer concernant les anomalies du complément dans les SHUa (69,70).

### *c. Les SHU secondaires*

Elles sont causées par un état pathologique sous-jacent ou un facteur déclenchant. On retrouvera comme étiologies principales l'hypertension artérielle maligne, les infections, la grossesse, la transplantation, le cancer, les maladies auto-immunes notamment (71).

## *C. Valeur ajoutée de l'anatomopathologie*

L'apport de l'anatomopathologie est également de mise pour confirmer le diagnostic par la mise en évidence de lésions de MAT dans les organes cibles, et notamment le

rein. La biopsie rénale est donc souvent réalisée à visée diagnostique et pronostique. Néanmoins les lésions de MAT rénale sont parfois découvertes de manière fortuite.

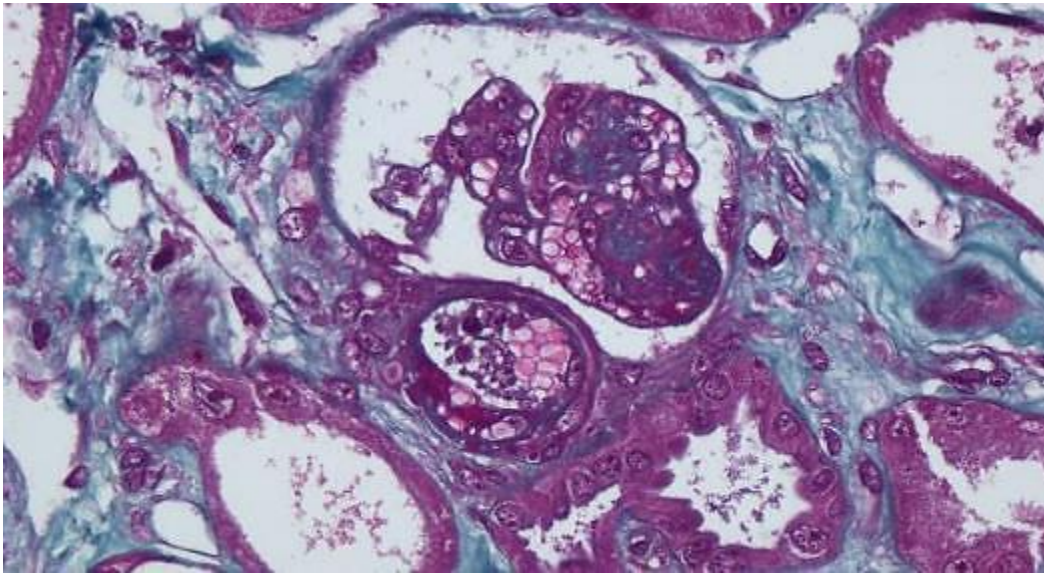
Les lésions retrouvées en anatomopathologie ne permettent pas de distinction entre les différentes étiologies de MAT.

Il n'existe pas de description consensuelle des différents types de lésions. Au niveau rénal on peut retrouver différentes atteintes, bien décrites dans les ouvrages d'anatomie-cytologie-pathologique ou des revues médicales (72,73) avec notamment des atteintes :

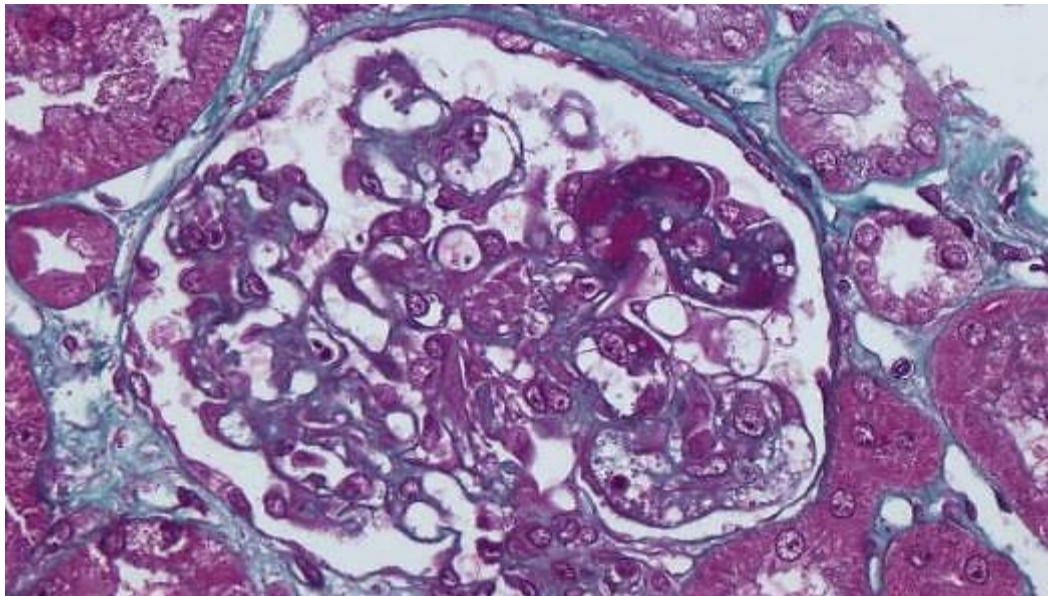
Glomérulaire : Par la présence de thrombi intra-capillaires, une turgescence des cellules endothéliales entraînant une congestion des capillaires glomérulaires, des espaces clairs sous endothéliaux, des doubles contours ainsi que de la mésangiolyse. A un stade plus tardif, il existe une prolifération mésangiale modérée, ou des lésions de sclérose mésangiale.

Vasculaire : On retrouve également des thrombi intra-capillaires. S'y associe une turgescence des cellules endothéliales associée à un œdème sous-intimal réduisant la lumière des artérioles. A un stade plus tardif, on peut remarquer la présence d'une prolifération myocytaire en bulbe d'oignon associée à des occlusions artérielles.

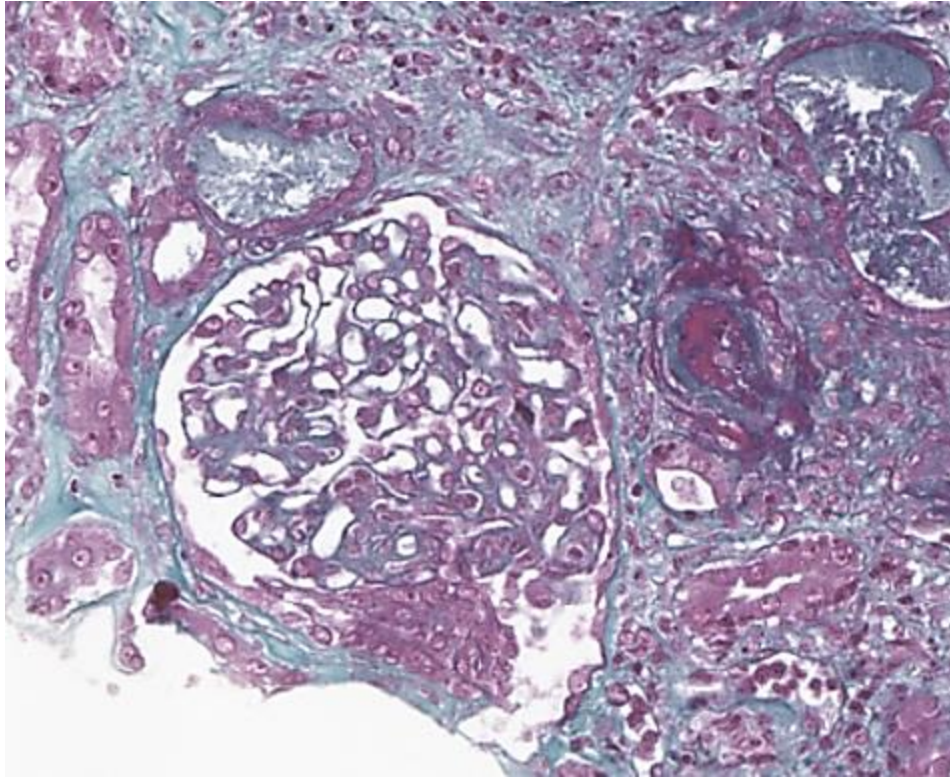
## *D. Aspects anatomopathologiques*



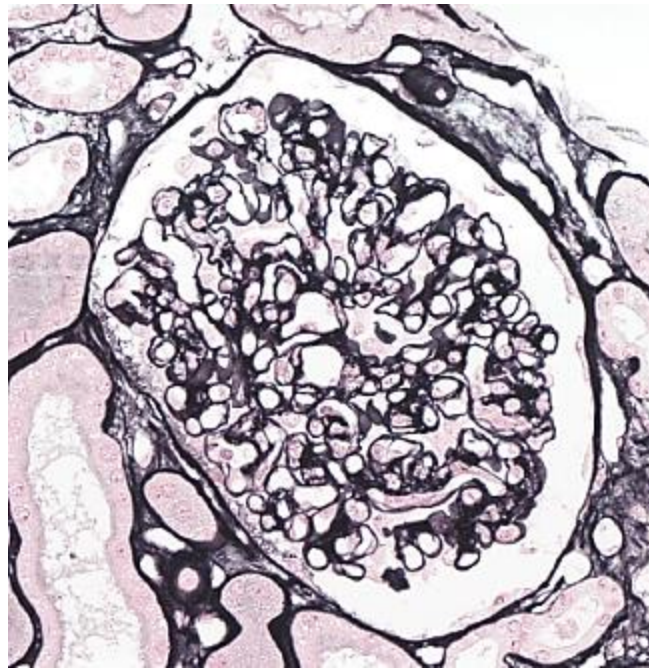
*Illustration 11 - Provenant du service d'anatomo-cytologie-pathologie du CHU de Lille montrant une MAT vasculaire avec la présence d'une nécrose fibrinoïde de la paroi artériolaire et une MAT glomérulaire avec la présence de thrombi et de mésangiolyse au trichrome de Masson.*



*Illustration 12 - Provenant du service d'anatomo-cytologie-pathologie du CHU de Lille montrant une MAT glomérulaire avec la présence d'espaces clairs sous endothéliaux et d'un thrombi capillaire au trichrome de Masson.*



*Illustration 13 - Provenant du service d'anatomo-cytologie-pathologie du CHU de Lille montrant la présence d'un croissant extracellulaire associé à un thrombi artériolaire au trichrome de Masson.*



*Illustration 14 - Provenant du service d'anatomo-cytologie-pathologie du CHU de Lille montrant la présence de doubles contours témoins d'une MAT glomérulaire chronique à l'imprégnation argentique de Jones.*



## *E. Traitements*

Le traitement est une urgence. En première intention, il est légitime de réaliser des échanges plasmatiques dans l'hypothèse d'un PTT.

Nous aborderons ici uniquement le SHU médié par le complément. La voie du complément est activée en permanence et régulée par des phénomènes activateurs et frénateurs qui permettent de limiter sa suractivation qui pourrait entraîner des dommages tissulaires. Actuellement aucun essai randomisé n'a permis de montrer l'efficacité des échanges plasmatiques. Néanmoins, leur utilisation reste conseillée jusqu'à l'administration d'un bloqueur du complément, notamment celui d'un anti-C5 (ECULIZUMAB). Celui-ci a permis une amélioration de la fonction rénale dans la population pédiatrique. Il s'est donc imposé comme le traitement de référence dans cette pathologie (74).

## L'association vascularite à ANCA et microangiopathie thrombotique

### *A. Rapport de cas*

Nous avons rapporté le cas d'un patient de 70 ans pris en charge dans notre service de Néphrologie à Valenciennes présentant un tableau de VAA de type PR3 se manifestant par des atteintes rénale, pulmonaire et ORL. S'y associait un tableau de MAT biologique et histologique rénale. Il était noté une consommation du C3 et du C4, sans processus infectieux concomitant. L'étude génétique du complément n'a pas été réalisée. Il a bénéficié d'un traitement comprenant des échanges plasmatiques, CYCLOPHOSPHAMIDE, RITUXIMAB et Corticothérapie. L'évolution s'est faite vers l'insuffisance rénale terminale (75).

### *B. Revue de la littérature*

Dans la littérature, 7 autres cas de VAA associée à des stigmates biologiques de MAT ont été rapportés (76–81) (**Illustration 15**). L'apparition de la MAT biologique était majoritairement concomitante au diagnostic et des lésions de MAT histologique étaient présentes dans tous les cas sauf un. L'atteinte rénale était sévère, avec une évolution fréquente vers l'insuffisance rénale terminale. Une consommation de la voie alterne du complément était souvent associée (3 cas sur 7). Des dépôts de complément étaient mis en évidence sur l'analyse en immunofluorescence de la biopsie rénale (3 cas sur 7). Une seule mutation dans la voie alterne du complément a pu être identifiée chez ces patients, mais était rarement recherchée (82).

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8 notre cas
Age, Sexe	40 F	66 F	50 H	68 F	82 F	57 H	70 F	72 H
ANCA	négatif	MPO	négatif	PR3	MPO	MPO	MPO faible	PR3
C3	bas	normal	bas	Non dispo	normal	normal	bas	bas
C4	normal	normal	normal	Non dispo	normal	normal	normal	bas
Hémoglobine	8,7g/dL	6.7g/dL	7.5g/dL	8,4g/dL	14.5g/dL	8,2g/dL	6.3g/dL	6.2g/dL
Plaquettes	80000/mm <sup>3</sup>	64000/mm <sup>3</sup>	44000/mm <sup>3</sup>	63000/mm <sup>3</sup>	18000/mm <sup>3</sup>	59000/mm <sup>3</sup>	131000/mm <sup>3</sup>	128000/mm <sup>3</sup>
Créatinine	75mg/L (dialyse)	107mg/L	64mg/L	92mg/L	83mg/L	14mg/L	96mg/L	44mg/L
Haptoglobine	Effondré	Effondré	Effondré	Effondré	Effondré	Effondré	Effondré	Effondré
Schizocytes	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent
Atteinte extra-rénale	Aucune	Aucune	Pulmonaire, ORL	Aucune	Pulmonaire	Pulmonaire, ORL	Aucune	ORL, Pulmonaire
Histologie rénale : MO	Croissant, pas de MAT vasculaire ou glomérulaire	Croissant et MAT vasculaire et glomérulaire	Croissant et MAT vasculaire et glomérulaire	Croissant et MAT vasculaire et glomérulaire	Croissant et MAT vasculaire et glomérulaire	Croissant et MAT vasculaire et glomérulaire	Pas de croissant et présence de MAT vasculaire et glomérulaire	Croissant et MAT vasculaire et glomérulaire
histologie rénale : IF	Aucun dépôt	Non dispo	dépôt IgM C3,C4,C1q	dépôts IgM	Aucun dépôt	dépôt IgA C3 C4	dépôt IgM +++ complément	Aucun dépôt
Délai MAT	3 semaines	concomitant	concomitant	concomitant	concomitant	concomitant	concomitant	concomitant
Evolution	IRCT	IRCT	IRC Stade 4	IRCT	Pas d'IRC	Pas d'IRC	IRCT	IRC stade 4
Mutation	Non disponible	Non disponible	Mutation FH	Non disponible	Non disponible	Pas de mutation	Non disponible	En cours

MO : microscopie optique. IF : immunofluorescence. IRCT : insuffisance rénale chronique terminale

*Illustration 15 -Issue du Poster réaliser à la SFNDT 2022 par BALZER Geoffrey et Dr CARTERY Claire faisant une revue de la littérature de 1985 à 2021 sur les cas de vascularite à ANCA associée à une MAT histologique et biologique.*

### C. Rôle du complément ?

La physiopathologie pour expliquer l'association de ces deux entités est encore largement incomprise.

Néanmoins, le complément semble avoir un rôle important à jouer et être responsable d'un pronostic péjoratif lorsqu'il est fortement activé.

Plusieurs études récentes ont montré une consommation du complément fréquente au cours de la vascularite à ANCA. La présence de dépôts de fractions du complément sur la biopsie rénale responsables d'une présentation plus sévère et d'une évolution défavorable est elle aussi démontrée. En effet, une étude menée par Lionaki et al. incluait 115 patients avec des taux sériques bas de C3 chez 20,9 % des patients ayant une glomérulonéphrite pauci-immune (83). Ces patients avaient une atteinte rénale plus sévère, une résistance au traitement immunosuppresseur plus fréquente. De même, la proportion de patients ayant un C3 sérique bas atteignait 35 % dans l'étude

de Manenti et al. incluant 46 patients ayant une vascularite associée aux ANCA (84). Ces patients avaient une présentation rénale plus sévère et un risque plus élevé d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Dans cette cohorte, 27 % des patients biopsiés avaient des lésions rénales de MAT, ces lésions étant plus fréquentes chez les patients avec des taux sériques de C3 bas et responsables d'une baisse de la survie rénale. Parmi les 8 patients ayant des lésions rénales de MAT histologique, seuls deux avaient des stigmates biologiques de MAT.

L'étude de Chen et al. menée sur 220 patients ayant une vascularite à ANCA a également rapporté une fréquence élevée des lésions de MAT rénale associées, présentes chez 13,6 % des patients biopsiés, et associées à une présentation rénale biologique et histologique plus sévère (85). Dans cette même étude, la présence de lésions rénales de MAT était associée à une plus grande mortalité toute cause en analyse multivariée après ajustement. Les données biologiques ne permettaient pas d'étudier les paramètres de MAT biologique.

Avec la mise en évidence des dépôts de C3 sur les biopsies rénales (35), l'avènement de l'AVACOPAN (49) et la physiopathologie de la VAA, nous pensons qu'il existe une implication forte du complément.

#### *D. Objectif de l'étude*

L'objectif de ce travail a été d'identifier puis de décrire la présentation et l'évolution d'une population de patients atteints d'une vascularite à ANCA associée à des lésions histologiques de MAT. Nous les avons ensuite comparés à une série de patients porteurs d'une atteinte isolée de VAA. Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant le décès et l'évolution vers l'IRCT. Les 3 critères de jugement secondaire étaient le décès, l'évolution vers l'IRCT et la rémission rénale.

## Matériels et Méthodes

### *A. Méthode de sélection des patients : critères d'inclusion et d'exclusion*

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique pour laquelle l'identification des patients s'est faite dans le registre anatomopathologique du CHRU de Lille dans un premier temps, puis par appel à observations dans les centres français participant au réseau FIRN des soins intensifs de Néphrologie et enfin dans le registre français des MAT rénales « MATRIX ». Une requête informatique à partir de ces registres était réalisée à l'aide de mots-clés.

Étaient inclus les cas consécutifs de patients ayant eu entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2023 une biopsie rénale posant le diagnostic de glomérulonéphrite extra-capillaire pauci-immune, associée à des lésions de MAT glomérulaire ou artériolaire. La biopsie rénale était réalisée au diagnostic et avant initiation d'un traitement immunosuppresseur. Tous les patients remplissaient les critères de vascularite associée aux ANCA selon la classification de Chapel Hill 2012.

Le diagnostic histologique de VAA avec atteinte rénale reposait sur la présence en microscopie optique d'une « glomérulonéphrite extra-capillaire pauci-immune » sur la biopsie rénale.

Le diagnostic histologique de MAT rénale reposait sur la présence de lésions identifiées par les mots-clés : «microangiopathie» glomérulaire et/ou vasculaire, «mésangiolyse», « thrombi», «occlusion», «thrombose», «rétrécissement» ou une «oblitération de la lumière vasculaire» , «turgescence endothéliale» ou « endothéliose», «bulbes d'oignon», «œdème sous-intimal» ou «doubles contours».

Les cas de PTT et de GEPA étaient exclus. Les cas de MAT secondaire à un lupus érythémateux systémique, un syndrome des antiphospholipides, une sclérodermie, une grossesse, une HTA maligne, une greffe, une CIVD, un médicament ou une infection virale étaient exclus.

### *B. Caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques au diagnostic*

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients au diagnostic étaient analysées, comprenant les caractéristiques démographiques (âge, sexe), les antécédents de maladie cardiovasculaire (AOMI, AVC, maladie coronarienne) et d'hypertension artérielle.

Les caractéristiques de la vascularite étaient détaillées : type d'ANCA (en technique ELISA), atteintes extra-rénales, BVAS, atteinte rénale (créatinine en mg/l, DFG en ml/min/1,73m<sup>2</sup>, protéinurie en g/g, hématurie définie par une BU retrouvant au moins 1+ de sang et/ou >10/mm<sup>3</sup> hématies à l'ECBU).

Les caractéristiques de la MAT étaient précisées : taux de plaquettes en G/L, hémoglobine en g/dL, LDH en X\*Normale, haptoglobine effondrée, présence de schizocytes, consommation du complément C3 et C4. Lorsqu'elle était réalisée, l'étude génétique était rapportée.

Pour la description histologique, les biopsies rénales des patients ayant été traités dans le Nord-Pas-De-Calais ont été relues par des néphrologues afin de confirmer la présence de lésions de microangiopathie thrombotique. Les biopsies rénales des cas identifiés dans les autres centres bénéficiaient d'une relecture du compte-rendu. Une analyse en microscopie optique et en immunofluorescence était disponible pour chaque biopsie. Chaque glomérule était analysé à la recherche de

glomérules normaux, croissants (cellulaire/fibreux), d'une glomérulosclérose et d'une nécrose fibrinoïde. On recherchait en immunofluorescence la présence de dépôts de complément. Les lésions tubulo-interstitielles étaient analysées de manière semi-quantitative pour la fibrose interstitielle, l'atrophie tubulaire. Une recherche des différentes lésions de microangiopathie (précédemment détaillées) était réalisée dans les artères interlobulaires, les artérioles et les capillaires glomérulaires. La microangiopathie thrombotique a ensuite été classée en 2 sous-groupes : MAT glomérulaire et MAT artériolaire.

Les traitements d'attaque reçus par les patients (corticothérapie, CYCLOPHOSPHAMIDE, RITUXIMAB, échanges plasmatiques) et le traitement de maintenance (RITUXIMAB, AZATHIOPRINE, antimétabolite, METHOTREXATE) étaient décrits.

La rémission rénale a été laissée à l'appréciation du clinicien prenant en charge le patient en prenant en compte les signes d'activité de la maladie et le début du traitement d'entretien.

### *C. Groupe contrôle*

Les patients étaient comparés à une cohorte historique de vascularite à ANCA sans lésions de MAT associée. La cohorte contrôle provenait du registre des Hauts-de-France des VAA rapportant des patients inclus de 2000 à 2018. Un total de 112 patients dans 3 centres était inclus dans l'analyse. Tous les patients de cette cohorte ont bénéficié d'une relecture préalable de la biopsie rénale. Les données histologiques, cliniques et biologiques au diagnostic et au cours du suivi étaient extraites du registre.

## *D. Critères de jugements*

Le critère de jugement principal retenu était un critère composite de survie sans dialyse combinant la survenue du décès ou de la mise en dialyse. Les 3 critères de jugement secondaire étaient la survenue du décès, la mise en dialyse et la rémission rénale.

## *E. Statistiques*

Les données démographiques ont été présentées par la médiane (+ intervalle interquartile) et par les effectifs (+ fréquences) pour les variables quantitatives et qualitatives respectivement. La comparaison des deux groupes a été effectuée par des tests de Mann and Whitney pour les variables quantitatives et le test de rang de Wilcoxon pour les variables qualitatives. Ce choix s'explique par l'effectif faible dans le groupe « Présence de MAT ». La durée moyenne de suivi a été calculée par la méthode de Kaplan Meier inverse. Les probabilités de survie pour le critère de jugement composite de survie sans dialyse et pour la survie seule ont été calculées par l'estimateur de Kaplan Meier. Les survies ont été comparées par le test du log rank. Concernant le critère de jugement secondaire de mise en dialyse, nous avons utilisé l'estimateur de Aalen Johnson pour calculer des incidences cumulées, afin de s'affranchir du risque compétitif de décès sans dialyse. Ces courbes d'incidences cumulées ont été comparées par le test de Gray. L'évolution du taux de créatinine a été représentée par des boîtes à moustache dans chaque groupe selon la représentation graphique de Tukey. L'ensemble des analyses a été réalisée par R version 4.4.1 et l'ensemble des tests réalisés considéraient un risque alpha de 5% en bilatéral. La recherche était en accord avec la déclaration d'Helsinki et approuvée par le comité local d'éthique.



## Résultats

### A. Identification des patients :

La recherche par mots-clés de lésions histologiques de MAT, chez 295 patients du registre anatomopathologique des Hauts-de-France ayant un diagnostic de GNEC secondaire à une vascularite à ANCA, a permis d'identifier 9 patients pendant la période d'inclusion, issus de 5 centres. Leurs biopsies ont été relues par un néphropathologiste pour confirmer le diagnostic de MAT.

L'appel à observation au sein du réseau FIRN, regroupant les centres français de soins intensifs néphrologiques, a permis d'identifier 7 patients ayant une MAT associée à une vascularite à ANCA.

La recherche dans le registre MATRIX incluant 1072 patients ayant eu une biopsie rénale et un diagnostic de MAT, dont 214 avec MAT associée à des maladies auto-immunes a permis d'identifier 5 patients ayant une MAT associée à une vascularite à ANCA.

On constituait donc un groupe « présence de MAT » incluant 21 patients atteints d'une vascularite rénale à ANCA associée à des lésions histologiques de MAT.

Pour le groupe contrôle, 112 patients issus de 3 centres participant au registre du Nord-Pas-De-Calais des vascularites à ANCA ont été inclus dans notre étude. Une mise à jour de ces données de suivi a été réalisée. Les données d'inclusion résumées sous la forme d'un flow chart sont disponibles dans la **Figure 1**.

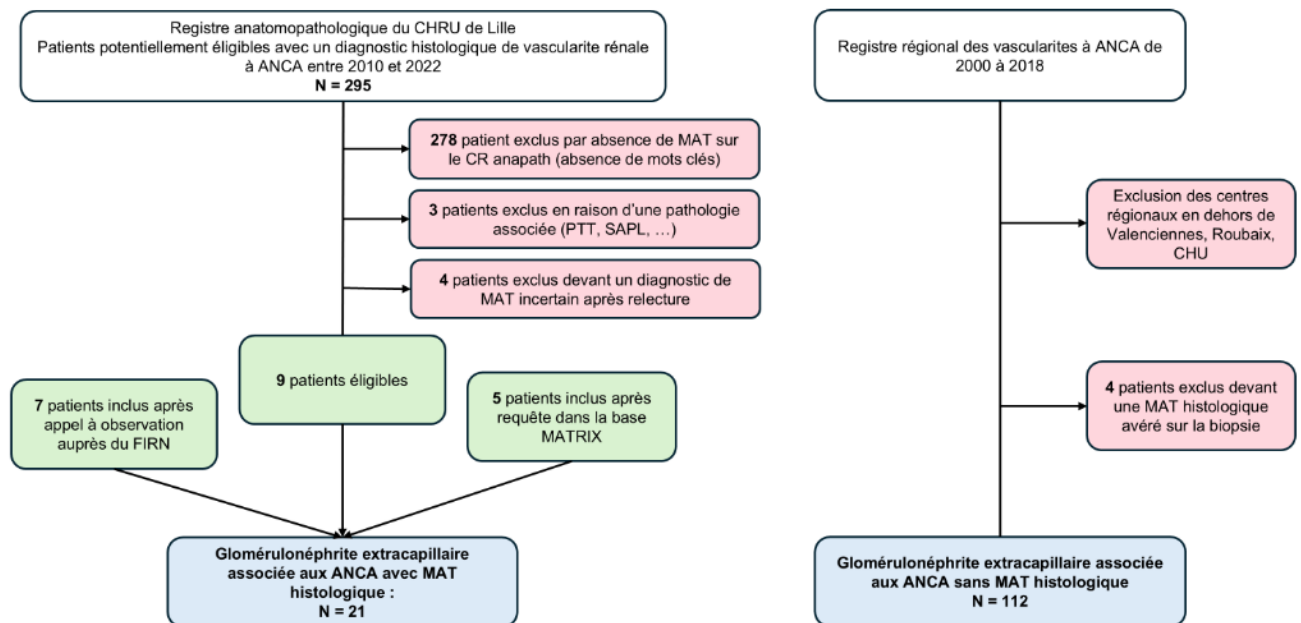


Figure 1 - Flow chart de l'étude

### B. Données du suivi :

La durée de suivi médiane de l'ensemble des patients inclus était de 8,87 ans (3237 jours) [6,54 ; 13,24]. Il était de 6,81 ans (2486 jours) [3,20 ; 8,87] dans le groupe « présence de MAT » contre 9,57 ans (3493 jours) [7,20 ; 14,21] dans le groupe contrôle.

Il existait une différence significative sur la période d'inclusion, en effet, la majorité des patients du groupe « présence de MAT » ont été diagnostiquée après 2014 (16 patients soit 76,2 %) alors que pour le groupe contrôle une majorité ont été diagnostiquée avant 2014 (72 patients soit 64,3 %)  $p= 0,001$ .

### *C. Description des caractéristiques cliniques et biologiques des patients au diagnostic :*

Les caractéristiques démographiques, antécédents, données de la vascularites, données rénales et données de la MAT de la population au diagnostic sont résumées dans le **Tableau 1**.

L'âge médian n'était pas significativement différent, 68 ans [57.0 ; 79.0] dans le groupe « présence de MAT » contre 63 ans [52.0 ; 71.0] pour le groupe contrôle. Il n'y avait pas non plus de différence significative pour les antécédents de maladie cardiovasculaire. Néanmoins les patients du groupe « présence de MAT » avaient plus souvent des antécédents d'hypertension artérielle (15 patients soit 71,4 % contre 45 patients soit 40,2 %,  $p=0,042$ ) ainsi qu'une pression artérielle systolique au diagnostic significativement plus élevée (150.0 mmHg [135.0 ; 170.0] contre 134.0 mmHg [120.0 ; 150.0],  $p=0,01$ ) comparativement au groupe contrôle.

La présentation de la vascularite à ANCA était comparable dans les 2 groupes d'études, notamment en termes d'activité, avec un score BVAS à 15 [12 ; 22] dans le groupe « présence de MAT » contre 19 [15 ; 23] dans le groupe contrôle. Il n'y avait pas non plus de différence significative concernant la fréquence des atteintes extra-rénales. Le type d'ANCA n'était pas significativement différent, avec 8 patients (38,1%) ayant des ANCA de type MPO dans le groupe « présence de MAT » contre 56 patients (50 %) dans le groupe contrôle.

Les patients du groupe « présence de MAT » se présentaient avec une atteinte rénale plus sévère, caractérisée par une créatinine à 37.0 mg/L [20.0 ; 79.0] contre 28.0 mg/L [15.0 ; 46.0] ( $p= 0,036$ ) dans le groupe contrôle et une protéinurie à 2.9 g/g [1.1 ; 3.6] contre 1.2g/g [0.6 ; 2.4] ( $p= 0,011$ ), significativement plus élevées au diagnostic en

comparaison avec le groupe contrôle. Les patients du groupe « présence de MAT » avaient ainsi tendance à être plus souvent hémodialysés au diagnostic (6 patients (28,6 %) contre 20 patients (17,9 %) dans le groupe contrôle), sans que la différence soit significative. Quand le dosage était réalisé (n=18/21 dans le groupe « présence de MAT » et n=87/112 dans le groupe contrôle), le complément était plus souvent consommé dans le groupe « présence de MAT » avec 4 patients (19 %) ayant un C3 bas, contre aucun dans le groupe contrôle.

Concernant la consommation du C4 il existait une différence significative entre les 2 groupes (4 patients soit 19 % dans le groupe « présence de MAT » contre 2 patients soit 1,8 % dans le groupe contrôle). Parmi les 4 patients du groupe d'intérêt, 3 (14,3%) présentaient de manière concomitante un taux de C3 bas sérique.

Dans le groupe « présence de MAT », 7 patients (33,3 %) avaient des stigmates de MAT biologiques associés aux lésions histologiques rénales. Les données relatives au bilan d'hémolyse n'ont pas été recherchées dans le groupe contrôle.

L'hémoglobine au diagnostic était en revanche significativement plus basse dans le groupe présence de MAT (8.6 g/dL [7.8 ; 10.2] contre 10.0 g/dL [8.6 ; 11.6] (p=0,01) dans le groupe contrôle)

Seulement 3 patients (14,3 %) ont bénéficié de recherche génétique dans le groupe « Présence de MAT », pour lesquels aucun variant pathogène n'a été retrouvé.

	Absence de MAT Histologique N= 112	Présence de MAT Histologique N= 21	p-value
<b>Données démographiques</b>			
Centre : Nord-Pas-De-Calais (%)	112 (100.0%)	9 (42,9%)	<0.001
Age (année)	63.0 [52.0;71.0]	68.0 [57.0;79.0]	0.109
Sexe : Homme (%)	43 (38.4%)	9 (42.9%)	0.888
Année du diagnostic			0.001
Après 2014	40 (35.7%)	16 (76.2%)	
Avant 2014	72 (64.3%)	5 (23.8%)	
<b>Antécédents</b>			
Antécédent de maladie cardiovasculaire (AOMI, AVC, maladie coronarienne) (%)	6 (5.4%)	3 (14.3%)	0.280
Antécédent d'HTA (%)	45 (40.2%)	15 (71.4%)	0.042
<b>Caractéristiques de la vascularite</b>			
Atteinte cutanée (%)	14 (12.5%)	2 (9.5%)	1.000
Atteinte pulmonaire (%)	52 (46.4%)	13 (61.9%)	0.287
Atteinte ORL (%)	35 (31.2%)	10 (47.6%)	0.334
Atteinte neurologique (%)	23 (20.5%)	7 (33.3%)	0.373
BVAS total	19.0 [15.0;23.0]	15.0 [12.0;22.0]	0.078
Type d'ANCA:			0.056
Aucun (%)	7 (6.2%)	5 (23.8%)	
ANCA-MPO (%)	56 (50.0%)	8 (38.1%)	
ANCA-PR3 (%)	49 (43.8%)	8 (38.1%)	
CRP (mg/L)	80.0 [33.0;144.0]	81.0 [31.2;187.8]	0.648
<b>Caractéristiques rénales</b>			
Créatinine (mg/L)	28.0 [15.0;46.0]	37.0 [20.0;79.0]	0.036
DFG (ml/min/1,73 m2)	22.0 [12.0;46.2]	18.0 [5.0;24.0]	0.022
Hémodialyse aigüe (%)	20 (17.9%)	6 (28.6%)	0.247

	Absence de MAT Histologique N= 112	Présence de MAT Histologique N= 21	p-value
Protéinurie (g/g)	1.2 [0.6;2.4]	2.9 [1.1;3.6]	0.011
Hématurie (BU >1+ et/ou >10/mm <sup>3</sup> à l'ECBU)	106 (94.6%)	18 (85.7%)	0.159
Caractéristiques de la MAT			
PAS (mmHg)	134.0 [120.0;150.0]	150.0 [135.0;170.0]	0.010
PAD (mmHg)	79.0 [70.0;89.0]	85.0 [70.0;90.0]	0.520
MAT biologique (%)	0 (0.0%)	7 (33.3%)	<0.001
Hémoglobine (g/dL)	10.0 [8.6;11.6]	8.6 [7.8;10.2]	0.010
Plaquettes (G/L)	320000 [244000;442750]	366000 [171000;455000]	0.878
Haptoglobine effondrée (n=nombre patients)	NA	6 (28.6%)	
NA	112 (100%)	9 (42,6%)	
LDH (X*N)	NA	1.4 [1.0;1.5]	.
NA	112 (100%)	5 (23,8%)	
Schizocytes positifs (n = nombre de patients)	NA	6 (28,6%)	.
NA	112 (100%)	6 (28,6%)	
Complément C3			0.001
Normal ou augmenté	87 (77.7%)	14 (66.7%)	
Bas	0 (0.0%)	4 (19.0%)	
NA	25 (22.3%)	3 (14.3%)	
Complément C4			0.012
Normal ou augmenté	85 (75.9%)	14 (66.7%)	
Bas	2 (1.8%)	4 (19.0%)	
NA	25 (22.3%)	3 (14.3%)	
Envoi en génétique (%)	0 (0.0%)	3 (14.3%)	<0.001

*Tableau 1- Données démographiques, antécédents, données de la vascularites, données rénales et données de la MAT au diagnostic*

#### *D. Données de la biopsie rénale*

Une biopsie rénale a été réalisée pour l'intégralité des patients de l'étude. Les données sont disponibles dans le **Tableau 2**. Dans le groupe « présence de MAT », 6 patients (28,6 %) avaient une MAT glomérulaire isolée, 7 patients (33,3 %) avaient une MAT vasculaire isolée, et 8 patients (38,1 %) avaient des stigmates de MAT vasculaire et glomérulaire associés. Sur les 15 patients ayant une MAT vasculaire, pour 9 (60 %) d'entre eux, il s'agissait de thrombi artériolaires.

Les dépôts d'immunoglobuline C3 à l'immunofluorescence intéressaient 13 patients (61,9 %) du groupe « présence de MAT » contre 3 patients (2,7 %) dans le groupe contrôle ( $p < 0,001$ ).

Il n'y avait pas significativement moins de glomérules normaux dans le groupe « présence de MAT » (24,0 % [12,0 ; 32,0] contre 33,0 % [14,0 ; 58,0] dans le groupe contrôle  $p=0,067$ ), pas plus de croissants cellulaires (16,0 % [6,0 ; 50,0] contre 33,0 % [14,0 ; 58,0] dans le groupe contrôle ( $p=0,204$ )). Il y avait en revanche plus de lésions fibreuses dans le groupe « présence de MAT », avec plus de glomérules globalement scléreux (33,0 % [14,0 ; 53,0] contre 12,0 % [5,0 ; 25,0], ( $p=0,001$ )) et plus de fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (25,0 % [10,0 ; 46,2] contre 12,5 % [0,0 ; 30,0], ( $p=0,044$ )), en comparaison avec le groupe contrôle. Il n'y avait pas de donnée manquante concernant les pourcentages de glomérules scléreux et de fibrose interstitielle et atrophie tubulaire.

	Absence de MAT Histologique  N=112	Présence de MAT Histologique  N=21	p-value
Délai de diagnostic de la MAT histologique ou biologique par rapport au diagnostic de la vascularite.	NA	0.0 [0.0;7.0]	.
<b><u>Analyse microscopique</u></b>			
<b>Lésions de vascularites</b>			
Glomérules normaux (%)	33.0 [14.0;58.0]	24.0 [12.0;32.0]	0.067
Croissants cellulaires (%)	14.0 [3.0;27.8]	16.0 [6.0;50.0]	0.204
Croissants fibreux (%)	0.0 [0.0;5.0]	0.0 [0.0;7.0]	0.298
Glomérules scléreux (%)	12.0 [5.0;25.0]	33.0 [14.0;53.0]	0.001
Nécrose fibrinoïde (%)	78 (69.6%)	11 (52.4%)	0.076
Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (%)	12.5 [0.0;30.0]	25.0 [10.0;46.2]	0.044
<b>Lésions de MAT</b>			
<b>MAT glomérulaire (%)</b>	0 (0.0%)	14 (66.7%)	<0.001
Thrombi glomérulaires (%)	0 (0.0%)	9 (42.9%)	<0.001
Mésangiolyse (%)	0 (0.0%)	5 (23.8%)	<0.001
Épaississement de la membrane basale glomérulaire ou doubles contours (%)	0 (0.0%)	6 (28.6%)	<0.001
<b>MAT vasculaire (%)</b>	0 (0.0%)	15 (71.4%)	<0.001
Thrombi artériolaires (%)	0 (0.0%)	9 (42.9%)	<0.001
Turgescence des cellules endothéliales avec rétrécissement de la lumière artérielle (%)	0 (0.0%)	10 (47.6%)	<0.001
<b><u>Immunofluorescence</u></b>			
Dépôts de C3 en IF (%)	3 (2.7%)	13 (61.9%)	<0.001

Tableau 2 - Données histologiques de la biopsie rénale



### *E. Données relatives au traitement*

La majorité des patients dans les 2 groupes ont bénéficié d'un traitement d'attaque, 20 patients (95,2 %) dans le groupe « présence de MAT » contre 107 patients (95,5 %) dans le groupe contrôle. Les données relatives au traitement sont disponibles dans le **Tableau 3**.

Les patients n'ont pas eu de manière significative un traitement d'induction combinée CYCLOPHOSPHAMIDE + RITUXIMAB dans le groupe « présence de MAT » (5 patients soit 23,8 % contre 30 patients soit 26,7 % dans le groupe contrôle avec une p-value à 1). Une induction par RITUXIMAB seule ou en association était significativement plus fréquente dans le groupe « présence de MAT » avec 14 patients (66,7 %) par rapport au groupe contrôle avec 27 patients (24,1 %).

Les échanges plasmatiques étaient utilisés à la même fréquence, chez respectivement 8 patients (38,1 %) dans le groupe « présence de MAT » contre 41 patients (36,6 %) dans le groupe contrôle.

Le traitement d'entretien a été pour une majorité des patients du RITUXIMAB, chez 10 patients (47,6 %) contre 38 patients (33,9 %) dans le groupe contrôle, sans différence significative.

	Absence de MAT Histologique  N=112	Présence de MAT Histologique  N=21	p-value
<b><u>Traitement d'attaque</u></b>			
Traitement d'attaque (%)	107 (95.5%)	20 (95.2%)	0.651
CYCLOPHOSPHAMIDE per os seul ou en association (%)	7 (6,3%)	0 (0.0%)	0,008
CYCLOPHOSPHAMIDE IV seul ou en association (%)	89 (79,5%)	11 (52.4%)	<0,001
RITUXIMAB seul ou en association (%)	27 (24.1%)	14 (66.7%)	0.001
CYCLOPHOSPHAMIDE + RITUXIMAB (%)	30 (26,7%)	5 (23,8%)	1.000
Échanges plasmatiques (%)	41 (36.6%)	8 (38.1%)	1.000
Corticothérapie IV (%)	82 (73.2%)	16 (76.2%)	1.000
Corticothérapie oral (%)	108 (96.4%)	21 (100.0%)	1.000
ECULIZUMAB (%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0.158
<b><u>Traitement d'entretien</u></b>			
RITUXIMAB (%)	38 (33.9%)	10 (47.6%)	0.521
AZATHIOPRINE (%)	38 (33.9%)	5 (23.8%)	0.610
Anti-métabolite (%)	11 (9.8%)	0 (0.0%)	0.441
METHOTREXATE (%)	3 (2.7%)	0 (0.0%)	1.000

Tableau 3 - Données relatives au traitement

### *F. Critère de jugement principal : probabilité de survie sans dialyse*

Le critère de jugement principal (décès et/ou dialyse) survenait chez 13/21 des patients dans le groupe « présence de MAT » contre 50/112 des patients dans le groupe contrôle. Le délai médian de survenue de l'évènement du décès ou de la mise en dialyse était de 1,29 ans (471 jours) [0,12 ; 4,10].

Le délai médian de survenue de l'évènement dans le groupe « présence de MAT » était significativement plus précoce avec un délai médian de 0,16 ans (58 jours) [0,01 ; 0,77] contre 2,61 ans (952 jours) [0,27 ; 4,76] dans le groupe « absence de MAT » (p-value < 0,01). (**Figure 2**).

Le taux de survie sans dialyse à 1 an était de 51,9 % [34,3 % ; 79,7 %] dans le groupe « présence de MAT » contre 83,9 % [77,4 % ; 91 %] dans le groupe contrôle. A 3 ans le taux de survie sans dialyse s'abaissait à 35,6 % [19,6 % ; 64,9 %] dans le groupe « présence de MAT » contre 75,8 % [68,3 % ; 84,2 %] dans le groupe contrôle.

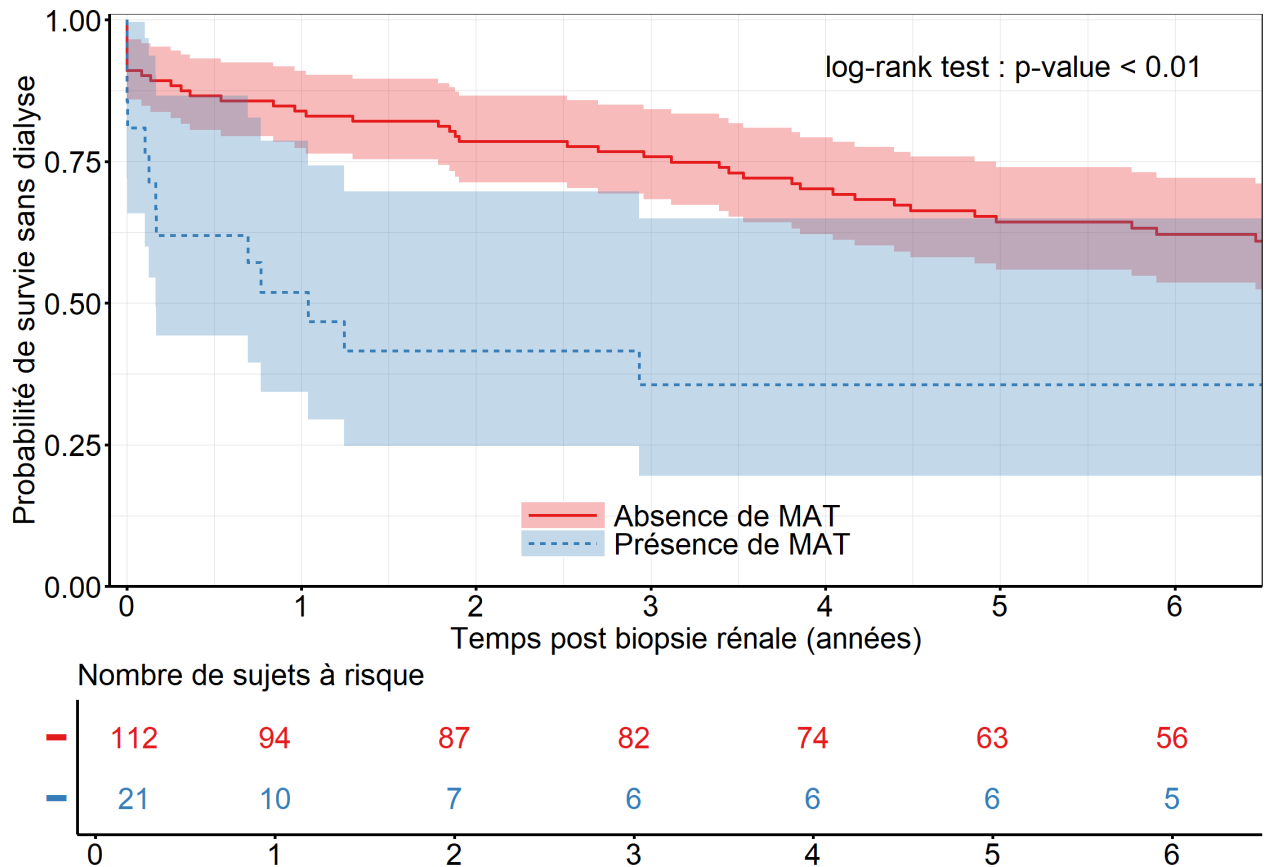


Figure 2 - Kaplan meier montrant la probabilité de survie sans dialyse

### G. Critère de jugement secondaire : probabilité de survie

Le nombre de « décès » par groupe était de 9/21 dans le groupe « présence de MAT » contre 38/112 dans le groupe contrôle. Le délai médian de survenue de l'évènement était de 2,7 ans (986 jours) [0,49 ; 4,91].

Le délai médian de survenue du décès était significativement plus précoce, arrivant après 0,77 ans (281 jours) de suivi [0,16 ; 1,25] dans le groupe « présence de MAT » contre 3,83 ans (1398 jours) [0,88 ; 5,91] dans le groupe contrôle (p=0,04). (**Figure 3**)

Le taux de survie à 1 an était de 75,3 % [58,6 % ; 96,5 %] dans le groupe « présence de MAT » contre 91,1 % [85,9 % ; 96,5 %] dans le groupe contrôle. A 3 ans le pourcentage s'abaissait à 52,8 % [34,3 % ; 81,3 %] dans le groupe « présence de MAT » contre 85,7 % [79,4 % ; 92,4 %] dans le groupe contrôle.

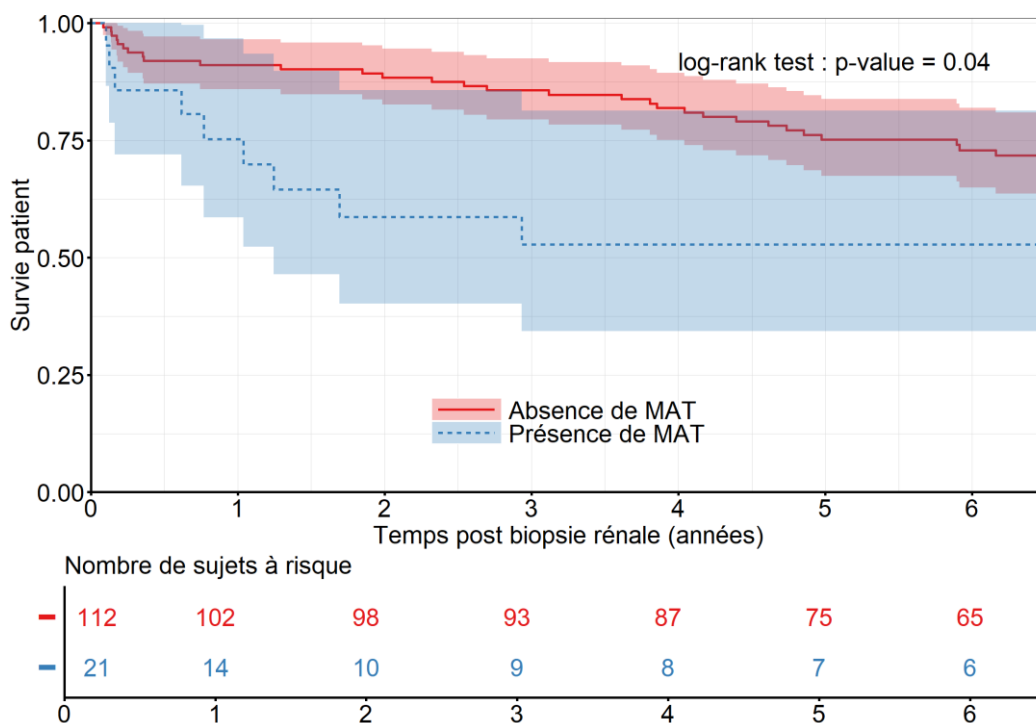


Figure 3 - Kaplan meier montrant la probabilité de survie

#### H. Critère de jugement secondaire : probabilité d'évolution vers l'IRCT

Le nombre d' « IRCT » par groupe était de 6/21 dans le groupe « présence de MAT » contre et 34/112 dans le groupe contrôle. Le délai médian de l'évènement était de 3,51 ans (1281 jours) [0,90 ; 3,51].

Le délai médian de survenue de l'évènement est de 0 an (au diagnostic) [0 ; 0,13] dans le groupe « présence de MAT » contre 1,83 ans (668 jours) [0 ; 4,80] dans le groupe contrôle sans différence significative au Gray test comparant les courbes d'incidence cumulée (p-value=0,29). (**Figure 4**).

Le taux de patient en IRCT à 1 an était de 30,6 % [9,3 ; 52,0] dans le groupe « présence de MAT contre 12,6 % [6,4 ; 18,9] dans le groupe contrôle.

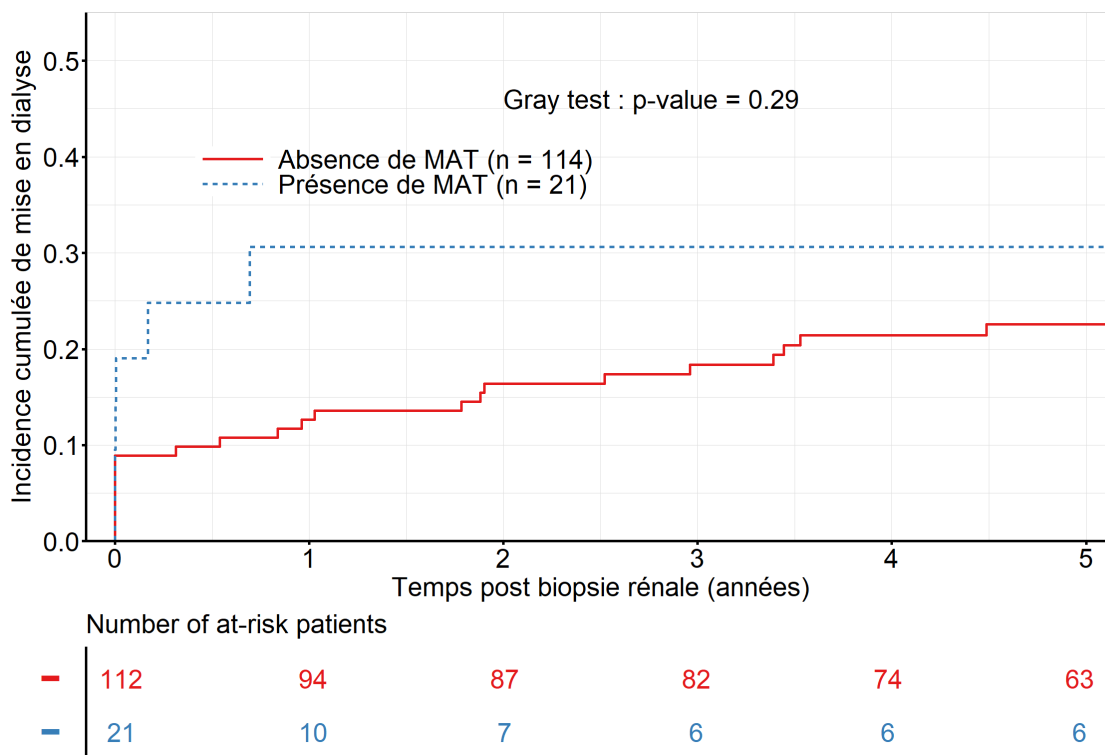


Figure 4 - Courbe d'incidence cumulée montrant la probabilité d'évolution vers l'IRCT

## *I. Critère de jugement secondaire : probabilité de rémission rénale et suivi du DFG*

Le taux de rémission rénale était significativement plus bas, à 57,1 % (12 patients) dans le groupe « présence de MAT » contre 88,4 % (99 patients) dans le groupe contrôle, (p-value=0,002) pendant la durée de suivi censurée sur le décès ou la dialyse.

Les valeurs de DFG au cours du suivi censuré sur le décès et la mise en dialyse sont présentées dans la **Figure 5**.

On observait un DFG significativement plus bas au cours du suivi, avec un DFG estimé à 23,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [14,8 ; 39,5] versus 37,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [26,0 ; 55,2] à 3 mois (p-value=0,03), 28,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [16,2 ; 35,2] versus 44,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [30,5 ; 59,0] à 6 mois (p-value=0,01) et 32,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [19,5 ; 42,0] versus 45,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [33,0 ; 62,2] à 1 an (p-value=0,023), respectivement dans le groupe « présence de MAT » comparé au groupe contrôle. La différence n'était plus significative après 1 an. Un tableau plus détaillé des données du suivi du DFG est disponible dans le **Tableau 4**.

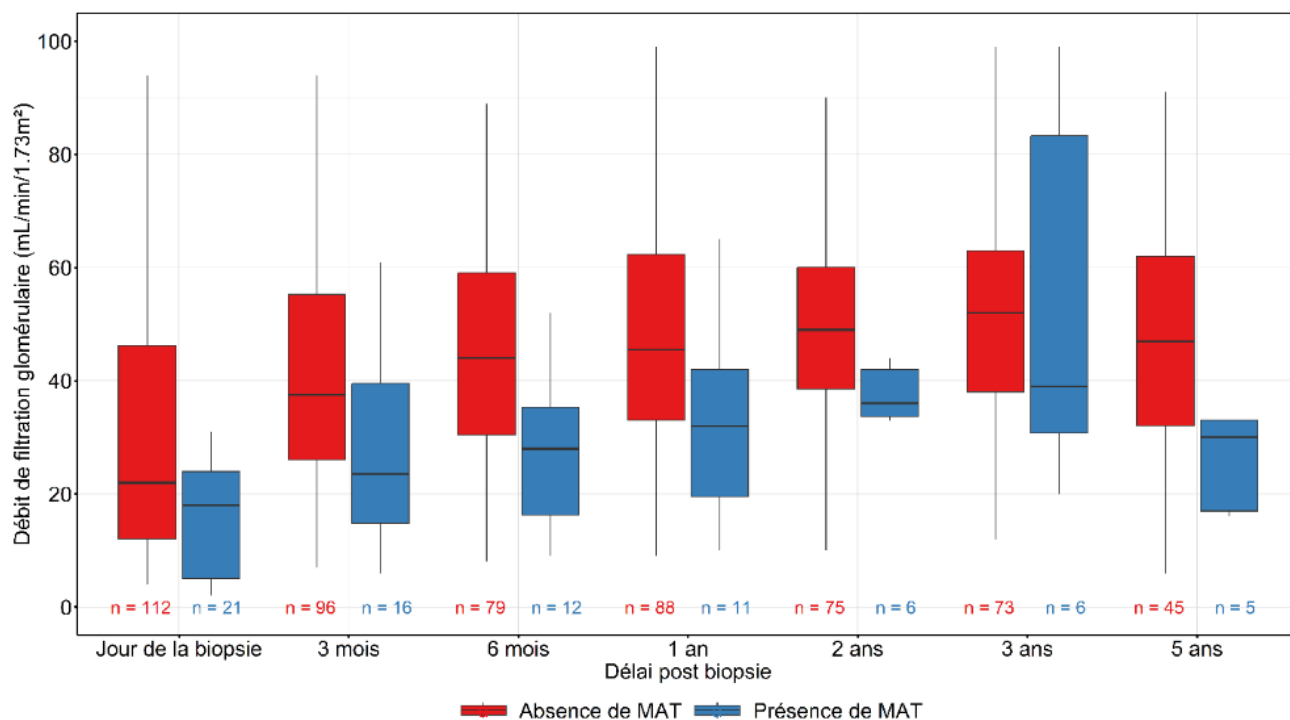


Figure 5 - DFG censuré sur le décès et la mise en hémodialyse au cours du suivi du jour de la biopsie rénale à 5ans.

Évolution du DFG	Absence de MAT Histologique	Présence de MAT Histologique	p-value
	N=112	N=21	
DFG à 3 mois (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	37.5 [26.0;55.2]	23.5 [14.8;39.5]	0.030
DFG à 6 mois (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	44.0 [30.5;59.0]	28.0 [16.2;35.2]	0.011
DFG à 1 ans (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	45.5 [33.0;62.2]	32.0 [19.5;42.0]	0.023
DFG à 2 ans (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	49.0 [38.5;60.0]	36.0 [33.8;42.0]	0.154
DFG à 3 ans (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	52.0 [38.0;63.0]	39.0 [30.8;83.2]	0.617
DFG à 5 ans (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	47.0 [32.0;62.0]	30.0 [17.0;33.0]	0.145

Tableau 4 - Données relatives au suivi du DFG

## Discussion

### *A. Rappel des résultats principaux*

Nous rapportons ici les résultats de l'analyse d'une cohorte rétrospective de 21 patients présentant une vascularite à ANCA associée à une atteinte rénale et à des lésions histologiques de microangiopathie thrombotique. C'est à notre connaissance la plus grande cohorte française rapportée sur le sujet.

Au sein d'une cohorte de 295 patients ayant une vascularite à ANCA rénale, nous avons identifié 9 patients avec une MAT associée, soit 3,1 % des patients.

Ces patients ont été comparés à une cohorte historique de 112 patients ayant une vascularite rénale sans lésion de MAT associée, afin de mieux caractériser la présentation clinique et biologique au diagnostic, puis d'évaluer l'impact sur la survie rénale et globale.

Le critère de jugement principal confirmait un taux de survie sans dialyse significativement plus bas chez les patients présentant des stigmates de MAT. La présence de lésions de MAT était dans notre étude associée à un pronostic défavorable, notamment si l'on considère le taux de mortalité élevé à 47,2 % à 3 ans, le décès survenant plus précocement dans un délai médian de 0,77 ans (281 jours) [0,16 ; 1,25] dans le groupe d'intérêt contre 3,83 ans (1398 jours) [0,88 ; 5,91] dans le groupe contrôle. La probabilité d'évolution vers l'IRCT ne semblait pas être influencée par la présence de lésions de MAT, néanmoins on constatait un délai de survenue de l'IRCT beaucoup plus précoce, les courbes se rejoignant par la suite.



## *B. Discussion des résultats et comparaison avec les données de la littérature*

### *a. Identification des patients*

La prévalence de la MAT au cours de la vascularite à ANCA dans le registre histologique du CHRU de Lille est faible. En effet, sur une cohorte de 295 patients ayant un diagnostic histologique de glomérulonéphrite rapidement progressive associée à une vascularite à ANCA, seulement 9 patients, soit 3,47 % des cas, avaient des lésions histologiques de MAT associées. La recherche paraît avoir été très exhaustive puisque l'on interrogeait informatiquement le registre anatomopathologique des Hauts-de-France pour identifier tout patient ayant une lésion compatible avec le diagnostic de MAT, grâce à l'utilisation de « mots-clés ». Une relecture par un néphropathologiste permettait ensuite de confirmer le diagnostic de MAT et de détailler les lésions.

Nous avons pu bénéficier des données d'une cohorte française « MATRIX » incluant 1072 patients ayant un diagnostic de microangiopathie thrombotique et une biopsie rénale, dont 214 avec MAT associée à des maladies auto-immunes. En interrogeant cette grande base de données, nous avons pu identifier 5 patients supplémentaires présentant une MAT histologique associé à une VAA : 1 patient de Tours, 1 patient de Strasbourg, 1 patient de Perpignan, 1 patient de Marseille et 1 patient de Nantes.

Enfin, 6 centres français de Soins intensifs de Néphrologie, membres du FIRN, ont interrogé leurs bases de données pour identifier 7 patients supplémentaires : 3 à Perpignan, 2 à Nantes, 1 à Angers et 1 à La Réunion et aucun à Tenon ou Necker.

Une étude rétrospective française cas-contrôle de Dellal et al. (86) avait identifié, de 1995 à 2015, 8 cas de vascularites au sein de la cohorte française comprenant 1587

cas MAT. Dont la moitié étaient des patients présentant une vascularite associée aux ANCA. Les caractéristiques n'étaient pas significativement différentes de celles de leurs cas de contrôles de vascularite associée à des ANCA de type MPO.

Une autre étude de plus grand effectif s'est également penchée sur cette thématique qui est la cohorte de Chen et al.(85). Elle rapportait 220 patients présentant une vascularite à ANCA dont 30 ayant des stigmates de microangiopathie thrombotique rénale soit une prévalence de 13,6 %.

Nos chiffres sont plus proches de la cohorte japonaise de Fukui et al. qui rapportait des lésions de MAT histologique chez 4 % des 81 patients inclus (87). Ces différences de prévalence étaient notées dès le travail d'identification des patients, où certains centres français de Néphrologie (Tenon, Necker) n'ont pu identifier aucun patient ayant l'association de lésions de MAT à celles de vascularite à ANCA. Ces données suggèrent des difficultés à identifier les lésions de MAT au cours d'autres glomérulonéphrites, le diagnostic de MAT rénale restant encore mal codifié en anatomopathologie.

#### *b. Données socio-démographiques et cliniques au diagnostic*

L'âge et les antécédents cardiovasculaires n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes et ne peuvent donc expliquer les différences de survie constatées au cours du suivi. A contrario, dans la cohorte de Chen et al. (85), les patients présentant une MAT étaient significativement plus âgés. Dans cette même cohorte, les antécédents n'étaient pas renseignés.

On constate en revanche que les patients ayant développé des lésions de MAT avaient plus souvent un antécédent d'hypertension artérielle et avaient des valeurs plus élevées de pression artérielle systolique au diagnostic. On sait que l'HTA maligne est

une cause de microangiopathie thrombotique, classée dans les SHU secondaires (57). Ce facteur a donc pu être un trigger dans certains cas pour développer des lésions de MAT au cours de la vascularite à ANCA, même s'il est toujours difficile de déterminer si l'HTA est la cause ou seulement un symptôme de la MAT (88). L'apparition de lésions de MAT ne semblait pas associée à une activité plus intense de la vascularite puisque l'on ne notait pas plus d'atteintes extra-rénales, ce que venait confirmer le BVAS non significativement différent entre les deux groupes. Nous n'avons d'ailleurs pas retrouvé plus d'atteintes pulmonaires chez les patients ayant une microangiopathie thrombotique contrairement à l'étude de Fukui et al. sur le sujet (87).

### *c. Données biologiques rénales au diagnostic*

La présentation rénale était plus sévère chez les patients du groupe « présence de MAT » avec des valeurs de créatinine et de protéinurie plus élevées, expliquant un recours à la dialyse plus fréquent dans ce groupe dès le diagnostic. L'étude de Chen et al. montrait aussi des taux de créatinines plus élevés chez les patients ayant des lésions de MAT associées à une vascularite à ANCA. Ils étaient aussi plus souvent dépendants de la dialyse (85),

Dans notre étude, 33,3 % des patients du groupe ayant une MAT histologique avaient des stigmates biologiques de microangiopathie. Cette dissociation souligne le manque de sensibilité des données biologiques pour prédire l'histologie rénale. Seule l'étude de Manenti et al. (84) rapportait la présence de MAT biologique chez 2 des 8 patients ayant une MAT histologique. Aucune donnée d'hémolyse n'était rapportée dans l'étude de Chen et al (85).

Une baisse du C3 n'était jamais retrouvée dans la population contrôle n'ayant pas de MAT histologique, alors qu'elle s'élevait à 19 % des patients du groupe « présence de

MAT ». La consommation du complément semble fréquente dans la littérature au cours de la vascularite à ANCA. En effet, l'étude de Lionaki et al. rapportant 115 patients a décrit des taux sériques bas de C3 chez 20,9 % des patients ayant une glomérulonéphrite pauci-immune (83). Ces patients avaient une atteinte rénale plus sévère, avec une créatinine plus élevée, un DFG plus bas et un recours plus fréquent à la dialyse. Dans cette étude, la description histologique ne faisait pas mention de lésions de microangiopathie thrombotique. De même, la proportion de patients ayant un C3 sérique bas atteignait 35 % dans l'étude de Manenti et al. incluant 46 patients ayant une vascularite associée aux ANCA (84). Ces patients avaient une présentation rénale plus sévère et un risque plus élevé d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Dans cette cohorte, 27 % des patients biopsiés avaient des lésions rénales de MAT, ces lésions étant plus fréquentes chez les patients avec des taux sériques de C3 bas, et responsables d'une baisse de la survie rénale. L'étude japonaise de Fukui et al. (87) rapportait 20 % de patients ayant des taux de C3 bas au cours de la vascularite à ANCA. Ces données pourraient suggérer l'intérêt de rechercher attentivement des lésions histologiques de MAT en cas de C3 sérique bas.

Nous avons également observé dans 4 cas un taux sérique de C4 bas. S'y associé un taux sérique de C3 bas chez 3 patients sur 4. Une étude a préalablement suggéré une activation de la voie classique du complément au cours des vascularites à ANCA associées aux ANCA MPO (89). Dans cette même étude, des complexes immuns circulants étaient retrouvés chez 65 % des patients, dont le taux était corrélé à ceux de C5a et sC5b9, et au niveau d'activation de la voie classique.

#### *d. Données histologiques de la biopsie rénale*

Les lésions de MAT le plus souvent retrouvées étaient des thrombi glomérulaires chez 9 patients (42,9 %) et des thrombi artériolaires chez 9 patients (42,9 %), stigmates

d'une atteinte aigue. L'atteinte rénale plus sévère au diagnostic peut probablement être expliquée par l'atteinte aigue glomérulaire et vasculaire en lien avec la microangiopathie thrombotique. Dans la littérature, les données histologiques concernant la MAT ne sont pas décrites, notamment dans l'étude de Chen et al. (85) Notre travail est donc le seul à avoir détaillé ces lésions afin de mieux caractériser cette entité. Le mécanisme de formation de ces thrombi pourrait être en partie expliqué par l'agression endothéliale liée à la vascularite. Néanmoins, la MAT est peu ou pas décrite comme complication d'autres vascularites, comme la vascularite cryoglobulinémique ou la vascularite à IgA.

La présence de dépôts de C3 en immunofluorescence chez 61,9 % des patients du groupe « présence de MAT » plaide pour un rôle de l'activation du complément dans l'apparition de la microangiopathie. L'intensité des dépôts de C3 n'a pas pu être précisée dans notre cohorte, même si cette donnée reste toujours très subjective. D'autres travaux ont rapporté une présentation rénale plus sévère chez les patients ayant des dépôts de C3 sur la biopsie rénale et une vascularite à ANCA (90) ; à l'inverse, l'étude de Manenti et al. ne montrait pas d'association entre la présence de dépôts de C3 et une présentation rénale plus sévère, ou une évolution rénale plus péjorative (84).

Nous n'avons pas recherché de dépôts de C4d mais certaines études ont mis en évidence leur coexistence avec des dépôts de C3d au cours de GNRP pauci-immunes ANCA négatives, pouvant suggérer une activation de la voie des lectines (91).

La sévérité de la présentation rénale ne paraissait pas être liée à l'activité de la vascularite, le nombre de croissants et la nécrose fibrinoïde n'étant pas significativement différents entre nos deux groupes, contrairement à l'étude de Chen

et al. dans laquelle les patients ayant des lésions histologiques de MAT avaient un pourcentage de croissants cellulaires (15,0 % [6,9 % ; 34,9 %] versus 6,9 % [0 % ; 21,1 %]; (p=0.04)) et de nécrose fibrinoïde plus élevée (3,4 % [0 % ; 9,6 %] versus 0 % [0 % ; 4,6%]; (p=0.02)) (85). L'étude de Lionaki et al (83) observait par ailleurs un score d'activité histologique plus élevé chez les patients ayant un C3 sérique plus bas.

En revanche, on observait des lésions chroniques plus importantes dans le groupe ayant une MAT histologique, avec plus de fibrose interstitielle/atrophie tubulaire (25,0% [10,0 ; 46,2] contre 12,5 % [0,0 ; 30,0]) et plus de glomérulosclérose globale (33,0 % [14,0 ; 53.0] contre 12,0% [5,0 ; 25,0]) dans le groupe contrôle), ce qui n'était pas retrouvé dans l'étude Chen et al. (85). Ces résultats, non expliqués par l'âge des patients, pourraient suggérer une vascularite d'évolution plus ancienne, mais le délai diagnostic n'a pas pu être renseigné. Nous n'avions pas non plus le nombre de patients en première poussée ou en rechute dans notre étude. Les ANCA de type MPO, habituellement associés à des lésions plus fibreuses, n'étaient pas plus représentés dans le groupe avec MAT.

#### *e. Données relatives au traitement*

Une majorité de patient a été traitée par CYCLOPHOSPHAMIDE dans les 2 groupes. Un seul patient a reçu une thérapeutique par ECULIZUMAB pour le traitement de sa MAT. Aucun patient n'a reçu de l'AVACOPAN. On peut s'interroger sur le bénéfice que pourrait représenter le recours à des traitements ciblant le complément, et la piste thérapeutique qu'ils représentent pour ce sous-groupe de patients ayant l'association d'une vascularite à ANCA et d'une MAT.

*f. Données relatives au critère de jugement principal : survie sans dialyse*

Le critère de jugement principal, de survie sans dialyse, a été atteint chez 13 des 21 patients dans le groupe « présence de MAT », contre 50 des 112 patients dans le groupe contrôle. Le délai médian de survenue de l'événement dans le groupe « présence de MAT » était significativement plus court, avec un délai médian de 0,16 ans (58 jours) [0,01 ; 0,77], contre 2,61 ans (952 jours) [0,27 ; 4,76] dans le groupe « absence de MAT » ( $p < 0,01$ ). Ces résultats sont confirmés par l'étude de Chen et al. (85), qui a montré une survie sans dialyse significativement inférieure dans leur groupe « MAT » par rapport au groupe contrôle ( $p=0,03$ ), suggérant une maladie plus sévère. Les autres études ne se sont pas intéressées à ce critère de jugement.

*g. Données relatives à l'évolution et aux critères de jugement secondaire*

L'évolution rénale était plus défavorable en cas de présence de MAT histologique au diagnostic, avec peu de récupération rénale. En effet, le DFG s'améliorait peu au cours du suivi, le DFG passant de 18 ml/min/1,73m<sup>2</sup> au diagnostic à 39 ml/min/1,73m<sup>2</sup> à 3 ans contre une augmentation de 22 ml/min/1,73m<sup>2</sup> au diagnostic à 52 ml/min/1,73m<sup>2</sup> à 3 ans dans le groupe contrôle (**Figure 5**). Ainsi, le DFG était significativement plus bas dans le groupe « présence de MAT » tout au long de la première année. La différence n'était plus significative après 1 an, probablement par manque de puissance, le nombre de patients étudiés baissant au cours du suivi.

Cette évolution défavorable peut être expliquée par la présentation rénale qui était plus sévère au diagnostic, comme cela a été précédemment souligné. Néanmoins, il était aussi rapporté un taux de rémission rénale plus faible au cours du suivi, 57,1 % dans le groupe présentant une MAT histologique, contre 88,4 % dans le groupe contrôle ( $p$ -

value=0,002). Les patients de notre étude avec une MAT histologique avaient également des taux sériques de C3 significativement plus bas. L'étude de Lionaki et al. montrait qu'un taux sérique bas de C3 était associé à une résistance au traitement et à un risque 6,47 fois plus important d'évoluer vers l'IRCT ou le décès (83).

Cette altération du DFG ne se traduisait pas par une incidence plus élevée d'IRCT (**Figure 4**), ce qui est concordant avec l'étude de Chen et al. (85), retrouvant 10 patients (33,3 %) qui ont présenté une IRCT dans le groupe MAT contre 56 patients (29,5 %) dans le groupe contrôle (p = 0,29). Néanmoins on note l'absence de prise en compte du risque compétitif sur l'IRCT dans cette étude, ce qui pourrait fausser leurs résultats. La mise en dialyse semblait néanmoins plus précoce au cours du suivi, potentiellement liée aux lésions de MAT surajoutées à celles de vascularite au diagnostic.

La mortalité était significativement impactée par la présence de lésions de MAT histologique, comme l'avait montré l'étude Chen et al. (85). Dans cette étude, la présence de lésions rénales de MAT était associée à une mortalité toute cause plus importante (HR 1,92, p=0,03) en analyse multivariée après ajustement. Cette équipe suggérait que les patients avec une MAT associée à la vascularite pourraient recevoir un traitement immunosuppresseur plus intensif. Dans notre étude 5 patients (23,8 %) ont reçu une thérapeutique associant du CYCLOPHOSPHAMIDE et RITUXIMAB contre 30 patients (26,7 %) dans le groupe contrôle sans différence significative.

Des lésions extra-rénales de MAT pourraient avoir favorisé un pronostic global péjoratif mais nous n'avons pas recueilli ces données. Les causes de décès n'ont pas été renseignées.



### *C. Éléments d'orientation en reprenant la littérature*

Peu d'études se sont penchées sur les vascularites à ANCA présentant une MAT histologique associée. Les mécanismes physiopathologiques sont donc encore peu clairs.

#### *a. L'activation du complément dans la VAA*

Si la vascularite à ANCA a longtemps été considérée comme une pathologie pauci-immune, le rôle du complément est maintenant largement établi dans la vascularite à ANCA. Plusieurs études ont montré qu'une hypocomplémentémie était fréquente et pouvait avoir un impact sur le pronostic rénal. Ainsi l'étude de Garcia et al. (92) a montré que sur 63 patients présentant un dosage de complément au moment du diagnostic de la vascularite, 7 patients (11,1 %) présentaient une hypocomplémentémie et une atteinte rénale plus sévère que les patients normocomplémentémiques. Une autre étude (88) a montré qu'un niveau de C3 bas au diagnostic était corrélé à une évolution vers l'IRCT ou le décès (11 sur 14 patients).

Dans cette autre étude, le taux sérique de C4 n'était pas significativement différent entre les 2 groupes (93).

Dans notre travail, nous avons montré une consommation du C4 chez certains patients du groupe « présence de MAT », témoin d'une activation de la voie classique du complément. Ce résultat n'est pas en accord avec les résultats précédemment décrits dans les travaux de Xiao et al. où l'inhibition de la voie classique n'impactait pas l'évolution de la vascularite à ANCA (38).

Certains ont pu démontrer que les patients présentant une vascularite à ANCA active présentaient des taux de C3a, C5a et C5b9 augmentés par rapport au groupe

contrôle, confirmant encore l'activation du complément (94). Ces dosages n'ont pas été réalisés dans ce travail rétrospectif.

L'ensemble de ces résultats montrent un rôle central du complément dans la vascularite à ANCA. On peut supposer que des facteurs héréditaires et/ou acquis entraînent une perte de capacité des cellules endothéliales et des plaquettes à réguler l'activation du complément, comme ce qui a été observé dans d'autres microangiopathies thrombotiques (95). On pourrait également présumer qu'une vascularite de durée prolongée, ou avec un délai diagnostique plus long pourrait entraîner une activation plus intense du complément. Ceci pourrait s'accorder avec nos résultats montrant des lésions rénales plus fibreuses à la biopsie.

On pourrait faire l'hypothèse d'une activation locale du complément sur le site des lésions de vascularite. Néanmoins la baisse du taux sérique de C3 retrouvé dans notre cohorte ainsi que dans de nombreux travaux, plaide moins pour cette possibilité. Elle ne l'exclue pas non plus, les deux mécanismes pouvant être associés.

De récentes publications ont montré l'intérêt d'une thérapeutique ciblant le C5a (49), impliquée dans la partie finale de la cascade d'activation du complément. Il pourrait être intéressant de le tester dans cette population particulière, ayant des stigmates de MAT histologique et/ou une consommation du C3 et/ou C4 sur les dosages sériques, reflet d'une activation particulièrement intense du complément. Le recours plus large à des thérapies ciblant le complément pourrait aider à atténuer la stimulation des PNN, contrôler l'inflammation afin d'éviter une résistance au traitement.

On sait également que les corticoïdes ont un effet inhibiteur pour le complément (96,97). Les évolutions actuelles dans la prise en charge vont plutôt vers une épargne

cortisonique, et il faudra donc rester vigilant au taux de résistance au traitement avec cette nouvelle stratégie.

*b. Les mécanismes d'apparition de MAT rénale au cours de la vascularite à ANCA*

On peut faire l'hypothèse que les vascularites à ANCA et les microangiopathies thrombotiques ont des voies physiopathologiques communes.

Les mécanismes d'apparition de la MAT au cours de la vascularite sont encore mal élucidés. Il apparaît dans notre étude que seule une faible proportion de patients ayant une vascularite à ANCA sont concernés, ces patients devant partager des caractéristiques particulières.

Le complément semble jouer un rôle dans l'apparition des lésions de MAT histologique au cours de la vascularite à ANCA. En effet l'étude de Manenti et al. (84) rapportait 30 patients ayant bénéficié d'une biopsie rénale chez 46 patients suivis pour vascularite à ANCA. Parmi eux, 35% des patients ayant un C3 consommé avaient des lésions de MAT rénale contre 15% dans le groupe présentant un taux de C3 normal.

Les vascularites et les MAT partagent la même cellule cible, la cellule endothéliale. La lésion endothéliale, induite par les PNN activés par les anticorps ANCA, pourrait être à l'origine du déclenchement d'un processus de microangiopathie thrombotique (98).

Certains ont également montré que les NETs, pourraient avoir un rôle en servant de second « hit » pour déclencher une MAT chez des patients à risque (99). Or, on sait que la NETose fait partie des mécanismes impliqués dans l'apparition et l'extension de la vascularite à ANCA.

### *c. Place des anomalies génétiques dans la MAT*

On sait qu'au cours des SHU atypiques, la MAT histologique peut être expliquée par la présence d'un variant génétique dans l'une des protéines régulatrices de la voie alterne du complément. (71). Ces anomalies innées du complément ont besoin d'un facteur déclenchant acquis, appelé « hit » ou « trigger », pour déréguler l'activation du complément (70). Différentes protéines régulatrices du complément peuvent être touchées. Il peut s'agir d'une mutation génétique, notamment du facteur H, du facteur I ou de la protéine cofacteur membranaire (CD46) qui entraîne une perte de fonction d'un gène régulateur et entraîne un emballement de la voie alterne du complément. D'autres mutations peuvent être trouvées notamment sur des protéines permettant un gain de fonction comme le facteur B ou une mutation du C3 entraînant elles aussi une suractivation de la voie alterne du complément (65,66). Dans notre cohorte, la vascularite à ANCA pourrait être le trigger à l'origine de l'apparition d'une microangiopathie thrombotique chez des patients à risque. C'est l'échec des mécanismes de régulation du complément qui entrainerait la formation du complexe d'attaque membranaire et donc des dommages endothéliaux. Aucune mutation ni aucun anticorps dans le système régulateur du complément n'ont été mis en évidence, chez les 3 patients pour qui l'analyse génétique a été réalisée.

### *D. Forces et faiblesses de l'étude*

La principale faiblesse de notre travail est son caractère rétrospectif. Néanmoins, l'analyse rétrospective des malades ayant une pathologie rare est souvent une étape préalable, indispensable à la compréhension des mécanismes physiopathologiques, avant de pouvoir envisager des travaux prospectifs.

La période de recrutement des patients différait entre ces deux cohortes avec une majorité de patients dans le groupe « présence de MAT » diagnostiqués après 2014. Néanmoins, le traitement n'était pas significativement différent, malgré une modification des pratiques thérapeutiques incontestables au cours du temps dans cette pathologie.

L'effectif initial était de petite taille, ce qui peut s'expliquer par le caractère rare de l'entité étudiée.

Une des forces de notre cohorte est d'avoir élargi le recrutement au niveau national ce qui nous a permis d'avoir une cohorte multicentrique et plus large, ainsi que de minimiser les risques de biais liés à la pratique de chaque centre notamment.

Nous avons également comparé notre cohorte avec un groupe contrôle de vascularite à ANCA sans lésion de MAT histologique, incluant plus d'une centaine de patients.

Tous les patients inclus ont eu une biopsie rénale. La grande majorité des biopsies rénales, du groupe d'intérêt et du groupe contrôle, ont été relues par un néphropathologiste. Seules les 12 biopsies des patients recrutés hors de la région n'ont pas pu être relues. Le score d'activité de la vascularite n'a pas été réalisé.

L'analyse génétique n'a pas été réalisée de manière systématique dans le groupe des patients ayant une MAT, ce qui est une limite pour l'analyse des mécanismes physiopathologiques de la pathologie étudiée.

La longue durée du suivi notamment du groupe contrôle a permis d'analyser en détail l'impact de la MAT sur le pronostic rénal et vital au cours de la vascularite à ANCA.

Nous avons des données manquantes, notamment dans le groupe contrôle, concernant les données de l'hémolyse biologique ou de la mesure du complément, ce qui pourrait fausser notre analyse.

### *E. Points d'amélioration et perspectives*

Les lésions de MAT peuvent largement passer inaperçues à l'analyse de la biopsie rénale au cours des glomérulonéphrites. La vascularite à ANCA ne fait pas exception à la règle. Une meilleure connaissance de l'association possible de ces deux lésions au cours de la vascularite à ANCA pourrait permettre une plus grande acuité de l'anatomopathologiste pour rechercher et détecter ces lésions histologiques souvent subtiles (71). Au moment du diagnostic, la description d'une telle association par les néphropathologistes pourrait alerter le clinicien sur le risque de pronostics rénal et vital défavorables.

Les mécanismes expliquant la présence de lésions de microangiopathie thrombotique au cours de la vascularite à ANCA restent encore largement méconnus et devront faire l'objet de travaux de recherche fondamentale. Néanmoins, il apparaît clair que l'activation du complément joue un rôle et suggère l'importance de la contrôler par les thérapeutiques introduites pour le traitement d'induction de la rémission. On citera les résultats prometteurs des anti-C5a, mais l'inhibition d'autres facteurs du complément, comme le facteur B ou le C5, pourrait être proposée.

Aucune thérapeutique n'a encore été testée pour traiter les patients présentant une vascularite à ANCA associée à une MAT histologique. D'autres études prospectives sont nécessaires afin de mieux comprendre la physiopathologie et apporter un traitement approprié à cette catégorie spécifique de patients atteints de vascularite à ANCA.

## *F. Conclusion*

La MAT associée aux vascularites à ANCA est une entité rare, encore peu décrite, et dont la prise en charge n'est pas codifiée. Notre étude rétrospective décrit 21 patients diagnostiqués avec de telles lésions histologiques, associées dans 19 % des cas à des taux sériques de C3 bas et dans 61,9 % des cas à des dépôts de C3 sur la biopsie rénale. Leur présentation rénale au diagnostic est plus sévère qu'au cours d'une vascularite à ANCA avec une GNEC isolée. Leur pronostic rénal et global est aussi plus sombre, reflété par une survie sans dialyse réduite dans ce groupe au cours du suivi.

L'association de ces deux lésions suggère une boucle d'amplification entre la vascularite et le complément. L'activation du complément induit notamment un priming des PNN et une chemo-attraction des PNN vers le site de la vascularite via le C5a, aggravant les lésions de vascularite. La vascularite induit une activation du complément par les NETs et la Properdine libérée par PNN.

La MAT biologique et histologique existe en association à la vascularite à ANCA, et ses stigmates doivent être recherchés dès le diagnostic pour proposer un traitement approprié en urgence, qui fera sans doute appel à des inhibiteurs du complément.





## Références :

1. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 10 juill 2003;349(2):160-9.
2. 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.
3. gr10l001-wegener-original.pdf [Internet]. [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.grandroundsjournal.com/articles/gr10l001/gr10l001-wegener-original.pdf>
4. 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.
5. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020 - American Journal of Kidney Diseases [Internet]. [cité 8 mai 2024]. Disponible sur: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(19\)30826-1/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(19)30826-1/fulltext)
6. Mahr A, Batteux F, Tubiana S, Goulvestre C, Wolff M, Papo T, et al. Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheumatol*. juin 2014;66(6):1672-7.
7. Watts RA, Scott DGI, Jayne DRW, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, et al. Renal vasculitis in Japan and the UK--are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol Dial Transplant*. déc 2008;23(12):3928-31.
8. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum*. 15 févr 2004;51(1):92-9.
9. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Westman KWA, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford)*. déc 2009;48(12):1560-5.
10. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 15 mars 1992;116(6):488-98.
11. Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. juin 2009;23(3):445-53.
12. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. mars 2022;81(3):315-20.
13. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 27 août 2020;6(1):71.
14. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *The American Journal of Medicine*. 1 juill 2004;117(1):39-50.

15. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest*. avr 1990;97(4):906-12.
16. Parrot A, Voiriot G, Canellas A, Gibelin A, Nacacche JM, Cadranel J, et al. Hémorragies intra-alvéolaires. *Vincent F, éditeur. Méd Intensive Réa*. juill 2018;27(4):331-43.
17. Koritala T, Mene-Afejuku TO, Schaefer M, Dondapati L, Pleshkova Y, Yasmin F, et al. Granulomatous Polyangiitis With Renal Involvement: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 13(11):e19814.
18. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. mars 2022;81(3):321-6.
19. Iudici M, Pagnoux C, Courvoisier DS, Cohen P, Hamidou M, Aouba A, et al. Granulomatosis with polyangiitis: Study of 795 patients from the French Vasculitis Study Group registry. *Semin Arthritis Rheum*. avr 2021;51(2):339-46.
20. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. nov 1994;87(11):671-8.
21. 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.
22. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillevin L, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. nov 2017;13(11):683-92.
23. Miller A, Chan M, Wiik A, Misbah SA, Luqmani RA. An approach to the diagnosis and management of systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol*. mai 2010;160(2):143-60.
24. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 8 mai 2024]. *Vascularites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA)*. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3076472/fr/vascularites-necrosantes-systemiques-periarterite-noueuse-et-vascularites-associees-aux-anca](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3076472/fr/vascularites-necrosantes-systemiques-periarterite-noueuse-et-vascularites-associees-aux-anca)
25. Chapman GB, Farrah TE, Chapman FA, Pugh D, Bellamy COC, Lahiri R, et al. Utility of interval kidney biopsy in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 5 mai 2022;61(5):1966-74.
26. 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.
27. 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.

28. Trivioli G, Marquez A, Martorana D, Tesi M, Kronbichler A, Lyons PA, et al. Genetics of ANCA-associated vasculitis: role in pathogenesis, classification and management. *Nat Rev Rheumatol.* oct 2022;18(10):559-74.
29. 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.
30. Salvador F. ANCA associated vasculitis. *Eur J Intern Med.* avr 2020;74:18-28.
31. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxid Redox Signal.* 1 mars 2014;20(7):1126-67.
32. Al-Hussain T, Hussein MH, Conca W, Al Mana H, Akhtar M. Pathophysiology of ANCA-associated Vasculitis. *Adv Anat Pathol.* juill 2017;24(4):226-34.
33. Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* mars 2013;13(3):159-75.
34. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol.* févr 2018;18(2):134-47.
35. Brilland B, Garnier AS, Chevailler A, Jeannin P, Subra JF, Augusto JF. Complement alternative pathway in ANCA-associated vasculitis: Two decades from bench to bedside. *Autoimmun Rev.* janv 2020;19(1):102424.
36. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* janv 1983;98(1):76-85.
37. Augusto JF, Langs V, Demiselle J, Lavigne C, Brilland B, Duveau A, et al. Low Serum Complement C3 Levels at Diagnosis of Renal ANCA-Associated Vasculitis Is Associated with Poor Prognosis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158871.
38. 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.
39. Ruth AJ, Kitching AR, Kwan RYQ, Odobasic D, Ooi JDK, Timoshanko JR, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and effector CD4+ cells play nonredundant roles in anti-myeloperoxidase crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* juill 2006;17(7):1940-9.
40. von Borstel A, Sanders JS, Rutgers A, Stegeman CA, Heeringa P, Abdulahad WH. Cellular immune regulation in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun Rev.* avr 2018;17(4):413-21.
41. Agosto-Burgos C, Wu EY, Iannone MA, Hu Y, Hogan SL, Henderson CD, et al. The frequency of Treg subsets distinguishes disease activity in ANCA vasculitis. *Clin Transl Immunology.* 2022;11(11):e1428.
42. 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.

43. KDIGO 2024 [Internet]. [cité 9 mai 2024]. Disponible sur:  
<https://acw.secure.jbs.elsevierhealth.com/SSOCore/update?acw=53be1e7783a5724db62abfa09c351fe191bfgxrqa%7C%24%7C6105641B4CF342A35FF99A4828E549F75C1F94296F753F486373F0B6F0E915FB3882BA4E45534BFB4107130B4B0E3666C1E947F1682DE0E63FBA44D1BD4E4F2EB0469A67597464825D387A21AFA2E514&utt=66a33c300ad5f81e360df43-556fadfe39feb4b3-2171>
44. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, 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.
45. 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.
46. 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.
47. McGregor JG, Hogan SL, Kotzen ES, Poulton CJ, Hu Y, Negrete-Lopez R, et al. Rituximab as an immunosuppressant in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* avr 2015;30 Suppl 1(Suppl 1):i123-131.
48. Zeng L, Walsh M, Guyatt GH, Siemieniuk RAC, Collister D, Booth M, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis: a clinical practice guideline. *BMJ.* 25 févr 2022;376:e064597.
49. 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.
50. 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.
51. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître 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.
52. Brain MC, Dacie JV, Hourihane DO. Microangiopathic haemolytic anaemia: the possible role of vascular lesions in pathogenesis. *Br J Haematol.* oct 1962;8:358-74.
53. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med.* 8 août 1991;325(6):398-403.
54. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 14 août 2014;371(7):654-66.
55. Leisring J, Brodsky SV, Parikh SV. Clinical Evaluation and Management of Thrombotic Microangiopathy. *Arthritis Rheumatol.* févr 2024;76(2):153-65.

56. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* févr 2017;15(2):312-22.
57. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* janv 2016;31(1):15-39.
58. E M. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries : a hitherto undescribed disease. *ProcNY Pathol Soc.* 1924;24:21-4.
59. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature.* 4 oct 2001;413(6855):488-94.
60. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers.* 6 avr 2017;3:17020.
61. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* oct 2020;18(10):2496-502.
62. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med.* 22 août 2002;347(8):589-600.
63. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. [Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia]. *Schweiz Med Wochenschr.* 20 sept 1955;85(38-39):905-9.
64. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 19 mars 2005;365(9464):1073-86.
65. Makou E, Herbert AP, Barlow PN. Functional anatomy of complement factor H. *Biochemistry.* 11 juin 2013;52(23):3949-62.
66. Bu F, Maga T, Meyer NC, Wang K, Thomas CP, Nester CM, et al. Comprehensive genetic analysis of complement and coagulation genes in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* janv 2014;25(1):55-64.
67. Hofer J, Giner T, Józsi M. Complement factor H-antibody-associated hemolytic uremic syndrome: pathogenesis, clinical presentation, and treatment. *Semin Thromb Hemost.* juin 2014;40(4):431-43.
68. Kavanagh D, Goodship T. Genetics and complement in atypical HUS. *Pediatr Nephrol.* déc 2010;25(12):2431-42.
69. Lemaire M, Noone D, Lapeyraque AL, Licht C, Frémeaux-Bacchi V. Inherited Kidney Complement Diseases. *Clin J Am Soc Nephrol.* juin 2021;16(6):942-56.
70. Leon J, LeStang MB, Sberro-Soussan R, Servais A, Anglicheau D, Frémeaux-Bacchi V, et al. Complement-driven hemolytic uremic syndrome. *Am J Hematol.* mai 2023;98 Suppl 4:S44-56.

71. Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, John R, Reich HN. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. *Am J Kidney Dis.* mai 2023;81(5):591-605.
72. Atlas de Pathologie rénale.
73. Kim YJ. A new pathological perspective on thrombotic microangiopathy. *Kidney Res Clin Pract.* sept 2022;41(5):524-32.
74. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 6 juin 2013;368(23):2169-81.
75. Néphrologie & Thérapeutique - Vol 18 - n° 5 - EM consulte [Internet]. [cité 9 août 2024]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/revue/NEPHRO/18/5/table-des-matieres/>
76. Mehmood M, Anees M, Ahmad S, Elahi I, Mateen FE, Hussain M, et al. Coexistence of Anti Neutrophilic Cytoplasmic Antibody (ANCA) Negative Renal Limited Vasculitis and Atypical- Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS). *Iran J Kidney Dis.* sept 2021;15(5):391-4.
77. Hirsch DJ, Jindal KK, Trillo AA. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis and thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis.* août 1995;26(2):385-6.
78. Stefanidis I, Helmchen U, Schmitt H, Maurin N, Sieberth HG. Coincidence of haemolytic uraemic syndrome and c-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* juill 1998;13(7):1818-21.
79. Cao M, Ferreira T, Leite BN, Pita F, Bolaños L, Valdés F, et al. Two cases of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): a possible relationship. *CEN Case Rep.* mai 2017;6(1):91-7.
80. I. Castellano LFP. Síndrome hemolítico urémico, descenso de C3 y ANCA positivos. *Nefrología.* 1 févr 2006;26(1):146-7.
81. Badiola J, Navarrete-Navarrete N, Sabio JM. Thrombotic microangiopathy in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: case-based review. *Rheumatol Int.* févr 2019;39(2):359-65.
82. Balzer G, Cartery C, Ulrich M, Gibier JB. Vascularite à ANCA associé à une microangiopathie thrombotique (MAT) périphérique, un rôle du complément ? *Néphrologie & Thérapeutique.* 1 sept 2022;18(5):406.
83. Lionaki S, Boletis JN. Low Serum C3 Pauci-Immune Glomerulonephritis: High Histopathological Activity and Lower Rates of Response to Standard Therapies. *Kidney International Reports.* 1 nov 2021;6(11):2930.
84. Manenti L, Vaglio A, Gnappi E, Maggiore U, Allegri L, Allinovi M, et al. Association of Serum C3 Concentration and Histologic Signs of Thrombotic Microangiopathy with Outcomes among Patients with ANCA-Associated Renal Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 déc 2015;10(12):2143-51.
85. Chen SF, Wang H, Huang YM, Li ZY, Wang SX, Yu F, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of renal thrombotic microangiopathy in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7 mai 2015;10(5):750-8.

86. Dellal A, Bige N, Hilliquin P, Boffa JJ, Rondeau E, Hatron PY, et al. Thrombotic microangiopathy associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a French nationwide retrospective case-control study and literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 1 oct 2019;58(10):1873-5.
87. Fukui S, Iwamoto N, Umeda M, Nishino A, Nakashima Y, Koga T, et al. Antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis with hypocomplementemia has a higher incidence of serious organ damage and a poor prognosis. *Medicine (Baltimore)*. sept 2016;95(37):e4871.
88. El Karoui K, Hill GS, Karras A, Jacquot C, Moulonguet L, Kourilsky O, et al. A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. janv 2012;23(1):137-48.
89. Kojima T, Inoue D, Wajima T, Uchida T, Yamada M, Ohsawa I, et al. Circulating immune-complexes and complement activation through the classical pathway in myeloperoxidase-ANCA-associated glomerulonephritis. *Ren Fail*. déc 2022;44(1):714-23.
90. Chen M, Xing GQ, Yu F, Liu G, Zhao MH. Complement deposition in renal histopathology of patients with ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. avr 2009;24(4):1247-52.
91. Xing G qun, Chen M, Liu G, Zheng X, E J, Zhao M hui. Differential deposition of C4d and MBL in glomeruli of patients with ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *J Clin Immunol*. janv 2010;30(1):144-56.
92. García L, Pena CE, Maldonado RÁ, Costi C, Mamberti M, Martins E, et al. Increased renal damage in hypocomplementemic patients with ANCA-associated vasculitis: retrospective cohort study. *Clin Rheumatol*. oct 2019;38(10):2819-24.
93. Tampe D, Baier E, Hakroush S, Tampe B. Comparative analysis of complement C3 and C4 serum levels for outcome prediction in ANCA-associated renal vasculitis. *J Nephrol*. janv 2023;36(1):125-32.
94. Wu EY, McInnis EA, Boyer-Suavet S, Mendoza CE, Aybar LT, Kennedy KB, et al. Measuring Circulating Complement Activation Products in Myeloperoxidase- and Proteinase 3- Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. nov 2019;71(11):1894-903.
95. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur J Intern Med*. sept 2013;24(6):496-502.
96. Brandslund I, Peters ND, Ejstrup L. Steroids reduce complement activation in rheumatoid arthritis. *Int J Tissue React*. 1985;7(2):161-5.
97. Packard BD, Weiler JM. Steroids inhibit activation of the alternative-amplification pathway of complement. *Infect Immun*. juin 1983;40(3):1011-4.
98. Rosove MH. Thrombotic microangiopathies. *Semin Arthritis Rheum*. juin 2014;43(6):797-805.

99. Fuchs TA, Kremer Hovinga JA, Schatzberg D, Wagner DD, Lämmle B. Circulating DNA and myeloperoxidase indicate disease activity in patients with thrombotic microangiopathies. *Blood*. 9 août 2012;120(6):1157-64.



**AUTEUR : Nom : BALZER**

**Prénom : GEOFFREY**

**Date de soutenance : 27/09/2024**

**Titre de la thèse : Étude rétrospective de 21 cas de microangiopathie thrombotique associée à une vascularite à ANCA : spécificités de leur présentation et de leur évolution en comparaison à une cohorte historique de 112 patients.**

**Thèse - Médecine - Lille « 2024 »**

**Cadre de classement : (Néphrologie)**

**DES + FST/option : (Néphrologie)**

**Mots-clés : Vascularite à ANCA, Microangiopathie thrombotique, complément, pronostic**

**Résumé :** *Les vascularites à ANCA sont des pathologies graves auto-immunes et multi-systémiques. Le rôle de la voie alterne du complément est largement établi dans la genèse de la maladie. Les microangiopathies thrombotiques et notamment les SHU partagent l'implication du complément dans leur physiopathologie. Nous avons rapporté dans notre centre le cas d'un patient présentant une vascularite à ANCA-PR3 associée à un tableau de SHU. De cette observation nous nous sommes demandé quel était le lien entre ces 2 pathologies et les spécificités de cette association.*

*Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique incluant des patients du 1er janvier 2000 au 31 décembre 2023. Ils ont été sélectionnés à l'aide de biopsies rénales concluant à une vascularite à ANCA associée à des stigmates de microangiopathies thrombotiques glomérulaires ou vasculaires. Ont été exclu les GEPA et les causes secondaires de MAT. Les caractéristiques cliniques, biologiques, anatomopathologiques ont été comparées à une cohorte contrôle de patients ayant une vascularite à ANCA dépourvue de lésion histologique de MAT.*

*Au total, 133 patients ont été inclus (21 dans le groupe « présence de MAT » et 112 dans le groupe contrôle). La présentation rénale était significativement plus sévère au diagnostic avec un groupe « présence de MAT » ayant une créatinine au diagnostic à 37mg/L [20 ;79] contre 28mg/L [15 ;46]. On retrouvait une survie sans dialyse inférieure dans le groupe « présence de MAT » par rapport au groupe contrôle (délai médian de dialyse ou décès de 0,16 an contre 2,61 ans dans le groupe contrôle p-value < 0,01). Leur survie est significativement inférieure dans le groupe d'intérêt (p = 0,04). Il n'existait pas de différence significative pour l'évolution vers l'IRCT.*

*Les données de la littérature s'accordent pour dire que le pronostic de cette entité rare est plus défavorable, par rapport à des vascularites à ANCA dépourvues de lésion histologique de MAT.*

*Des études supplémentaires sont nécessaires afin de mieux comprendre leur physiopathologie et trouver des traitements adéquats à proposer.*

**Composition du Jury :**

**Président : Pr FRIMAT Marie**

**Assesseurs : Pr GNEMMI Viviane, Dr PROVOT François, Dr LENAIN Rémi**

**Directeur de thèse : Dr CARTERY Claire**