

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2018

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 07 Septembre 2018 à Poitiers
par **Monsieur Pierre JAMET**

NEPHRITES AIGUES INTERSTITIELLES GRANULOMATEUSES ASSOCIEES AUX
VASCULARITES A ANCA : CARACTERISTIQUES CLINIQUES, HISTOLOGIQUES
ET EVOLUTIVES

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Frank BRIDOUX

Membres : Monsieur le Professeur Antoine THIERRY
Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON
Monsieur le Professeur Guy TOUCHARD

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Frank BRIDOUX

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2018

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 07 Septembre 2018 à Poitiers
par **Monsieur Pierre JAMET**

NEPHRITES AIGUES INTERSTITIELLES GRANULOMATEUSES ASSOCIEES AUX
VASCULARITES A ANCA : CARACTERISTIQUES CLINIQUES, HISTOLOGIQUES ET
EVOLUTIVES

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Frank BRIDOUX

Membres : Monsieur le Professeur Antoine THIERRY
Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON
Monsieur le Professeur Guy TOUCHARD

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Frank BRIDOUX



Le Doyen,

Année universitaire 2018 - 2019

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (retraite 09/2019)
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUOIA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETER Michel, chirurgie générale (retraite 09/2019)
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jia, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORLOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie

- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, oncologie (retraite 09/2019)
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation (en mission 1 an)
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (en mission 1 an)
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PALAZZO Paola, neurologie (pas avant janvier 2019)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- GAY Julie, professeur agrégé

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (18/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A mon maître et juge:

Monsieur le Professeur Guy TOUCHARD.

Vous m'avez guidé dans l'apprentissage de la néphrologie. Je vous remercie pour votre temps et votre enseignement. Je vous en témoigne ma profonde gratitude.

A mon maître et juge :

A Monsieur le Professeur Antoine THIERRY.

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous prie de trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux.

A mon maître et juge :

Monsieur le Professeur Jean-Michel GOUJON.

Vous me faites le plaisir de siéger à cette thèse. Soyez remercié de votre aide et assuré de mon profond respect.

A mon maître et directeur de thèse:

Monsieur Le Professeur Frank BRIDOUX.

Je vous remercie de m'avoir proposé ce travail et de l'encadrement nécessaire à sa réalisation. Je vous remercie de votre enseignement tout au long de mon internat.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Veillez trouver ici le témoignage de ma plus grande gratitude.

A ceux qui m'ont aidé à mener ce travail :

Au Docteur Philippe VANHILLE et Madame Marie-Marthe STOBBER

Merci de m'avoir transmis les données de vos patients afin de mener ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre réactivité.

A Vincent, merci pour ta patience, tes conseils et tes relectures.

A Marc, merci d'avoir pris le temps de relire.

Merci à toute l'équipe de Néphrologie de Poitiers :

Merci à Laure, Camille, Estelle, Simo, pour leur patience, leur disponibilité et leurs enseignements.

A mes chefs de cliniques Vincent et Iseline, pour avoir guidé mes débuts dans la néphrologie.

A toute l'équipe paramédicale pour la confiance et leur aide pendant mon internat.

A mes co-internes : Léa, Mathilde, Audrey, Marion, Victor, Guillaume.

Aux anciens : Jérémie, Florent P, Alexandra, Warda, Florent J, Laura, Aliénor.

Merci à toutes les équipes médicales au sein desquelles j'ai été formé :

Services de Médecine Interne de Châtelleraut, de Néphrologie d'Angoulême, de Néphrologie de La Rochelle, de Réanimation d'Angoulême.

Une pensée pour tous mes amis :

A Aurélien, Julien, Kevin, Anaëlle, Floriane, Aurélie, Adrien, Christophe et tant d'autres...

Un immense merci à ma famille :

A mes parents, merci pour vos 28 années de soutien et de dévouement inconditionnel qui m'ont permis d'en arriver là.

A mon frère, qui va bientôt faire de même...

A tous mes oncles, tantes, cousins, cousines.

A mes grands-parents.

Et un dernier pour une personne particulière...

Ma chérie, merci de ton amour, ton soutien, tes relectures et corrections...

Table des matières

1. Introduction :	9
2. Patients et méthodes :	12
2.1. Caractéristiques cliniques, bilan biologique	12
2.2. Etude histologique	13
3. Résultats :	14
3.1. Caractéristiques cliniques et biologiques	14
3.2. Analyse histologique	15
3.3. Traitement et évolution	16
4. Discussion :	19
5. Conclusion :	25
6. Références :	26
7. Tableaux et Figures :	32
Figure 1 : Classification des vascularites systémiques selon la nomenclature de CHAPEL HILL révisée en 2012.	32
Figure 2 : Birmingham Vasculitis Activity Score	33
Figure 3-6 : Histologie rénale	34
Tableau 1: Caractéristiques cliniques et biologiques	38
Tableau 2: Caractéristiques histologiques au diagnostic	39
Tableau 3: Traitement et évolution	40
Résumé :	41
Serment	42

ABREVIATIONS

GPA : granulomatose avec polyangéite

ANCA : anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

ELISA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

BVAS : Birmingham vasculitis activity score

PR3 : protéinase 3

MPO : myélopéroxydase

CRP : C-reactive protein

NETs : neutrophil extracellular traps

1. Introduction :

Les vascularites systémiques désignent un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une inflammation des vaisseaux sanguins capillaires et/ou artériels et/ou veineux, conduisant à une altération de la paroi vasculaire dans son ensemble (1). Depuis 1994, les différents types de vascularites systémiques sont individualisés selon la classification de Chapel Hill, en fonction du calibre des vaisseaux atteints et de la nature de l'infiltrat inflammatoire. Cette classification, actualisée en 2012, distingue schématiquement (Figure 1) (1,2) : i) les vascularites non nécrosantes des gros vaisseaux (aorte et subdivisions) : maladie de Horton et artérite de Takayasu ; ii) les vascularites affectant les vaisseaux de moyen calibre : périartérite noueuse et maladie de Kawasaki ; iii) les vascularites des vaisseaux de petit calibre (capillaires, vaisseaux pré et post capillaire), comprenant les vascularites avec dépôts de complexes immuns et les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Les vascularites associées aux ANCA regroupent trois entités cliniques: la granulomatose avec polyangéite (GPA), la polyangéite microscopique et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss). Ces pathologies sont rares, avec une incidence estimée entre 15 et 20 nouveaux cas par million d'habitants par an en Europe (3).

Les ANCA sont des anticorps dirigés contre certaines enzymes des granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles. Ils ont été identifiés pour la première fois en 1959. Le lien entre présence d'ANCA et vascularite nécrosante a été établi en 1985 (4-6), soulevant l'hypothèse de leur rôle potentiel ainsi que de l'activation des polynucléaires neutrophiles dans l'apparition des lésions de vascularite. La méthode de référence pour la détection des ANCA est un test d'immunofluorescence indirecte sur des polynucléaires fixés dans l'alcool. Deux types de fluorescence sont observés: i) une fluorescence cytoplasmique des polynucléaires neutrophiles et des monocytes, appelée c-ANCA, correspondant généralement à la présence d'anticorps anti-protéinase 3 (PR3) par technique ELISA et associée à la granulomatose avec polyangéite dans 80 à 90% des cas ; ii) une fluorescence périnucléaire des polynucléaires, appelée p-ANCA, associée à la présence d'anticorps anti-myéloperoxydase (MPO), plus fréquemment observée au cours de la polyangéite microscopique (60% des cas) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (40% des cas) (3,7).

L'atteinte rénale est fréquente au cours des vascularites associées aux ANCA, rapportée chez environ 50 à 80% des patients atteints de granulomatose avec polyangéite et 75 à 90% des patients atteints de polyangéite microscopique. Elle est par contre beaucoup moins fréquente au cours du syndrome de Churg et Strauss (20 à 30% des patients environ). Les manifestations rénales des vascularites associées aux ANCA peuvent prendre des formes cliniques variées mais sont classiquement dominées par des atteintes glomérulaires. La présentation typique, rencontrée dans 3/4 des cas, est une glomérulonéphrite rapidement progressive, caractérisée par un syndrome glomérulaire avec protéinurie et hématurie, associé à une insuffisance rénale rapidement évolutive. Cette atteinte rénale nécessite une prise en charge urgente pour préserver le pronostic rénal et vital. En effet, en l'absence de traitement, la progression vers l'insuffisance rénale terminale est quasi-inéluctable et le taux de mortalité à 1 an atteint 80%. Plus rarement les vascularites systémiques peuvent se manifester par un tableau de glomérulopathie chronique avec protéinurie, hématurie et dégradation lente de la fonction rénale (3).

Classiquement, les lésions histologiques rénales sont dominées par la nécrose fibrinoïde du capillaire glomérulaire, avec prolifération de cellules épithéliales dans l'espace urinaire formant un croissant extra-capillaire. Celui-ci peut comprimer l'ensemble du flocculus et se compliquer d'une rupture de la capsule de Bowman, entraînant par l'afflux de macrophages et de cellules géantes, la formation de granulomes péri-glomérulaires de résorption. Ces lésions ne permettent cependant pas de préjuger de l'étiologie exacte de la vascularite sous-jacente (9,10). Il peut parfois coexister des lésions d'âges différents témoignant de poussées successives. Parmi les atteintes extra-glomérulaires, les lésions vasculaires sont rapportées dans 10 à 50% des biopsies rénales (8). Elles peuvent concerner les artérioles, les capillaires péri-tubulaires, les artères arquées ou interlobulaires. L'aspect est celui d'une vascularite leucocytoclasique atteignant l'ensemble de la paroi vasculaire, riche en neutrophiles et aboutissant à une nécrose fibrinoïde, avec parfois formation de granulomes péri-vasculaires (9-12). Une atteinte tubulo-interstitielle est souvent associée aux lésions glomérulaires et vasculaires, se traduisant habituellement par un infiltrat non-spécifique de cellules inflammatoires (lymphocytes, polynucléaires et macrophages) avec œdème interstitiel (8). La formation de granulomes interstitiels avec nécrose est rapportée dans environ 20% des cas de granulomatose avec polyangéite (9,13,14). A la phase précoce de la vascularite, des foyers de nécroses épithéliales tubulaires avec cylindres hématiques sont fréquents (8).

Exceptionnellement, les vascularites à ANCA prennent la forme d'une néphrite tubulo-interstitielle aiguë, sans atteinte glomérulaire associée, avec parfois présence de rares granulomes interstitiels, rendant alors le diagnostic particulièrement difficile (15,16). Les rares observations de vascularites à ANCA avec tropisme tubulo-interstitiel prédominant rapportées dans la littérature suggèrent que les lésions interstitielles peuvent parfois précéder l'apparition de lésions glomérulaires (17,18). Un facteur favorisant, principalement d'origine médicamenteuse, a par ailleurs été identifié dans certains cas, notamment les anti-thyroïdiens de synthèse, induisant parfois d'authentique vascularite à ANCA (19-22). Toutes ces observations soulignent les difficultés diagnostiques rencontrées puisque les néphrites interstitielles, notamment granulomateuse, englobent de nombreuses autres étiologies principalement d'origine immuno-allergique, infectieuse ou auto-immune (23-30). Dans ces situations, une confrontation anatomo-clinique rigoureuse est indispensable pour d'une part éliminer les autres étiologies possibles de néphrite interstitielle et d'autre part ne pas méconnaître l'urgence thérapeutique d'une atteinte rénale de vascularite.

Les données actuelles de la littérature sont succinctes et les caractéristiques clinicopathologiques ainsi que le pronostic à long terme des atteintes tubulo-interstitielles rénales isolées au cours des vascularites à ANCA restent à préciser. Nous rapportons ici les caractéristiques cliniques, histologiques et l'évolution à long terme de 6 patients présentant une vascularite à ANCA avec atteinte rénale de forme tubulo-interstitielle isolée ou prédominante.

2. Patients et méthodes :

Six patients, provenant de 2 services de néphrologie (Poitiers et Valenciennes) et diagnostiqués entre 1992 et 2017, ont été étudiés rétrospectivement. Les critères d'inclusion étaient les suivants : i) tableau clinique compatible avec celui d'une vascularite systémique associé ou non à une recherche ANCA positive; ii) biopsie rénale avec analyse histologique en microscopie optique et en immunofluorescence révélant des lésions de néphrite interstitielle aigue granulomateuse avec atteinte glomérulaire non prédominante (lésions de nécrose fibrinoïde et prolifération extracellulaire intéressant moins de 10% des glomérules) ou absente.

2.1. Caractéristiques cliniques, bilan biologique

Les caractéristiques cliniques et biologiques ont été recueillies au diagnostic de la maladie (biopsie rénale), à 1 an et au dernier suivi. L'activité et la sévérité de la vascularite systémique ont été évaluées au diagnostic et durant le suivi à l'aide du Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) (Figure 2) (31).

Le débit de filtration glomérulaire a été estimé par la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) simplifiée (32). Les critères AKIN (Acute Kidney Injury Network) ont été utilisés pour définir les stades d'insuffisance rénale aigue (33). L'hypertension artérielle a été définie par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg, et/ou pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg, à au moins 2 reprises, ou l'utilisation d'un traitement antihypertenseur. L'hématurie a été définie par la présence d'au moins 5 hématies déformées par champ au plus fort grossissement lors de l'analyse du sédiment urinaire au microscope en contraste de phase ou par la présence de ≥ 10 hématies/mm³ à l'examen cytologique des urines.

L'étude des ANCA a comporté systématiquement un examen en immunofluorescence indirecte sur polynucléaires neutrophiles fixés dans l'éthanol pour la détermination du titre des anticorps et l'aspect de la fluorescence, périnucléaire (p-ANCA) ou cytoplasmique diffuse (c-ANCA), couplée à une étude en ELISA pour l'identification de la spécificité antigénique (anti-myélopéroxydase, anti-protéinase 3, autre spécificité), avec mesure de la concentration des IgG spécifiques.

Les modalités du traitement d'induction et d'entretien ont été recueillies pour chaque patient. La rémission clinique et biologique de la vascularite a été définie par une disparition des signes généraux (fièvre, amaigrissement) la disparition du syndrome inflammatoire, et un score BVAS inférieur ou égal à 1 à 6 mois. L'évolution du titre des ANCA a été recueillie chez tous les patients. La réponse rénale était évaluée selon les critères suivants : i) réponse complète définie par l'obtention d'un eDFG $>60\text{mL/min/1,73m}^2$, avec la disparition de l'hématurie et une protéinurie $<0.5\text{g/24heures}$; ii) réponse partielle si amélioration de la fonction rénale et eDFG $<60\text{mL/min/1,73m}^2$, avec diminution de la protéinurie $>50\%$ et/ou disparition de l'hématurie. Les patients avec dégradation progressive de la fonction rénale et/ou aggravation de la protéinurie étaient considérés comme non répondeurs. La survie rénale était définie par l'absence de traitement de suppléance au dernier suivi.

2.2. Etude histologique

Les biopsies rénales des 4 patients de la région Poitou-Charentes ont été analysées dans le service d'anatomopathologie du centre hospitalier universitaire de Poitiers, et les biopsies rénales des 2 patients du centre hospitalier de Valenciennes dans le service d'anatomopathologie de l'hôpital Tenon.

Tous les échantillons ont été examinés en microscopie optique, après coloration à l'hématoxyline éosine safran (HES), à l'acide périodique de Schiff (PAS), au trichrome et après imprégnation argentique de Marinozzi. L'intensité de l'infiltrat inflammatoire et de la fibrose tubulo-interstitielle a été évaluée selon 3 grades : légère (+), modérée (++) ou sévère (+++). Une analyse en immunofluorescence directe a été réalisée chez tous les patients sur coupes congelées à l'aide des conjugués spécifiques anti-chaînes lourdes (alpha, gamma et mu), anti-chaînes légères (kappa et lambda), anti-fibrinogène, anti-albumine, anti-C3 et anti-C1q. Une étude en microscopie électronique a été effectuée chez 3 patients (cas 1, 2 et 4), après fixation du fragment dans une solution de glutaraldéhyde, réalisation de coupes ultra-fines et examen à l'aide d'un microscope électronique JEOL JEM-1010 (Tokyo, Japon).

3. Résultats :

3.1. Caractéristiques cliniques et biologiques

Six patients, 4 femmes et 2 hommes, avec un âge médian de 69 ans (rang : 56-85) au diagnostic, ont été inclus (tableau 1).

Concernant les manifestations rénales initiales, la créatininémie médiane était à 281 μ mol/L (rang: 134-758 μ mol/L). La présentation était une insuffisance rénale aigue dans 5 cas et une insuffisance rénale chronique chez le patient 4. La sévérité de l'insuffisance rénale aigue était variable : AKIN stade 3 chez 3 patients (cas 1, 2 et 6), AKIN stade 2 chez le patient 5 et AKIN stade 1 chez le patient 3. La présence d'une hypertension artérielle était constante, grade 1, pour tous les patients, associée à des œdèmes des membres inférieurs dans 1 cas. Le débit de protéinurie médian était de 0.3g/24h (0.09-0.87g/24 heures). A l'électrophorèse des protéines urinaires, l'albuminurie représentait moins de 20% des protéines chez les 2 patients étudiés (patients 2 et 3). Cinq patients (cas 1, 2, 3, 4 et 5) avaient une hématurie microscopique non glomérulaire à l'analyse en contraste de phase. Deux patients (cas 1 et 6) avaient une leucocyturie aseptique.

Au diagnostic, tous les patients présentaient des signes généraux, avec amaigrissement et fièvre. Les autres manifestations extra-rénales de la vascularite systémique associaient : atteinte ORL (sinusite et/ou hypoacousie n=4), atteinte cutanée (purpura vasculaire, n=3) et arthralgies/myalgies (n=2). Des manifestations pulmonaires étaient présentes chez 3 patients (infiltrat pulmonaire pseudo-nodulaire chez le patient 6, épanchements pleuraux chez le patient 1 et opacités interstitielles basales avec épaississements bronchiques chez le patient 5). Le patient 1 a présenté une péricardite 10 jours avant le diagnostic de vascularite. Une atteinte neurologique était présente chez le patient 2 (neuropathie sensitive). Aucune atteinte ophtalmologique ou digestive n'était rapportée.

Sur le plan biologique, tous les patients avaient un syndrome inflammatoire, avec une hyperleucocytose dans 6 cas (médiane 13000/mm³ [rang : 10200-24500]) et/ou une élévation de la CRP dans 5 cas (médiane 100mg/L [rang : 4-251]). Les ANCA étaient détectables en immunofluorescence indirecte et en ELISA chez 5 patients au diagnostic : c-ANCA chez 3 patients, de spécificité anti-PR3 (n=2) et anti-MPO (n=1) ; et p-ANCA chez les 2 autres, de spécificité anti-MPO (n=1) et anti-élastase (n=1). Le patient 3 n'avait pas

d'ANCA détectables au diagnostic mais des c-ANCA de spécificité anti-PR3 sont apparus à partir de la huitième année de suivi, sans signe clinique d'évolution de la vascularite. La recherche d'anticorps anti-ADN natif et antigènes nucléaires solubles était négative chez tous les patients. Aucun n'avait de cryoglobulinémie détectable. L'exploration du complément (dosage des fractions C3, C4 et CH50) était normale et les sérologies virales (hépatite B, hépatite C et virus de l'immunodéficience humaine) étaient négatives chez tous les patients.

Le diagnostic de granulomatose avec polyangéite a été retenu selon les critères de « l'American College of Rheumatology » devant une présentation clinique évocatrice et la présence de granulomes nécrosants à la biopsie rénale (34).

3.2. Analyse histologique

Un nombre médian de 12 glomérules (rang : 9-30) était présent sur les différents fragments disponibles (tableau 2). Chez 5 patients, aucune lésion glomérulaire de vascularite (prolifération extra capillaire, foyer de nécrose fibrinoïde) n'était visible. Seul le patient 3 présentait, sur 1 seul glomérule sur 17, un croissant intéressant 50% de la surface (figure 3). Chez ce patient, on notait la présence de granulomes autour de 6 glomérules transformés en pain à cacheter. Il existait des lésions de hyalinose segmentaire et focale dans 1 cas et des lésions ischémiques glomérulaires dans 2 cas.

L'interstitium était le siège de granulomes nécrosants chez tous les patients, de distribution interstitielle péritubulaire (n=5) et/ou péri-artériolaire prédominante (n=1) et périglomérulaires (n=2) (figure 4), avec une inflammation interstitielle sévère dans les 6 observations. Les lésions infiltratives granulomateuses étaient constituées principalement de macrophages et d'histiocytes, enrichies de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles chez les patients 1, 3 et 4 ; et de rares polynucléaires éosinophiles chez le patient 2. Cinq patients présentaient des foyers de tubulite et de tubulorrhexie avec un infiltrat granulomateux péritubulaire (figure 5). Des lésions de nécrose tubulaire et d'obstruction de la lumière tubulaire par des hématies non lysées, liées à la rupture de certains capillaires péritubulaires étaient présentes chez le patient 1 (figure 4). Une fibrose interstitielle sévère était présente sur la première biopsie du patient 4 et sur une deuxième biopsie chez les patients 5 et 6, effectuée 6 et 45 mois après le diagnostic, respectivement.

Une lésion typique de vascularite nécrosante intéressant une artériole interlobulaire proximale avec inflammation granulomateuse était présente chez le patient 2 (figure 6). Une lésion d'artériolite était décrite chez le patient 1. Chez le patient 4, les artérioles étaient le siège d'une endartérite fibreuse modérée asymétrique sans réelle lésion de nécrose fibrinoïde.

L'étude en immunofluorescence n'objectivait aucun dépôt glomérulaire, vasculaire ou tubulo-interstitiel de complément ou d'immunoglobulines. Il existait une fixation de forte intensité avec l'anticorps anti fibrinogène sur la lésion de nécrose fibrinoïde glomérulaire chez le patient 3.

L'analyse ultrastructurale, disponible chez 3 patients, confirmait le diagnostic de néphrite interstitielle chez tous les patients sans mettre en évidence de lésions glomérulaires débutante de nécrose fibrinoïde et/ou de prolifération extra-capillaire.

3.3. Traitement et évolution

Tous les patients ont reçu un traitement d'induction par cyclophosphamide intraveineux (n=4), ou oral (n=2), associé à une corticothérapie (emboles de méthylprednisolone, puis un relais oral) (tableau 3). Le patient 1 a également reçu 7 séances d'échanges plasmatiques. Le délai médian entre l'apparition des symptômes et le début du traitement était de 3 mois (rang : 1-7). Les signes généraux de vascularite ont rapidement disparu sous traitement et les marqueurs biologiques d'inflammation se sont normalisés après un délai médian de 3 mois. Les ANCA sont devenus indétectables dès le premier trimestre chez 3 patients. Le score d'activité BVAS médian initial était de 14 (rang : 10-16) puis de 2 (rang : 0-3) à 3 mois et enfin 0,5 (rang : 0-1) à 6 mois. Un traitement d'entretien par Azathioprine et corticoïdes a été réalisé chez 5 patients et par corticoïdes seuls chez le patient 6. La durée médiane de traitement était de 32 mois. Après un suivi médian de 73 mois (rang : 33-150), deux patients (cas 1 et 2) recevaient toujours un traitement par azathioprine à 36 mois et 33 mois du diagnostic, respectivement.

Sur le plan rénal, trois patients ont nécessité une prise en charge en hémodialyse au diagnostic. Ces patients ont tous été sevrés en 8 jours après l'initiation du traitement immunosuppresseur. Une réponse rénale au traitement d'induction a été observée chez tous les patients, complète dans 2 cas (patients 1 et 4) et partielle chez les 4 autres patients. Le délai médian de réponse rénale était de 3 mois (rang : 2-6). Sous traitement d'entretien par azathioprine, le patient 5 a progressivement évolué vers l'insuffisance rénale terminale à 26

mois du diagnostic en raison de l'aggravation des lésions tubulo-interstitielles avec apparition d'une fibrose mutilante sévère sur la seconde biopsie. Le patient 4 a présenté une rechute rénale 10 ans après le diagnostic initial de vascularite, sous la forme d'une glomérulonéphrite rapidement progressive avec nécrose fibrinoïde et lésions débutantes de prolifération extra-capillaire sur la biopsie rénale. Cette rechute est survenue 8 ans après le sevrage du traitement immunosuppresseur avec réapparition de c-ANCA depuis 5 ans. La réalisation de 6 perfusions (4 perfusions hebdomadaires puis semestrielles) d'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) associée à une corticothérapie a permis d'obtenir une rémission clinique avec réponse rénale partielle et négativation des ANCA. Le patient 6 a progressivement évolué vers l'insuffisance rénale terminale 47 mois après le diagnostic. Cette dégradation de fonction rénale survenait dans un contexte d'infections récidivantes et de troubles digestifs, sans récupération rénale. Après 3 années de dialyse, un traitement par cyclophosphamide et corticoïdes a dû être réintroduit en raison d'une rechute de la vascularite, caractérisée par l'association de signes généraux (fièvre, amaigrissement) et de manifestations pulmonaires, résistantes à plusieurs lignes d'antibiothérapie, avec augmentation des ANCA.

Tous les patients présentaient des manifestations extra-rénales au diagnostic. Deux des 3 patients avec une atteinte pulmonaire (patients 5 et 6) ont conservé des lésions infiltratives scanographiques évocatrices de fibrose pulmonaire, avec toux chronique chez le patient 6. L'infiltrat s'est aggravé lors de la rechute du patient 3. Le patient 2 a conservé une hypoesthésie liée à la neuropathie. Parmi les 4 patients avec atteintes ORL, seul le patient 6 a conservé une sinusite chronique.

Cinq patients ont présenté des effets indésirables liés au traitement de la vascularite, d'origine infectieuse dans 4 cas, hématologique dans 1 cas (patient 3), et hépatique dans 1 cas (patient 4). Les épisodes infectieux les plus graves étaient à type de pneumopathie (n=6), méningite (n=2), pyélonéphrite (n=1). Le traitement immunosuppresseur du patient 6 a dû être interrompu après 3 mois en raison de plusieurs complications infectieuses graves (méningoencéphalite herpétique, méningite nosocomiale à *staphylocoque aureus*, pyélonéphrite à candida et pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa*). Sur le plan hématologique, le patient 3 a présenté une bicytopenie après 3 mois de prise orale de cyclophosphamide (dose cumulée 28g), nécessitant une diminution des doses et de le remplacer par azathioprine à 13 mois de traitement. Le traitement par azathioprine a dû être interrompu à 18 mois devant la persistance des cytopénies. Le patient 5 a présenté une hépatite cholestatique après 21 mois de traitement par azathioprine, d'évolution favorable

après l'interruption du traitement avec persistance d'anomalies hépatiques, ayant révélé une cirrhose débutante d'origine alcoolique.

Au terme du suivi, trois patients sont décédés (patient 2, 5 et 6) à 3, 6 et 8 ans du diagnostic, respectivement. Le patient 6 est décédé 6 mois après la rechute de la vascularite, le patient 5 d'une détresse respiratoire compliquant une pneumonie infectieuse à *staphylocoque aureus* à l'âge de 81ans et le patient 2 de cause inconnue à 88 ans.

4. Discussion :

La granulomatose avec polyangéite a initialement été décrite en 1931 par Klinger puis complétée par Wegener en 1936 (35,36). Des études ont depuis précisé les caractéristiques clinico-biologiques, histologiques et l'évolution de cette pathologie. L'atteinte rénale est souvent révélatrice de la maladie, et constitue une des manifestations les plus fréquentes avec les atteintes ORL et pulmonaire (11-14,37). La présentation rénale habituelle est une glomérulonéphrite rapidement progressive traduisant la présence de lésions de nécrose fibrinoïde des capillaires glomérulaires avec prolifération extra-capillaire, parfois accompagnée de lésions d'angéite intra-rénale (38-40). Nos observations de granulomatose avec polyangéite se distinguent par une atteinte interstitielle granulomateuse exclusive ou prédominante.

La fréquence des néphrites interstitielles granulomateuses est estimée à 0.5-1% des biopsies de néphrites interstitielles. Les vascularites à ANCA représentent 5 à 15% de cette entité, où l'atteinte interstitielle est le plus souvent associée à une atteinte glomérulaire (23-27). Un de nos patients (patient 3) présentait une atteinte interstitielle prédominante avec granulomes nécrotiques interstitiels et un foyer de nécrose fibrinoïde focal associé à des granulomes péri-glomérulaires. Si la constatation de granulomes péri-glomérulaires n'est pas spécifique, consécutive à la rupture de la capsule de Bowman quelle qu'en soit l'origine, la mise en évidence de granulomes interstitiels ou périvasculaires, associée à la présence d'ANCA est évocatrice du diagnostic de granulomatose avec polyangéite, selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) (34). Ces granulomes sont typiquement rares au sein du parenchyme rénal et souvent associés à des lésions de tubulite et de tubulorrhée (8,24). L'enrichissement des lésions granulomateuses par des polynucléaires neutrophiles peut parfois leur conférer l'aspect de micro abcès, pouvant mimer une néphrite interstitielle d'origine bactérienne. Habituellement observés autour des capillaires périlitulaires, des artérioles de petit calibre intra-rénales ou des tubules rénaux, ils présentent une activité nécrotique acellulaire, irrégulière et confluyente en géographie prédominante au centre du granulome. L'organisation est réalisée par l'allongement des macrophages en bordures palissadiques. Tous nos patients présentaient des lésions granulomateuses interstitiels nécrotiques, de localisation variable : péri-tubulaires (5/6), péri-

glomérulaires (2/6) et péri-vasculaires (1/6). Les critères histologiques de la granulomatose avec polyangéite, associant des lésions d'angéite et des granulomes et une nécrose sont rarement présents, notamment sur l'histologie rénale (11,41). Le diagnostic de granulomatose avec polyangéite a pu être retenu sur les données histologiques chez le patient 2 (sans atteinte ORL ou pulmonaire, avec des ANCA de spécificité anti-elastase) et chez le patient 3, devant l'association d'atteintes ORL et rénale, sans ANCA détectable au diagnostic. Pour les 2 patients avec des ANCA de spécificité anti-MPO, le diagnostic a été affirmé sur l'association d'atteintes ORL, pulmonaire et d'une néphrite granulomateuse.

Le diagnostic de néphrite tubulo-interstitielle au cours d'une vascularite systémique est particulièrement difficile à affirmer. De nombreux diagnostics différentiels sont à évoquer, dont les néphrites immunoallergiques médicamenteuses (30 à 45%), la sarcoïdose (20%), et les infections bactériennes, notamment la tuberculose, bien que devenue exceptionnelle dans les pays développés (5%). La sarcoïdose rénale se manifeste par une néphrite interstitielle granulomateuse chronique, avec insuffisance rénale sévère dans 20% cas. Les granulomes, parfois nombreux, peuvent prendre un caractère nécrotique central, sans caséum. Les cellules géantes associées aux granulomes épithélioïdes contiennent parfois des corps astéroïdes ou corps de Schaumann au sein de leur cytoplasme, dont la présence est évocatrice sans toutefois être spécifique de la sarcoïdose (24,42,43). Les infections à mycobactéries, responsables de la majorité des néphrites interstitielles granulomateuses dans les pays en voie de développement, en particulier *mycobacterium tuberculosis* et *bovis*, peuvent se compliquer d'une atteinte rénale prenant la forme d'une néphrite interstitielle granulomateuse chronique où l'évolution vers une insuffisance rénale sévère est souvent insidieuse. Dans le cadre d'une localisation rénale isolée, l'atteinte granulomateuse de *mycobacterium tuberculosis* peut être caractérisée par un enrichissement de cellules géantes de Langhans, avec une nécrose caséuse centrale, une mise en évidence des bacilles au sein du parenchyme rénal, par la coloration de Zhiel Nielson, ou la culture sur milieu spécifique. Parfois, l'identification peut nécessiter une étude en PCR *mycobacterium tuberculosis* au sein du tissu rénal (29,44). De plus, l'association fortuite d'infections à mycobactéries et de la positivité d'ANCA (de spécificité et fluorescence variables) a été rapportée, compliquant alors le diagnostic et la prise en charge (45,46). Les néphrites immuno-allergiques constituent actuellement environ 30% des causes de néphrites interstitielles granulomateuses. Les granulomes sont alors plus épars, rarement organisés, associés à un infiltrat interstitiel lymphocytaire composé d'éosinophiles et des plasmocytes, habituellement sans nécrose (23-27). Des observations de néphrites aiguës induites par un

médicament, avec détection d'ANCA circulant, ont été décrites avec des antibiotiques (céphalosporines, fluoroquinolones), des anti-acides gastriques (inhibiteur de la pompe à proton et anti sécrétoire), des anti-thyroïdiens de synthèse (propylthiuracil), l'hydralazine (20,21,47,48). Ces observations étaient fréquemment associées à une positivité de p-ANCA. L'arrêt du médicament incriminé, parfois complété par une corticothérapie peuvent entraîner la réversibilité des lésions et l'amélioration de la fonction rénale.

Notre série permet de préciser les caractéristiques clinico-pathologiques des néphropathies tubulo-interstitielles isolées au cours de la granulomatose avec polyangéite. L'âge moyen de survenue était de 69 ans, dont 4 patients de plus de 65ans, avec une prédominance féminine (66%), contrairement aux données de la littérature, où l'âge moyen au diagnostic est d'environ 50 ans (25% de diagnostic chez les plus de 65 ans), avec une prédominance masculine estimée à 60% (11,12,49). Les manifestations rénales initiales ressemblent à celles observées au cours des atteintes glomérulaires granulomateuses avec polyangéite, avec une insuffisance rénale aigue sévère au premier plan, présente dans 4/6 cas, une hématurie microscopique dans 5/6 cas, et une hypertension artérielle modérée constante. Le profil urinaire était cependant évocateur d'une atteinte tubulo-interstitielle prédominante, avec une protéinurie inférieure à 1g/j et physiologique dans la moitié des cas, de profil tubulaire en électrophorèse. Ces données soulignent donc l'intérêt de l'analyse soigneuse des paramètres urinaires (examen des urines en contraste de phase et électrophorèse des protéines urinaires) dans la démarche diagnostique des insuffisances rénales aiguës. Dans notre série, les manifestations extra-rénales sont comparables à celles rapportées dans la littérature, et très évocatrices du diagnostic de granulomatose avec polyangéite. Les signes généraux sont constants, 2/3 des patients ont une atteinte ORL, 50% des manifestations pulmonaires et cutanées et 33% des arthralgies. Un seul de nos patients présentait une atteinte neurologique ou cardiaque, dont la fréquence dans la GPA est plus faible, estimée à 10-25% et à 5-10%, respectivement. Aucun patient n'avait de manifestations ophtalmologiques, dont la prévalence est estimée entre 25% et 65% dans la GPA.

Nos observations se distinguent par un profil de spécificité des ANCA inhabituel, avec des anticorps anti-PR3 dans 2/6 cas, anti-MPO chez 2/6 patients, anti-elastase chez 1/6 patient, et l'absence d'ANCA détectable dans un cas. Au cours de la granulomatose avec polyangéite, les ANCA anti-PR3 sont détectés dans 70-80%, seuls 10-15% des patients ont des anticorps anti-MPO et l'absence d'ANCA détectable est rapportée dans 10% des cas.

Plusieurs études ont comparé les caractéristiques cliniques des patients atteints de granulomatose avec polyangéite avec ANCA de spécificité anti-PR3 ou anti-MPO. Une prédominance féminine, un âge plus élevé au diagnostic (70 ans en moyenne), un délai diagnostique plus long ont été décrits dans les formes associées aux ANCA anti-MPO comparativement aux ANCA anti-PR3. Nos observations semblent confirmer ces données (50-53). Les ANCA de spécificité anti-elastase, se caractérisent par une fluorescence périnucléaire ou atypique. Exceptionnellement détectés dans la granulomatose avec polyangéite ou la polyangéite microscopique isolée, ils sont souvent associés à la présence d'anticorps anti-PR3 ou anti-MPO, et seraient associés à une atteinte rénale fréquente et sévère, comme chez notre patient (54-56).

Chez les patients avec une glomérulonéphrite extracapillaire compliquant une vascularite systémique, la nécessité d'une prise en charge en hémodialyse au diagnostic est estimée à 30-40% et l'absence de sevrage malgré le traitement immunosuppresseur et la rémission est estimée de 40% (11,12,37,57-60). Au diagnostic, une hémodialyse transitoire était nécessaire chez la moitié de nos patients, tous sevrés dans un délai de 8 jours. La réponse rénale était obtenue dans un délai médian de 3 mois, complète dans 2/6 cas et partielle dans 4/6. Un patient a évolué vers l'insuffisance rénale chronique terminale. La classification histologique et pronostique de Berden décrit 4 formes de glomérulonéphrites prolifératives (focale, à croissants, mixtes ou scléreuses) (61). L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale avec dialyse à 5 ans est estimée à 50% pour les formes scléreuses, et 30-40% pour les formes mixtes et à croissants. La forme focale est associée au meilleur pronostic rénal, avec une survie variable entre 90 et 100% (57,61,62). Le pronostic rénal des atteintes tubulo-interstitielles isolées semble donc globalement plus favorable que celui des glomérulonéphrites nécrosantes, comparable à celui des formes focales. Nos observations confirment l'impact délétère des lésions de fibrose interstitielle modérée/sévère sur le pronostic rénal à long terme, plus sombre (63). Parmi les 3 patients qui présentaient une fibrose sévère (2 sur les biopsies de réévaluation), 2 ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale.

La rémission de la vascularite était obtenue pour tous les patients dans un délai de 6 mois, avec négativation parallèle des ANCA dans 3/5 cas. Un tiers de nos patients a présenté une rechute, concomitante d'une augmentation du titre d'ANCA (57,64). La survie globale des patients atteints de PG est actuellement estimée à 80% à 5 ans ; Dans notre étude, 3 patients sont décédés après un délai médian de 86 mois suivant le diagnostic. Des facteurs de risques de mortalité reconnus tels que : i) âge > 65 ans, ii) une atteinte rénale sévère avec

hémodialyse au diagnostic iii) une atteinte pulmonaire chez 2 patients, iv) des complications infectieuses, peuvent expliquer cette différence (12,12,57-60).

Depuis leur découverte, les ANCA et le couple ANCA-polynucléaires neutrophiles sont à la base de la physiopathologie des vascularites. L'effet pathogène des ANCA nécessite l'expression membranaire des protéines (PR3, MPO notamment) au niveau des polynucléaires neutrophiles « activés » préalablement par des cytokines inflammatoires, notamment le TNF-alpha. La liaison des ANCA à leurs cibles antigéniques respectives n'est possible que dans ces conditions, induisant une libération de dérivés réactifs de l'oxygène, d'enzymes protéolytiques et l'expression de molécules d'adhésion membranaire permettant les interactions entre les polynucléaires neutrophiles avec les cellules endothéliales. Les neutrophiles activés migrent dans les tissus et induisent l'afflux de cellules inflammatoires par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires entraînant des lésions de nécrose (65). L'identification de neutrophiles altérés dans les lésions tissulaires est rapportée au cours des vascularites à ANCA. L'altération des neutrophiles était attribuée initialement à un état de nécrose des neutrophiles, jusqu'à la découverte du phénomène de la NETose. Il s'agit d'une mort cellulaire programmée spécifique du neutrophile, caractérisée par la perte des membranes nucléaires et cytoplasmiques. Principalement déclenché en réponse aux infections, cet état induit la libération d'un réseau filamenteux constitué de chromatine et de protéines du neutrophile (dont la myéloperoxydase et la protéinase 3), appelé les neutrophil extracellular traps (NETs) aux propriétés anti-bactériennes (66). La mise en évidence de taux de NETs augmentés chez les patients avec une vascularite active, suggère leur rôle pathogène (67-69). Une NETose excessive permet l'exposition des protéines cytoplasmiques des neutrophiles (protéinase 3, myéloperoxydase), secondairement présentées par les cellules dendritiques aux lymphocytes T qui activent les lymphocytes B. Ces derniers produiraient des ANCA pouvant à leur tour activer les neutrophiles et contribuant à l'entretien du processus pathologique (70). En 2009, Kessenbrock a confirmé le rôle des NETs au cours des vascularites à ANCA, en les localisant dans les glomérules et l'interstitium de patients avec vascularites rénales actives (71). Parmi les facteurs déclenchants la NETose, les infections et les médicaments ont été identifiés, expliquant la détection d'ANCA au cours de pathologies infectieuses (endocardite, tuberculose) ou de certains traitements médicamenteux (67,72). Elle serait déclenchée par un facteur prédisposant au tropisme interstitiel, comme une infection urinaire ou un médicament. Un épisode infectieux urinaire précédent le diagnostic était présent dans 2 cas et 4 patients avaient reçu un médicament

potentiellement inducteur de néphrite tubulointerstitielle aigue. Malgré ces observations, la physiopathologie exacte de ces affections reste encore à déterminer (73).

5. Conclusion :

Nous présentons une série de 6 cas de granulomatose avec polyangéite s'exprimant sur le plan rénal par une néphrite aigue granulomateuse isolée. Cette néphropathie est exceptionnelle, mais nécessite une confrontation clinico-histologique, notamment par la recherche et l'étude des granulomes rénaux, pour établir le diagnostic et permettre un traitement dans les meilleures délais, afin d'espérer une rémission rénale complète. Le recueil systématique de ces observations, voire l'établissement d'un registre, serait intéressant pour permettre de mieux en étudier les mécanismes physiopathologiques et d'en améliorer la prise en charge.

6. Références :

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37:187-192.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.
3. Holle JU, Laudien M, Gross WL. Clinical manifestations and treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36:507-526.
4. Calabresi P, Edwards EA, Schilling RF. Fluorescent antiglobulin studies in leukopenic and related disorders. *J Clin Invest.* 1959;38:2091–2100.
5. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, et al. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin. Res. Ed.).* 1982;285:606.
6. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet.* 1985;1:425–429.
7. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). *J Autoimmun.* 2014;48:99–103.
8. Tisher CC, Brenner BM. *Renal Pathology with Clinical and Functionnal Correlations.* Lippincott. 1995;2:1087-1153.
9. Ronco P, Mougenot B, Bindi P, et al. Clinicohistological features and long-term outcome of Wegener's granulomatosis. *Contrib Nephrol.* 1991;94:47-57.
10. Yoshikawa Y, Watanabe T. Granulomatous glomerulonephritis in Wegener's granulomatosis. *Virchows Arch.* 1984;402:361-372.
11. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116:188-198.
12. Fauci A, Haynes BF, Katz P, et al. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983;98:76-85.
13. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of literature. *Medecine.* 1973;52:535-561.
14. Appel GB, Gee B, Kashgarian M, et al. Wegener's granulomatosis: clinical-pathologic correlations and long term course. *Am J Kidney Dis.* 1981;1:27-37.

15. Lockwood CM. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: the nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis*. 1991;18:171-174.
16. Son D, Kanda H, Yamaguchi A, et al. Myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with diffuse tubulointerstitial nephritis. *J Nephrol*. 2009;22:417-420.
17. Wen YK, Chen ML. Transformation from tubulointerstitial nephritis to crescentic glomerulonephritis: an unusual presentation of ANCA-associated renal vasculitis. *Ren Fail*. 2006;28:189-191.
18. Banerjee A, McKane W, Thiru S, et al. Wegener's granulomatosis presenting as acute suppurative interstitial nephritis. *J Clin Pathol*. 2001;54:787-789.
19. Grau RG. Drug-Induced Vasculitis: New Insights and a Changing Lineup of Suspects. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:e71.
20. Chen YX, Yu HJ, Ni LY, et al. Propylthiouracil-associated antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive vasculitis: retrospective study of 19 cases. *J Rheumatol*. 2007;34:2451-2456.
21. Feriozzi S, Muda AO, Gomes V, et al. Cephalexin-associated allergic interstitial nephritis and MPO-ANCA positive vasculitis. *Ren Fail*. 2000;22:245-251.
22. Bonaci-Nikolic B, Nikolic MN, Andrejevic S, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:1072-1081.
23. Bijol V, Mendez GP, Nose V, et al. Granulomatous interstitial nephritis: a clinicopathologic study of 46 cases from a single institution. *Int J Surg Pathol*. 2006;14:57-63.
24. Mignon F, Mery JP, Mougenot B, et al. Granulomatous interstitial nephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp*. 1984;13:219-245.
25. Javaud N, Belenfant X, Stirnemann J, et al. Renal granulomatoses: a retrospective study of 40 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86:170-180.
26. Joss N, Morris S, Young B, et al. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. Mar 2007;2:222-230.
27. Viero RM, Cavallo T. Granulomatous interstitial nephritis. *Hum Pathol*. 1995;26:1347-1353.
28. Muther RS, McCarron DA, Bennett WM. Granulomatous sarcoid nephritis: a cause of multiple renal tubular abnormalities. *Clin Nephrol*. 1980;14:190-197.

29. Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 2017;7:1-12.
30. Agrawal V, Kaul A, Prasad N, et al. Etiological diagnosis of granulomatous tubulointerstitial nephritis in the tropics. *Clin Kidney J*. 2015;8:524-530.
31. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1827-1832.
32. Levey AP, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-470.
33. Mehta R, Kellum J, Shah S, et al. AKINetwork: Acute Kidney Injury Network: Report of an Initiative to Improve Outcomes in Acute Kidney Injury. *Critical Care*. 2007;11:R31.
34. Leavitt R, Fauci A, Bloch D, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1101-1107.
35. Wegener F. Uber generalisierte, septische gefasserkrankungen. *Vehr Dtsch Ges Path*. 1936;29:202-209.
36. Klinger H. Grenzformen der periarteritis nodosa. *Frankfurt Z Path*. 1931;42:455-480.
37. Andrassy K, Erb A, Koderisch J, et al. Wegener's granulomatosis with renal involmen: patient survival and correlations between initial renal function, renal histology and renal outcome. *Clin Nephrol*. 1991;35:139-147.
38. Fienberg R, Mark EJ, Goodman M, et al. Correlation of antineutrophil cytoplasmic antibodies with the extrarenal histopathology of Wegener's (pathergic) granulomatosis and related forms of vasculitis. *Hum Pathol*. 1993;24:160-168.
39. Gaudin PB, Askin FB, Falk RJ, et al. The pathologic spectrum of pulmonary lesions in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase. *Am J Clin Pathol*. 1995;104:7-16.
40. Bajema IM, Hagen EC, Ferrario F, et al. Renal granulomas in systemic vasculitis. *Clin Nephrol*. 1997;48:16-21.
41. Aries PM, Lamprecht P, Gross WL. Wegener's granulomatosis: a view from the granulomatous side of the disease. *Isr Med Assoc J*. 2005;7:768-773.
42. Joss N, Morris S, Young B, et al. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:222-230.
43. Muther RS, McCarron DA, Bennett WM. Granulomatous sarcoid nephritis: a cause of multiple renal tubular abnormalities. *Clin Nephrol*. 1980;14:190-197.

44. Agrawal V, Kaul A, Prasad N, et al. Etiological diagnosis of granulomatous tubulointerstitial nephritis in the tropics. *Clin Kidney J.* 2015;8:524-530.
45. Faruqi S, Kastelik JA, McGivern DV. Diagnostic pitfall: Mycobacterium avium complex pulmonary infection and positive ANCA. *Eur J Intern Med.* 2008;19:216-218.
46. Flores-Suárez LF, Cabiedes J, Villa AR, et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with tuberculosis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:223-229.
47. Kitahara T, Hiromura K, Sugawara M, et al. A case of cimetidine-induced acute tubulointerstitial nephritis associated with antineutrophil cytoplasmic antibody. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:e7.
48. Jacobs-Kosmin D, Derk CT, Sandorfi N. Pantoprazole and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Rheumatol.* 2006;33:629-632.
49. Holle JU, Gross WL, Latza U, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum.* 2011;63:257-266.
50. Ono N, Niino H, Ueda A, et al. Characteristics of MPO-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis: a retrospective multi-center study in Japan. *Rheumatol Int.* 2015;35:555-559.
51. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, et al. Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Positive and ANCA-Negative Patients With Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): Distinct Patient Subsets. *Arthritis Rheum.* 2016;68:2945-2952.
52. Schirmer JH, Wright MN, Herrmann K, et al. Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Positive Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) Is a Clinically Distinct Subset of ANCA-Associated Vasculitis: A Retrospective Analysis of 315 Patients From a German Vasculitis Referral Cent. *Arthritis Rheum.* 2016;68:2953-2963.
53. Chang DY, Li ZY, Chen M, et al. Myeloperoxidase-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis is a distinct subset of ANCA-associated vasculitis: A retrospective analysis of 455 patients from a single center in China. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;18:30028-3.
54. Seidowsky A, Hoffmann M, Ruben-Duval S, et al. Elastase-ANCA-associated idiopathic necrotizing crescentic glomerulonephritis—a report of three cases. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2068–2071.
55. Cohen Tervaert JW, Mulder J, Stegman C, et al. Occurrence of autoantibodies to human leucocyte elastase in Wegener's granulomatosis and other inflammatory disorders. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:115–120.

56. Apenberg S, Andrassy K, Wormer I. Antibodies to neutrophil elastase: a study in patients with vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:178–185.
57. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1004-1010.
58. Marco H, Draibe J, Villacorta J, et al. Determinants of renal and patient outcomes in a Spanish cohort of patients with ANCA-associated vasculitis and renal involvement. *Clin Rheumatol.* 2018;37:1065-1074.
59. Shobha V, Fathima S, Prakash R. Granulomatosis with polyangiitis: clinical course and outcome of 60 patients from a single center in South India. *Clin Exp Med.* 2018;18:347-353.
60. Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, et al. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e6083.
61. Berden AE, Ferrario F, Hagen CE, et al. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;10:1628-1636.
62. Tanna A, Guarino L, Tam FW, et al. Long-term outcome of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated glomerulonephritis: evaluation of the international histological classification and other prognostic factors. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;30:1185-1192.
63. Bitton L, Vandenbussche C, Cordonnier C, et al. Étude des facteurs pronostiques cliniques et histologiques à partir d’une série de 113 patients atteints d’une vascularite rénale à ANCA. *Néphrologie et Thérapeutique.* 2017;13:305-306.
64. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005;143:621–631.
65. Mouthon L, Millet A, Régent A, et al. Physiopathologie des vascularites ANCA-positives. *Presse Med.* 2012;41:996–1003.
66. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* Mar 2004;5:1532-1535.
67. Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, et al. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in myeloperoxidase-ANCA-associated microscopic polyangiitis. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:990-997.
68. Söderberg D, Segelmark M. Neutrophil Extracellular Traps in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol.* 2016;30:e256.

69. Söderberg D, Kurz T, Motamedi A, et al. Increased levels of neutrophil extracellular trap remnants in the circulation of patients with small vessel vasculitis, but an inverse correlation to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies during remission. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:2085-2094.
70. Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C, et al. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity. *Blood*. 2012;120:3007-3018.
71. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönermarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med*. 2009;15:623-635.
72. Irizarry-Caro JA, Carmona-Rivera C, Schwartz DM, et al. Drugs Implicated in Systemic Autoimmunity Modulate Neutrophil Extracellular Trap Formation. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:468-474.
73. Kraaij T, Kamerling SWA, Van Dam LS, et al. Excessive neutrophil extracellular trap formation in ANCA-associated vasculitis is independent of ANCA. *Kidney Int*. 2018;94:139-149.

7. Tableaux et Figures :

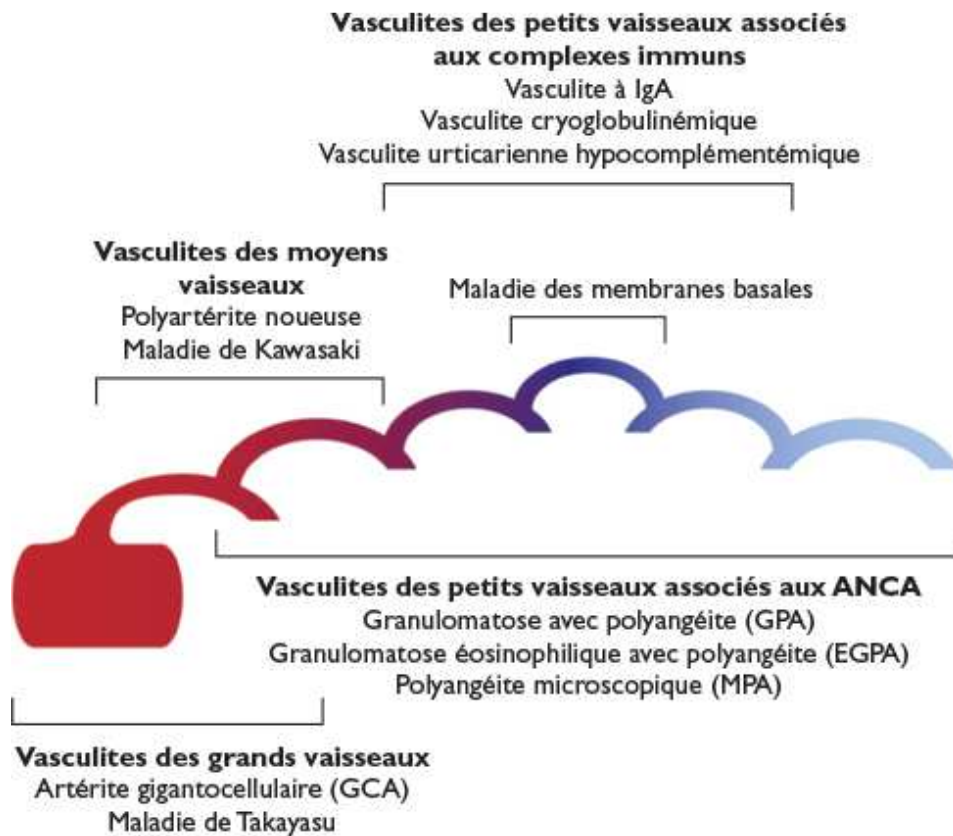


Figure 1 : Classification des vascularites systémiques selon la nomenclature de CHAPEL HILL révisée en 2012.

Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Patient ID:

Date of birth:

Total score:

Assessor:

Date of assessment

Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.		If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the PERSISTENT box at the bottom right corner	
Is this the patient's first assessment?		Yes ☐	No ☐
None	Active disease	None	Active disease
1. General ☐ - Myalgia ☐ - Arthralgia / arthritis ☐ - Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ☐ - Weight loss $\geq 2\text{ kg}$ ☐		6. Cardiovascular ☐ - Loss of pulses ☐ - Valvular heart disease ☐ - Pericarditis ☐ - Ischaemic cardiac pain ☐ - Cardiomyopathy ☐ - Congestive cardiac failure ☐	
2. Cutaneous ☐ - Infarct ☐ - Purpura ☐ - Ulcer ☐ - Gangrene ☐ - Other skin vasculitis ☐		7. Abdominal ☐ - Peritonitis ☐ - Bloody diarrhoea ☐ - Ischaemic abdominal pain ☐	
3. Mucous membranes / eyes ☐ - Mouth ulcers ☐ - Genital ulcers ☐ - Adnexal inflammation ☐ - Significant proptosis ☐ - Scleritis / Episcleritis ☐ - Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis ☐ - Blurred vision ☐ - Sudden visual loss ☐ - Uveitis ☐ - Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage) ☐		8. Renal ☐ - Hypertension ☐ - Proteinuria $>1+$ ☐ - Haematuria $\geq 10\text{ RBCs/hpf}$ ☐ - Serum creatinine $125\text{--}249\text{ }\mu\text{mol/L}^*$ ☐ - Serum creatinine $250\text{--}499\text{ }\mu\text{mol/L}^*$ ☐ - Serum creatinine $\geq 500\text{ }\mu\text{mol/L}^*$ ☐ - Rise in serum creatinine $>30\%$ or fall in creatinine clearance $>25\%$ ☐	
4. ENT ☐ - Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata ☐ - Paranasal sinus involvement ☐ - Subglottic stenosis ☐ - Conductive hearing loss ☐ - Sensorineural hearing loss ☐		9. Nervous system ☐ - Headache ☐ - Meningitis ☐ - Organic confusion ☐ - Seizures (not hypertensive) ☐ - Cerebrovascular accident ☐ - Spinal cord lesion ☐ - Cranial nerve palsy ☐ - Sensory peripheral neuropathy ☐ - Mononeuritis multiplex ☐	
5. Chest ☐ - Wheeze ☐ - Nodules or cavities ☐ - Pleural effusion / pleurisy ☐ - Infiltrate ☐ - Endobronchial involvement ☐ - Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage ☐ - Respiratory failure ☐		10. Other ☐ a. ☐ b. ☐ c. ☐ d. ☐	
		PERSISTENT DISEASE ONLY: (Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease) ☐	

References:

- Version 1:** Luqmani, RA, et al. (1994). "Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis." QJM 87(11):671-8.
- Version 2:** Luqmani, RA, et al. (1997). "Disease assessment and management of the vasculitides." Baillieres Clin Rheumatol 11(2): 423-46.
- Version 3:** Mukhtyar C, et al (2008). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) Ann Rheum Dis. 2008 Dec 3. [Epub ahead of print]

Figure 2 : Birmingham Vasculitis Activity Score

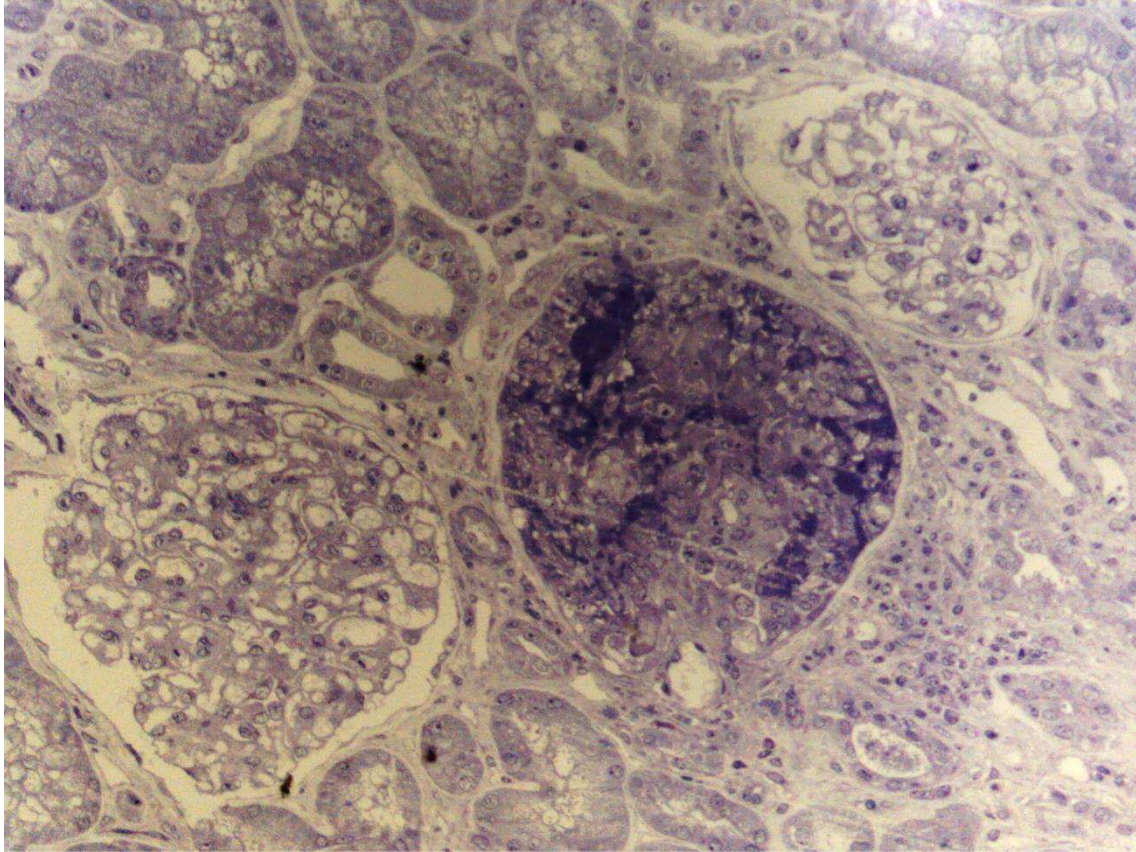


Figure 3 : Biopsie du patient 3, microscopie optique, coloration au bleu de toluidine, (grossissement x200). Glomérules présentant une lésion de prolifération extra capillaire intéressant 50% de la surface.

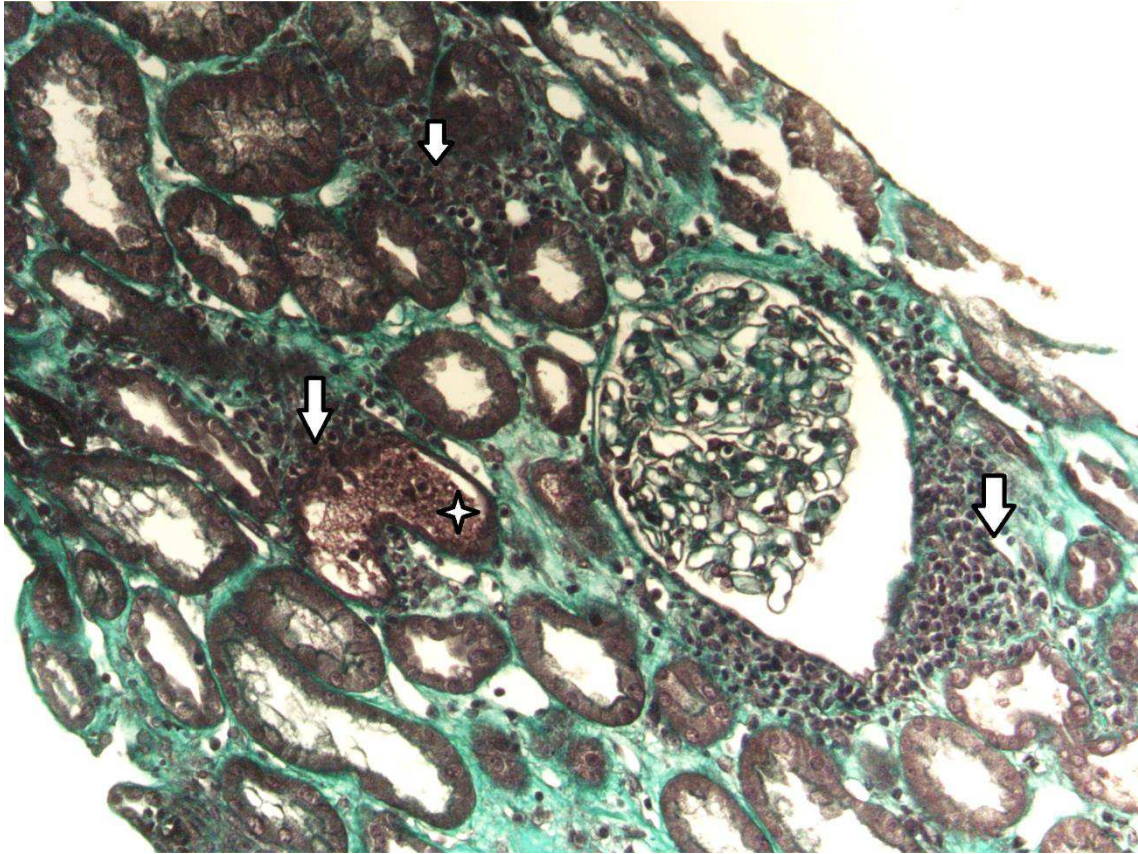


Figure 4 : biopsie rénale du patient 1, analyse en microscopie optique, coloration vert lumière (grossissement x200. Infiltrat interstitiel granulomateux périglomérulaire et tubulaire avec nécrose de la paroi tubulaire (flèches). Obstruction intra-tubulaire d'hématies consécutive à la nécrose de la paroi tubulaire (étoile).

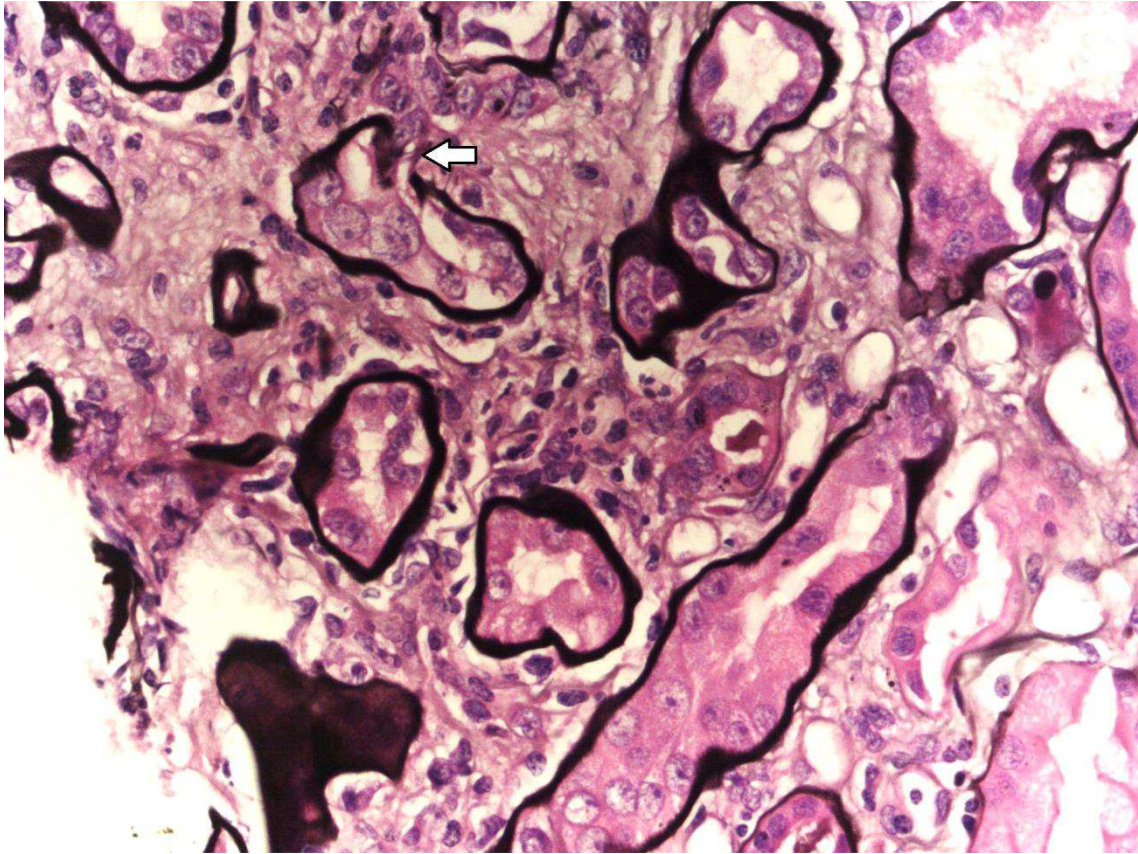


Figure 5 : Biopsie rénale du patient 4, microscopie optique, coloration de Marinozzi, (grossissement x400). Infiltrat interstitiel granulomateux avec nécrose de la paroi tubulaire et foyer de tubulorrhexie (flèche).

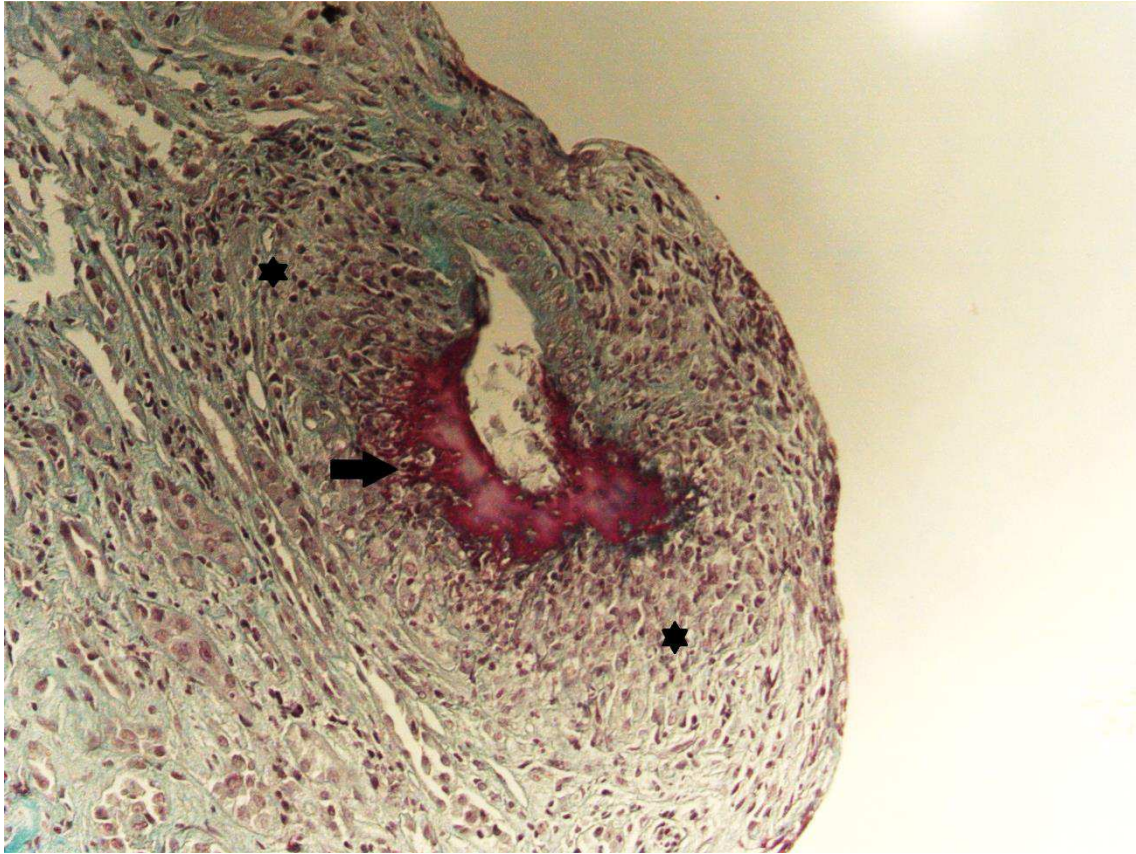


Figure 6 : biopsie rénale du patient 2, analyse en microscopie optique, coloration au vert lumière (grossissement x200). Lésion d'angéite nécrosante d'une artériole inter-lobulaire proximale (flèche). Infiltrat interstitiel périvasculaire granulomateux avec organisation palissadique péri-nécrotique (étoiles).

Tableau 1: Caractéristiques cliniques et biologiques

	1	2	3	4	5	6
Age	56	85	69	64	75	72
Sexe	M	F	F	M	F	F
Atteintes rénales au diagnostic						
- Créatininémie (μmol/L)	472	758	130	170	281	730
- Stade AKIN / IRC	3 /-	3 /-	1 /-	- / 3	2 /-	3 /-
- Protéinurie (g/j) (% albuminurie)	0,09	0,6 (20%)	0,16 (20%)	0,3	0,87	0,35
- Hématurie	+	+	+	+	+	-
- Leucocyturie	+	-	-	-	+	-
HTA	+	+	+	+	+	+
Signes généraux	+	+	+	+	+	+
Manifestations extra rénales						
- ORL	+ (hypoacousie)	-	+ (sinusite)	-	+ (sinusite)	+ (sinusite)
- Pulmonaire	+ (épanchements pleuraux)	-	-	-	+ (infiltrat)	+ (infiltrat pseudo nodulaire)
- Cutanée	-	+	+	+	-	-
- Articulaire	-	-	-	+	-	+
- Autres	+ (péricardite)	+ (neuropathie)	-	-	-	-
BVAS	16	15	10	11	14	14
ANCA						
- Fluorescence	c-ANCA	p-ANCA	-	c-ANCA	p-ANCA	p-ANCA
- Elisa	anti-PR3	anti-elastase	-	anti-PR3	anti-MPO	anti-MPO

Abréviations : AKIN : Acute Kidney Injury Network ; ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; BVAS : Birmingham Vasculitis Activity Score (évalué de 0 à 68) ; HTA : Hypertension artérielle ; IRC : insuffisance rénale chronique ; MPO : Myélopéroxydase ; ORL : Oto-rhino-laryngé ; PR3 : Protéinase 3.
Signes généraux : fièvre, amaigrissement.

Tableau 2: Caractéristiques histologiques au diagnostic

	1	2	3	4	5	6
Nombre de glomérules	25	12	17	30	9	11
Microscopie Optique						
<u>Glomérules</u>						
PAC (%)	0	8	35	16	0	-
Croissants / nécrose fibrinoïde	-	-	+ (1 glomérule)	-	-	-
HSF	-	-	-	2	-	-
Ischémie glomérulaire	-	-	-	+	-	-
<u>Tubes et interstitium</u>						
- Inflammation*	++	+++	+++	++	+++	+++
- Tubulite / Tubulorrhée	+/+	+/+	+/-	+/+	+/+	+/+
- Cylindres hématuriques	+	-	-	-	-	-
Fibrose interstitielle*	-	-	-	+++	-	-
Atrophie tubulaire*	-	-	-	++	-	-
Granulomes interstitiels	+	-	+	+	+	+
- Péri-glomérulaires	+	-	+	-	-	-
- Péri-tubulaires	+	-	+	+	+	+
- Péri-vasculaires	-	+	-	-	-	-
Nécrose	+	+	+	+	+	+
<u>Vaisseaux</u>						
-Endartérite fibreuse	-	-	-	+	-	-
-Artériolite	+	+	-	-	-	-
Immunofluorescence						
Dépôts Immunoglobuline / complément	-	-	-	-	-	-
Microscopie électronique						
Lésion de nécrose fibrinoïde	-	-	-	-	-	-

Abréviations : HSF : hyalinose segmentaire et focale ; PAC : pain à cacheter

*Echelle d'intensité : +minime, ++ modérée, +++ sévère

Tableau 3: Traitement et évolution

	1	2	3	4	5	6
Traitement d'induction						
<i>Echanges plasmatiques</i>	+ (7 séances)	-	-	-	-	-
<i>Méthylprednisolone intra-veineux</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Corticothérapie orale</i>	+	+	+	+	+	+
<i>Cyclophosphamide</i>						
- intra-veineux (nombre de perfusions)	-	+ (6 injections)	-	+ (9 injections)	+ (6 injections)	+ (3 injections)
- oral (durée en mois)	+ (3)		+ (13)			
<i>Hémodialyse</i>	+ (2 séances)	+ (3 séances)	-	-	-	+ (1 séance)
Traitement d'entretien						
<i>Azathioprine (durée en mois)</i>	+ (36)	+ (26)	+ (19)	+ (19)	+ (29)	-
<i>Corticothérapie orale (durée en mois)</i>	+ (36)	+ (33)	+ (7)	+ (34)	+ (71)	+ (68)
Réponse rénale						
- complète (délai en mois)	+ (2)	-	-	+ (3)	-	-
- partielle (délai en mois)	-	+(5)	+(2)	-	+(6)	+ (3)
Evolution de la créatininémie						
- Au diagnostic	472	758	130	170	281	730
- A 12 mois	98	130	103	102	256	225
- Au dernier suivi (mois)	100	109	88	193	290	HD à 47 mois
- eDFG (mL/min/1,73m ²) au dernier suivi	68	43	52	28	14	NE
BVAS						
- Au diagnostic	16	15	10	11	14	14
- A 6 mois	0	1	0	0	1	1
ANCA à la fin du traitement d'entretien	+	+	-	-	-	-
Rechute (délai en mois)	-	-	-	+ (118)	-	+ (81)
Suivi (durée en mois)	36	33	131	150	93	86
Décès (âge)	-	+ (88)	-	-	+ (81)	+ (80)

Abréviations : ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; BVAS : Birmingham Vasculitis Activity Score (évalué de 0 à 68) ; eDFG : Débit de Filtration Glomérulaire estimé ; HD : Hémodialyse ; NE : non évaluable

Résumé :

La granulomatose avec polyangéite est une maladie rare, dont l'atteinte rénale est d'une part fréquente, mais aussi un facteur pronostic. L'histologie rénale habituelle est une glomérulonéphrite proliférative extra-capillaire et l'atteinte interstitielle isolée est exceptionnelle. Nous rapportons une série de 6 patients avec une néphrite aigue interstitielle granulomateuse associée à une granulomatose avec polyangéite.

L'âge moyen au diagnostic était de 69 ans, 4 patients étaient des femmes. Cinq patients présentaient une insuffisance rénale aigue et un patient une insuffisance rénale chronique. Tous présentaient une protéinurie inférieure à 1 g/j, 5 une hématurie microscopique et 2 une leucocyturie. Des atteintes extra-rénales étaient présentes : pulmonaires (n=4), ORL (n=4), cutanées (n=3), articulaires (n=2), une péricardite et une neuropathie sensitive. Cinq patients présentaient des ANCA détectables au diagnostic, de spécificité anti-PR3 (n=2), anti-MPO (n=2) et anti-elastase (n=1). L'histologie rénale retrouvait une néphrite aigue granulomateuse exclusive (n=5) ou associée à une lésion de nécrose fibrinoïde avec prolifération extracapillaire sur 1 glomérule chez un patient. Des granulomes nécrotiques étaient visualisés sur toutes les biopsies, de localisations péri-tubulaires (n=5), péri-glomérulaires (n=2) et péri-vasculaires (n=1). L'infiltrat inflammatoire sévère était responsable de lésions de tubulorrhexie dans 5 cas. Le BVAS médian au diagnostic était de 14/68. Tous les patients ont bénéficié d'un traitement d'induction associant du cyclophosphamide et des corticoïdes, puis d'un entretien par azathioprine pour 5. Trois patients ont nécessité une prise en charge par hémodialyse au diagnostic, tous sevrés en 8 jours. Tous les patients étaient en rémission à 6 mois, avec réponse rénale, complète (n=2) ou partielle (n=4). Après un suivi médian de 86 mois, un patient a nécessité une prise en charge en hémodialyse, deux ont présenté une rechute, 3 sont décédés.

Une néphrite aigue interstitielle granulomateuse isolée doit faire évoquer le diagnostic de granulomatose avec polyangéite, où la confrontation clinico-histologique permet d'établir le diagnostic pour débiter un traitement dans les meilleurs délais, et espérer une réponse rénale complète.

Mots clefs: néphrite interstitielle granulomateuse, granulomatose avec polyangéite, granulome, vascularite, maladie de Wegener, ANCA



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

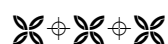


SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Résumé

La granulomatose avec polyangéite est une maladie rare, dont l'atteinte rénale est d'une part fréquente, mais aussi un facteur pronostic. L'histologie rénale habituelle est une glomérulonéphrite proliférative extra-capillaire et l'atteinte interstitielle isolée est exceptionnelle. Nous rapportons une série de 6 patients avec une néphrite aigue interstitielle granulomateuse associée à une granulomatose avec polyangéite.

L'âge moyen au diagnostic était de 69 ans, 4 patients étaient des femmes. Cinq patients présentaient une insuffisance rénale aigue et un patient une insuffisance rénale chronique. Tous présentaient une protéinurie inférieure à 1 g/j, 5 une hématurie microscopique et 2 une leucocyturie. Des atteintes extra-rénales étaient présentes : pulmonaires (n=4), ORL (n=4), cutanées (n=3), articulaires (n=2), une péricardite et une neuropathie sensitive. Cinq patients présentaient des ANCA détectables au diagnostic, de spécificité anti-PR3 (n=2), anti-MPO (n=2) et anti-elastase (n=1). L'histologie rénale retrouvait une néphrite aigue granulomateuse exclusive (n=5) ou associée à une lésion de nécrose fibrinoïde avec prolifération extracapillaire sur 1 glomérule chez un patient. Des granulomes nécrotiques étaient visualisés sur toutes les biopsies, de localisations péri-tubulaires (n=5), péri-glomérulaires (n=2) et péri-vasculaires (n=1). L'infiltrat inflammatoire sévère était responsable de lésions de tubulorrhexie dans 5 cas. Le BVAS médian au diagnostic était de 14/68. Tous les patients ont bénéficié d'un traitement d'induction associant du cyclophosphamide et des corticoïdes, puis d'un entretien par azathioprine pour 5. Trois patients ont nécessité une prise en charge par hémodialyse au diagnostic, tous sevrés en 8 jours. Tous les patients étaient en rémission à 6 mois, avec réponse rénale, complète (n=2) ou partielle (n=4). Après un suivi médian de 86 mois, un patient a nécessité une prise en charge en hémodialyse, deux ont présenté une rechute, 3 sont décédés.

Une néphrite aigue interstitielle granulomateuse isolée doit faire évoquer le diagnostic de granulomatose avec polyangéite, où la confrontation clinico-histologique permet d'établir le diagnostic pour débiter un traitement dans les meilleurs délais, et espérer une réponse rénale complète.

Mots clefs: néphrite interstitielle granulomateuse, granulomatose avec polyangéite, granulome, vascularite, maladie de Wegener, ANCA