



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



EXPERTISE MÉDICALE CONTINUE EN NÉPHROLOGIE

# Glomérulonéphrites extracapillaires <sup>☆</sup>

## Crescentic glomerulonephritis

Vincent Louis-Marie Esnault<sup>a,\*</sup>, Anne Moreau<sup>b</sup>, Angelo Testa<sup>c</sup>,  
Dominique Besnier<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Service de néphrologie-immunologie clinique, Hôtel-Dieu, 1, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 01, France

<sup>b</sup> Centre hospitalier universitaire de Nantes, Hôtel-Dieu, 30, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes cedex 01, France

<sup>c</sup> Centre de dialyse Écho, Nantes, France

<sup>d</sup> Centre hospitalier de Saint-Nazaire, 44600 Saint-Nazaire, France

### MOTS CLÉS

Glomérulonéphrite  
extracapillaire ;  
Glomérulonéphrite  
rapidement  
progressive ;  
Anticorps  
anticytoplasme des  
polynucléaires  
neutrophiles ;  
Anticorps  
antimembrane basale  
glomérulaire ;  
Maladie de  
Goodpasture ;  
Maladie de Wegener ;  
Polyangéite  
microscopique

**Résumé** Les glomérulonéphrites extracapillaires (GNEC) sont caractérisées par la présence d'une prolifération cellulaire en forme de croissant plus ou moins circonférentiel entourant le flocculus glomérulaire et associée à une réaction inflammatoire parfois majeure, susceptible d'évoluer vers une sclérose transformant les glomérules en « pain à cacheter ». Le diagnostic de GNEC est classiquement porté lorsque les lésions glomérulaires intéressent plus de 50 % des glomérules sur une biopsie en comportant au moins une dizaine. L'étude en immunofluorescence apporte des renseignements précieux d'ordre étiologique. Le tableau clinique est une glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) avec insuffisance rénale progressive en quelques jours ou semaines, associée à une protéinurie et une hématurie. Parfois, des manifestations extrarénales révèlent la maladie responsable. Ces maladies sont classées en trois groupes en fonction de l'aspect des lésions observées en immunofluorescence. Le premier groupe est caractérisé par des dépôts linéaires d'immunoglobulines G le long des membranes basales glomérulaires et correspond à la maladie de Goodpasture, associée à la présence d'autoanticorps antimembrane basale glomérulaire. Dans le deuxième groupe hétérogène des GNEC avec dépôts granuleux d'immunoglobulines, la formation de complexes immuns a été incriminée, mais leur rôle pathogène n'a pas toujours pu être démontré. Le troisième groupe est celui des GNEC sans dépôt important d'immunoglobuline, anciennement appelé GNEC pauci-immune ; il est associé le plus souvent à la présence d'autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ACPN), principalement dans le cadre de la maladie de Wegener et de la polyangéite microscopique. Enfin, certaines glomérulopathies primitives se compliquent parfois d'une prolifération extracapillaire. Le pronostic rénal est souvent sombre en l'absence de traitement. Un diagnostic précoce est indispensable, orienté par les signes extrarénaux et le bilan immunologique, confirmé par une biopsie rénale qui, de plus, donne des éléments pronostiques. En dehors de certaines GNEC du groupe II, le traitement d'induction classique associe corticoïdes et cyclophosphamide, ainsi que des échanges plasmatiques en

<sup>☆</sup> Cet article est paru initialement dans l'Encyclopédie EMC-Néphrologie, IV-2002, Volume 1, 18-037-E-10, 10 pages. Nous remercions la rédaction de EMC-Néphrologie pour son aimable autorisation de reproduction.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [vincent.esnault@chu-nantes.fr](mailto:vincent.esnault@chu-nantes.fr) (V.L.-M. Esnault).

**KEYWORDS**

Crescentic  
glomerulonephritis ;  
Goodpasture's disease ;  
Microscopic  
polyangiitis ;  
Wegener's  
granulomatosis ;  
ANCA ;  
anti-GBM antibody ;  
Rapidly progressive  
glomerulonephritis

cas de maladie de Goodpasture. Une fois la rémission obtenue, un traitement d'entretien prolongé est nécessaire pour les GNEC du groupe III, car les rechutes sont fréquentes. Les effets secondaires induits par ces traitements immunosuppresseurs (infections opportunistes et néoplasies) incitent à poursuivre la recherche du traitement minimal efficace ayant le meilleur rapport bénéfice/risque.

© 2006 Publié par Elsevier Masson SAS.

**Abstract.** - Crescentic glomerulonephritis are characterised by a crescent shaped cellular proliferation that may lead to glomerular destruction. Over 50% of at least 10 analysed glomeruli should be affected. The search for immune deposits by immunofluorescence is an important diagnostic step. Patients present with rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN): renal failure, proteinuria and haematuria. Extra-renal symptoms may help diagnosis. Diseases are classified in three groups according to immunofluorescence studies. Group I is characterised by linear deposits along the glomerular basement membrane (GBM) with anti-GBM auto-antibodies responsible for Goodpasture's disease. Group II put together various diseases with immune complex deposits. In group III, no significant immune deposits are found. Those "pauci-immune" glomerulonephritis are secondary to anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) positive systemic vasculitis, mainly Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. Primary glomerulonephritis may also be associated with crescent formation. Treatment is urgently required. Diagnosis is suspected in the context of extra-renal symptoms or immunological abnormalities, and confirmed by a kidney biopsy, that also helps to define prognosis. Apart from some group II glomerulonephritis, the induction treatment is often an association of steroids and cyclophosphamide, with plasma exchange in case of Goodpasture's disease. After remission, a maintenance treatment is required for ANCA-positive vasculitis to prevent relapses. The high rate of opportunistic infections and cancer give the rational for searching less aggressive therapeutic options.

© 2006 Publié par Elsevier Masson SAS.

## Introduction

Les glomérulonéphrites extracapillaires (GNEC) sont caractérisées par la présence d'une prolifération cellulaire en forme de croissant plus ou moins circonscrit entourant le flocculus glomérulaire et les cellules dites « endocapillaires » (endothéliales et mésangiales). Une certaine confusion existe avec la notion clinique de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP), qui désigne une insuffisance rénale d'installation rapide en quelques semaines dans un contexte biologique d'atteinte glomérulaire. Outre le fait qu'un terme d'anatomie pathologique ne peut pas être synonyme d'un fait clinique, ces deux entités ne sont pas strictement superposables en pathologie humaine. En effet, certaines GNEC peuvent entraîner une dégradation lente de la fonction rénale [1], et inversement d'autres atteintes histologiques (syndrome hémolytique et urémique, sclérodermie...) se révèlent parfois par un tableau de GNRP.

L'ensemble des maladies pouvant induire des GNEC a été progressivement démembré en plusieurs groupes correspondant à un début de classification étiopathogénique [2]. La maladie des anticorps antimembrane basale glomérulaire (MBG) a été le premier et reste le seul type clairement identifié. Dans le deuxième groupe inhomogène des GNEC avec généralement dépôts granuleux d'immunoglobulines (Ig), la formation de complexes immuns a été incriminée, mais leur rôle pathogène n'a pas toujours pu être démontré. Plus récemment, le troisième groupe des GNEC sans dépôt important d'Ig s'est révélé caractérisé le plus souvent par la présence d'anticorps circulants anticonstituants

cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles (ACPN) avec ou sans lésions de vascularite systémique. Par ailleurs, certaines glomérulopathies primitives se compliquent parfois d'une prolifération extracapillaire à un stade plus ou moins tardif de leur évolution.

Dans ce chapitre, nous développons plus amplement les vascularites avec ACPN et la maladie de Goodpasture.

## Anatomie pathologique

### Description des lésions

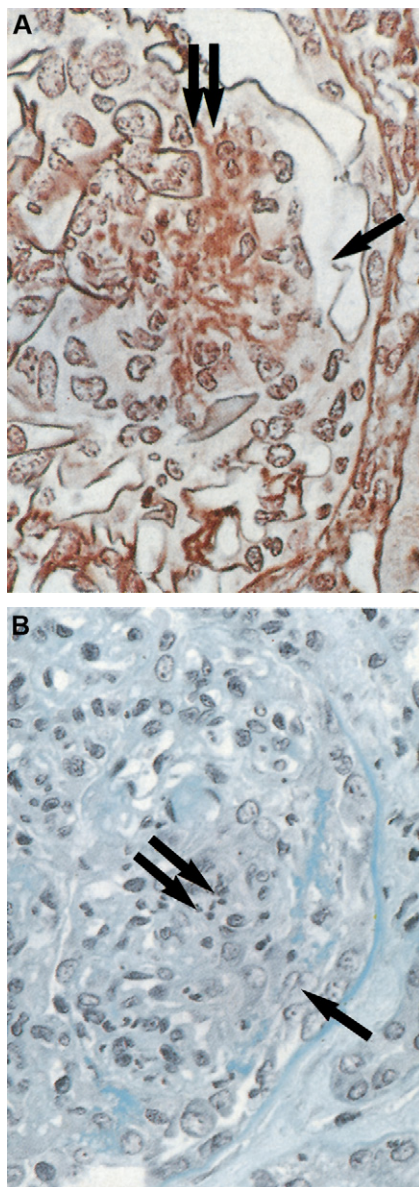
Le diagnostic de GNEC est un diagnostic anatomopathologique défini par un aspect caractéristique en microscopie optique. L'examen en immunofluorescence apporte des éléments indispensables pour le diagnostic étiologique. Cette lésion n'est pas spécifique mais le reflet d'une agression particulièrement sévère de la membrane basale.

### Définition

L'aspect très particulier des lésions glomérulaires, qui valut à ces glomérulopathies le terme imagé de glomérulonéphrite à croissants, fut décrit par Volhard en 1914. Le croissant est une lésion élémentaire définie par l'accumulation d'éléments inflammatoires (monocytes macrophages, polynucléaires, lymphocytes et parfois cellules géantes) et surtout de cellules épithéliales mêlées à de la fibrine, dans l'espace de Bowman.

### Aspects morphologiques des croissants

Les croissants se présentent sous des aspects histologiques très variés suivant l'importance de la prolifération cellulaire épithéliale et de l'infiltrat inflammatoire, et en fonction du stade évolutif. À un stade initial, il est essentiellement constitué par un réseau fibrineux enserrant quelques rares cellules inflammatoires et surtout des cellules épithéliales. Ces dernières ont un cytoplasme modérément abondant et pâle, et se groupent en amas réalisant des lésions segmentaires faiblement prolifératives (Fig. 1). Puis, la prolifération épithéliale s'accroît : les cellules se disposent en strates concentriques et repoussent partiellement (Fig. 2) ou totalement (Fig. 3) le flocculus. Si la capsule



**Figure 1** Croissant à un stade précoce. A. Coloration de Jones ( $\times 250$ ) : rupture des basales capillaires (flèche), irruption de fibrine dans l'espace urinaire (double flèche). B. Coloration au trichrome ( $\times 250$ ) : multiplication des cellules épithéliales pariétales mêlées à de la fibrine (flèche), afflux de leucocytes (double flèche).

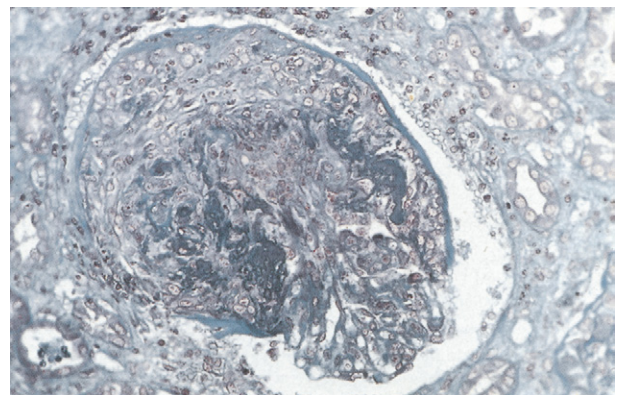
de Bowman est intacte, les cellules épithéliales restent largement majoritaires. En revanche, si la capsule de Bowman est rompue, les éléments inflammatoires deviennent prédominants. À un stade plus tardif, les cellules apparaissent moins nombreuses et engainées dans un réseau collagène : le croissant est dit « fibrocellulaire ». Peu à peu, les cellules se raréfient pour disparaître, laissant place à une lame collagène dense : le croissant est dit « fibreux » (Fig. 4).

### Aspects morphologiques du flocculus sous-jacent

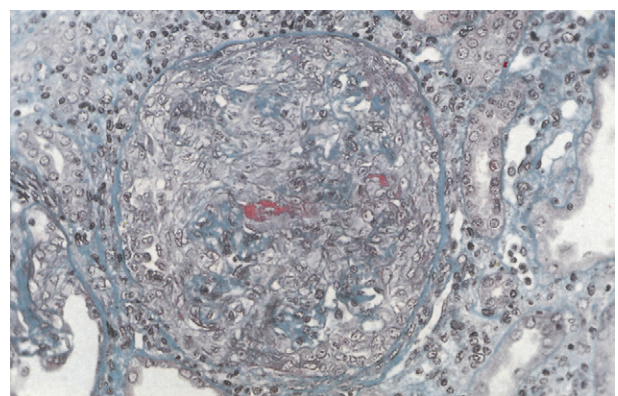
Son aspect, très variable, dépend de l'intensité et de l'étiologie de la GNEC. Il peut être normal, présenter des ruptures ponctuelles de la membrane basale capillaire (Fig. 1A), ou de larges plages de nécrose segmentaire. Il peut être le siège d'une prolifération endocapillaire et comporter des dépôts immuns mésangiaux endo- ou extramembraneux. Enfin, il peut être presque totalement détruit (Fig. 3), ne persistant que sous forme de quelques lambeaux de membranes basales, ou totalement scléreux en « pain à cacheter ».

### Autres lésions associées

L'interstitium est le plus souvent œdémateux, siège d'un infiltrat polymorphe à prédominance mononucléée dont le renforcement périglomérulaire et périvasculaire évoque

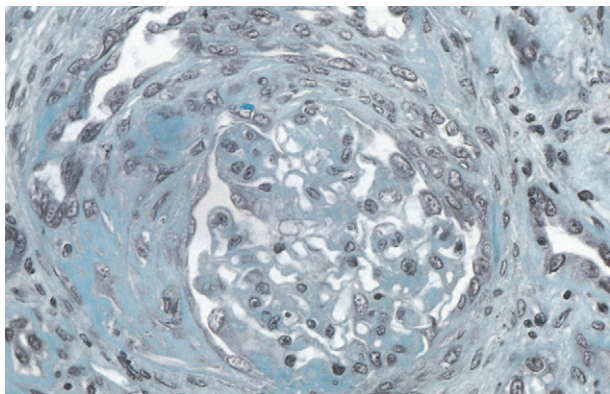


**Figure 2** Croissant segmentaire floride, coloration au trichrome ( $\times 160$ ). En périphérie, importante prolifération épithéliale mêlée à quelques leucocytes ; en surface, abondant réseau fibrineux. Le flocculus est refoulé par ce croissant.



**Figure 3** Flocculus détruit par un croissant circonférentiel ; coloration au trichrome ( $\times 160$ ).





**Figure 4** Croissant semi-circulaire fibrocellulaire à droite et fibreux à gauche ; coloration au trichrome ( $\times 250$ ).

une vascularite. Les lumières tubulaires sont fréquemment encombrées de cylindres hématiques et l'épithélium tubulaire montre des signes de souffrance en général mineurs. Les vaisseaux apparaissent le plus souvent normaux, mais l'examen minutieux de coupes sériées est indispensable à la recherche de lésions d'angéite nécrosante et granulomateuse.

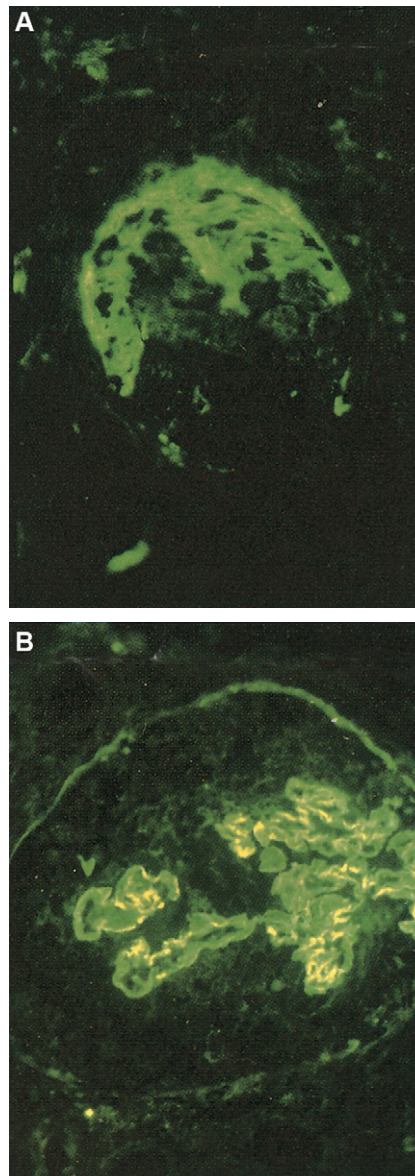
#### Critères diagnostiques d'une glomérulonéphrite extracapillaire

La définition histologique des GNEC ne fait pas l'unanimité. Le débat porte principalement sur le pourcentage de glomérules atteints par la prolifération et sur le volume des croissants. Selon les auteurs, 30 à 80 % de glomérules atteints sont exigés pour porter le diagnostic. Mais ce pourcentage doit-il tenir compte des glomérules scléreux ? Actuellement, les auteurs français retiennent le nombre de 50 % de glomérules présentant des croissants formés d'au moins deux strates de cellules et occupant plus de 50 % de la surface de la chambre de filtration. Toutefois, Cameron souligne la fragilité d'une telle définition puisque selon le plan de coupe d'un même glomérule, celui-ci peut sembler normal, ou le croissant, s'il apparaît, peut être segmentaire ou circonferentiel [3]. Pour être représentatif, ce pourcentage doit donc être évalué sur un nombre minimal de glomérules, estimé à 20 pour Cameron, 10 pour la plupart des auteurs et impose qu'une biopsie soit étudiée sur des coupes sériées.

#### Immunofluorescence

Les techniques d'immunofluorescence courantes donnent au clinicien deux types de renseignements :

- d'une part, la mise en évidence de dépôts de fibrine au sein du croissant caractérise des lésions aiguës sans préjuger de l'étiologie de la maladie (Fig. 5A) ;
- d'autre part, l'aspect des dépôts d'Ig et des fractions du complément permet le classement des GNEC en trois groupes distincts qui correspondent à des mécanismes immunopathologiques différents [2] :
  - le groupe I rassemble les GNEC à dépôt linéaire d'Ig le long de la membrane basale (Fig. 5B) ;
  - le groupe II, beaucoup plus hétérogène, regroupe des GNEC à dépôts granuleux d'Ig ;



**Figure 5** Étude en immunofluorescence. A. Croissant segmentaire : fixation du sérum antifibrine extracapillaire. B. Fixation du sérum anti-immunoglobulines G linéaire sur les membranes basales (maladie de Goodpasture).

- le groupe III est celui des GNEC sans dépôt ou presque d'Ig, désigné aussi par le terme de glomérulonéphrite pauci-immune, de fait inadéquat.

#### Étiopathogénie

##### Phénomènes déclenchants et amplificateurs

De véritables perforations de la MBG ont été observées en microscopie électronique. Ces défauts de la membrane basale joueraient un rôle pathogène car ils se regroupent au niveau d'anses capillaires thrombosées et s'associent généralement à une nécrose des cellules endothéliales et des podocytes [4]. La taille de ces brèches est suffisante pour permettre le passage de protéines sériques et d'éléments cellulaires. Ces brèches seraient secondaires à l'ac-

tion d'enzymes protéolytiques et de radicaux oxygénés libérés par les leucocytes au contact de l'endothélium glomérulaire, activés par divers facteurs (fractions du complément, fragment Fc des Ig, lymphocytes T ou autoanticorps).

Des facteurs tissulaires d'origine glomérulaire initient l'activation de la coagulation, qui aboutit à la formation de thrombine et de fibrine, qui s'accumule dans la chambre urinaire [5]. Toutefois, des expériences chez la souris déficiente en fibrinogène ont montré que la formation de fibrine n'est pas une étape indispensable à la formation du croissant [6]. Dans des modèles expérimentaux, plasminogènes et activateurs du plasminogène limitent les conséquences de l'activation de la coagulation [7]. Par ailleurs, les facteurs tissulaires induisent une augmentation de l'expression des molécules *human leukocyte antigen* (HLA) de classe II par les cellules résidentes glomérulaires [5], qui sont indispensables au développement d'une glomérulonéphrite extracapillaire expérimentale [8]. En dehors de son action procoagulante, la thrombine pourrait favoriser l'inflammation et la formation du croissant en activant le récepteur pour la thrombine PAR-1 [9]. Les macrophages activés participent à cette activité procoagulante en produisant de la thromboplastine tissulaire, et également de façon indirecte grâce à une production accrue d'interleukine (IL) 1 et de *tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ) qui dépriment l'expression de molécules à activité anticoagulante par les cellules endothéliales [10] (*heparin-like proteoglycans*, thrombomoduline, prostacycline).

Des cytokines pro-inflammatoires, en particulier IL-1 et TNF- $\alpha$  ; [11,12], sous la dépendance du facteur de transcription nucléaire NF-kappa B [13], augmentent l'expression de molécules d'adhésion (sélectine, intégrine) à la surface des cellules endothéliales et favorisent l'activation et la diapédèse des leucocytes [10]. Chez l'animal, l'administration de l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 (IL-1-RA), du récepteur soluble du TNF- $\alpha$  (sTNFrp55), ou d'anticorps *anti-leukocyte function associated antigen* (LFA)-1 ou *intercellular adhesion molecule* (ICAM)-1, prévient la formation des croissants dans certains modèles expérimentaux [14-16].

La migration des cellules inflammatoires entre les cellules endothéliales vers la chambre urinaire s'effectue selon un gradient d'agents chimiotactiques : fraction du complément (C5a), chimiokines (*monocyte chemoattractant protein* [MCP]-1, IL-8, Rantes...), lipides (leucotriène LTB<sub>4</sub>, *platelet activating factor* [PAF]...), protéines de la matrice extracellulaire (ostéopontine).... Ces molécules composent un système particulièrement redondant et en conséquence difficile à contrôler par des agents thérapeutiques [17]. Toutefois, le recrutement et l'activation des macrophages sont une étape clé de la formation du croissant, régulée surtout par certaines chimiokines (MCP-1, *macrophage inflammatory protein* [MIP]-1  $\alpha$  ; *macrophage migration inhibitory factor* [MIF]) [18-20]. Par ailleurs, la matrice extracellulaire facilite la migration et l'interaction des cellules infiltrantes avec des facteurs de croissance [21], mais aussi favorise la prolifération des cellules épithéliales glomérulaires [22]. Des métalloprotéinases (MT1-MMP et MMP-2) participent aux altérations de la matrice extracellulaire [23]. Par ailleurs, les podocytes sont impliqués dans la for-

mation précoce de ponts entre la MBG et l'épithélium pariétal qui prolifère [24].

L'immunité cellulaire joue un rôle déterminant. Des souris déficientes en CD4 et CD8 ont permis de démontrer le rôle prépondérant des CD4+ [25]. Les modèles de glomérulonéphrites extracapillaires murins sont surtout dépendants de la composante Th1. En effet, les lésions sont aggravées par l'IL-12 produite par les cellules mésangiales, qui favorise la réponse Th1 [26], et par l'interféron (IFN) gamma produit par les lymphocytes Th1, qui participe à l'activation macrophagique [27]. Les lésions sont, en revanche, améliorées par l'administration d'IL-4 ou d'IL-10 qui freine la réponse Th1 [28,29]. Des souris déficientes en IL-4, avec une réponse Th1 amplifiée, développent des GNEC plus graves [30]. Toutefois, les lymphocytes CD8+ jouent aussi un rôle dans certains modèles expérimentaux [31].

D'autres éléments régulateurs ont été décrits, incluant les récepteurs pour la fraction Fc des Ig (FcR), la NO synthase inducible (iNOS), les radicaux oxygénés, les prostaglandines, ainsi que le *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$  ; qui arrête le processus inflammatoire au prix d'une fibrose [32].

#### Identification des cellules du croissant

Des techniques immunohistochimiques utilisant des anticorps monoclonaux ont permis d'identifier les cellules responsables de la prolifération épithéliale comme essentiellement des cellules épithéliales pariétales [33]. La thrombine et certains facteurs de croissance, sécrétés entre autres par les macrophages, ont été incriminés.

Les éléments inflammatoires du croissant des GNEC humaines rassemblent essentiellement des macrophages et des lymphocytes T [34-36]. La proportion de macrophages augmente avec la rupture de la capsule de Bowman et témoigne de lésions sévères et de plus mauvais pronostic [37]. L'analyse des lymphocytes T du flocculus et du croissant, et de l'infiltrat interstitiel et périglomérulaire, révèle une prédominance de CD4+ [34,37] et la présence de cellules activées (RIL-2 positive) [38]. Lymphocytes et macrophages périglomérulaires pourraient être responsables de la rupture de la capsule de Bowman [39].

#### Évolution fibreuse

L'extinction du processus inflammatoire est marquée par l'accumulation de matrice extracellulaire et l'évolution vers la fibrose du croissant. Le TGF- $\beta$  ; produit par les cellules glomérulaires serait le principal élément régulateur de ce processus [40]. L'administration d'anticorps anti-TGF- $\beta$  ; ou d'un protéoglycane, la décorine, qui neutralise toutes les isoformes de cette cytokine, inhibe la fibrose des croissants dans des modèles expérimentaux [41]. L'angiotensine II est un puissant stimulant de la production de TGF- $\beta$  ; et l'inhibition du système rénine-angiotensine pourrait permettre de limiter les processus de fibrose glomérulaire dans les modèles expérimentaux [42]. La nature du collagène a pu être identifiée. Il serait plutôt de type glomérulaire (laminine et collagène IV) tant que la capsule reste intacte, et plutôt de type interstitiel (type III) lorsque la capsule est rompue [43].

Une meilleure connaissance de la physiopathologie de la prolifération extracapillaire permettra prochainement de

proposer des traitements particulièrement efficaces, susceptibles d'agir à différents stades de la maladie et de l'évolution du croissant.

## Principaux facteurs étiopathogéniques

### Glomérulonéphrites avec anticorps antimembrane basale glomérulaire

Le caractère pathogène des anticorps anti-MBG a été démontré par des expériences de transfert de la maladie chez l'animal [44]. Ces anticorps sont le plus souvent des IgG et exceptionnellement des IgA ou IgM. Le taux des anticorps est généralement assez bien corrélé à l'activité de la maladie et permet d'adapter la thérapeutique [45].

Les anticorps anti-MBG sont dirigés contre une structure du collagène de type IV. Le collagène est une structure fibrillaire correspondant à l'assemblage de trois chaînes. Chaque chaîne se compose d'une portion dite « collagénique » caractérisée par la présence de glycine tous les trois acides aminés, permettant l'enroulement de ces chaînes en triple hélice, et d'une portion globulaire carboxyterminale appelée domaine « non collagénique ». Six variants de domaine non collagénique ont été identifiés pour le collagène de type IV : alpha-1 et 2 sont codés par le chromosome 13, alpha-3 et 4 par le chromosome 2, et alpha-5 et 6 par le chromosome X. L'épitope reconnu par les anticorps anti-MBG est contenu dans le domaine non collagénique NC1 de la chaîne alpha-3 du collagène de type IV (codée par le gène *COL4A3*) [46,47]. La chaîne alpha-3 du collagène de type IV est présente essentiellement dans les membranes basales glomérulaire et alvéolaire pulmonaire. Le syndrome d'Alport, dans sa forme classique juvénile liée à l'X, est caractérisé par une anomalie du gène *COL4A5*, empêchant la synthèse normale, non seulement des chaînes alpha-5, mais aussi alpha-3 et 4. Cela explique que les patients porteurs d'un syndrome d'Alport juvénile puissent développer après transplantation des anticorps anti-MBG dirigés contre les chaînes alpha-3, 4 et 5 du collagène IV [48]. Cependant, l'expression clinique de la maladie dépend probablement de la capacité à développer une réponse immune cellulaire [48,49]. Les anticorps anti-MBG ont une forte affinité pour leur antigène, entraînant une agression prolongée de la MBG malgré les tentatives d'extraction par échange plasmatique [50]. Le complexe immun formé in situ entraîne un processus inflammatoire secondaire à l'adhésion et l'activation des leucocytes grâce à des molécules d'adhésion (intégrines plus que sélectines) [51] et aux récepteurs Fc gamma, plus que par activation complémentaire [52].

En dehors des facteurs génétiques (HLA DR) [44], la maladie semble déterminée par des facteurs environnementaux (toxiques [53] ou mécaniques par lithotritie [54]). Des infections peuvent aggraver la maladie par l'intermédiaire de cytokines pro-inflammatoires [55]. Le tabagisme favorise l'apparition d'hémorragies pulmonaires. Il peut exister une dissociation entre l'atteinte pulmonaire et rénale sans doute parce que le capillaire pulmonaire n'est pas fenêtré et donc la membrane basale est protégée par l'endothélium vasculaire.

### Glomérulonéphrites avec généralement dépôts granuleux d'immunoglobulines

#### Maladies infectieuses

Certains agents infectieux bactériens peuvent induire une GNEC associée à des dépôts de complexes immuns, provoquant généralement l'activation du complément par la voie classique. La localisation des dépôts (sous-endothéliaux ou sous-épithéliaux), le germe et l'origine de l'infection en cause peuvent expliquer les différentes présentations histologiques [56], ainsi que des signes cliniques et un pronostic variable de ces lésions rénales postinfectieuses [57,58]. Les micro-organismes les plus souvent en cause sont le streptocoque A bêta-hémolytique [59] et les staphylocoques *epidermidis* et doré, en particulier dans les néphrites de shunt et les endocardites aiguës [60,61]. La lésion glomérulaire est une GN proliférative et exsudative diffuse, associée à une prolifération extracapillaire, soit d'emblée, soit secondaire [62]. Certains germes, en particulier *Staphylococcus epidermidis*, sont capables d'induire une lésion directe du capillaire glomérulaire sans fixation d'Ig, et les taux sériques des fractions C3 et C4 du complément restent parfois normaux. Des facteurs génétiques et environnementaux semblent nécessaires à l'induction de la maladie, car lors d'une épidémie à l'un de ces germes « néphritogènes », tous les malades ne présenteront pas une glomérulonéphrite et la présentation clinique sera différente d'un patient à l'autre. D'autres infections bactériennes se compliquent exceptionnellement d'une GNEC (Tableau 1).

Les infections bactériennes sont plus rarement associées à des glomérulonéphrites sans dépôt de complexes immuns idiopathiques [63], ou à une vascularite systémique avec ACPN [64].

Les maladies virales se compliquent rarement de GNEC. Une hépatite B peut être associée à une glomérulonéphrite extramembraneuse, mais la prolifération extracellulaire reste exceptionnelle [65]. L'hépatite C se complique parfois d'une cryoglobulinémie mixte de type 2 avec glomérulonéphrite membranoproliférative de type 1, mais la prolifération extracapillaire reste exceptionnelle [66,67]. Une périartérite noueuse se développe parfois au cours d'hépatites B ou C, mais ces vascularites touchant les troncs moyens entraînent une ischémie glomérulaire sans GNEC [68]. Une GNEC est exceptionnelle au cours d'une infection à cytomégalovirus (CMV) [69], ou du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida) [70].

#### Lupus érythémateux aigu disséminé

Une prolifération extracapillaire survient dans les GN prolifératives focales (classe III) et surtout diffuses (classe IV) [71], secondairement à des dépôts de complexes immuns [72]. Le diagnostic est évoqué devant des dépôts mésangiaux sous-endothéliaux et endomembraneux massifs d'IgG, A et M, de C3, C4 et Clq, avec présence de corps hématoxyliques. Plus rarement, il s'agit d'un syndrome hémolytique et urémique avec ou sans anticorps antiphospholipides [73] ou d'exceptionnelles vascularites lupiques [74].



**Tableau 1** Classification des glomérulonéphrites extracapillaires*Type I : glomérulonéphrites avec anticorps antimembrane basale glomérulaire*

Primitive : maladie de Goodpasture

Secondaires (rares) : glomérulonéphrite extramembraneuse [150], lymphome, amylose [151], médicamenteuse : hydralazine [152] et D-pénicillamine [153], lithotritie [54], syndrome d'Alport avant ou après transplantation [48]

Forme frontière avec les vascularites systémiques [154]

*Type II : glomérulonéphrites avec généralement dépôts granuleux d'immunoglobuline*

Postinfectieuses : streptocoque [59], staphylocoque [58], shunt atrioventriculaire [60], endocardite lente ou aiguë [61], infections profondes [58], fièvre typhoïde [155], maladie des légionnaires [156], syphilis [157], lèpre [158],

*Mycoplasma pneumoniae* [159], tuberculose [160], CMV [69], VIH [70] et toxicomanies [58]

Lupus érythémateux disséminé [71]

Purpura rhumatoïde de Henoch-Schonlein [75]

Cryoglobulinémie mixte [67]

Cancers [161] et hémopathies : lymphome non hodgkinien [162], gammopathie monoclonale [163], amylose [164] et maladie des dépôts immunotactoides [165]

Sarcoïdose [166]

Secondaires à une glomérulonéphrite primitive : glomérulonéphrite extramembraneuse [167], néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA [149], glomérulonéphrites membranoprolifératives, glomérulopathie du transplant [168]

*Type III : glomérulonéphrites avec peu de dépôts d'immunoglobulines*

Vascularites atteignant les vaisseaux de petit calibre : granulomatoses de Wegener et polyangéite microscopique (anciennement périartérite microscopique ou vascularite d'hypersensibilité) [68,82]

Plus rarement polychondrite [169], maladie de Takayasu [170], maladie de Horton [171], maladie de Churg et Strauss [172], vascularite rhumatoïde et polyarthrite rhumatoïde [173]

*Formes secondaires exceptionnelles*

Médicaments : D-pénicillamine [174], bucillamine [175], phénylbutazone [176], rifampicine [177], énalapril [178], streptokinase [179], immunothérapie [180]

Poussières et toxiques : silicose [181], poussières de métal [182], solvants organiques [183]

CMV : cytomégalovirus ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; Ig : immunoglobuline.

**Purpura rhumatoïde**

Une prolifération extracapillaire diffuse peut atteindre jusqu'à 100 % des glomérules au cours du purpura rhumatoïde [75]. L'atteinte rénale initiale est souvent plus sévère chez l'adulte, et le pronostic rénal à distance moins bon [76]. Elle peut apparaître à l'occasion d'une grossesse [77], être associée à une cirrhose hépatique [78] et récidiver en post-greffe [79]. Il existe des formes frontières avec les vascularites avec ACPN d'isotype IgA ou IgG [80,81].

**Glomérulonéphrites avec anticorps anticonstituants cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles**

Trois vascularites sont habituellement associées à la présence d'ACPN :

- la granulomatoses de Wegener ;
- la polyangéite microscopique ;
- la maladie de Churg et Strauss [82].

Parmi celles-ci, seules les deux premières sont fréquemment associées à des GNRP. La situation est comparable chez l'enfant [83].

Les ACPN sont généralement des IgG mais parfois aussi des IgM à la phase aiguë de la maladie [84]. Ces anticorps sont dirigés contre des protéines contenues dans les granules des polynucléaires neutrophiles. Les deux principales spécificités antigéniques reconnues par les ACPN dans les vascularites systémiques sont : la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxydase (MPO) [85]. Les anticorps anti-PR3 produisent une fluorescence cytoplasmique granuleuse sur neutro-

philes fixés à l'alcool (C-ACPN), et les anti-MPO une fluorescence périnucléaire (P-ACPN) en raison de la redistribution de leur cible antigénique autour du noyau après fixation des polynucléaires à l'alcool. Il n'existe pas de corrélation parfaite entre spécificité antigénique et expression clinique de la maladie. Toutefois, la plupart des patients présentant une granulomatoses de Wegener ont des anticorps anti-PR3, alors qu'une proportion plus importante de patients présentant une polyangéite microscopique ou une GNEC « idiopathique » a des anticorps anti-MPO [85].

Les arguments en faveur du caractère pathogène des ACPN restent principalement indirects malgré une étude de transfert des ACPN chez l'animal et de rares cas de transmission maternofoetale démontrée [86,87]. La spécificité des ACPN pour les vascularites systémiques approche 99 % [88]. Une ascension des taux d'ACPN précède généralement la rechute clinique [89]. Les patients sans ACPN détectable ne présentent en principe pas de rechute [90], alors que la persistance d'un taux significatif d'ACPN en rémission augmente le risque de rechute [91]. Par ailleurs, des travaux expérimentaux ont démontré que les ANCA pouvaient induire une stimulation des polynucléaires neutrophiles avec production de radicaux oxygénés et dégranulation d'enzymes protéolytiques [92], ainsi que des lésions de cellules endothéliales en culture [85]. Les monocytes sont aussi activés par les ACPN [93]. Ces événements nécessitent un *priming* des neutrophiles par des cytokines inflammatoires qui permettent la translocation des antigènes cibles des ACPN à la surface de la cellule [94]. Le niveau d'expression des antigènes cibles à la surface des neutrophiles pourrait constituer un facteur de risque de la maladie [95]. Les antigènes cibles pourraient aussi être libérés

par des neutrophiles adjacents et être adsorbés passivement à la surface des cellules [96]. L'antigène est engagé par les ACPN, et la fraction Fc de l'autoanticorps se fixe aux récepteurs FcγRIIa [97] et RIIIb [98], aboutissant à la transduction d'un message d'activation intracellulaire, qui nécessite aussi d'autres cofacteurs [99]. L'activation des neutrophiles par les ACPN nécessite une adhésion des neutrophiles grâce aux intégrines [100], qui est facilitée par les ACPN [101]. L'activation est enfin amplifiée par des boucles régulatrices [102,103]. Par ailleurs, les ACPN accélèrent l'apoptose des neutrophiles et interfèrent avec la clairance des corps apoptotiques par les macrophages [104].

La cause de l'apparition des ACPN reste souvent inconnue [85]. Au cours de l'apoptose des neutrophiles, les antigènes cibles des ACPN sont exposés à la surface des cellules [105]. Une exposition massive de corps apoptotiques aboutit à une rupture de la tolérance et à l'apparition des ACPN [106]. Une anomalie de la régulation de l'apoptose des neutrophiles (augmentation de la production, clairance anormale) pourrait donc jouer un rôle dans la genèse de la maladie [107].

Toutefois, des facteurs autres que les ACPN pourraient contribuer à la genèse de ces maladies. Il existe certainement un rôle pour l'immunité cellulaire chez ces patients [108], mais l'ascension des ACPN semble précéder l'augmentation de l'IL-2R soluble [109]. Un défaut de la balance protéase/antiprotéase a été évoqué chez des patients présentant des anticorps anti-PR3 et un déficit en alpha-1-antitrypsine, inhibiteur de l'activité protéolytique de la PR3 [110-112], et constitue un facteur de gravité de la maladie [113].

## Description clinique générale

Le tableau clinique est généralement celui d'une GNRP avec une dégradation en quelques semaines de la fonction rénale, associée à une hématurie parfois macroscopique et une protéinurie rarement néphrotique. L'hypertension artérielle est surtout présente dans les formes les plus sévères [114]. Ce tableau doit conduire à effectuer une biopsie rénale mais aussi une enquête sérologique avec, en particulier, recherche d'ACPN qui permet d'orienter rapidement le diagnostic. Certains patients présentent toutefois une installation insidieuse de la maladie avec des poussées successives pouvant passer inaperçues [1].

## Principales maladies responsables

### Vascularites avec anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ACPN)

Les vascularites avec ACPN responsables de GNRP sont essentiellement la granulomatose de Wegener et la polyangéite microscopique. Il s'agit de vascularites nécrosantes touchant principalement les petits vaisseaux [82]. La granulomatose de Wegener est caractérisée par un granulome inflammatoire à cellules géantes des voies aériennes ou de l'interstitium rénal [115]. Cependant, le diagnostic de maladie de Wegener est souvent posé en l'absence de granulome sur certains signes cliniques particulièrement évo-

cateurs : nodules pulmonaires, sinusite ou otite moyenne chronique résistantes au traitement antibiotique, rhinite croûteuse, ensellure nasale par effondrement des cartilages, tumeur rétro-orbitaire ou sténose sous-glottique [88]. La polyangéite microscopique est une vascularite sans granulome, ni asthme, ni éosinophilie, parfois limitée au rein (glomérulonéphrite « pauci-immune »). La fréquence de ces pathologies est en augmentation [116]. Ces maladies surviennent un peu plus souvent chez l'homme généralement d'âge moyen et sont plus rares chez l'enfant. Quelques cas familiaux ont été décrits. Leur diagnostic est le plus souvent évoqué devant un syndrome général associant fièvre, myalgies, arthralgies ou une des nombreuses atteintes extrarénales caractéristiques [117].

Dans la maladie de Wegener, il existe parfois une histoire déjà ancienne de rhinite croûteuse, épistaxis, voire destruction partielle des cartilages du nez, sinusite, otite moyenne avec hypoacousie, laryngite ou trachéite, voire sténose inflammatoire sous-glottique. Des signes pulmonaires sont présents chez 90 % des patients au moment du diagnostic avec toux, dyspnée, infiltrats pulmonaires excavés et parfois pleurésie sur les radiographies thoraciques. Il peut être observé des hémoptysies et parfois un tableau dramatique d'hémorragie alvéolaire avec syndrome de détresse respiratoire aiguë. Des présentations pseudotumorales otorhinolaryngologiques ou pulmonaires sont parfois confondues avec des cancers. Les autres localisations extrarénales sont oculaires (conjonctivite, uvéite, rétinite, névrite optique ou pseudotumeur rétro-orbitaire), neurologiques (mononévrite plus souvent que vascularite cérébrale), musculaire (myalgies), articulaires (arthralgies), cutanées (rash, purpura palpable), digestives (ulcères de la cavité buccale, douleur abdominale, saignements digestifs), rarement cardiaques (péricardite, myocardite, endocardite), et exceptionnellement urologiques (prostate, urètre). Des formes frontières existent avec le syndrome de Goodpasture, la maladie de Churg et Strauss, les polychondrites et les colites inflammatoires.

Les circonstances de découverte de la polyangéite microscopique sont plutôt une altération de l'état général, des signes cutanés (rash, purpura vasculaire nécrotique palpable avec histologiquement une vascularite leucocytoclasique), oculaires (mais pas de tumeur rétro-orbitaire), parfois neurologiques, ou des douleurs musculaires et articulaires. L'atteinte rénale peut être au premier plan, ou même isolée, évoluant parfois par poussées successives, voire sur un mode chronique. D'autres patients présentent une GNRP avec une insuffisance rénale nécessitant rapidement la dialyse, et parfois une alvéolite hémorragique comparable à celle de la granulomatose de Wegener ou de la maladie de Goodpasture.

Il est généralement mis en évidence des ACPN dans les formes actives systémiques. La valeur diagnostique des ACPN augmente si l'on associe à l'immunofluorescence indirecte, définissant l'aspect cytoplasmique (C-ACPN) ou péri-nucléaire (P-ACPN), un test *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) spécifique de la PR3 ou de la MPO [88]. La cible antigénique est plus souvent la PR3 que la MPO dans la maladie de Wegener, et inversement plus souvent la MPO que la PR3 dans la polyangéite microscopique et la glomérulonéphrite pauci-immune. Malgré une valeur prédictive



positive d'un test ACPN supérieure à 99 % dans un contexte de glomérulonéphrite rapidement progressive, le diagnostic doit généralement être confirmé par une ponction-biopsie rénale avant de débiter un traitement immunosuppresseur lourd.

## Maladie de Goodpasture

La maladie de Goodpasture doit être distinguée du syndrome de Goodpasture qui associe insuffisance respiratoire aiguë hémoptoïque et GNRP et dont l'étiologie la plus fréquente est en fait les vascularites microscopiques (Wegener et polyangéite microscopique) [118]. Des formes limitées au rein sont décrites [119].

Elle survient un peu plus souvent chez l'homme, avec deux pics de fréquence : entre 20 et 30 ans, et après 50 ans. Cette maladie rare survient parfois sur un mode épidémique, sans qu'un agent infectieux responsable ait pu être identifié. Les patients se présentent avec une dyspnée rapidement croissante et des hémoptysies, dont l'importance n'est pas corrélée à l'abondance de l'hémorragie alvéolaire, surtout chez les fumeurs et en cas d'œdème aigu du poumon associé. Les clichés thoraciques montrent des opacités hilifuges prédominantes aux bases puis diffuses. L'atteinte rénale est typiquement une GNRP hématurique révélatrice ou d'apparition secondaire [45].

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'anticorps anti-MBG circulants et le long des MBG et membranes basales alvéolaires pulmonaires.

## Critères pronostiques

### Vascularites à anticorps anticytoplasme des polynucléaires

La spécificité antigénique reconnue par les ACPN influe sur le mode évolutif de la maladie. En effet, les patients ayant des anticorps anti-PR3 sont significativement plus jeunes, ont une insuffisance rénale plus rapidement progressive, une maladie touchant plus d'organes différents, entrent plus facilement en rémission sous traitement, mais sont plus exposés à des rechutes de la maladie [120]. Les patients ayant des anticorps anti-MPO ont plutôt une maladie évoluant sur un mode chronique insidieux [121], mais au total, la survie rénale n'est pas influencée par la spécificité antigénique des ACPN à distance du diagnostic initial [120-122].

Au moment du diagnostic, les facteurs qui influencent la survie rénale sont : le sexe [123] la créatininémie [124], la protéinurie [122], le degré de fibrose artériolaire [124], de fibrose interstitielle ou un faible pourcentage de glomérules sains, mais pas le pourcentage de croissants [125,126]. Cependant, de nombreux patients ayant une insuffisance rénale nécessitant le recours à la dialyse récupèrent une fonction rénale indépendante grâce au traitement [127]. Le taux initial des anticorps ACPN n'a pas de valeur pronostique, mais un taux d'anticorps anti-MPO élevé en rémission est associé à un risque d'insuffisance rénale terminale [121].

Les facteurs de risque de décès précoce sont des ACPN de type cytoplasmique, une hémorragie alvéolaire [124], un score d'activité plus élevé [117], un granulome documenté histologiquement [128], ou un déficit associé en alpha-1-antitrypsine [113].

## Maladie de Goodpasture

Les patients atteints de maladie de Goodpasture ont globalement un pronostic plus sombre et les récupérations de fonction rénale au stade de la dialyse sont exceptionnelles. Ils sont cependant moins exposés aux rechutes de la maladie [45].

Les formes frontières entre vascularite à ACPN et maladie de Goodpasture ont un pronostic intermédiaire.

## Traitement

### Règles générales

Le traitement symptomatique est celui de toute insuffisance rénale aiguë et des éventuelles localisations extrarénales d'une maladie de système. Un traitement spécifique est nécessaire pour les GNEC infectieuses ou toxiques.

### Traitement d'une glomérulonéphrite extracapillaire de type III avec anticorps anticytoplasme des polynucléaires

#### Traitement d'induction

Le protocole d'induction en cas de GNRP ou de localisation extrarénale menaçante, en particulier une hémorragie alvéolaire, associe cyclophosphamide per os (2 mg/kg par jour) ou en bolus intraveineux (15 mg/kg par bolus toutes les deux à trois semaines) et prednisone (1 mg/kg par jour). Les protocoles anciens de cyclophosphamide per os prolongés un an ou plus étaient associés à des doses cumulatives responsables d'effets indésirables graves : infections opportunistes à *Pneumocystis carinii* ou cytomégalovirus et surtout cancer des voies urinaires parfois plus de dix ans après la fin de l'exposition [129]. Après seulement un an de cyclophosphamide per os, le risque de cancer de la vessie est déjà multiplié par 11 [122]. En cas de traitement continu per os, les infections à *P. carinii* doivent être prévenues par une coprescription de cotrimoxazole, ou surtout d'aérosols de pentamidine, moins pourvoyeurs de leucopénie. Une cystite hématurique est prévenue par l'association de mesna.

Pour tenter de diminuer la dose cumulative de cyclophosphamide, plusieurs études ont comparé la voie orale continue aux bolus intraveineux, mais aucune étude n'a eu la puissance nécessaire pour conclure [130]. Les études les plus anciennes préconisaient seulement des bolus mensuels et les plus récentes des bolus tous les 15 jours le premier mois puis toutes les trois semaines. Une étude européenne est actuellement en cours d'analyse (CYCLOPS) pour tenter de répondre définitivement à cette question [131]. Cependant, si la maladie résiste à des bolus de cyclophosphamide toutes les deux semaines, il est pour l'instant recommandé de changer pour un traitement continu per os.

La dose de cyclophosphamide doit être diminuée chez les sujets âgés ou en insuffisance rénale.

En cas d'insuffisance rénale nécessitant le recours à la dialyse, des échanges plasmatiques, ou des bolus de Solu-Médrol® (1 g/j pendant trois jours) peuvent être ajoutés. Ces deux dernières stratégies ont été comparées dans une étude européenne (MEPEX) et des données préliminaires suggèrent la supériorité des échanges plasmatiques [126]. De nombreux autres traitements d'induction ont été utilisés, souvent dans des formes réfractaires : immunoadsorption sur protéine A [132], 15-désoxyspergualine, léflunomide, Ig intraveineuse, sérum antilymphocytaire, anti-TNF, anti-intégrine anti-CD20 ou chimiothérapie aplasante avec greffe de moelle [133-136].

### Traitement d'entretien

Après cette phase d'induction, la rémission est généralement obtenue et se discute le choix du traitement d'entretien. Les doses de corticoïdes sont diminuées pour aboutir à une dose inférieure à 5 à 10 mg/j à six mois [137]. Pour diminuer la dose cumulative de cyclophosphamide, un relais par azathioprine est possible après le troisième mois, sans augmenter le risque de rechute [137]. Il ne faut cependant pas perdre de vue que l'azathioprine augmente le risque de cancer cutané [122]. Comme le portage nasal de staphylocoque est associé à un risque de rechute de maladie de Wegener, le cotrimoxazole a été utilisé avec succès chez ces patients [138]. Cependant, une étude comparant le méthotrexate au cotrimoxazole a démontré la supériorité du méthotrexate pour le maintien de la rémission de formes généralisées de Wegener [139]. Le cotrimoxazole doit donc être réservé aux formes localisées otorhinolaryngologiques de la maladie. Le méthotrexate peut, en revanche, être utilisé en relais du cyclophosphamide une fois la rémission obtenue [140]. Le mycophénolate mofétil [141] sera peut-être aussi utilisé dans cette indication. Les Ig intraveineuses permettent d'améliorer certaines situations difficiles, mais le bénéfice de ce traitement ne semble pas se maintenir au-delà de trois mois [142].

Après l'arrêt du traitement immunosuppresseur, il faut surveiller étroitement (tous les deux mois) l'évolution des ACPN, car une remontée de leur taux prédit efficacement un risque de rechute [89]. Une telle remontée doit conduire à encore rapprocher les bilans biologiques pour débiter précocement un traitement adapté, mais l'intérêt d'instituer le traitement avant la rechute clinique reste très discuté [90].

Ces patients rechutent plus souvent en dialyse qu'après transplantation rénale [143,144] et un traitement immunosuppresseur d'entretien doit parfois être prolongé. La transplantation n'est pas contre-indiquée en cas de positivité persistante des ACPN [144].

### Traitement de la maladie de Goodpasture

Le traitement standard associe les corticoïdes per os (1 mg/kg par jour), le cyclophosphamide per os (2 à 3 mg/kg par jour) et les échanges plasmatiques tous les jours pendant deux semaines ou jusqu'à disparition des anticorps anti-MBG [45]. À un stade nécessitant la dialyse, la récupération de la fonction rénale est exceptionnelle [45]. L'immunoab-

sorption sur protéine A, malgré une soustraction accrue des IgG, n'est pas supérieure aux échanges plasmatiques [132]. Le cyclophosphamide est prolongé deux à trois mois et les corticoïdes sont arrêtés en six à neuf mois, avec un risque minime de rechute [45]. La transplantation peut être envisagée si les autoanticorps ont disparu [45].

### Autres glomérulonéphrites extracapillaires auto-immunes

Le traitement des GNEC liées à des maladies infectieuses bactériennes est fondé sur l'antibiothérapie, bien que des corticoïdes, voire des immunosuppresseurs soient parfois proposés [58].

Dans les glomérulopathies prolifératives lupiques de classes III et IV, l'association du cyclophosphamide [145] ou du mycophénolate mofétil aux corticoïdes semble améliorer le pronostic rénal [146,147]. Les échanges plasmatiques semblent en revanche inutiles.

Dans les formes rapidement progressives de glomérulonéphrites à dépôts d'IgA avec ou sans purpura rhumatoïde, un traitement corticoïde et immunosuppresseur semble améliorer l'évolution [148], bien que le pronostic rénal reste moins bon que dans les formes avec ACPN, même quand le traitement comporte des échanges plasmatiques [149].

### Conclusion

Un diagnostic étiologique rapide est nécessaire pour éviter l'installation de lésions rénales irréversibles et pour permettre un traitement adapté. Dans ce contexte d'urgence, certaines erreurs peuvent avoir des conséquences dramatiques (état septique interprété comme une poussée de maladie auto-immune et traité par des immunosuppresseurs...). La rapidité de l'intervention thérapeutique et l'étiologie déterminent le pronostic rénal mais aussi extrarénal et parfois vital.

### Références

- [1] Baldwin DS, Neugarten J, Feiner HD, Gluck M, Spinowitz B. The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987;31:790-4.
- [2] Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988;11:449-64.
- [3] Cameron JS. The nosology of crescentic nephritis. *Nephrology* 1992;13:243-6.
- [4] Bonsib SM. Glomerular basement membrane discontinuities: scanning electron microscopic study of acellular glomeruli. *Am J Pathol* 1985;119:357-60.
- [5] Erlich JH, Holdsworth SR, Tipping PG. Tissue factor initiates fibrin deposition and promotes major histocompatibility complex class II expression in crescentic glomerulonephritis. *Am J Pathol* 1997;150:873-80.
- [6] Drew AF, Tucker HL, Liu H, Witte DP, Degen JL, Tipping PG. Crescentic glomerulonephritis is diminished in fibrinogen-deficient mice. *Am J Physiol* 2001;281:F1157-F1163.
- [7] Kitching AR, Holdsworth SR, Ploplis VA. Plasminogen and plasminogen activators protect against renal injury in crescentic glomerulonephritis. *J Exp Med* 1997;185:963-8.

- [8] Li S, Kurtz C, Kontgen F, Holdsworth SR, Tipping PG. Major histocompatibility complex class II expression by intrinsic renal cells is required for crescentic glomerulonephritis. *J Exp Med* 1998;188:597-602.
- [9] Cunningham MA, Rondeau E, Chen X, Coughlin SR, Holdsworth SR, Tipping PG. Protease-activated receptor 1 mediates thrombin-dependant, cell-mediated renal inflammation in crescentic glomerulonephritis. *J Exp Med* 2000;191:455-62.
- [10] Pober JS, Cotran RS. The role of endothelial cells in inflammation. *Transplantation* 1990;50:537-44.
- [11] Atkins RC, Nikolic-Paterson DJ, Song Q, Lan HY. Modulators of crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;11:2271-8.
- [12] Le Hir M, Haas C, Marino M, Ryffel B. Prevention of crescentic glomerulonephritis induced by anti-glomerular membrane antibody in tumor necrosis factor-deficient mice. *Lab Invest* 1998;78:1625-31.
- [13] Tomita N, Morishita R, Lan HY. In vivo administration of a nuclear transcription factor-kappa-B decoy suppresses experimental crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1244-52.
- [14] Karkar AM, Smith J, Pusey CD. Prevention and treatment of experimental crescentic glomerulonephritis by blocking tumour necrosis factor-alpha. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:518-24.
- [15] Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Zarama M, Vannice JL, Atkins RC. Suppression of experimental crescentic glomerulonephritis by the interleukin-1 receptor antagonist. *Kidney Int* 1993;43:479-85.
- [16] Nishikawa K, Guo YJ, Miyasaka M, Tamatani T, Collins AB, Sy MS, et al. Antibodies to intercellular adhesion molecule 1/lymphocyte function-associated antigen 1 prevent crescent formation in rat autoimmune glomerulonephritis. *J Exp Med* 1993;177:667-77.
- [17] Brad H, Rovin LA, Phan T. Chemotactic factors and renal inflammation. *Am J Kidney Dis* 1998;31:1065-84.
- [18] Brown FG, Nikolic-Paterson DJ, Hill PA, Isbel NM, Dowling J, Metz CM, et al. Urine macrophage migration inhibitory factor reflects the severity of renal injury in human glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(suppl. 1):S7-S13.
- [19] Segerer S, Cui Y, Hudkins KL, Goodpaster T, Eitner F, Mack M, et al. Expression of the chemokine monocyte chemoattractant protein-1 and its receptor chemokine receptor 2 in human crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2231-42.
- [20] Wada T, Furuichi K, Segawa-Takaeda C, Shimizu M, Sakai N, Takeda SI, et al. MIP-1-alpha and MCP-1 contribute to crescents and interstitial lesions in human crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999;56:995-1003.
- [21] Stokes MB, Hudkins KL, Zaharia V, Taneda S, Alpers CE. Up-regulation of extracellular matrix proteoglycans and collagen type I in human crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;59:532-42.
- [22] Cybulsky AV. Extracellular matrix as a determinant of signaling responses in glomerular epithelial cells. *Kidney Int* 1999;56:1242-6.
- [23] Hayashi K, Horikoshi S, Osada S, Shofuda K, Shirato I, Tomino Y. Macrophage-derived MT1-MMP and increased MMP-2 activity are associated with glomerular damage in crescentic glomerulonephritis. *J Pathol* 2000;191:299-305.
- [24] Le Hir M, Keller C, Eschmann V, Hahnel B, Hosser H, Kriz W. Podocyte bridges between the tuft and Bowman's capsule: an early event in experimental crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2060-71.
- [25] Tipping PG, Huang XR, Qi M, Van GY, Tang WW. Crescentic glomerulonephritis in CD4- and CD8-deficient mice. Requirement for CD4 but not CD8 cells. *Am J Pathol* 1998;152:1541-8.
- [26] Timoshanko JR, Kitching AR, Holdsworth SR, Tipping PG. Interleukin-12 from intrinsic cells is an effector of renal injury in crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:464-71.
- [27] Kitching AR, Holdsworth SR, Tipping PG. IFN-gamma mediates crescent formation and cell-mediated immune injury in murine glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:752-9.
- [28] Cook HT, Singh SJ, Wembridge DE, Smith J, Tam FW, Pusey CD. Interleukin-4 ameliorates crescentic glomerulonephritis in Wistar Kyoto rats. *Kidney Int* 1999;55:1319-26.
- [29] Kitching AR, Tipping PG, Timoshanko JR, Holdsworth SR. Endogenous interleukin-10 regulates Th1 responses that induce crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2000;57:518-25.
- [30] Kitching AR, Tipping PG, Mutch DA, Huang XR, Holdsworth SR. Interleukin-4 deficiency enhances Th1 responses and crescentic glomerulonephritis in mice. *Kidney Int* 1998;53:112-8.
- [31] Reynolds J, Norgan VA, Bhambra U, Smith J, Cook HT, Pusey CD. Anti-CD8 monoclonal antibody therapy is effective in the prevention and treatment of experimental autoimmune glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:359-69.
- [32] Tipping PG, Kitching AR, Cunningham MA, Holdsworth SR. Immunopathogenesis of crescentic glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999;8:281-6.
- [33] Magil AB. Histogenesis of glomerular crescents: immunohistochemical demonstration of cytokeratin in crescent cells. *Am J Pathol* 1985;120:222-9.
- [34] Bolton WK, Innes DJ, Sturgill BC, Kaiser DL. T-cells and macrophages in rapidly progressive glomerulonephritis: clinicopathologic correlations. *Kidney Int* 1987;32:869-76.
- [35] Cockwell P, Howie AJ, Adu D, Savage CO. In-situ analysis of C-C chemokine mRNA in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998;54:827-36.
- [36] Cunningham MA, Huang XR, Dowling JP, Tipping PG, Holdsworth SR. Effectors of cell-mediated immunity are prominent in "pauci-immune" glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:499-506.
- [37] Boucher A, Droz D, Adafer E, Noel LH. Relationship between the integrity of Bowman's capsule and the composition of cellular crescents in human crescentic glomerulonephritis. *Lab Invest* 1987;56:526-33.
- [38] Li HL, Hancock WW, Dowling JP, Atkins RC. Activated (IL-2R+) intraglomerular mononuclear cells in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1991;39:793-8.
- [39] Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC. Involvement of activated periglomerular leukocytes in the rupture of Bowman's capsule and glomerular crescent progression in experimental glomerulonephritis. *Lab Invest* 1992;67:743-51.
- [40] Border WA, Noble NA. TGF-beta in kidney fibrosis: a target for gene therapy. *Kidney Int* 1997;51:1388-96.
- [41] Border WA, Noble NA, Yamamoto T, Harper JR, Yamaguchi Y, Pierschbacher MD, et al. Natural inhibitor of transforming growth factor-beta protects against scarring in experimental kidney disease. *Nature* 1992;360:361-4.
- [42] Peters H, Border WA, Noble NA. Angiotensin II blockade and low-protein diet produce additive therapeutic effects in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 2000;57:1493-501.
- [43] Yoshioka K, Takemura T, Tohda M, Akano N, Miyamoto H, Ooshima H, et al. Glomerular localization of type III collagen in human kidney disease. *Kidney Int* 1989;35:1203-11.
- [44] Glasscock RJ, Lerner RA, Rees AJ. The role of antiglomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. Milestones in nephrology. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1389-404.



- [45] Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134:1033-42.
- [46] David M, Borza DB, Leinonen A, Belmont JM, Hudson BG. Hydrophobic amino acid residues are critical for the immunodominant epitope of the Goodpasture autoantigen. A molecular basis for the cryptic nature of the epitope. *J Biol Chem* 2001;276:6370-7.
- [47] Gunnarsson A, Hellmark T, Wieslander J. Molecular properties of the Goodpasture epitope. *J Biol Chem* 2000;275:30844-8.
- [48] Kalluri R, Torre A, Shield 3rd CF, Zamborsky ED, Werner MC, Suchin E, et al. Identification of alpha3, alpha4, and alpha5 chains of type IV collagen as autoantigens for Alport post-transplant antglomerular basement membrane antibodies. *Transplantation* 2000;69:679-83.
- [49] Kalluri R, Danoff TM, Okada H, Neilson EG. Susceptibility to antglomerular basement membrane disease and Goodpasture syndrome is linked to MHC class II genes and the emergence of T cell-mediated immunity in mice. *J Clin Invest* 1997;100:2263-75.
- [50] Rutgers A, Meyers KE, Canziani G, Kalluri R, Lin J, Madaio MP. High-affinity of anti-GBM antibodies from Goodpasture and transplanted Alport patients to alpha (IV) NC1 collagen. *Kidney Int* 2000;58:115-22.
- [51] De Vriese AS, Endlich K, Elger M, Lameire NH, Atkins RC, Lan HY, et al. The role of selectins in glomerular leukocyte recruitment in rat antglomerular basement membrane glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2510-7.
- [52] Suzuki Y, Shirato I, Okumura K, Ravetch JV, Takai T, Tomino Y, et al. Distinct contribution of Fc receptors and angiotensin II-dependent pathways in anti-GBM glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998;54:1166-74.
- [53] Bernis P, Hamels J, Quidbach A, Mahieu P, Bouvy P. Remission of Goodpasture's syndrome after withdrawal of an unusual toxic. *Clin Nephrol* 1985;23:312-7.
- [54] Guérin V, Rabian C, Noel LH, Droz D, Baron C, Lallemand F, et al. Antglomerular basement membrane disease after lithotripsy. *Lancet* 1990;1:856-7.
- [55] Tomosugi NI, Cashman SJ, Hay H, Pusey CD, Evans DJ, Shaw A, et al. Modulation of antibody-mediated glomerular injury in vivo by bacterial lipopolysaccharide, tumor necrosis factor, and IL-1. *J Immunol* 1989;142:3083-90.
- [56] Fries JW, Mendrick DL, Rennke HG. Determinants of immune complex-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988;34:333-45.
- [57] Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, Corey GR, Sexton DJ, Abramson MA. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* 1998;49:96-101.
- [58] Montseny JJ, Meyrier A, Kleinknecht D, Callard P. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature. *Medicine* 1995;74:63-73.
- [59] Jardim HM, Leake J, Risdon RA, Barratt TM, Dillon MJ. Crescentic glomerulonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1992;6:231-5.
- [60] Haffner D, Schindera F, Aschoff A, Matthias S, Waldherr R, Scharer K. The clinical spectrum of shunt nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1143-8.
- [61] Kannan S, Mattoo TK. Diffuse crescentic glomerulonephritis in bacterial endocarditis. *Pediatr Nephrol* 2001;16:423-8.
- [62] Fairley C, Mathews DC, Becker GJ. Rapid development of diffuse crescents in post-streptococcal glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1987;28:256-60.
- [63] Angangco R, Thiru S, Oliveira DB. Pauci-immune glomerulonephritis associated with bacterial infection. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:754-6.
- [64] Choi HK, Lamprecht P, Niles JL, Gross WL, Merkel PA. Subacute bacterial endocarditis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-proteinase 3 antibodies. *Arthritis Rheum* 2000;43:226-31.
- [65] Taskapan H, Oymak O, Dogukan A, Ozbakir O, Utas C. Transformation of hepatitis B virus-related membranous glomerulonephritis to crescentic form. *Clin Nephrol* 2000;54:161-3.
- [66] D'Amico G, Fornasieri A. Cryoglobulinemic glomerulonephritis: a membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1995;25:361-9.
- [67] Weber M, Köhler H, Fries J, Thoenes W, Meyer zum Büschenfelde KH. Rapidly progressive glomerulonephritis in IgA/IgG cryoglobulinemia. *Nephron* 1985;41:258-61.
- [68] Esnault VL. Atteintes rénales au cours des vascularites. *Presse Med* 2001;30:1119-29.
- [69] Detwiler RK, Singh HK, Bolin Jr. P, Jennette JC. Cytomegalovirus-induced necrotizing and crescentic glomerulonephritis in a renal transplant patient. *Am J Kidney Dis* 1998;32:820-4.
- [70] Connolly JO, Weston CE, Hendry BM. HIV-associated renal disease in London hospitals. *Q J Med* 1995;88:627-34.
- [71] Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413-24.
- [72] Lefkowitz JB, Gilkeson GS. Nephritogenic autoantibodies in lupus: current concepts and continuing controversies. *Arthritis Rheum* 1996;39:894-903.
- [73] Droz D, Nochy D, Noel LH, Heudes D, Nabarra B, Hill GS. Thrombotic microangiopathies: renal and extrarenal lesions. *Adv Nephrol Necker Hosp* 2000;30:235-59.
- [74] Descombes E, Droz D, Drouet L, Grunfeld JP, Lesavre P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine* 1997;76:355-68.
- [75] Davin JC, ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis? *Kidney Int* 2001;59:823-34.
- [76] Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schonlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1271-8.
- [77] Isaacs JD, Evans DJ, Pusey CD. Mesangial IgA disease with crescent formation during pregnancy: postpartum treatment with immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:619-22.
- [78] Aggarwal M, Manske CL, Lynch PJ, Paller MS. Henoch-Schönlein vasculitis as a manifestation of IgA-associated disease in cirrhosis. *Am J Kidney Dis* 1992;20:400-2.
- [79] Diaz-Tejeiro R, Maduell F, Diez J, Esparza N, Errasti P, Purroy A, et al. Loss of renal graft due to recurrent IgA nephropathy with rapidly progressive course: an unusual clinical evolution. *Nephron* 1990;54:341-3.
- [80] Esnault VL, Ronda N, Jayne DR, Lockwood CM. Association of ANCA isotype and affinity with disease expression. *J Autoimmun* 1993;6:197-205.
- [81] Haas M, Jafri J, Bartosh SM, Karp SL, Adler SG, Meehan SM. ANCA-associated crescentic glomerulonephritis with mesangial IgA deposits. *Am J Kidney Dis* 2000;36:709-18.
- [82] Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
- [83] Hattori M, Kurayama H, Koitabashi Y. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis in children. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1493-500.
- [84] Esnault VL, Soleimani B, Keogan MT, Brownlee AA, Jayne DR, Lockwood CM. Association of IgM with IgG ANCA in patients presenting with pulmonary hemorrhage. *Kidney Int* 1992;41:1304-10.

- [85] Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis. *Kidney Int* 2001;60:1614-27.
- [86] Schlieben DJ, Korbet SM, Kimura RE, Schwartz MM, Lewis EJ. Pulmonary-renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCAs. *Am J Kidney Dis* 2005;45:758-61.
- [87] Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002;110:955-63.
- [88] Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gas-kin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR project for ANCA assay standardization. *Kidney Int* 1998;53:743-53.
- [89] Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CG, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000;43:2025-33.
- [90] Cohen Tervaert JW, Huitema MG, Hene RJ, Sluiter WJ, The TH, Van Der Hem GK, et al. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 1990;336:709-11.
- [91] Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, De Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12-7.
- [92] Falk RJ, Terrel RS, Charles LA, Jennette JC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4115-9.
- [93] Weidner S, Neupert W, Goppelt-Strube M, Rupprecht HD. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce monocytes to produce oxygen radicals in vitro. *Arthritis Rheum* 2001;44:1698-706.
- [94] Yang JJ, Tuttle RH, Hogan SL, Taylor JG, Phillips BD, Falk RJ, et al. Target antigens for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) are on the surface of primed and apoptotic but not unstimulated neutrophils. *Clin Exp Immunol* 2000;121:165-72.
- [95] Witko-Sarsat V, Lesavre P, Lopez S, Bessou G, Hieblot C, Prum B, et al. A large subset of neutrophils expressing membrane proteinase 3 is a risk factor for vasculitis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1224-33.
- [96] Hess C, Sadallah S, Schifferli JA. Induction of neutrophil responsiveness to myeloperoxidase antibodies by their exposure to supernatant of degranulated autologous neutrophils. *Blood* 2000;96:2822-7.
- [97] Porges AJ, Redecha PB, Kimberly WT, Csernok E, Gross WL, Kimberly RP. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies engage and activate human neutrophils via Fc-gamma-RIIa. *J Immunol* 1994;153:1271-80.
- [98] Kocher M, Edberg JC, Fleit HB, Kimberly RP. Antineutrophil cytoplasmic antibodies preferentially engage Fc gammaRIIb on human neutrophils. *J Immunol* 1998;161:6909-14.
- [99] Ben-Smith A, Dove SK, Martin A, Wakelam MJ, Savage CO. Antineutrophil cytoplasm autoantibodies from patients with systemic vasculitis activate neutrophils through distinct signaling cascades: comparison with conventional Fc gamma receptor ligation. *Blood* 2001;98:1448-55.
- [100] Reumaux D, Vosseveld PJ, Roos D, Verhoeven AJ. Effect of tumor necrosis factor-induced integrin activation of Fc gamma receptor II-mediated signal transduction: relevance for activation of neutrophils by anti-proteinase 3 or anti-myeloperoxidase antibodies. *Blood* 1995;86:3189-95.
- [101] Radford DJ, Luu NT, Hewins P, Nash GB, Savage CO. Antineutrophil cytoplasmic antibodies stabilize adhesion and promote migration of flowing neutrophils on endothelial cells. *Arthritis Rheum* 2001;44:2851-61.
- [102] Grimminger F, Hattar K, Papavassilis C, Temmesfeld B, Csernok E, Gross WL, et al. Neutrophil activation by anti-proteinase 3 antibodies in Wegener's granulomatosis: role of exogenous arachidonic acid and leukotriene B4 generation. *J Exp Med* 1996;184:1567-72.
- [103] Taekema-Roelvink ME, Kooten C, Kooij SV, Heemskerk E, Daha MR. Proteinase 3 enhances endothelial monocyte chemoattractant protein-1 production and induces increased adhesion of neutrophils to endothelial cells by upregulating intercellular cell adhesion molecule-1. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:932-40.
- [104] Harper L, Ren Y, Savill J, Adu D, Savage CO. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce reactive oxygen-dependent dysregulation of primed neutrophil apoptosis and clearance by macrophages. *Am J Pathol* 2000;157:211-20.
- [105] Gilligan HM, Bredy B, Brady HR, Hebert MJ, Slayter HS, Xu Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies interact with primary granule constituents on the surface of apoptotic neutrophils in the absence of neutrophil priming. *J Exp Med* 1996;184:2231-41.
- [106] Patry YC, Trewick DC, Gregoire M, Audrain M, Moreau AM, Muller JY, et al. Rats injected with syngenic rat apoptotic neutrophils develop antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1764-8.
- [107] Esnault VL. Apoptosis: the central actor in the three hits that trigger anti-neutrophil cytoplasmic antibody-related systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1725-8.
- [108] King WJ, Brooks CJ, Holder R, Hughes P, Adu D, Savage CO. T lymphocyte responses to ANCA antigens are present in patients with ANCA-associated systemic vasculitis and persist during disease remission. *Clin Exp Immunol* 1998;112:529-46.
- [109] Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, Huitema MG, Kallenberg CG. Serum markers of T-cell activation in relapses of Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 1993;91:415-20.
- [110] Esnault VL. ANCA-positive vasculitis and alpha1-antitrypsin deficiency: could free ANCA antigens released by neutrophils mediate vasculitic lesions? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:249-51.
- [111] Esnault VL, Audrain MA, Sesboüé R. Alpha1-antitrypsin phenotyping in ANCA-associated diseases: one of several arguments for protease/antiprotease imbalance in systemic vasculitis. *Exp Clin Immunogenet* 1997;14:206-13.
- [112] Esnault VL, Testa A, Audrain M, Rogé C, Hamidou M, Barrier JH, et al. Alpha1-antitrypsin genetic polymorphism in ANCA-positive systemic vasculitis. *Kidney Int* 1993;43:1329-32.
- [113] Segelmark M, Elzouki A, Wieslander J, Eriksson S. The PiZ gene of alpha 1-antitrypsin as a determinant of outcome in PR3-ANCA-positive vasculitis. *Kidney Int* 1995;48:844-50.
- [114] Andrassy K, Küster S, Koderisch J, Waldherr R, Ritz E. Rapidly progressive glomerulonephritis: analysis of prevalence and clinical course. *Nephron* 1991;59:206-12.
- [115] Bajema IM, Hagen EC, Ferrario F, Waldherr R, Noel LH, Hermans J, et al. Renal granulomas in systemic vasculitis. EC/BCR project for ANCA assay standardization. *Clin Nephrol* 1997;48:16-21.
- [116] Lane SE, Scott DG, Heaton A, Watts RA. Primary renal vasculitis in Norfolk: increasing incidence or increasing recognition? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:23-7.
- [117] Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *Q J Med* 1994;87:671-8.
- [118] Niles JL, Bottinger EP, Saurina GR, Kelly KJ, Pan G, Collins AB, et al. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is

- usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med* 1996; 156:440-5.
- [119] Savage CO, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ, Lockwood CM. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *BMJ* 1986;292:301-4.
- [120] Franssen CF, Gans RO, Arends B, Hageluen C, ter Wee PM, Gerlag PG, et al. Differences between antimyeloperoxidase- and anti-proteinase 3-associated renal disease. *Kidney Int* 1995;47:193-9.
- [121] Franssen CF, Stegeman CA, Oost-Kort WW, Kallenberg CG, Limburg PC, Tiebosch A, et al. Determinants of renal outcome in antimyeloperoxidase-associated necrotizing crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1915-23.
- [122] Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:842-52.
- [123] Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005;143:621-31.
- [124] 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* 1996;7:23-32.
- [125] Bajema IM, Hagen EC, Hermans J, Noel LH, Waldherr R, Ferrario F, et al. Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999;56:1751-8.
- [126] de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: a prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2264-74.
- [127] Mekhail TM, Hoffman GS. Long-term outcome of Wegener's granulomatosis in patients with renal disease requiring dialysis. *J Rheumatol* 2000;27:1237-40.
- [128] Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American college of rheumatology Wegener's granulomatosis classification criteria cohort. *Am J Med* 1996;101:129-34.
- [129] Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;124:477-84.
- [130] De Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2018-27.
- [131] Jayne DR. Update on the European vasculitis study group trials. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:48-55.
- [132] Esnault VL, Testa A, Jayne DR, Soulillou JP, Guenel J. Influence of immunoadsorption on the removal of immunoglobulin G autoantibodies in crescentic glomerulonephritis. *Nephron* 1993;65:180-4.
- [133] Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-61.
- [134] Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, Nowack R, Flores-Suarez LF, van der Woude FJ, et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int* 2004;65:1440-8.
- [135] Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:262-8.
- [136] de Groot K, Jayne D. What is new in the therapy of ANCA-associated vasculitides? Take home messages from the 12th workshop on ANCA and systemic vasculitides. *Clin Nephrol* 2005;64:480-4.
- [137] Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349:36-44.
- [138] Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, De Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-Sulfamethoxazole (Co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1996;335:16-20.
- [139] De Groot K, Reinhold-Keller E, Tatsis E, Paulsen J, Heller M, Nolle B, et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. Methotrexate vs trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum* 1996;39:2052-61.
- [140] Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum* 1999;42:2666-73.
- [141] Nowack R, Gobel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K, van der Woude FJ. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1965-71.
- [142] Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Q J Med* 2000;93:433-9.
- [143] Allen A, Pusey C, Gaskin G. Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1258-63.
- [144] Nachman PH, Segelmark M, Westman K, Hogan SL, Satterly KK, Jennette JC, et al. Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: a pooled analysis. *Kidney Int* 1999;56:1544-50.
- [145] Adu D. The evidence base for the treatment of lupus nephritis in the new millennium. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16: 1536-8.
- [146] Chan TM, Tse KC, Tang CS Mok MY, Li FK. Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 1076-84.
- [147] Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353: 2219-28.
- [148] Harper L, Ferreira MA, Howie AJ, Savage CO, Richards NT, Michael J, et al. Treatment of vasculitic IgA nephropathy. *J Nephrol* 2000;13:360-6.
- [149] Rocatello D, Ferro M, Coppo R, Giraudo G, Quattrocchio G, Piccoli G. Report on intensive treatment of extracapillary glomerulonephritis with focus on crescentic IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2054-9.
- [150] Kurki P, Helve T, von Bonsdorff M, Tornroth T, Pettersson E, Riska H, et al. Transformation of membranous glomerulonephritis into crescentic glomerulonephritis with glomerular basement membrane antibodies: serial determinations of anti-GBM before the transformation. *Nephron* 1984;38:134-7.
- [151] Diaz-Gallo C, Mauri JM, Poveda R, Castela AM, Gonzales MT, Carreras M, et al. Renal amyloidosis associated with antiglomerular basement membrane disease. *Nephron* 1990;56:335-6.
- [152] Thompson CH, Kalowski S. Anti-glomerular basement membrane nephritis due to hydralazine. *Nephron* 1991;58:238-9.
- [153] Macarron P, Garcia Diaz JE, Azofra JA, Martin de Francisco J, Gonzales E, Fernandez G, et al. D-penicillamine therapy



- associated with rapidly progressive glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:161-4.
- [154] Hellmark T, Niles JL, Collins AB, McCluskey RT, Brunmark C. Comparison of anti-GBM antibodies in sera with and without ANCA. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:376-85.
- [155] Buka I, Coovadia HM. Typhoid glomerulonephritis. *Arch Dis Child* 1980;55:305-7.
- [156] Pai P, Kumar S, Bell GM, Ahmad R. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis and Legionnaires' disease. *Clin Nephrol* 1996;45:209-10.
- [157] Hruby Z, Kuzniar J, Rabczynski J, Bogucki J, Steciwo A, Weyde W. The variety of clinical and histopathologic presentations of glomerulonephritis associated with latent syphilis. *Int Urol Nephrol* 1992;24:541-7.
- [158] Madiwale CV, Mittal BV, Dixit M, Acharya VN. Acute renal failure due to crescentic glomerulonephritis complicating leprosy. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:178-9.
- [159] Campbell JH, Warwick G, Boulton-Jones L, Mclay A, Jackson B, Stevenson RD. Rapidly progressive glomerulonephritis and nephrotic syndrome associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:518-20.
- [160] Sopena B, Sobrado J, Perez AJ, Olover J, Courel M, Palomares L. Rapidly progressive glomerulonephritis and pulmonary tuberculosis. *Nephron* 1991;57:251-2.
- [161] Biava CG, Gonwa TA, Naughton JL, Hopper Jr. J. Crescentic glomerulonephritis associated with nonrenal malignancies. *Am J Nephrol* 1984;4:208-14.
- [162] Rerolle JP, Thervet E, Beaufrils H, Vincent F, Rousselot P, Pillebout E, et al. Crescentic glomerulonephritis and centrocyclic lymphoma. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1744-5.
- [163] Meyrier A, Simon P, Mignon F, Striker L, Ramée MP. Rapidly progressive ("crescentic") glomerulonephritis and monoclonal gammopathies. *Nephron* 1984;38:156-62.
- [164] Moroni G, Banfi G, Maccario M, Mereghetti M, Ponticelli C. Extracapillary glomerulonephritis and renal amyloidosis. *Am J Kidney Dis* 1996;28:695-9.
- [165] Orfila C, Meeus F, Bernadet P, Lepert JC, Suc JM. Immunotactoid glomerulopathy and cutaneous vasculitis. *Am J Nephrol* 1991;11:67-72.
- [166] Casella FJ, Allon M. The kidney in sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1555-62.
- [167] Nguyen BP, Reisn E, Rodriguez Jr. FH. Idiopathic membranous glomerulopathy complicated by crescentic glomerulonephritis and renal vein thrombosis. *Am J Kidney Dis* 1988;12:326-8.
- [168] Jones B, Trevillian P, Hibberd A, White K. De novo crescentic glomerulonephritis in a renal transplant. *Am J Kidney Dis* 1990;16:501-3.
- [169] Geffriaud-Ricouard C, Noel LH, Chauveau D, Houhou S, Grunfeld JP, Lesavre P. Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 1993;39:125-36.
- [170] Hellmann DB, Hardy K, Lindenfeld S, Ring E. Takayasu's arteritis associated with crescentic glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:451-4.
- [171] Lenz T, Schmidt R, Scherberich JE, Grone HJ. Renal failure in giant cell vasculitis. *Am J Kidney Dis* 1998;31:1044-7.
- [172] Eustace JA, Nadasdy T, Choi M. Disease of the month. The Churg Strauss syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2048-55.
- [173] Messiaen T, M'bappe P, Boffa JJ, Khayat R, Mougenot B, Rosser J, et al. MPO-ANCA necrotizing glomerulonephritis related to rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:E6.
- [174] Karpinski J, Jothy S, Radoux V, Levy M, Baran D. D-penicillamine-induced crescentic glomerulonephritis and antityeloperoxidase antibodies in a patient with scleroderma. Case report and review of the literature. *Am J Nephrol* 1997;17:528-32.
- [175] Yoshida A, Morozumi K, Takeda A, Koyama K, Oikawa T, Fujinami T. A case of rapidly progressive glomerulonephritis associated with bucillamine-treated rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis* 1992;20:411-3.
- [176] Leung AC, McLay A, Dobbie JW, Jones JM. Phenylbutazone-induced systemic vasculitis with crescentic glomerulonephritis. *Arch Intern Med* 1985;145:685-7.
- [177] Yoshioka K, Satake N, Kasamatsu Y, Nakamura Y, Shikata N. Rapidly progressive glomerulonephritis due to rifampicin therapy. *Nephron* 2002;90:116-8.
- [178] Bailey RR, Lynn KL. Crescentic glomerulonephritis developing in a patient taking enalapril. *N Z Med J* 1986;99:958-9.
- [179] Murray N, Lyons J, Chappel M. Crescentic glomerulonephritis: a possible complication of streptokinase treatment for myocardial infarction. *Br Heart J* 1986;56:483-5.
- [180] Parker MG, Atkins MB, Ucci AA, Levey AS. Rapidly progressive glomerulonephritis after immunotherapy for cancer. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1740-4.
- [181] Beaudreuil S, Lasfargues G, Laueriere L, El Ghoul Z, Fourquet F, Longuet C, et al. Occupational exposure in ANCA-positive patients: a case-control study. *Kidney Int* 2005;67:1961-6.
- [182] Lechleitner P, Defregger M, Lhotta K, Tötsch M, Fend F. Goodpasture's syndrome: unusual presentation after exposure to hard metal dust. *Chest* 1993;103:956-7.
- [183] Ponticelli C, Pezzagno G. Hydrocarbons and glomerulonephritis-is the definite answer in? *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1539-40.