



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+٠٢٤٧٠١+ | +٠١٤١١٤+ Λ +٠٠٠٠٠+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N° 006/21

# VASCULARITES ANCA-POSITIVES (A propos de 13 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/01/2021

PAR

M. MANNOUNI YASSINE

Né le 09 Novembre 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLES :

Vascularites - ANCA - Manifestations cliniques  
Corticoïdes - Cyclophosphamide

JURY

M.	MOUDDEN MOHAMMED KARIM .....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
M.	EL KARTOUTI ABDESLAM .....	JUGES
M.	ZINEBI ALI .....	
M.	HASSANI MOHAMED .....	
M.	EDDOU HICHAM .....	
	Professeur agrégé d'Hématologie clinique	



**Royaume du Maroc**

**المملكة المغربية**

**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES**



## **DOYEN HONORAIRE**

Pr. MAAOUNI ABDELAZIZ.

Pr. MY HASSAN FARIH

## **ADMINISTRATION**

### **Doyen**

Pr. IBRAHIMI SIDI ADIL

### **Vice doyen chargé des affaires pédagogiques**

Pr. SQALLI HOUSSAINI TARIQ

### **Vice doyen charge de la recherche**

Pr. EL AZAMI EL IDRISI MOHAMMED

### **Secrétaire général**

M. SBAI ABDENABI



# *Serment d'hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

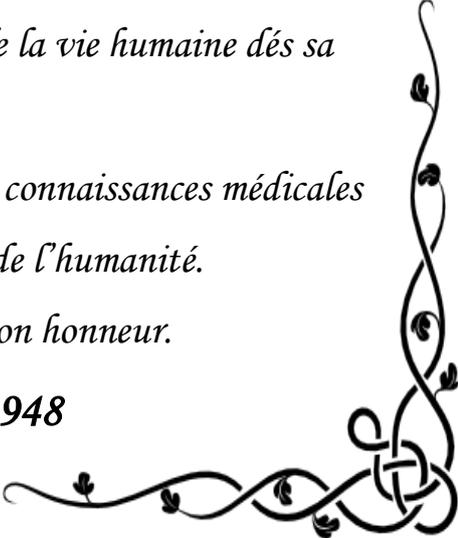
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration Genève, 1948*



# Dédicaces

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent  
du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par  
qui nos âmes sont fleuries »

**Marcel Proust.**

Toutes les lettres et les langues ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, Le respect, La reconnaissance...

## Je dédie cette thèse à ...

*A mes très chers parents : mon père MANNOUNI MOHAMMED et ma mère EL YOUBI FATIMA EZZEHRA*

من بين كل لغات العالم، ما بيد حيلة إلا أن أختار أفضلهم فصاحة، وبلسان عربي أعبر لكم ما في كيائي عبر أسطر تعتبر قليلة في حقكم:

من بين كل الوالدين فأنتم الأفضل والأجدر بلقب الاب والام، فلا تكفي كلمات العالم ولو كانت بحورا بأن أصف امتناني العظيم، تقديري وفخري بأن أكون ابنا لكم.

سهرتم على تعليمي وعلى تربيته بكل ما أوتيتم من طاقة، بل وحتى فضلتم راحتي على راحتكم.

كنتم ولازلتم المثل الأعلى لي بصفاتكم الإنسانية، بصبركم، حلمكم وبكفالتكم في أعيني.

نصائحكم وتوجيهاتكم ستظل دائما خير سند لي

وتقديرا لسنوات غير مشروطة من تضحيات، تشجيعات ودعم نفسي ومادي لاختياري الشخصية، أهدي لشخصكم هذا العمل، ثمرة كل العثرات والمجهودات.

أتمنى من كل جوارحي في هذا اليوم المبارك أن يكون هذا العمل تحقيقا لجزء من أحلامكم وعسى الخالق أن يطيل في عمركم ويحميكم من كل شر كي أكون سندا ودعمكم في هذه الحياة

نهاية أستغل من جديد هذه الفرصة لأشركم من كل قلبي وأختم أحبكم أبي وأمي بكلمات من شعر:

أبوايا لو جادوا علينا بالرضا يكن الطريق إلى الجنان ممهدا

أبوايا كنتم على الدوام تناضلا كي تجعلوني بين قومي سيذا

فأخذت منكم ما يجب وزيادة وكأنكم أنجبتموني واحدا

وكنتم أطلب مالكم تعطونني لم تبخلوا لم تجعلوه محددا

وبدا عليكم إذا مرضت كآبة وإذا شفيت يزول عنكم ما بدا

وإن تسمعا أني أحقق مطلبنا كنتم لأجلي تفرحان وتسعدا

اليوم أخبر والدي بأنه حبي إليهم في الفؤاد ممدا

*A ma grand-mère : MAHJOUBA SAMIH :*

جدتي الغالية... كم أعشق شعرك الأبيض، وتجاعيد وجهك التي تروي كل ما مررتي به في حياتك وكم من مرة استيقظت على غفلة إلا وأجدك بالدعاء لنا ساعية وداعية... أحبك كثيرا... أدامك الله نعمة كبيرة في حياتنا.

*A mes chères sœurs : FADWA et ILHAME :*

I am grateful for your support, both of you are God's gift,  
You were and will be always my source of motivation and admiration,  
Nothing can describe the chance to have two wonderful sisters like you,  
Thank you for every moment you were beside me in bad and good experiences,  
Sure we have got through many difficulties together and you have been the same  
people whom full of passion, love, patience...  
I don't know where I'd be without YOU, THANKS

*A ma meilleure amie : RANYA MARMOUCH*

Was kann ich sagen!  
Es gibt viele Wörter, aber keine sind geeignet für deine Existenz in meinem Leben.  
Unsere Freundschaft dauert bis nun acht Jahren, trotzdem bleibst du die gleiche  
Person.  
Wir haben zusammen viele Sachen erlebt, die schauen mir wie du eine fröhliche,  
wunderbare, schöne und nette Frau bist.  
Ich möchte, dass du weißt, wie unschätzbar wertvoll es für mich ist, dass du so  
häufig für mich dagewesen bist. Alleine hätte ich es nicht geschafft. Dafür will ich  
Danke sagen.

*A mes chers amis: ANASS CHEBBARE, KHALID ZOUYÉR, OUAJIH  
FAWZI, ABDELAH AIMCHI, ABDHABIB ALAMI, ABDHABIB LAWI,  
OTHMANE IDRISSE, SOUFIANE MAMDOUH, WALID MOUTAOUAKIL...*

L'amitié, c'est une chose extraordinaire dans la vie. Vous ne pouvez  
malheureusement pas choisir votre famille, mais comme tout le monde le sait, vos  
amis, eux, vous êtes libres de vos choix. Parfois, ils deviennent même cette famille  
que vous n'avez jamais eu, ou que vous rêviez d'avoir!

Merci à vous

*A tout le personnel médical et paramédical de Taoumate :*

A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous une longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagé.

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer*

*A TOUS LES MEDECINS DIGNES DE CE NOM!*

# Remerciements

*A notre maître rapporteur et président du jury,*

*Monsieur le Professeur MOUDDEN MOHAMMED KARIM,*

*Chef du Service de Médecine Interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismaïl  
(HMMI),*

Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté avec tant de spontanéité la présidence de cette thèse.

J'ai eu le privilège de travailler avec vous et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir m'ont énormément marqué.

Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de mon estime et mon profond respect.

*A notre maître et juge de thèse,*

*Monsieur le professeur EL KARTOUTI ABDESLAM,*

*Professeur agrégé de Médecine interne à l'HMMI*

Nous vous sommes infiniment reconnaissants d'avoir accepté aimablement de juger ce travail.

Votre compétence, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.

*A notre maître et juge de thèse,*

*Monsieur ZINEBI ALI,*

*Professeur agrégé de Médecine interne à l'HMMI*

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante.

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et profond respect.

La qualité de votre enseignement et votre sens intellectuel font de vous un maître exemplaire. Je vous remercie et vous prie d'accepter l'assurance de mon profond respect.

*A notre maître et juge de thèse,  
Monsieur HASSANI MOHAMED,  
Professeur agrégé de Néphrologie à l'HMMI*

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité et nous en avons été très touchés. Cher professeur, je vous prie de croire l'expression de notre grande estime et respect.

*A notre maître et juge de thèse,  
Monsieur EDDOU HICLAM,  
Professeur agrégé d'HEMATOLOGIE CLINIQUE à l'HMMI*

Vous avez accepté avec grande amabilité de juger ce travail et nous vous remercions de l'honneur que vous nous fait en le jugeant. Que cette thèse soit le témoignage de notre profond respect, notre reconnaissance et nos chaleureux remerciements.

## LISTE DES ABREVEATIONS

<b>A-ANCA</b> :	Fluorescence Atypique
<b>ACR</b> :	American College of Rheumatology
<b>AEG</b> :	Altération de l'Etat Général
<b>AIT</b> :	Accident vasculaire Ischémique Transitoire
<b>AMM</b> :	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANA</b> :	Anticorps Anti-Nucléaires
<b>ANCA</b> :	Anticorps Anti Cytoplasme des polynucléaires Neutrophiles
<b>ANSM</b> :	L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>ASN</b> :	Autorité de Sûreté Nucléaire
<b>AVC</b> :	Accident Vasculaire Cérébral
<b>AVID</b> :	ANCA-associated Vasculitis Index of Damage
<b>AZA</b> :	Azathioprine
<b>BPI</b> :	Bactericidal/Permeability-Increasing protein
<b>BVAS</b> :	Birmingham Vasculitis Activity Score
<b>C-ANCA</b> :	Fluorescence Cytoplasmique
<b>CHCC</b> :	Conférence de Consensus de Chapel Hill
<b>CMR</b> :	Résonance Magnétique Cardiaque
<b>CRP</b> :	C Reactive Protein
<b>CS</b> :	CorticoStéroïde
<b>CYC</b> :	Cyclophosphamide
<b>DCVAS</b> :	Diagnostic and Classification criteria in VASculitis
<b>DEI</b> :	Disease Extent Index
<b>DFG</b> :	Débit de Filtration Glomérulaire

---

<b>ECR :</b>	Essai Contrôlé Randomisé
<b>EER :</b>	Epuration Extra-Rénale
<b>ELISA :</b>	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
<b>EMA :</b>	European Medicines Agency
<b>EP :</b>	Echange Plasmatique
<b>EULAR :</b>	European League Against Rheumatism
<b>EUVAS :</b>	European Vasculitis Study Group
<b>FDA :</b>	Food and Drug Administration
<b>FFS :</b>	Five Factor Score
<b>GEPA :</b>	Granulomatose à Eosinophiles avec Polyangéite
<b>GFEV :</b>	Groupe Français d'Etude des Vascularites
<b>GMRP :</b>	GloméruloNéphrite Rapidement Progressive
<b>GPA :</b>	Granulomatose avec PolyAngéite
<b>HLA :</b>	Human Leukocyte Antibody
<b>hLAMP2 :</b>	human Lysosome-Associated Membrane Protéin-2
<b>IFI :</b>	ImmunoFluorescence Indirecte
<b>Ig :</b>	Immunoglobuline
<b>IL :</b>	Interleukine
<b>IR :</b>	Insuffisance rénale
<b>IV :</b>	Intra Veineux
<b>IVD :</b>	Intra Veineux Direct
<b>kDa :</b>	Kilodalton
<b>LAMP2 :</b>	Lysosomal-Associated Membrane Protein 2
<b>LB :</b>	Lymphocyte B
<b>LT :</b>	Lymphocyte T

---

---

<b>MMF :</b>	Mycophénolate Mofétil
<b>MPO :</b>	MyéloPérOxydase
<b>MTX :</b>	Méthotrexate
<b>NET :</b>	Neutrophil Extracellular Traps
<b>PAM :</b>	PolyAngéite microscopique
<b>PAN :</b>	Périartérite Noveuse
<b>P-ANCA :</b>	Fluorescence Périnucléaire
<b>PNDS :</b>	Protocole National de pronostic et De Soins
<b>PNN :</b>	PolyNucléaire Neutrophile
<b>PR3 :</b>	Protéinase 3
<b>RAG2 :</b>	Recombinase Activating Gène 2
<b>RCA :</b>	Réunion de Concertation Asthme
<b>RNGx :</b>	Réseau National de Pharmacogénétique
<b>RTX :</b>	Rituximab
<b>SCS :</b>	Syndrome de Churg et Strauss
<b>TGF-<math>\beta</math> :</b>	Facteur de Croissance Transformant bêta
<b>Th17 :</b>	Lymphocyte T auxiliaire
<b>TNF<math>\alpha</math> :</b>	Facteur de Nécrose Tumorale alpha
<b>TPMT :</b>	ThioPurine MéthylTransférase
<b>TVP :</b>	Thrombose Veineuse Profonde
<b>UV :</b>	Ultraviolets
<b>VAA :</b>	Vascularite Associée aux ANCA
<b>VAI :</b>	Vasculitis Activity Index
<b>VCRC :</b>	Vasculitis Clinical Research Consortium
<b>VDI :</b>	Vasculitis Damage Index

---

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1** Structure des vaisseaux sanguins
- Figure 2** Classification de Chapel Hill 2012
- Figure 3** Repères historiques des tests ANCA concernant la vascularite des petits vaisseaux
- Figure 4** Différences entre PR3 et MPO et leurs respectifs ANCA
- Figure 5** Aspect c-ANCA (a), p-ANCA (b) et a-ANCA (c) en immunofluorescence indirecte sur polynucléaires
- Figure 6** Les voies pathogènes dans les VAA
- Figure 7** Le rôle du complément dans l'activation des neutrophiles dans les VAA
- Figure 8** Mécanismes de la rupture de tolérance
- Figure 9** Théorie de l'anti-idiotype avec les protéines de Staphylococcus aureus
- Figure 10** Un cercle vicieux de formation de Net et d'ANCA est impliqué dans la pathogenèse des VAA
- Figure 11** Friedrich Wegener
- Figure 12** Pseudotumeur inflammatoire au niveau de l'œil droit
- Figure 13** Kératite ulcéraire à gauche et une épisclérite à droite
- Figure 14** Une hyperémie conjonctivale et un œdème secondaire à une exophtalmie et une épisclérite chez un patient atteint de GPA
- Figure 15** Deux patients GPA : Purpura ecchymotique au niveau du pied à gauche et un petit purpura nécrotique à droite
- Figure 16** Des patients MAP : (a) purpura palpable, (b) livedo reticularis, (c) des lésions bulleuses et (d) L'erythema elevatum diutinum
- Figure 17** Jacob Churg à gauche et Lotte Strauss à droite

- Figure 18** Des patients GEPA : (a) purpura palpable, (b) nodules érythémateux associés à des lésions nécrotico-ulcéreuses, (c) des lésions urticariennes et (d) de multiforme érythème
- Figure 19** Radiographie thoracique d'un patient GPA présentant des infiltrations pulmonaires
- Figure 20** Coupe coronale d'un scanner thoracique chez un patient GPA montrant une sténose de la bronche principale notamment la bronche gauche
- Figure 21** Coupe coronale d'un scanner thoracique chez un patient GPA montrant des nodules multiples au niveau des 2 champs pulmonaires
- Figure 22** Coupe axiale d'un scanner thoracique chez un patient GPA montrant une lésion cavitaire large au niveau du poumon gauche
- Figure 23** Coupe coronale d'un scanner céphalique à gauche et une coupe d'un IRM céphalique : montrant une destruction érosive de la ligne médiane nasosinusale des structures cartilagineuses, une atrophie du sinus maxillaire gauche, une sinusite légère du sinus maxillaire droit, une érosion de la lame orbitale et une pseudotumeur de l'orbite droite
- Figure 24** Coupe anatomopathologique démontrant les caractéristiques de la granulomatose de Wegener : vascularite et granulomes accompagnés de cellules géantes polynuclées (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine)
- Figure 25** Un scanner thoracique montrant la preuve d'une hémorragie pulmonaire chez un patient PAM
- Figure 26** PAM : Nécrose glomérulaire et croissant cellulaire quasi circonférentiel. Trichrome de Masson. x 400
- Figure 27** Hémorragie alvéolaire

- Figure 28** Un scanner thoracique montrant des opacités alvéolaires localisées non systématisées
- Figure 29** Biopsie cutanée : un infiltrat dense superficiel péri-vasculaire constitué de lymphocytes, neutrophiles, poussière nucléaire et l'existence de nombreux éosinophiles dans l'interstitium dermique. (A) X 100 (B) X 200
- Figure 30** Une coupe histologique d'une biopsie d'une lésion nécrotico-ulcéralive (a) montrant une nécrose fibrinoïde avec une infiltration des éosinophiles et des lymphocytes (b)
- Figure 31** Une coupe histologique d'un nerf montrant une nécrose fibrinoïde des parois du vaisseau (étoile) et de nombreux éosinophiles (flèches). Cet aspect suggère le diagnostic de la GEPA
- Figure 32** Prise en charge des cas de GPA et de PAM qui présentent des manifestations viscérales ou potentiellement mortelles
- Figure 33** Le rythme d'administration du Rituximab selon le schéma d'induction débuté
- Figure 34** Traitement de la GEPA
- Figure 35** Résumé des traitements des VAA
- Figure 36** Les cas des VAA de notre étude
- Figure 37** La répartition des patients selon les tranches d'âge
- Figure 38** Répartition des patients selon le sexe
- Figure 39** Origine Géographique
- Figure 40** Le motif de consultation
- Figure 41** Manifestations cliniques retrouvées chez les patients
- Figure 42** Manifestations ophtalmologiques et cutanées chez nos patients

- Figure 43** Répartition des patients selon la présence de syndrome inflammatoire
- Figure 44** Les cibles antigéniques des ANCA chez nos patients
- Figure 45** Evolution après 6 mois du traitement
- Figure 46** Evolution à 1 an
- Figure 47** Epidémiologie globale des VAA
- Figure 48** Atteinte rénale
- Figure 49** Atteinte pleuro-pulmonaire
- Figure 50** Atteinte ORL
- Figure 51** Le nez en lorgnette
- Figure 52** GPA : (a) : gangrène digitale, (b) un pyoderma gangrenosum-like sur le tronc, (c) ulcère de la langue et (d) hyperplasie gingiviale
- Figure 53** Fréquence des symptômes nasaux selon les cibles antigéniques entre notre serie et la serie de YUJI
- Figure 54** Atteinte ophtalmologique
- Figure 55** Atteinte articulaire
- Figure 56** Atteinte neurologique
- Figure 57** Atteinte cutanée
- Figure 58** Purpura palpable
- Figure 59** Atteinte cardiaque
- Figure 60** Représentation visuelle des recommandations de 1999 et des recommandations révisées de 2017
- Figure 61** Complications des VAA

## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1** Classification de Zeek
- Tableau 2** Classification des vascularites selon l'ACR, 1990
- Tableau 3** Classification des vascularites en fonction de la taille des vaisseaux (Chapel Hill 1994)
- Tableau 4** La fréquence de la positivité des ANCA dans différentes conditions
- Tableau 5** Gènes solidement associés au risque de développer les VAA
- Tableau 6** Score FFS modifié avec inclusion de la GPA
- Tableau 7** Corticothérapie et immunosuppresseurs
- Tableau 8** Propositions de traitement d'induction de la rémission au cours des formes généralisées/diffuses de GPA et PAM selon le PNDS 2019
- Tableau 9** Modalités de suivie
- Tableau 10** Origine géographique
- Tableau 11** ATCD des patients de notre série
- Tableau 12** Type de manifestations associées à l'atteinte rénale chez les patients de notre série
- Tableau 13** Les différentes manifestations pulmonaires dans notre série
- Tableau 14** Manifestations ORL chez les patients de notre série
- Tableau 15** Différents examens paracliniques pratiqué chez nos patients
- Tableau 16** Les principales caractéristiques anatomopathologiques des biopsies rénales dans notre série
- Tableau 17** Les différentes biopsies pratiquées dans notre série avec les résultats
- Tableau 18** Les cibles antigéniques des ANCA chez nos patients
- Tableau 19** Prise en charge thérapeutiques des patients PAM de notre série

- Tableau 20** Les complications liées à la maladie
- Tableau 21** Les complications liées aux traitements
- Tableau 22** Incidence des VAA à travers le monde
- Tableau 23** Prévalence des VAA à travers le monde
- Tableau 24** Comparaison de l'âge entre notre série et la littérature
- Tableau 25** Médicaments associés aux VAA
- Tableau 26** Le pourcentage de différentes cibles antigéniques concernant le tabagisme selon la littérature versus notre série
- Tableau 27** Manifestations cliniques de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg–Strauss) selon les principales séries de la littérature
- Tableau 28** Caractéristiques de la granulomatose avec polyangéite (Wegener) selon les principales séries de la littérature
- Tableau 29** Principales caractéristiques cliniques de la MPA dans certaines des plus grandes séries publiées
- Tableau 30** Comparaison de la fréquence des manifestations générales au cours des vascularites à ANCA selon les différentes séries de la littérature
- Tableau 31** La distribution des cas avec atteinte rénale compare entre la GPA, la MAP et la GEPA selon les pays
- Tableau 32** Comparaison des manifestations associées à l'atteinte rénale entre les différentes séries et notre série
- Tableau 33** Comparaison des signes biologiques associés à l'atteinte rénale entre les différentes séries et notre série
- Tableau 34** Comparaison de la fréquence des cibles antigéniques des ANCA au cours de l'atteinte rénale selon les séries de la littérature

- Tableau 35** Les principales caractéristiques anatomopathologiques des biopsies rénales dans notre série
- Tableau 36** Type de manifestations associées à l'atteinte pulmonaire chez les patients de notre série contre la littérature
- Tableau 37** Fréquence des manifestations ORL selon les séries
- Tableau 38** Atteinte ophtalmologique selon les séries (selon le type de vascularite)
- Tableau 39** Comparaison des manifestations rhumatologiques entre la littérature et notre série
- Tableau 40** Spécificité des ANCA selon le type des vascularites à ANCA
- Tableau 41** Modalités thérapeutiques entre notre étude et la littérature
- Tableau 42** Protocole PEXIVAS
- Tableau 43** Les différentes études réalisées en matière de protocoles thérapeutiques dans la phase d'induction de la GPA et la PAM
- Tableau 44** Les différentes études réalisées en matière de protocoles thérapeutiques de la GEPA
- Tableau 45** Les essais cliniques de la phase d'entretien chez les patients GPA et/ou MPA
- Tableau 46** Les nouvelles stratégies thérapeutiques des biothérapies dans les VAA
- Tableau 47** Nouveaux cibles thérapeutiques dans les VAA

## Liste des annexes

- Annexe 1** Les dernières recommandations pour les patients adultes atteints de maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires en période épidémique COVID-19 partie 1
- Annexe 2** Les dernières recommandations pour les patients adultes atteints de maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires en période épidémique COVID-19 partie 2
- Annexe 3** Les dernières recommandations pour les patients adultes atteints de maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires en période épidémique COVID-19 partie 3
- Annexe 4** Les dernières recommandations pour les patients adultes atteints de maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires en période épidémique COVID-19 partie 4

# Sommaire

# Sommaire

<b>Introduction</b> .....	1
<b>Classification</b> .....	2
1. Classification de Zeek .....	2
2. Classification de l’American College of Rheumatology (ACR) .....	2
3. Conférence de consensus de Chapel Hill (CHCC) .....	4
<b>Les vascularites associées aux ANCA : Physiopathologie</b> .....	7
1. Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.....	7
a. Historique.....	7
b. La détection des ANCA.....	9
c. Associations : ANCA et Maladies .....	11
2. Pathogénicité des ANCA .....	13
a. Neutrophile et ANCA .....	13
b. Complément et ANCA .....	16
c. Immunité cellulaire et humorale.....	17
3. Mécanismes de rupture de la tolérance.....	19
a. Théorie du mimétisme moléculaire.....	19
b. Théorie de l’anti-idiotype .....	20
c. Théorie de la NETose.....	21
4. Les facteurs de risque .....	23
<b>Aspects cliniques</b> .....	25
1. Granulomatose avec polyangéite .....	25
a. Généralités .....	25
b. Présentation clinique .....	25
2. Polyangéite microscopique (PAM) .....	30
a. Généralités .....	30
b. Présentation clinique .....	30
3. Granulomatose à éosinophile avec polyangéite (GEPA) .....	34
a. Généralités .....	34
b. Présentation clinique .....	34
<b>Aspects biologiques et immunologiques des VAA</b> .....	40

1. Syndrome inflammatoire biologique .....	40
2. Fonction rénale .....	40
3. Présentation immunologique .....	41
a. En fonction du type de vascularite .....	41
b. En fonction des organes atteints .....	42
<b>Aspects radiologiques et histologiques .....</b>	<b>44</b>
1. Wegener .....	44
2. PAM .....	48
3. Syndrome de Churg–Strauss .....	50
<b>Evolution et scores .....</b>	<b>56</b>
1. Evolution .....	56
a. Rémission et rechute .....	56
b. VAA réfractaires .....	58
2. Score .....	59
a. L'activité des VAA .....	59
b. La sévérité et les séquelles des VAA .....	60
c. Le score FFS .....	61
<b>Traitement .....</b>	<b>63</b>
<b>A. Généralités .....</b>	<b>63</b>
<b>B. Traitement selon le type de vascularite à ANCA : selon le protocole PNDS     2019 .....</b>	<b>64</b>
<b>B.1 <u>Traitement de la GPA et de la PAM</u> .....</b>	<b>64</b>
1. Traitement des formes limitées/localisées de GPA .....	64
2. Traitement des formes non sévères de PAM .....	64
3. Traitement des formes généralisées / diffuses de GPA et de PAM .....	65
a. Traitement d'induction de la rémission .....	68
b. Traitement de maintien de la rémission .....	74
c. Utilisation des biosimilaires du Rituximab en traitement d'induction ou d'entretien .....	77
<b>B.2 <u>Traitement de la GEPA</u> .....</b>	<b>77</b>
1. Traitement d'induction .....	78

2. Traitement d'entretien .....	80
3. Asthme et manifestations mineurs cortico-dépendantes .....	81
<b>C. Alternatives thérapeutiques .....</b>	<b>83</b>
1. Echanges plasmatiques thérapeutiques.....	83
2. Immunoglobulines intraveineuses .....	83
<b>D. Traitements adjuvants.....</b>	<b>85</b>
1. Information et Education .....	85
2. Traitements associées à la corticothérapie prolongé.....	86
3. Prévention des complications thrombo-emboliques .....	87
4. Dépistage et PEC des facteurs de risque cardio-vasculaire .....	87
5. Prophylaxie des infections .....	88
6. Mesures associées neurologiques .....	90
7. Mesures associées digestives .....	90
8. Prévention de la stérilité et du risque tératogène.....	90
9. Risque de cancer .....	91
10. Soutien psychique .....	92
<b>Le suivi .....</b>	<b>93</b>
<b>Matériels et Méthodes .....</b>	<b>96</b>
I. Type d'étude .....	97
II. Patients et méthodes .....	97
1. Critères d'inclusion .....	97
2. Critères d'exclusion .....	97
3. Recueil des données .....	98
a. Les données cliniques .....	98
b. Les données paracliniques .....	98
c. Les données immunologiques .....	98
d. Les données anatomopathologiques .....	98
e. Les modalités thérapeutiques .....	99
III. Analyse statistique .....	99
IV. Aspects éthiques .....	99

<b>Résultats</b> .....	100
<b>I. Données générales et démographiques</b> .....	101
<b>II. Données cliniques</b> .....	103
<b>III. Données paracliniques</b> .....	107
<b>IV. Données thérapeutiques et évolution</b> .....	111
<b>Discussion</b> .....	115
<b>I. Données sociodémographiques</b> .....	116
1. Epidémiologie générale .....	116
2. Age .....	119
3. Sexe .....	119
<b>II. Données cliniques, radiologiques et histologiques</b> .....	121
<b>A. ATCD</b> .....	121
1. Associations médicamenteuses .....	121
2. Rôle du tabagisme .....	121
3. Atopie et VAA .....	123
<b>B. Expression clinique</b> .....	124
1. Atteinte générale .....	127
2. Atteinte rénale.....	127
3. Atteinte pleuropulmonaire .....	132
⌘ La maladie à coronavirus 2019 (COVID) et VAA .....	134
4. Atteinte ORL.....	136
5. Atteintes oculaire et articulaire .....	141
6. Atteinte neurologique .....	144
7. Atteinte cutanée .....	145
8. Atteinte cardiaque .....	147
<b>III. Données immunologiques</b> .....	149
<b>IV. Données thérapeutiques et évolution</b> .....	152
1. <u>Notre série et la littérature</u> .....	152
a. Attitude thérapeutique .....	152
b. Evolution et complication .....	153
i. Morbidité et mortalité .....	154
ii. Complications Rénales .....	155

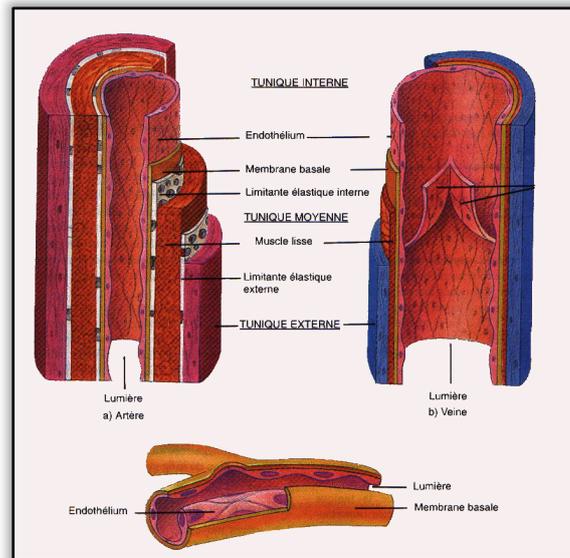
---

iii.	Complications infectieuses .....	155
iv.	Les cancers .....	156
v.	Les évènements cardio-vasculaires .....	156
2.	<u>Nouveautés et anciennes études</u> .....	157
<b>CONCLUSION</b> .....		178
<b>RESUMES</b> .....		181
<b>ANNEXES</b> .....		190
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....		195

# Introduction

## I. Introduction :

Le terme de vascularite systémique désigne un groupe d'affections rares caractérisées par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels, capillaires et veineux (1). L'inflammation atteint l'ensemble de la paroi des vaisseaux : endothélium, média et adventice (2) (**Figure 1**).



**Figure 1: Structure des vaisseaux sanguins**

Les vascularites associées aux ANCA (VAA) sont des vascularites des petits vaisseaux au cours desquelles des auto-anticorps dirigés contre les polynucléaires neutrophiles sont détectés dans le sérum des patients.

Trois entités sont individualisées : la polyangéite microscopique (PAM), la granulomatose avec polyangéite (GPA), anciennement appelée maladie de Wegener, et la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite (GEPa), anciennement appelée maladie de Churg et Strauss.

La présentation clinique de ces pathologies est très variée car de nombreux organes peuvent être atteints, principalement les organes très vascularisés comme les reins et les poumons.

## II. Classification :

Plusieurs auteurs ont proposé des classifications des vascularites (3, 4) : la classification de Zeek (1952), la classification de Fauci (1978), la classification de Lie (1988) et la classification de Kahn et Peltie, mais les plus utilisées sont celle de l'American College of Rheumatology (5) et la conférence de consensus de Chapel Hill (6).

### 1. Classification de Zeek :

La première classification des vascularites a été proposée par Zeek en 1952 et le terme d'angéite nécrosante fut alors utilisé pour la première fois. Cinq formes de vascularites ont été individualisées : l'angéite d'hypersensibilité, l'angéite granulomateuse allergique, l'artérite rhumatologique, la périartérite noueuse (PAN) et l'artérite temporale (Tableau 1).

Classification de Zeek	
Tableau 1	∞ Angiite d'hypersensibilité
	∞ Angiite allergique granulomateuse (Churg-Strauss syndrome)
	∞ Artérite rhumatologique
	∞ Périartérite noueuse
	∞ Artérite à cellules géantes

### 2. Classification de l'American College of Rheumatology (ACR):

En 1990, l'American College of Rheumatology (ACR) a établi une classification des 7 principales vascularites systémiques (Tableau 2) fondée sur des critères cliniques, biologiques et histologiques (5). Par ailleurs ces critères diagnostiques font l'objet de certaines critiques, en effet, ils ne distinguent pas entre la périartérite noueuse et la polyangéite microscopique et ils ne tiennent pas compte de la biologie, en particulier des ANCA (7). Le tableau suivant illustre les critères diagnostiques des différentes vascularites.

Classification des vascularites selon l'ACR, 1990	
<b>Périartérite noueuse (3 des 10 critères suivants requis)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☞ Perte de poids ≥ 4kg</li> <li>☞ Livedo reticularis</li> <li>☞ Douleur ou sensibilité testiculaire</li> <li>☞ Myalgies diffuses, faiblesse musculaire ou sensibilité des membres inférieurs</li> <li>☞ Mono- ou polyneuropathie</li> <li>☞ Pression artérielle diastolique &gt; 90 mmHg</li> <li>☞ Insuffisance rénale (urée &gt; 400 mg/L ou créatininémie &gt; 15 mg/L)</li> <li>☞ Marqueurs sériques de l'hépatite B (antigène HBs ou anticorps anti-HBs)</li> <li>☞ Anomalies artériographiques (anévrismes et/ou occlusions des artères viscérales)</li> <li>☞ Biopsie d'une artère de petit ou moyen calibre montrant la présence de polynucléaires dans la paroi artérielle</li> </ul>
<b>Syndrome de Churg-Strauss (4 des 6 critères suivants requis)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☞ Asthme</li> <li>☞ Éosinophilie sanguine ≥ 10 %</li> <li>☞ Antécédent d'allergie</li> <li>☞ Infiltrats pulmonaires labiles</li> </ul>
<b>Granulomatose de Wegener (2 des 4 critères suivants requis)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☞ Inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations buccales ou faciales douloureuses)</li> <li>☞ Anomalies de la radiographie pulmonaire (nodules, cavernes, infiltrats fixes)</li> <li>☞ Sédiment urinaire anormal (hématurie microscopique ou cylindres)</li> <li>☞ Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi ou autour des artères ou artérioles)</li> </ul>
<b>Vascularite d'hypersensibilité (3 des 5 critères suivants requis)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☞ Âge &gt; 16 ans au début des symptômes</li> <li>☞ Prise médicamenteuse avant les premiers signes</li> <li>☞ Purpura palpable</li> <li>☞ Rash maculopapuleux</li> <li>☞ Atteinte artériolaire ou veinulaire avec granulocytes péri- ou extravasculaires</li> </ul>
<b>Purpura d'Henoch-Schönlein (2 des 4 critères suivants requis)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☞ Purpura infiltré</li> <li>☞ Âge de survenue inférieur à 20 ans</li> <li>☞ Atteinte digestive</li> <li>☞ Infiltration pariétale de polynucléaires</li> </ul>
<b>Artérite à cellules géantes (maladie de Horton) (3 des 5 critères suivants requis)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☞ Âge de survenue ≥ 50 ans</li> <li>☞ Céphalées d'apparition récente</li> <li>☞ Anomalie à la palpation des artères temporales</li> <li>☞ Vitesse de sédimentation (VS) ≥ 50mm/h</li> <li>☞ Anomalies à la biopsie d'artère temporale</li> </ul>
<b>Artérite de Takayasu (3 des 6 critères suivants requis)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☞ Âge de survenue ≤ 40 ans</li> <li>☞ Claudication des extrémités</li> <li>☞ Diminution d'au moins un pouls brachial</li> <li>☞ Différence de pression artérielle systolique de plus de 10 mmHg entre les deux bras</li> <li>☞ Souffle audible sur au moins une artère sous-clavière ou l'aorte abdominale</li> <li>☞ Anomalies artériographiques : sténose ou occlusion de l'aorte</li> </ul>

### 3. Conférence de consensus de Chapel Hill (CHCC) :

#### → Chapel Hill 1994 :

La nomenclature proposée en 1994, s'est imposée comme le système de classification de référence (1). Elle a permis de mieux classer certaines vascularites et de mettre en perspective les critères histologiques et les mécanismes pathogéniques. Les vascularites sont classées en fonction du type et du calibre des vaisseaux atteints (Tableau 3).

Elle permet de distinguer 10 syndromes, regroupés en 3 groupes :

- ✓ Les vascularites non nécrosantes des gros vaisseaux, touchant l'aorte et ses branches de division,
- ✓ Les vascularites des artères de moyen calibre, qui atteignent les principales artères viscérales et leurs branches de division,
- ✓ Les vascularites des vaisseaux de petit calibre regroupant les artérioles, les capillaires et les veinules intraparenchymateuses.

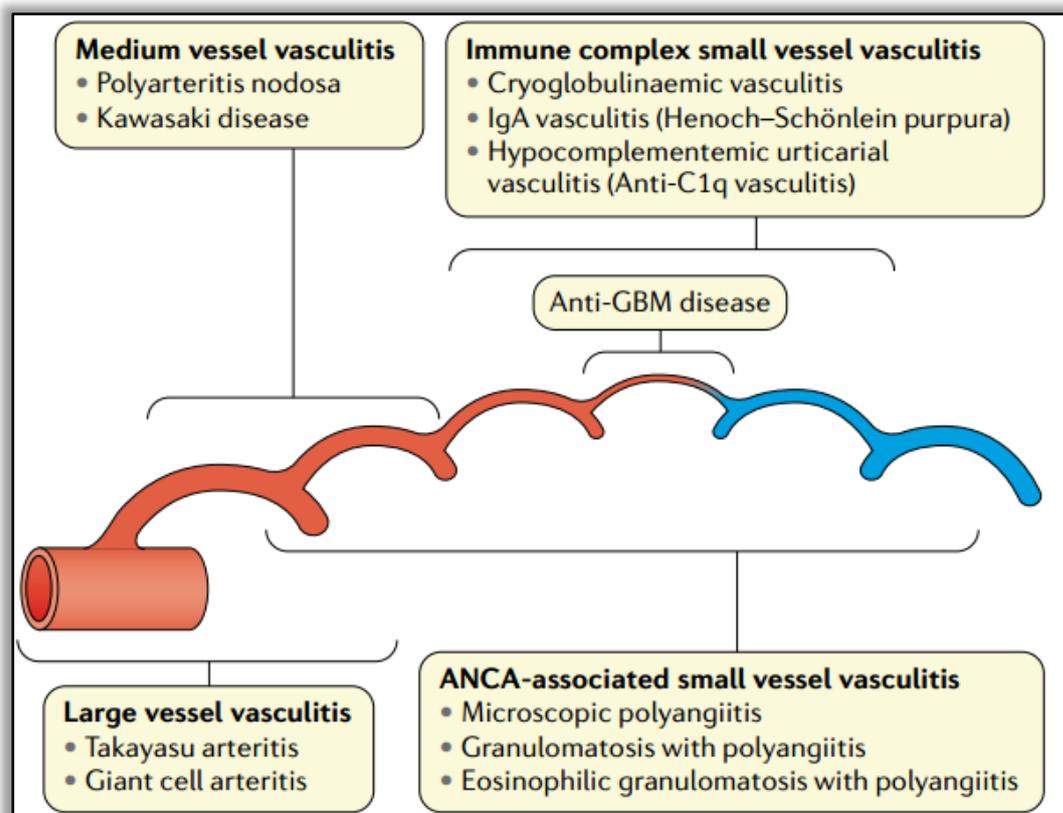
#### → Chapel Hill 2012 :

Cette classification a été actualisée en 2012, en l'élargissant à d'autres types de vascularites non incluses dans la version de 1994 et en prenant en compte les progrès effectués en matière de compréhension des vascularites (Figure 2).

Les principaux objectifs étaient la mise en valeur des ANCA en individualisant le groupe des vascularites associées aux ANCA, la modification de la nomenclature de certaines vascularites et l'inclusion d'autres vascularites (8).

L'hétérogénéité et les chevauchements entre les syndromes rendent difficile la classification des vascularites. En effet, les lésions ne sont pas toujours spécifiques et il n'existe pas de critères diagnostiques validés permettant de discriminer les différentes formes de vascularites (6, 9). Ainsi, les classifications de l'ACR et de

Chapel Hill ont été conçues respectivement comme un outil de recherche épidémiologique et clinique, et comme un système de nomenclature. Elles n'ont pas pour objet d'apporter des critères diagnostiques pour la pratique clinique (10). Ces différentes classifications, qui sont amenées à évoluer, ont toutefois un impact majeur dans la prise en charge des patients, dans la mesure où l'évolution, le pronostic et le traitement sont différents en fonction du type de vascularite.



*Figure 2: Classification de Chapel Hill 2012*

		Noms	Définitions
Vascularites des vaisseaux de gros calibre		<b>Artérite à cellule géante (artérite temporale)</b>	Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division atteignant avec prédilection les branches de la carotide externe. Atteinte fréquente de l'artère temporale. Survient habituellement chez des patients âgés de plus de 50 ans et souvent associée à une pseudo-polyarthrite rhizomélique.
		<b>Artérite de Takayasu</b>	Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division. Survient habituellement chez des patients âgés de moins de 50 ans.
Vascularites des vaisseaux de moyen calibre		<b>Périarthrite noueuse</b>	Vascularite nécrosante des artères de moyen et petit calibre sans glomérulonéphrite, ni vascularite des artérioles, capillaires et veinules.
		<b>Maladie de Kawasaki</b>	Vascularite intéressant les vaisseaux de gros, moyen et petit calibre associée à un syndrome lympho-cutanéomuqueux. Atteinte fréquente des artères coronaires. Aorte et veines peuvent être atteintes. Survient habituellement chez l'enfant.
Vascularites des vaisseaux de petit calibre		<b>Granulomatose de Wegener</b>	Granulomatose de l'appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules artérioles, artères). Glomérulonéphrite nécrosante fréquente.
		<b>Syndrome de Churg et Strauss</b>	Granulomatose et infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire associée à une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre. Asthme et hyperéosinophilie.
		<b>Polyangéite microscopique</b>	Vascularite nécrosante avec peu ou sans dépôts immuns affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Peut atteindre les artères de petit et moyen calibre. Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire fréquemment observée.
		<b>Purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein</b>	Vascularite avec dépôts d'IgA affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Atteint typiquement la peau, le tube digestif et le rein (glomérules). Arthralgies et arthrites fréquentes.
		<b>Cryoglobulinémie mixte essentielle</b>	Vascularite avec dépôts d'immunoglobulines affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Présence d'une cryoglobulinémie. La peau et le rein (glomérules) sont souvent atteints.
		<b>Vascularites cutanées leucocytoclasiques</b>	Vascularites cutanées leucocytoclasiques isolées sans vascularite systémique ni glomérulonéphrite.

### III. Les vascularites associées aux ANCA : Aspects physiopathologiques :

Les ANCA sont des auto-anticorps spécifiques dirigés contre des antigènes localisés dans le cytoplasme granulaire des polynucléaires neutrophiles et les lysosomes des monocytes. Les granules primaires, granules azurophiles, possèdent une variété de protéines antibactériennes : lysozymes, MPO, protéase à sérine (PR3, élastase, cathepsine G), et des hydrolases acides (cathepsine B et D).

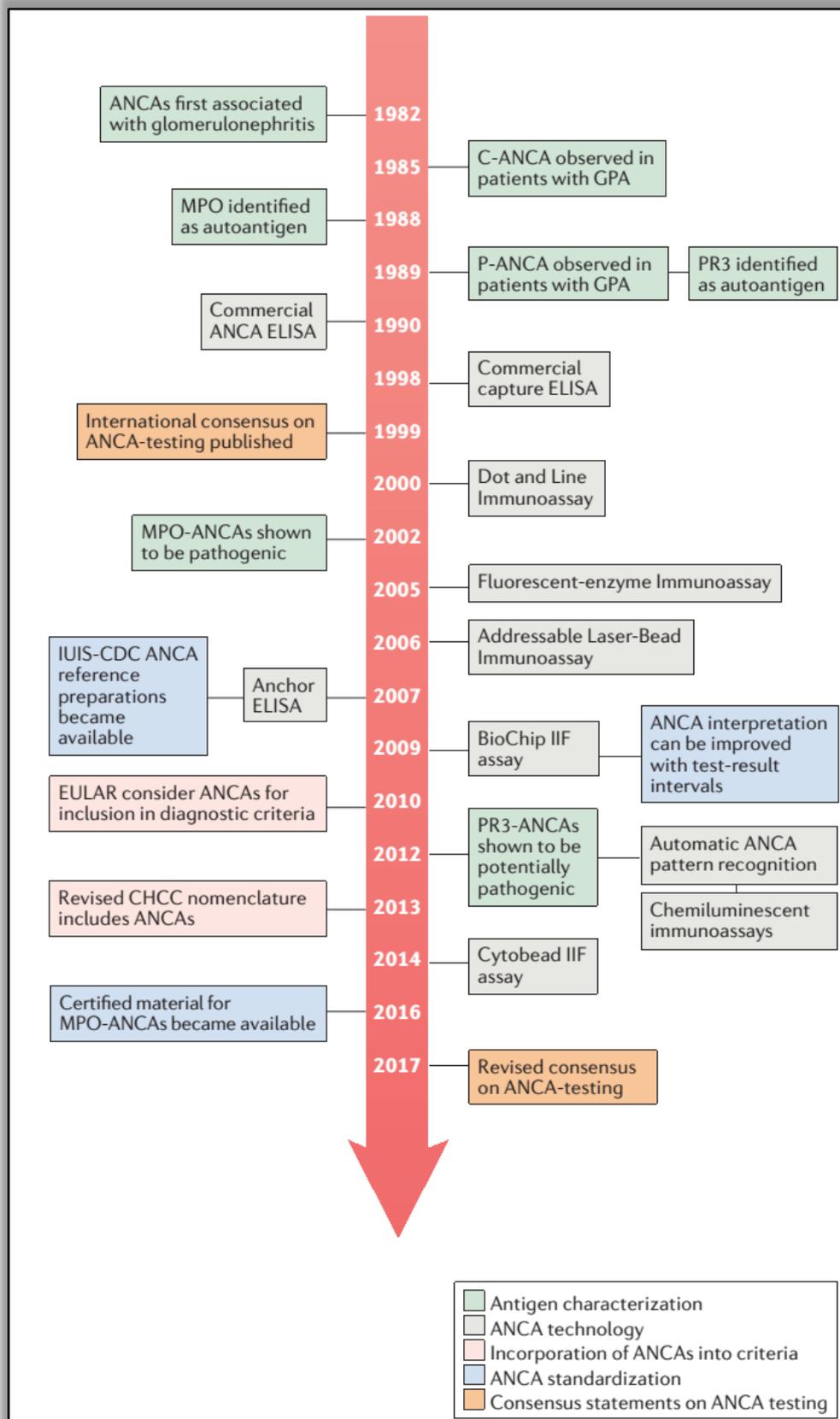
Les auto-anticorps peuvent être développés contre une ou plusieurs des protéines citées ci-dessus, mais seuls les ANCA dirigés contre les cibles dites majeures (MPO et PR3) sont associés aux VAA.

#### 1. Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles : ANCA :

##### a. Historique : (Figure 3)

Les ANCA ont été découverts initialement en 1959 chez des patients atteints de troubles inflammatoires chroniques (11), mais l'association entre les vascularites, notamment la survenue des glomérulonéphrites, et les auto-anticorps réagissant avec les composants du cytoplasme n'est devenue apparente qu'en 1982 (12).

En 1985, Van Der Woude et al. ont établi le lien entre la présence d'ANCA et les VAA (13). Ils sont détectés chez la plupart des patients atteints de GPA ou de PAM et chez une plus faible proportion de patients atteint de GEPA.



**Figure 3:** Repères historiques des tests ANCA concernant la vascularite des petits vaisseaux

**b. La détection des ANCA :**

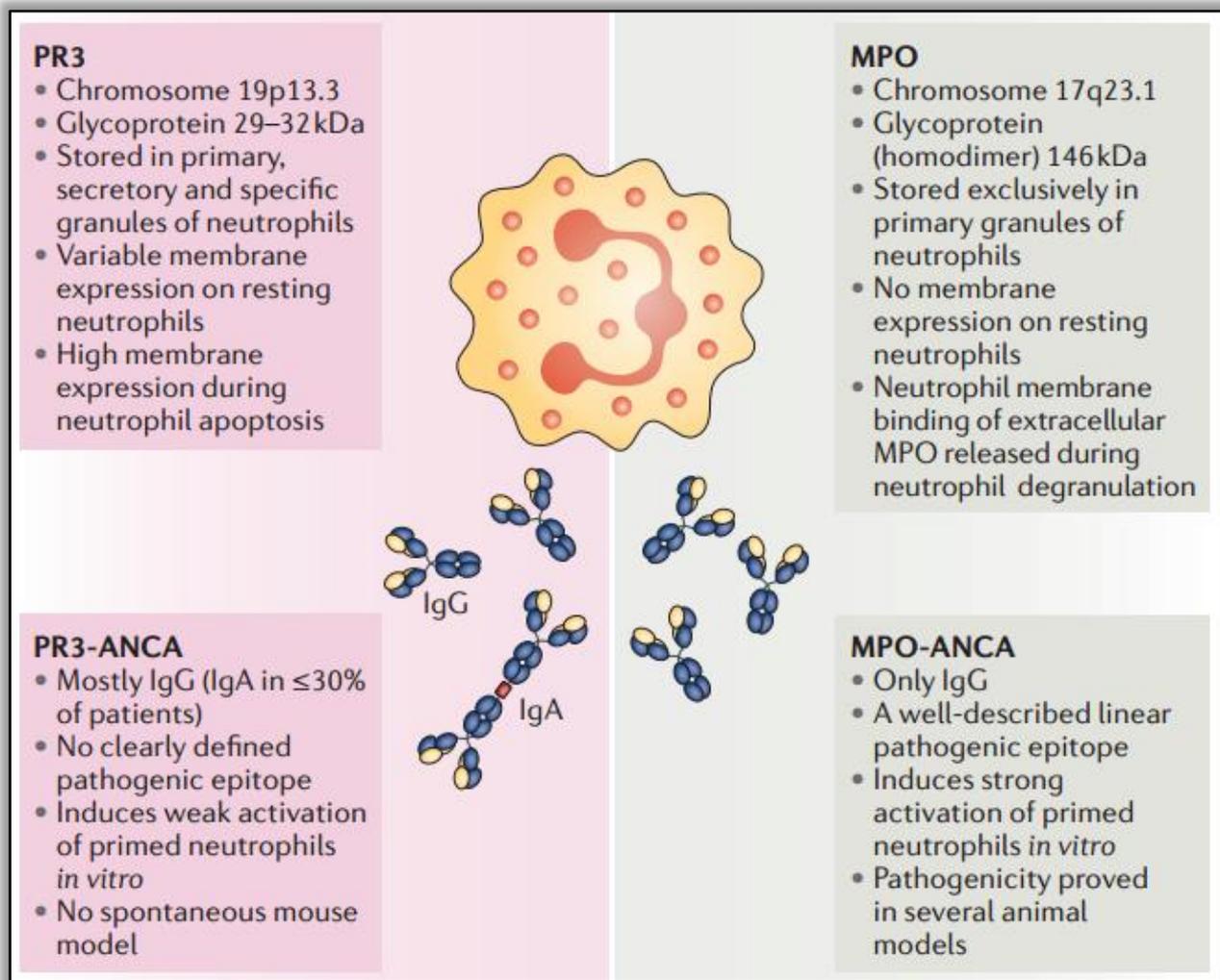
La détection des ANCA fait appel à des tests en immunofluorescence indirecte (IFI) sur PNN humains fixés par l'éthanol. Ils sont recherchés dans le sérum des patients dilués au 1/20<sup>ème</sup>, dilution correspondant au seuil minimal de positivité. Après fixation à l'éthanol, trois aspects sont décrits :

- **Une fluorescence cytoplasmique ou c-ANCA, typique des ANCA anti-PR3 :** fluorescence cytoplasmique accentuée entre les lobes nucléaires. La fixation au formol ou au méthanol donne un aspect comparable de fluorescence cytoplasmique. L'antigène principal des c-ANCA est la protéinase-3 (PR3). Il s'agit d'une protéase à sérine neutre de 29 kDa, présente dans les granulations azurophiles des PNN. Elle est composée de 228 acides aminés (14) (Figure 4, Figure 5).

- **Une fluorescence périnucléaire ou p-ANCA, typique des ANCA anti-MPO :** fluorescence périnucléaire avec extension au noyau en éthanol, absence de marquage en méthanol et aspect c-ANCA en formol. La distinction entre les p-ANCA et les anticorps anti-nucléaires est parfois difficile mais la commutation de l'aspect p-ANCA en aspect c-ANCA en formol permet de conclure à la présence de p-ANCA. La principale cible des p-ANCA est la myéloperoxydase (MPO). Il s'agit d'une protéine de 150 kDa à activité peroxydase (Figure 4, Figure 5).

Toutefois, des anticorps dirigés contre d'autres antigènes du neutrophile peuvent être associées à un aspect de fluorescence p-ANCA, comme l'élastase, la cathepsine G, la lactoferrine, et le lysozyme.

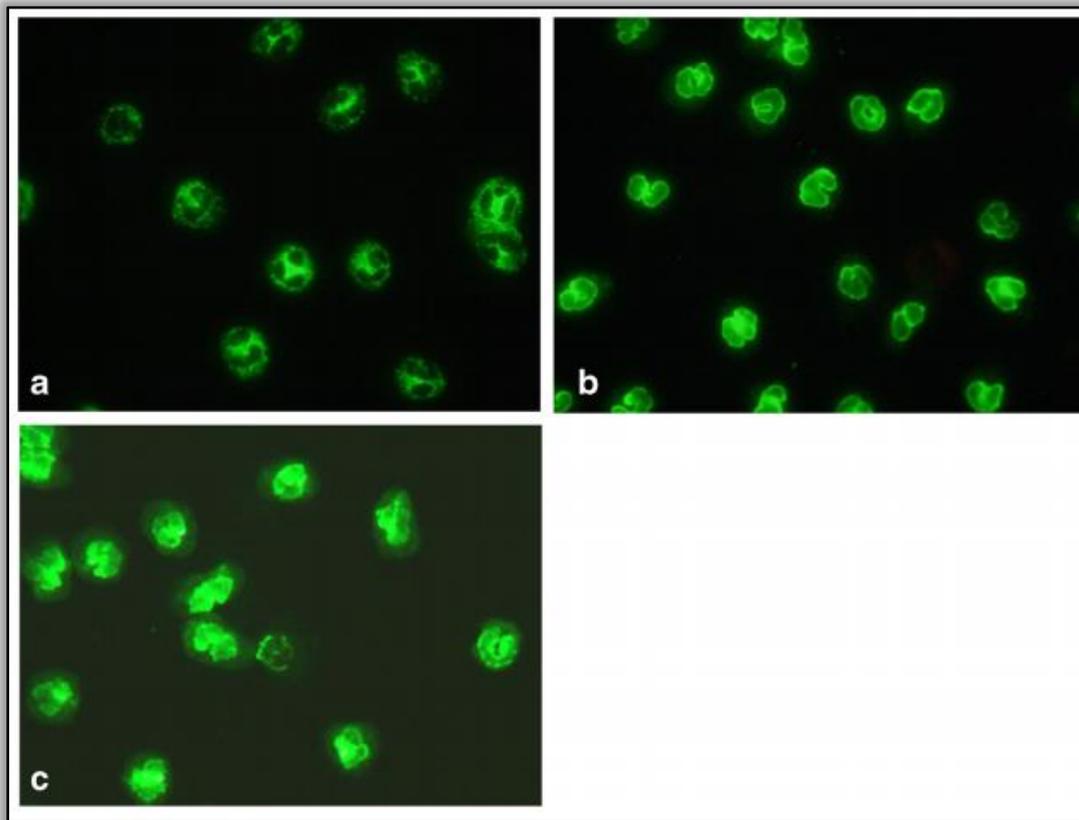
- **Une fluorescence atypique ou a-ANCA :** aspect de fluorescence à la fois cytoplasmique et périnucléaire en éthanol (Figure 5).



**Figure 4: Différences entre PR3 et MPO et leurs respectifs ANCA**

La spécificité antigénique des ANCA correspond à l'identification de l'antigène cible des ANCA (MPO ou PR3). La détermination de la spécificité des ANCA est précisée par des tests en phase solide (ELISA, immunodot ou multiplexage).

Etant donné qu'environ 10% des sérums positifs en ANCA ne sont détectés qu'en IFI et que 5% ne sont positifs qu'en ELISA, il est recommandé de rechercher les ANCA à la fois par IFI et par ELISA (15–17).



**Figure 5:** Aspect c-ANCA (a), p-ANCA (b) et a-ANCA (c) en immunofluorescence indirecte sur polynucléaires

c. Associations : ANCA et Maladies : (Tableau 4)

L'association PR3-ANCA est le plus souvent observée dans 75 % des GPA, alors que l'association MPO-ANCA est dans 60% des PAM (18, 19).

Les PR3-ANCA et Les MPO-ANCA peuvent être détectés au cours des infections chroniques : endocardite, tuberculose, VIH, hépatite C et bartholinite.

La présence de l'ensemble des anticorps anti-MPO et anti-PR3 chez le même patient est rare, et suggère l'origine médicamenteuse (19).

Les ANCA atypiques (mineurs) peuvent être retrouvés dans d'autres pathologies autres que la vascularite (maladie inflammatoire chronique de l'intestin, maladie auto-immune et les tumeurs). Ils n'ont pas de valeur diagnostique au cours des VAA et leur signification est imprécise (17, 19).

Tableau 4 : La fréquence de la positivité des ANCA dans différentes conditions (19)

	PR3-ANCA (Souvent cANCA)	MPO-ANCA (Souvent pANCA)	Autre
<b>VAA</b>			
GPA	75%	20%	5% ANCA négative
PAM	30%	60%	10% ANCA négative
GEPA	5%	45%	50% ANCA négative
Vascularite limitée au rein	10%	80%	10% ANCA négative
Vascularite d'origine médicamenteuse	10%	90%	Souvent un titre élevée, Double positivité pour MPO et PR3
<b>Autres</b>			
LED	2%	10%	10% a-ANCA
Endocardite	15%	5%	
Maladie inflammatoire intestinale	Négative	Négative	A-ANCA, nombreux antigènes: RCH (50%-67%), Maladie de Crohn (6%-15%)
Cholangite sclérosante primitive	Négative	Négative	A-ANCA, nombreux antigènes: 60%-80%
Fibrose kystique	Négative	Négative	A-ANCA pattern, dirigé contre BPI (90%)
Abréviations: LED: Lupus érythémateux disséminé, RCH: recto-colite hémorragique, BPI, bactericidal/permeability-induced protein;			

## 2. Pathogénicité des ANCA (Figure 6)

La pathogénicité des ANCA a été longtemps débattue et reste encore un sujet à controverse. Elle met en jeu un dialogue bidirectionnel entre les différentes cellules immunitaires (lymphocytes T [LT], lymphocytes B [LB] et cellules dendritiques), les cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles, monocytes et macrophages) et les cellules résidentes (cellules endothéliales, fibroblastes).

Les ANCA anti-myéloperoxydase sont pathogènes in vitro et in vivo, tandis que la pathogénicité des ANCA anti-protéinase 3 n'a été démontrée qu'in vitro, même si des données récentes semblent indiquer un rôle pathogène chez la souris.

La physiopathologie des VAA est dominée par l'interaction pathologique entre les ANCA et les PNN. Au cours de ces pathologies, les PNN sont activés de façon anormale dans les petits vaisseaux.

### a. Neutrophile et ANCA :

#### *i. Pathogénicité des anti-cytoplastes de polynucléaires neutrophiles in vitro :*

Le rôle pathogène des ANCA a été étudié dans les années 1980 au moyen d'expérimentations in vitro (20). Des neutrophiles isolés ont été activés par des ANCA in vitro, cette activation nécessite l'expression membranaire de leurs cibles antigéniques (PR3 ou MPO).

Elle se produit lorsque les neutrophiles ont été au préalable stimulés par exemple par le facteur nécrosant des tumeurs (TNF- $\alpha$ ), l'interleukine (IL)-8, le facteur de croissance tissulaire-beta (TGF- $\beta$ )... conduisant à :

- L'activation de la NADPH-oxydase,
- La génération de formes réactives de l'oxygène,

- La dégranulation des neutrophiles avec la libération de protéases et autres enzymes lytiques,
- L'expression de molécules d'adhésion membranaire permettant les interactions entre les PNN et les cellules endothéliales.

Les neutrophiles apoptotiques exprimant la PR3 et/ou la MPO sont opsonisés par les ANCA et dégradés par les monocytes qui vont produire des médiateurs de l'inflammation et activer à leur tour d'autres neutrophiles.

Enfin, in vitro, les ANCA anti-MPO augmentent la production d'acide hypochloreux (HClO) par la MPO (21).

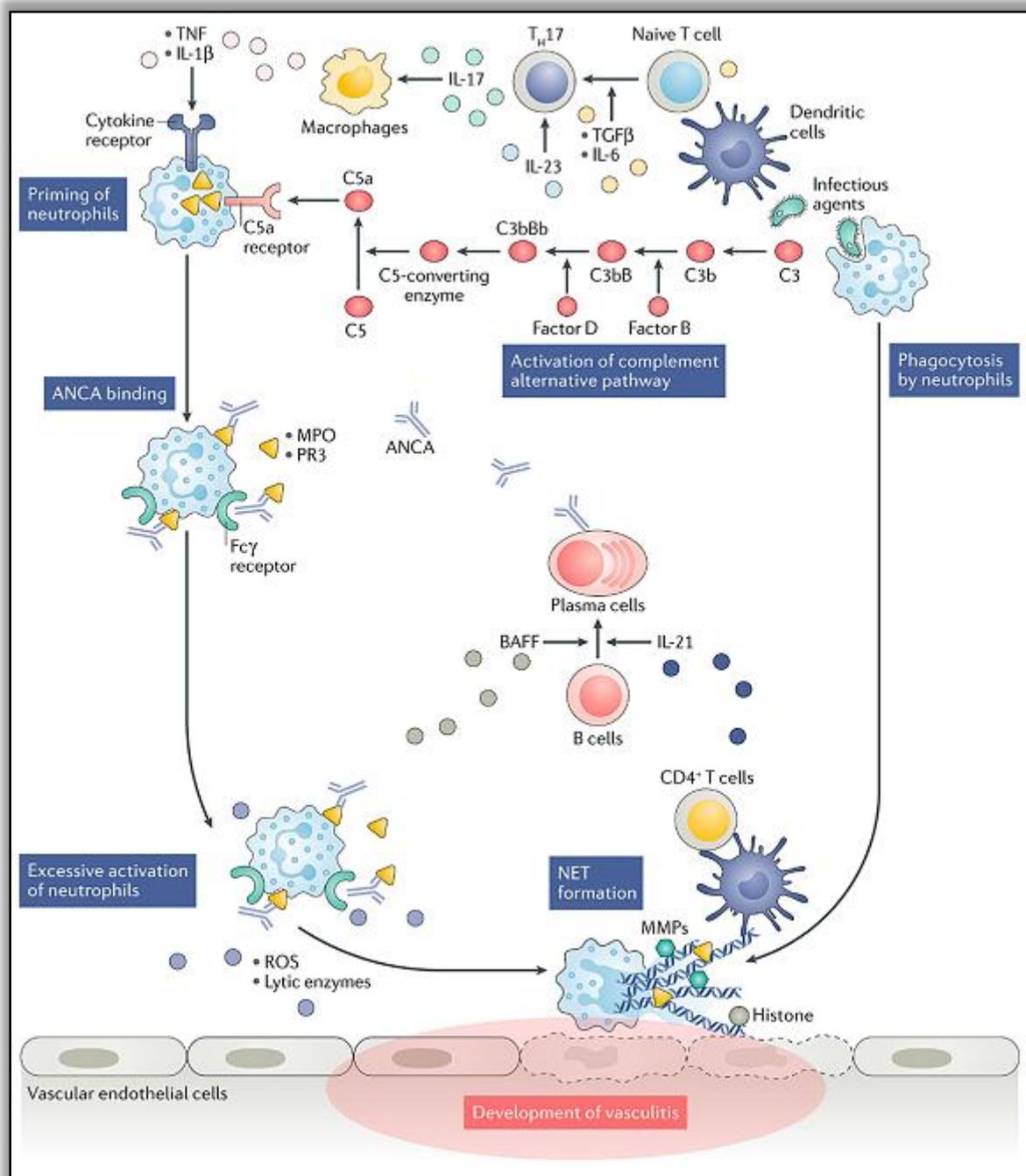
*ii. Pathogénicité des anti-cytoplastes de polynucléaires neutrophiles in vivo :*

Vingt ans après la description des ANCA, le rôle pathogène des ANCA in vivo a été démontré par l'équipe de Xiao (22, 23) dans un modèle de souris invalidées pour le gène MPO, immunisées par la MPO murine ayant une réponse immunitaire anti-MPO.

Le transfert des cellules spléniques de ces animaux ou des Ac anti-MPO purifiés à des souris invalidées pour le gène Recombinase Associated Gene (RAG) de type 2, n'ayant ni LB ni LT et donc pas d'anticorps, a entraîné la survenue d'une glomérulonéphrite extracapillaire (23).

Des souris préalablement déplétées de leur PNN (au moyen d'un anticorps neutralisant) ne développent pas de lésions de vascularite après injection d'IgG anti-MPO, soulignant l'importance du couple ANCA/PNN au cours de la physiopathologie de ces maladies (24).

De plus, une observation d'un syndrome pneumo-rénal survenu chez un nouveau-né d'une mère ayant une vascularite avec Ac anti-MPO atteste du pouvoir pathogène in vivo de ces Ac chez l'homme (25).



**Figure 6 : Les voies pathogènes dans les VAA**

En revanche, si le caractère pathogène des ANCA anti-MPO est acquis, celui des ANCA anti-PR3 reste toutefois à démontrer in vivo. Le principal obstacle à l'étude des vascularites à ANCA anti-PR3 est l'absence de modèle murin reproduisant la pathologie humaine et notamment les lésions granulomateuses.

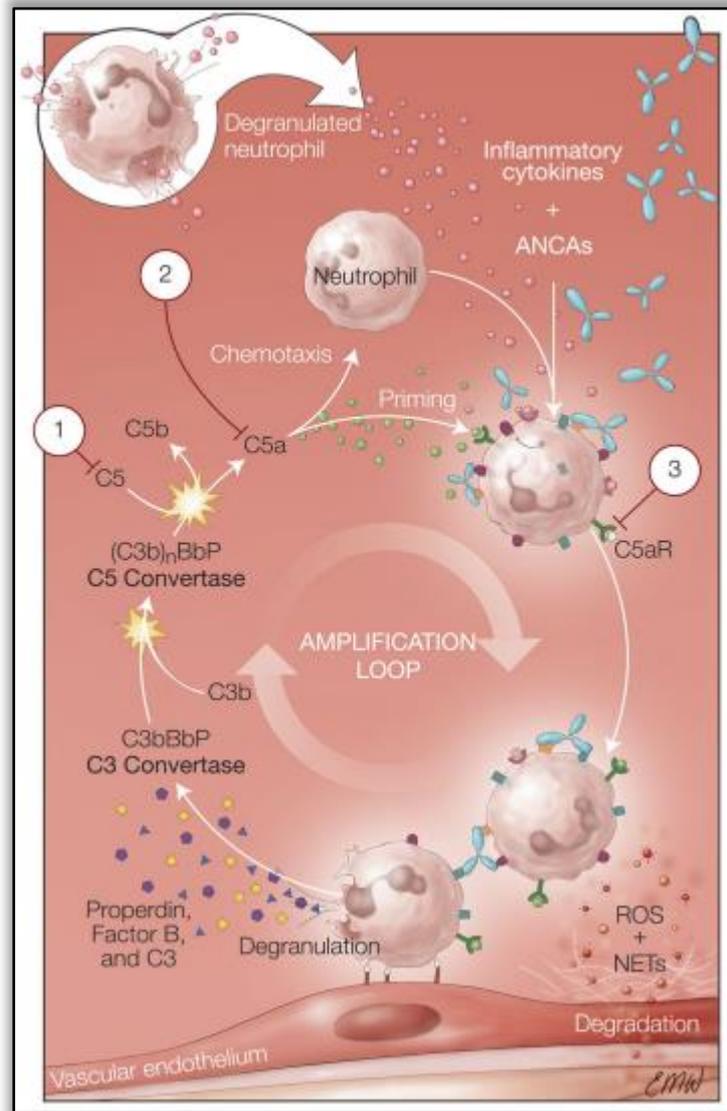
Cependant, très récemment, le rôle pathogène des ANCA anti-PR3 a été mis en évidence dans un modèle de vascularite induite après transfert de splénocytes de souris NOD (ayant un défaut de tolérance) immunisée avec de la PR3 murine (26), ainsi que dans des souris humanisées (après reconstitution de la moelle osseuse avec des progéniteurs myéloïdes humains) traitées avec des ANCA anti-PR3 de patient GPA (27).

Finalement, certains patients atteints de VAA n'ont pas d'ANCA et, à l'inverse, des ANCA sont parfois détectés chez des sujets sains (28). De plus, chez les patients atteints de VAA, l'association entre le taux d'ANCA et l'activité de la VAA n'est pas démontrée (29, 30) ; Il semble donc que les ANCA soient utiles mais pas suffisants pour induire la maladie chez l'homme.

#### **b. Complément et ANCA : (Figure 7)**

Historiquement, Il a été considéré que le système du complément a joué un rôle limité dans les vascularites ANCA-positives due à une paucité des composants du complément dans une biopsie rénale et à l'absence d'une hypocomplémentarité. (19).

Récemment dans le modèle de souris invalidées pour le gène MPO, Les souris déficientes en fraction C5 du complément, en récepteur au C5a (CD88) et ceux déplétées de leurs compléments par un venin du Cobra ne développent pas de lésions de glomérulonéphrite nécrosante après injection de fortes doses d'IgG anti-MPO (31, 32). Ce qui suggère l'implication du complément notamment la voie alterne (33) au cours de la physiopathologie des VAA (34) chez l'homme.



**Figure 7** : Le rôle du complément dans l'activation des neutrophiles dans les VAA

### c. Immunité cellulaire et humorale :

Les lymphocytes sont impliqués dans la survenue des lésions endothéliales et dans la formation des granulomes au cours de la GPA.

#### i. Les lymphocytes T :

Des LT spécifiques, capables de proliférer en présence de PR3 ou de MPO ont été identifiés chez les patients ayant une vascularite ANCA-positives.

Des études ont objectivées qu'au cours des vascularites anti-MPO et -PR3, l'existence d'une dérégulation du compartiment T régulateur (35). Le pourcentage

de lymphocytes T régulateur est majoré chez les patients à la fois en période de rémission et de poussée, mais les capacités de régulation de ces cellules régulatrices sont altérées (36) ;

Des travaux murins et chez l'homme suggèrent également une polarisation Th17 au cours des vascularites à ANCA (37, 38).

Les LT CD4+ des patients ayant une vascularite ANCA-positif produisent des cytokines de type TH2 comme l'IL-4 et l'IL-10 lorsqu'ils sont stimulés par la MPO ou la PR3. De même, les LT mémoires effecteurs sont présents de manière accrue dans le sang des patients et peuvent servir de marqueurs d'activité de la glomérulonéphrite lorsqu'ils sont détectés dans les urines. Ainsi, deux formes de GPA pourraient être distinguées : une forme granulomateuse, localisée aux voies aériennes et associée à une réponse lymphocytaire plutôt de type TH1 et une forme systémique associée à une réponse lymphocytaire de type TH2 (39, 40).

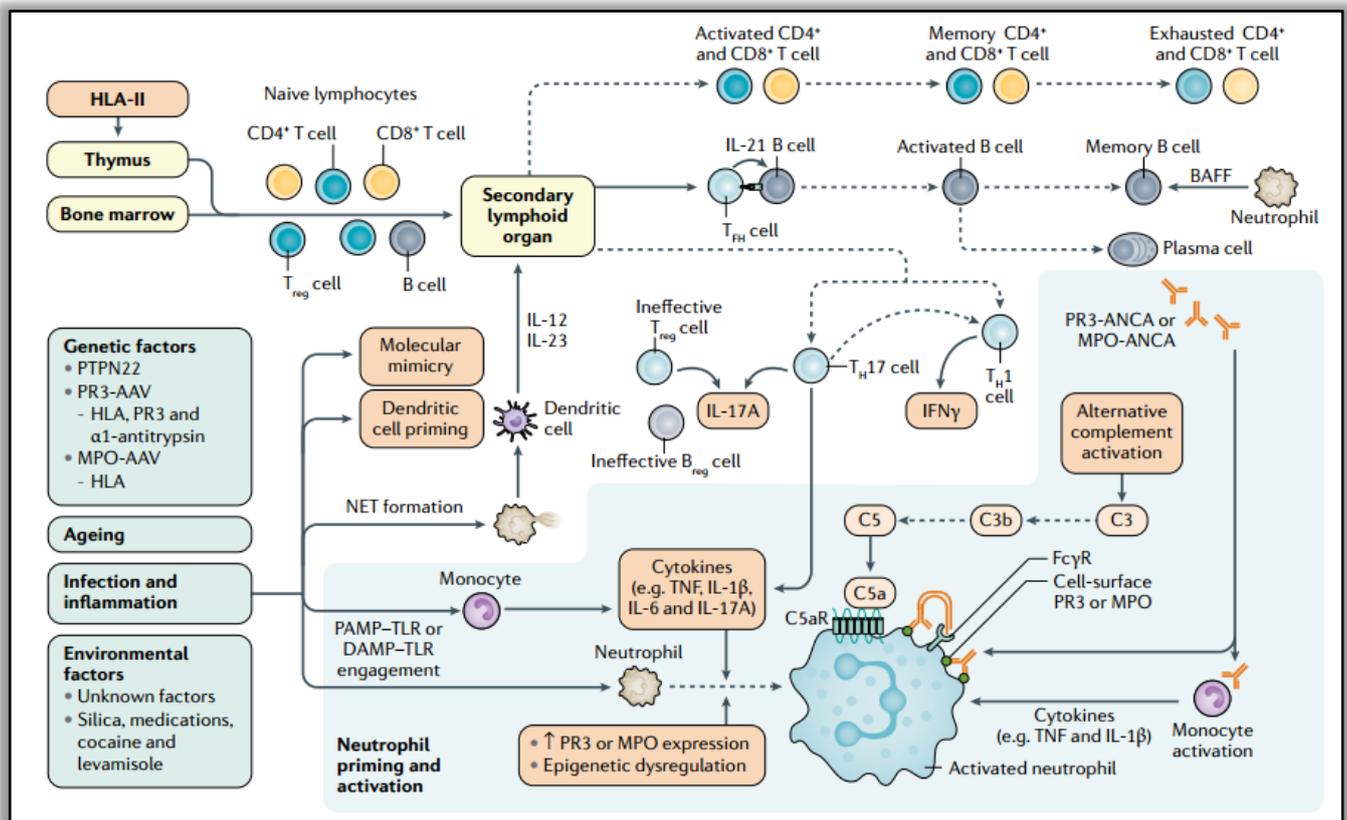
## ii. Les lymphocytes B :

Les lymphocytes B jouent un rôle central dans les VAA par la production des ANCA.

Il existe en outre une corrélation entre le taux des cellules B activées et l'activité de la maladie (41), qui pourrait être prouvée actuellement par l'efficacité thérapeutique du Rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) à travers la réduction des cellules B en phase d'induction et le maintien de la rémission (42, 43).

### 3. Mécanismes de rupture de la tolérance :

Les mécanismes de rupture de la tolérance vis à vis des auto-antigènes MPO et PR3, menant à l'apparition des ANCA, sont incomplètement élucidés. Trois théories, que nous exposons brièvement, ont été proposées (**Figure 8**).



**Figure 8: Mécanismes de rupture de la tolérance**

#### i. Théorie du mimétisme moléculaire :

LAMP2 est une protéine exprimée à la surface des PNN, des cellules endothéliales et dans certaines granulations des PNN. LAMP2 est donc accessible aux auto-anticorps.

En 1995, l'équipe de Kain a mis en évidence des auto-anticorps « anti-hLAMP2» (human lysosome-associated membrane protéin-2) dans le sérum des patients atteints de VAA (44). Un épitope majeur de la protéine LAMP2 humaine a une homologie 100% de séquence avec FimH, une adhésine bactérienne des bacilles

gram négatifs. Or, cet épitope est reconnu par l'auto anticorps anti-LAMP2. Ces données suggèrent qu'une infection par une bactérie fimbriée (porteuse de FimH) favoriserait la génération d'anticorps anti-FimH qui pourraient, par réaction croisée, reconnaître LAMP2 et induire l'activation des PNN par mimétisme moléculaire (45-47).

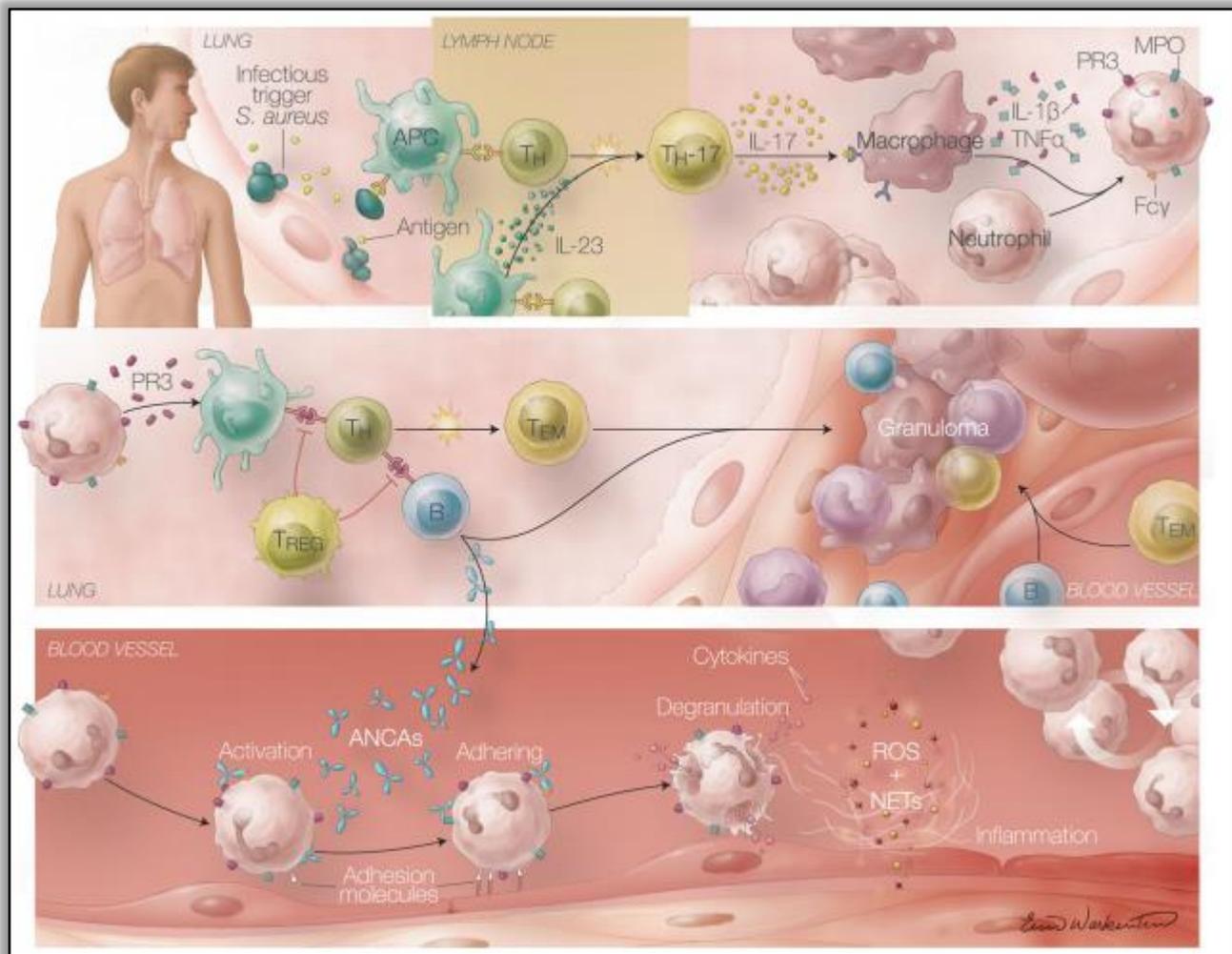
Toutefois, cette théorie du mimétisme moléculaire reste controversée. Si des auto-anticorps anti-LAMP2 ont été détectés chez plus de 90 % des patients ayant une glomérulonéphrite nécrosante avec lésions de prolifération extracapillaire (45) dans l'étude princeps, une seconde étude n'a pas confirmé cette prévalence (46).

En fin, il faut noter l'absence des manifestations extra-rénales dans le modèle in vivo utilisé et se rappeler de la fréquence importante des infections urinaires à gram négatif non suivies de vascularite. L'association réelle de ces nouveaux ANCA avec les vascularites est l'objet d'un débat (46-48).

## ii. Théorie de l'anti-idiotype : (49) : (Figure 9)

Cette théorie a été proposée pour expliquer la rupture de la tolérance vis-à-vis de PR3 et l'apparition d'ANCA anti-PR3 (49). Les principes de cette théorie sont les suivants : La constatation qu'une partie de la séquence complémentaire de la PR3 (cPR3 : une protéine qui résulterait de la traduction de la séquence complémentaire du génome correspondant à la PR3) présente une homologie de séquence forte avec des protéines de *Staphylococcus aureus*. Car l'immunisation envers ces protéines résulterait en l'apparition d'Ac qui eux-mêmes serait cible d'une réaction idiotype-anti-idiotype qui par complémentarité des séquences aurait une réactivité contre la PR3, c'est-à-dire des PR3-ANCA (49).

Si ce raisonnement est séduisant il faut noter que la recherche d'Ac dirigés contre la cPR3 dans le sérum de malades atteints de GPA n'a pas été confirmée (50).

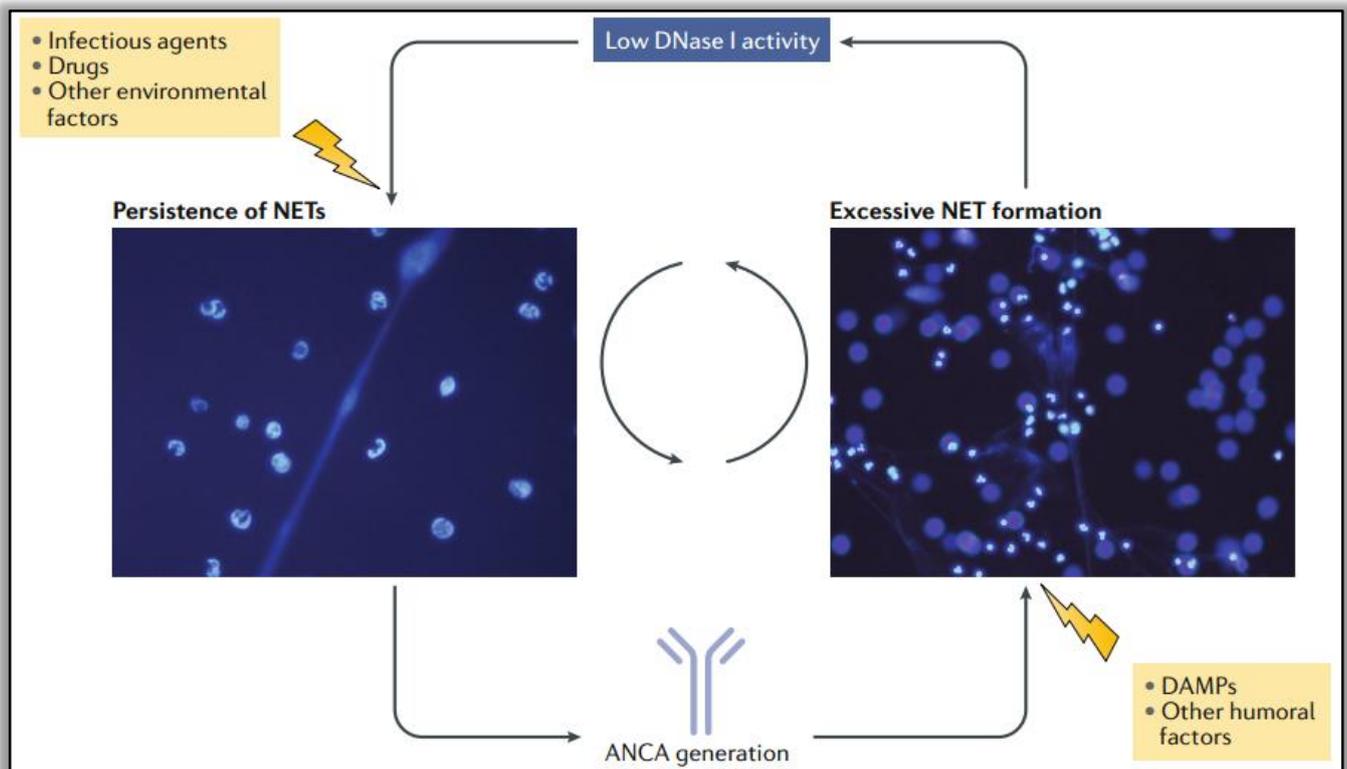


**Figure 9:** Théorie de l'anti-idiotypique avec les protéines de *Staphylococcus aureus*

### iii. Théorie de la NETose : (Figure 10)

La NETose est une forme spécifique de mort du polynucléaire neutrophile caractérisée par la perte de l'intégrité des membranes intracellulaires, puis cytoplasmiques (51). Ce type de mort cellulaire est principalement déclenché en réponse à des épisodes infectieux. Cela conduit à la formation d'un réseau filamenteux composé d'ADN nucléaire, d'histones et des nombreuses protéines cytoplasmiques du polynucléaire neutrophile. Parmi les molécules cytoplasmiques figurent la MPO et la PR3.

La présence de NET exposant de la PR3 et de la MPO dans des lésions rénales de vascularites à ANCA a été rapportée (52). La pertinence du rôle antibactérien des NET a récemment été remise en doute (53), de même la pertinence de la formation des NET est elle-même sujet d'interrogations (54).



**Figure 10** : Un cercle vicieux de formation de Net et d'ANCA est impliqué dans la pathogenèse des VAA

#### 4. Les facteurs de risque :

##### i. Facteurs environnementaux :

L'inhalation d'un agent externe semble avoir un rôle dans la physiopathologie des ANCA, mais l'événement déclenchant reste toutefois mal connu. Dans ce sens, des analyses épidémiologiques suggèrent que les VAA sont plus fréquentes chez les personnes exposées de manière chronique à des toxines environnementaux comme les pesticides, la poussière, la silice, le mercure, le plomb ... (55-57).

L'exposition aux fumées d'inhalation, l'hydrocarbure, les pesticides ont été signalés chez les malades atteints de GPA (58-60).

##### ii. Les ultraviolets (UV) :

Comme l'incidence du GPA est inversement corrélée au rayonnement ultraviolet (UV) ambiant, certains auteurs ont suggéré un rôle causal d'une faible exposition aux rayons UV (pouvant agir via le statut en vitamine D) dans le développement de la vascularite à ANCA (61, 62).

##### iii. Génétiques :

Une prédisposition génétique influence le début et le développement des vascularites à ANCA. Ceci est le résultat de deux larges études (GWASs) impliquant le rôle des gènes dans la pathogénie des VAA : la PR3-ANCA a été associée au polymorphisme nucléotidique (SNP) du HLA-DP1 et les gènes codant pour PR3 (PRTN3) et l'alpha1-antitrypsin (SERPINA1) (l'inhibiteur le plus prédominant du PR3). De plus une association significative a été identifiée entre le SNP du HLA-DQ et les patients MPO-ANCA (39, 63) (Tableau 5).

Tableau 5 : Gènes solidement associés au risque de développer les VAA		
Gène	Pathologie	Phénotype résultant
HLA-DPB1	GPA	Présentation anormale d'antigène
HLA-DQ	PAM	Présentation anormale d'antigène
PRTN3	GPA	Expression accrue de PR3 à la surface des neutrophiles
SERPINA1	GPA	Réduction de l'activité de l'alpha-antitrypsine, l'inhibiteur principal de l'activité PR3
PTPN22	GPA	Fonction anormale des LT régulateurs
CTLA4	GPA	Activité accrue des LT

#### iv. Médicaments :

Plusieurs cas de patients ayant développé des VAA sous propylthio-uracile, minocycline, allopurinol, cocaïne coupée au lévamisole, D-penicillamine, et diphénylhydantoïne (64, 65).

#### v. Infections :

Il a été démontré qu'un portage nasal chronique de staphylocoque aureus est associé à un risque de rechute plus important au cours de la GPA (66). Le risque de réactivation chez ces patients est augmenté en présence des souches de S. aureus produisant le TSST (Toxic Shock Syndrome Toxin-1), un superantigène avec une forte capacité d'immunostimulation (67).

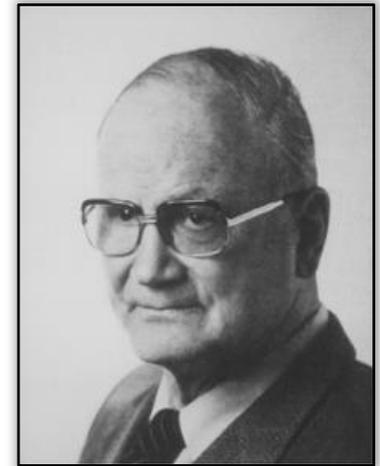
Finalement, l'ajout de Cotrimoxazole réduit le risque de rechute chez les patients GPA, probablement par prévention des infections du tractus respiratoire (68, 69).

## IV. Aspects cliniques :

### 1. Granulomatose avec polyangéite (GPA, anciennement maladie de Wegener) :

#### a. Généralités :

La GPA est une vascularite nécrosante des artères et des veines de petit calibre avec typiquement des lésions granulomateuses intra- et/ou extravasculaires. La première description par Friedrich Wegener date de 1936 (**Figure 11**). Elle fut publiée en 1939 (70). F. Wegener différencia le premier cette maladie de la périartérite noueuse et des autres maladies rhumatismales.



**Figure 111 : Friedrich Wegener**

En 2006, Alexander Woywodt (de Preston (Angleterre)) et Eric Matteson (Mayo Clinic aux États-Unis) ont redécouvert que Wegener avait été impliqué, à un certain moment de sa carrière, dans le parti nazi. Wegener avait été recherché par les autorités polonaises et ses données avaient été transmises à la Commission aux crimes de guerre des Nations unies. Dans les faits, Wegener travailla dans des lieux proches du camp de Łódz.

En 2011, l'ASN et l'EULAR décident d'un commun accord l'abandon progressif du nom « Wegener » (71). La maladie est dorénavant nommée « granulomatose avec polyangéite (de Wegener) » (Acronyme : GPA).

#### b. Présentation clinique :

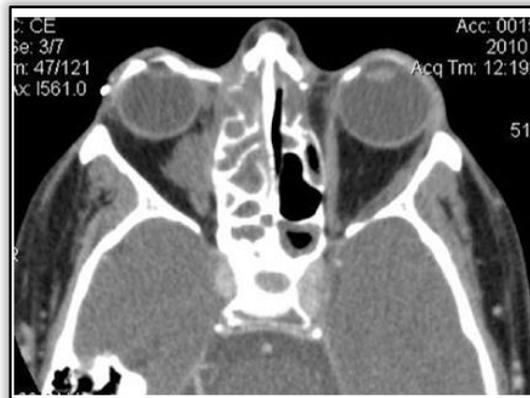
La présentation initiale de la GPA est le plus souvent marquée par des signes généraux comprenant une fièvre, une asthénie, un amaigrissement, des arthralgies et des myalgies associés à des symptômes naso-sinusiens ou respiratoires dont l'évolution est récidivante et résistante aux antibiothérapies successives mais sensible à une courte corticothérapie.

**i. L'atteinte ORL :**

Les signes ORL sont souvent ceux qui révèlent la maladie et sont généralement les plus précoces. Ils peuvent persister plusieurs mois et rester méconnus jusqu'à ce que de nouvelles manifestations surviennent.

L'atteinte peut se manifester par une rhinite sanglante et croûteuse, une sinusite ou des otites à répétition voire une surdité. Plus rarement, des lésions telles qu'un granulome des cordes vocales ou une sténose sous-glottique, une perforation de la cloison nasale, une chondrite des cartilages de la face...etc

La région orbitaire peut être intéressée secondairement avec un tableau initial de pseudotumeur inflammatoire et d'exophtalmie unilatérale (**Figure 12**).



**Figure 12:** Pseudotumeur inflammatoire au niveau de l'oeil droit

**ii. L'atteinte pulmonaire**

Asymptomatique dans 10 % à 30 % des cas. L'atteinte peut être sévère et menacer le pronostic vital. Sa présentation et son degré de gravité peuvent être très variables.

Les signes d'appel pulmonaires sont non spécifiques : toux persistante, dyspnée, douleurs thoraciques, hémoptysies mais peut se présenter aussi d'emblée avec des tableaux de détresse respiratoire gravissime.

### iii. L'atteinte rénale

Elle précède exceptionnellement les manifestations respiratoires. Dans la moitié des cas, elle est responsable d'une insuffisance rénale rapidement progressive avec histologiquement une glomérulonéphrite extracapillaire à croissants. L'hypertension artérielle est rare.

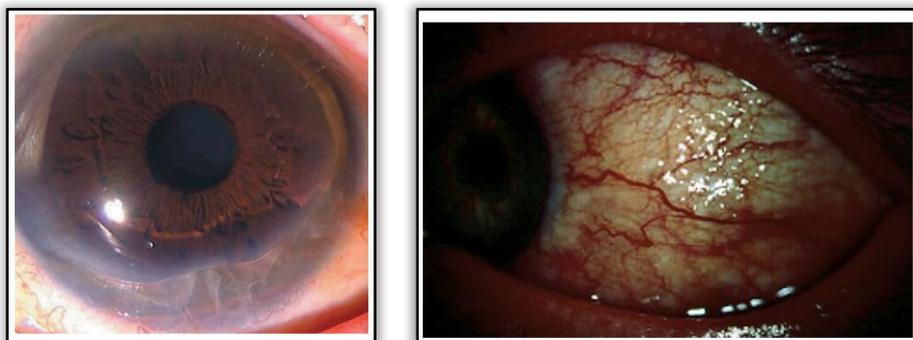
Le dépistage et la recherche de l'hématurie et de la protéinurie sont indispensables au moment du diagnostic et lors de chaque consultation de surveillance.

Non dépistée, ni traitée à temps, elle évolue vers une insuffisance rénale, sévère puis terminale. Il est important de traiter vite car une réversibilité partielle ou totale peut être obtenue sous traitement spécifique (corticoïde et immunosuppresseur).

### iv. L'atteinte ophtalmologique :

Les signes ophtalmologiques sont principalement des épisclérites (**Figure 13, 14**) et des conjonctivites à répétition.

D'autres manifestations oculaires sont également possibles : exophtalmie, conjonctivite, kératite (**Figure 13**), névrite optique, uvéite, vascularite rétinienne, dacryocystite... etc



**Figure 13:** Kératite ulcération à gauche et une épisclérite à droite



**Figure 14:** Une hyperémie conjonctivale et un œdème secondaire à une exophtalmie et une épisclérite chez un patient atteint de GPA

v. L'atteinte cutanée

Elle est variable : purpura (**Figure 15**), papules, ulcérations, vésicules, nodules, pustules, ulcérations muqueuses, syndrome de Raynaud, gingivite hypertrophique, pyoderma gangrenosum...etc.

La biopsie d'une lésion permet facilement le diagnostic de vascularite.



**Figure 15 :** Deux patients GPA : Purpura ecchymotique au niveau du pied à gauche et un petit purpura nécrotique à droite

vi. L'atteinte neurologique :

Elle se traduit principalement par des atteintes neurologiques périphériques : une mono- ou une multinévrite asymétrique.

L'atteinte neurologique centrale est très rare, le plus souvent ce sont des céphalées, rarement des déficits moteurs ou sensitifs.

**vii. L'atteinte cardiaque :**

Rare, se traduisant le plus souvent par des troubles du rythme, une péricardite, moins fréquemment par une endocardite, une myocardite, des troubles de conduction, un infarctus myocardique...etc.

**viii. Les autres atteintes :**

Des manifestations ont été plus rarement décrites : pseudotumeurs granulomateuses de siège variable, phlébites, atteinte abdominale (gastrites et colites granulomateuses), musculaire, génito-urinaire, endocrinienne, ganglionnaires et l'atteinte gynécologique (72).

Une forte incidence de complications thromboemboliques a été décrite dans les premiers mois de la maladie en pleine phase d'activité.

**c. Formes généralisées et formes localisées :**

Au cours de la GPA, on distingue :

- Les formes généralisées/diffuses caractérisées par :
  1. Une atteinte rénale ;
  2. Et/ou une hémorragie alvéolaire importante et évolutive ;
  3. Et/ou par l'atteinte d'un ou de plusieurs autres organes, en particulier s'il s'agit d'un organe vital, avec des signes généraux ;
- Les formes limitées/localisées : principalement respiratoires (ORL et/ou pulmonaire sans hémorragie alvéolaire), sans atteinte rénale, mais parfois aussi cutanées, sans altération de l'état général et qui n'engagent pas le pronostic vital (30 % des cas de GPA environ).

Le passage d'une forme localisée/limitée à une forme généralisée/diffuse, et vice versa, est possible au cours de l'évolution de la maladie.

## 2. Polyangéite microscopique (PAM) :

### a. Généralités :

Le terme de PAM a été utilisé pour la première fois en 1948 par **Wainwright et Dawson (73)** chez des patients ayant une périartérite noueuse associée à une glomérulonéphrite. L'élément principal qui différencie la PAM de la GPA est l'absence de granulomes inflammatoires.

La PAM a longtemps été confondue avec la périartérite noueuse (PAN). Ce n'est qu'en 1994 qu'elles ont été considérées comme deux entités distinctes (1). La PAN touche préférentiellement les vaisseaux de moyen calibre et la PAM les vaisseaux de petit calibre. De plus, au cours de la PAN, l'atteinte rénale est d'origine vasculaire et le poumon est épargné.

### b. Présentation clinique :

#### i. Les signes généraux

Des manifestations générales inaugurales, fièvre et/ou altération de l'état général, sont présentes chez la plupart des patients, parfois plusieurs semaines ou mois avant que ne s'installe une forme plus bruyante de la maladie.

Des myalgies, des arthralgies et/ou plus rarement des arthrites sont constatées dans 56–76 % des cas au moment du diagnostic.

#### ii. L'atteinte rénale :

Caractérisée par une glomérulonéphrite nécrosante extracapillaire, dite aussi rapidement progressive (GNRP, Rapidly Progressive Glomerulonephritis des Anglo-Saxons) ou pauci-immune. Elle est constante dans certaines séries de patients, qui émanent de milieux néphrologiques.

Certains patients ont toutefois une atteinte rénale qui peut être silencieuse cliniquement, au moment du diagnostic ou dans les premières semaines d'évolution de la maladie.

Une hématurie microscopique et/ou une protéinurie peuvent être présente(s) chez les malades ayant une fonction rénale normale et doivent donc être recherchées systématiquement. À l'inverse, l'insuffisance rénale peut être sévère d'emblée et la dialyse pourrait être un choix thérapeutique primordial.

Les sténoses urétérales uni ou bilatérales sont exceptionnelles au cours de la polyangéite microscopique. Elles sont plus évocatrices de granulomatose de Wegener, mais ont été rapportées dans quelques cas de périartérite noueuse, dont certains étaient peut-être en fait des polyangéites microscopiques (74, 75).

### iii. L'atteinte pulmonaire :

Les hémoptysies peuvent être modérées et répétées, ou au contraire massives, responsables de détresse respiratoire, d'anémie voire d'état de choc.

Une hémorragie intra-alvéolaire est observée chez environ 30% des patients atteints de polyangéite microscopique. En pratique, les hémorragies alvéolaires massives semblent être de mauvais pronostic, mais elles n'ont pas été reconnues comme telles dans les séries publiées pour le moment ou parmi les paramètres du score pronostique FFS (Five Factor Score) (76). Lorsqu'elle s'accompagne d'une glomérulonéphrite rapidement progressive, elle peut s'intégrer dans un syndrome pneumo-rénal de haute gravité, classique dans le syndrome de Goodpasture mais possible aussi au cours de la PAM comme au cours d'autres vascularites.

Une fibrose pulmonaire peut être parfois observée au cours des vascularites p-ANCA avec anticorps anti-myéloperoxydase. Dans la plupart des cas, la vascularite régresse rapidement sous traitement, alors que la fibrose interstitielle

peut continuer à s'aggraver, lentement en général. Au contraire, quelques cas de fibrose pulmonaire isolée et associée à la présence dans le sérum de p-ANCA anti-MPO ont été rapportés, sans aucune lésion de vascularite. Leur pronostic semble comparable à celui des autres fibroses pulmonaires idiopathiques (77, 78).

L'atteinte des voies aériennes supérieures et l'atteinte pulmonaire à type de nodules sont plus rares.

#### iv. L'atteinte cutanée :

Elle est présente dans 30–60 % des cas (Figure 16). Le purpura vasculaire déclive des membres inférieurs est la manifestation la plus fréquente.

On peut aussi observer des nodules sous-cutanés, des ulcérations, des nécroses cutanées, des hémorragies sous-unguéales, des lésions vésiculeuses... etc.

En général, l'ensemble de ces manifestations cutanées disparaît rapidement sous traitement.



**Figure 16:** Des patients MAP : (a) purpura palpable, (b) livedo reticularis, (c) des lésions bulleuses et (d) L'erythema elevatum diutinum

**v. Les autres atteintes :**

Parmi les autres manifestations, très superposables à celles décrites au cours de la périartérite noueuse, il faut retenir :

- ⌘ Les **neuropathies périphériques** en particulier les tableaux de multinévrite et les atteintes du système nerveux central.
- ⌘ Les **atteintes digestives**, avec des douleurs abdominales ou, à l'extrême, des perforations ischémiques, surtout de l'intestin grêle.
- ⌘ Les **manifestations cardiovasculaires** : une insuffisance cardiaque ou une péricardite sont rares au cours de la polyangéite microscopique mais restent possibles.
- ⌘ **L'œil** peut également être affecté, de façon assez exceptionnelle, sous la forme d'une sclérite, d'une iridocyclite, ou d'une vascularite choroïdienne et/ou rétinienne (79).
- ⌘ Les **manifestations ORL** sont assez peu fréquentes au cours de la polyangéite microscopique, ou alors non spécifiques : sinusite et/ou rhinite simple(s). Leur présence est davantage évocatrice de granulomatose de Wegener, en particulier si elles sont destructrices (80).

### 3. Granulomatose à éosinophile avec polyangéite (GEPA) :

#### a. Généralités :

La GEPA a été décrite pour la première fois en 1951 par Jacob Churg et Lotte Strauss (81) (Figure 17). La maladie a été reconnue sous le nom du syndrome de Churg et Strauss pendant plusieurs années, récemment l'éponyme a été remplacé par la



*Figure 17: Jacob Churg à gauche et Lotte Strauss à droite*

granulomatose à éosinophile avec polyangéite (GEPA) d'après la conférence de consensus de Chapel Hill de 2012, dans le but de qualifier les pathologies autour des descriptions plus que des éponymes (6, 82).

Elle se caractérise par un asthme, une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire, la présence de granulomes extravasculaires et une vascularite touchant les autres organes.

La GEPA évolue habituellement en 3 phases :

- Initialement le patient présente un asthme et différentes manifestations allergiques
- Dans un second temps, une éosinophilie et un infiltrat pulmonaire s'installent
- Puis, le plus souvent plusieurs années après l'apparition de l'asthme, surviennent les différentes manifestations systémiques de la GEPA.

#### b. Présentation clinique :

##### i. Signes généraux :

Ils ne sont pas constants mais fréquents et habituellement très marqués : une altération de l'état général, une asthénie avec parfois des sensations de malaise, un

amaigrissement, une fièvre...Il peut exister des arthralgies sans arthrite associée et des myalgies.

ii. **L'atteinte pulmonaire :**

**L'asthme** est au premier plan. Quasi constant, l'asthme précède dans presque tous les cas les signes de l'angéite systémique avec parfois un intervalle très long (30 ans) entre l'apparition de l'asthme et le diagnostic du SCS.

La maladie asthmatique débute relativement à un stade tardif vers l'âge de 30 ans, apparaît en moyenne 9 +/- 10 ans avant les premiers signes de vascularite (83, 84) et est souvent sévère, corticodépendante et presque d'emblée dans un cas sur deux à dyspnée continue et/ou avec des crises paroxystiques graves.

**Des hémorragies alvéolaires** caractérisées par un saignement diffus dans les espaces aériens distaux ont été rapportées aux cours du SCS. Il s'agit d'une manifestation pulmonaire sévère mais rare.

**La fréquence des manifestations pleurales** au cours du SCS est relativement faible, inférieure à 10 % : Les pleurésies observées au cours du SCS sont le plus souvent asymptomatiques, uni- ou bilatérales et en règle, de faible abondance. Leur expression clinique peut être limitée à un frottement pleural.

Une paralysie phrénique a été exceptionnellement décrite et pourrait être en rapport avec une atteinte ischémique vasculaire du nerf phrénique (85).

iii. **L'atteinte neurologique :**

**Les neuropathies périphériques** sont les plus fréquentes des manifestations neurologiques du SCS et très suggestives du diagnostic. Elles consistent en une **mononévrite** multiple de topographie distale prédominant aux membres inférieurs. L'atteinte la plus caractéristique est celle du nerf sciatique poplité externe et, à un

moindre degré, du nerf sciatique poplité interne. Sa fréquence est variable, de 50 à 75 % des cas (84).

**La multinévrite** est d'installation rapide, voire brutale. Des douleurs et des paresthésies du territoire considéré peuvent précéder l'apparition de la paralysie. La multinévrite est sensitivomotrice et les signes sensitifs sont parfois dominants à type d'hypo- ou d'hyperesthésie. Une anesthésie douloureuse, des troubles de la sensibilité superficielle et thermique sont habituels. Il n'y a pas d'atteinte de la sensibilité profonde.

La régression de l'atteinte nerveuse est lente et peut s'étendre d'un an à dix-huit mois. Le degré de récupération est imprévisible et des formes initialement sévères peuvent régresser complètement. L'atteinte des nerfs crâniens est peu fréquente.

**Les manifestations neurologiques centrales** sont moins fréquentes, et plus difficiles à rattacher au SCS si elles sont inaugurales. Elles sont la conséquence d'une vascularite du système nerveux central et s'observent dans les formes graves de la maladie.

#### iv. L'atteinte cutanée :

Elle est présente dans 40 à 70 % des cas (83, 84, 86, 87)

Les manifestations cutanées du SCS sont polymorphes et très fréquentes (Figure 18). Elles s'observent dans la moitié des cas. Le purpura vasculaire déclive des membres inférieurs est la manifestation la plus fréquente.

Des nodules sous cutanés sont présents chez environ un tiers des patients.

D'autres manifestations cutanées liées à la vascularite peuvent être observées : livedo reticularis (6%), lésions d'allure urticarienne (9%), syndrome de Raynaud,

lésions ulcéronécrotiques et gangréneuses touchant le plus souvent les orteils, papules infiltrées et vésicules.



**Figure 17:** Des patients GEPA : (a) purpura palpable, (b) nodules érythémateux associés à des lésions nécrotico-ulcéreuses, (c) des lésions urticariennes et (d) de multiforme érythème

v. L'atteinte digestive :

L'atteinte digestive est un facteur de mauvais pronostic du SCS (88). Il peut être d'origine ischémique et entraîner des perforations ou des hémorragies. Elles peuvent aussi être secondaires à une infiltration éosinophilique dont le pronostic est alors meilleur.

La survenue d'hémorragies et/ou de perforations intestinales, la persistance de douleurs abdominales intenses malgré le traitement et un amaigrissement sont des éléments cliniques de mauvais pronostic. Un méléna ou une hématomèse peuvent survenir.

**vi. L'atteinte cardiaque :**

**Les signes cardiaques** sont de mauvais pronostic et représentent la principale cause de mortalité au cours de cette maladie. Elle serait liée à une toxicité des éosinophiles ou à une atteinte granulomateuse du myocarde. En cas d'insuffisance cardiaque, le pronostic vital est engagé à court et long terme car les défaillances peuvent être d'apparition tardive.

**vii. L'atteinte rénale**

Les manifestations rénales sont rares et présentent chez seulement 15% des patients (83). Elles se traduisent par une hématurie microscopique et une protéinurie. L'existence d'une atteinte glomérulaire, si elle engendre une insuffisance rénale avec une créatininémie supérieure à 140 µM/l et/ou une protéinurie supérieure à 1 gr/24 h doit être considérée comme un facteur de mauvais pronostic du SCS.

**viii. L'atteinte ORL :**

Une rhinite allergique est fréquente (70 %) à la phase initiale de la maladie à l'origine d'obstruction nasale, de sinusite et de polypose nasale.

Une sinusite maxillaire présente au moment du diagnostic ou une histoire de sinusite chronique est constatée chez deux tiers des patients.

**ix. Les autres atteintes :****↳ Ostéo-articulaires**

Des arthralgies sont fréquentes (30 % des cas) et volontiers inaugurales. Des arthrites sont plus rares. Elles touchent volontiers les grosses articulations et sont non destructrices et non érosives.

### 🔗 Musculaires

Des myalgies surviennent dans 39 à 69 % des cas et régressent rapidement sous traitement (83, 84, 86). Parfois leur intensité peut faire évoquer une polymyosite (89).

### 🔗 Oculaires

Une atteinte oculaire est possible au cours de la GEPA. Des uvéites, des vascularites rétiniennes, des épisclérites, des nodules conjonctivaux et des pseudo-tumeurs orbitaires ont été rapportés (90, 91). Une névrite optique ischémique peut aussi compliquer une GEPA. Une vascularite nécrosante des branches de l'artère temporale a été décrite (92), mais la présence de cellules géantes est exceptionnelle.

### 🔗 Autres manifestations

Des adénopathies périphériques ou médiastinales contenant des éosinophiles ont été décrites (86).

## V. Aspects biologiques et immunologiques des vascularites à ANCA :

### 1. Syndrome inflammatoire biologique :

Un syndrome inflammatoire biologique est fréquent dans la phase active des vascularites à ANCA.

#### → GPA

L'hyperleucocytose neutrophile, l'anémie inflammatoire, la thrombocytose et l'élévation des protéines de l'inflammation sont la règle dans les formes diffuses.

#### → PAM :

Un syndrome inflammatoire est fréquent avec une augmentation de la VS, de la C-réactive protéine et une anémie importante peut être constatée, inflammatoire mais parfois aussi liée à des saignements alvéolaires.

#### → GEPA :

Au cours de la GEPA, l'hyperéosinophilie sanguine, l'élévation des IgE sériques et la présence d'ANCA constituent les trois principales anomalies biologiques.

Un syndrome inflammatoire (défini par l'augmentation de la vitesse de sédimentation, des alpha-2 globulines et de la fibrine) est habituel.

L'hyperéosinophilie sanguine est un des arguments diagnostique du SCS. Fluctuante mais presque constante, elle est dans la plupart des cas supérieure à 1000/mm<sup>3</sup>. L'hyperéosinophile peut atteindre des valeurs très élevées jusqu'à 50000/mm<sup>3</sup>. Elle disparaît après le début de la corticothérapie.

### 2. Fonction rénale :

La fonction rénale est souvent altérée avec des taux d'urée et créatinine sanguins augmentés (93) responsable d'une insuffisance rénale rapidement progressive, voire une insuffisance rénale terminale d'où l'intérêt du dépistage.

La protéinurie est généralement modérée, associée à une hématurie et une leucocyturie.

L'insuffisance rénale avec une créatininémie supérieure à 140  $\mu\text{M/l}$  et/ou une protéinurie supérieure à 1 g/24 h doit être considérée comme un facteur de mauvais pronostic du SCS.

### 3. Présentation immunologique

La détection des ANCA n'est pas constante et leur spécificité est variable.

#### a. En fonction du type de vascularite

L'anticorps isolé au cours de la GPA est très spécifique et a donc une importante valeur diagnostique. Dans certaines conditions, sa présence peut suffire, associée à une clinique évocatrice. Par contre, il ne permet pas d'éviter la biopsie rénale. Les ANCA sont positifs dans plus de 95% des formes diffuses alors qu'on ne les retrouve que dans 50 à 75% des formes localisées, à un taux plus élevé en phase active qu'en phase de rémission. Plus de 90% des patients ayant une GPA systémique avec atteinte rénale ont des c-ANCA de spécificité anti-PR3. Il existe toutefois des GPA avec ANCA anti-MPO dans 5 à 10% des cas. En revanche, leur négativité ne doit pas faire rejeter le diagnostic, en particulier devant une forme d'allure « limitée ».

Au cours de la PAM, 80–90% des patients ont des ANCA, principalement de spécificité anti-MPO (60–70%) (80). Des ANCA anti-PR3 sont détectés chez 20 à 30% des patients. Dans moins de 5 % des cas, l'association de c-ANCA anti-PR3 et de p-ANCA anti-MPO peut être constatée, de même que la présence de c-ANCA uniquement.

L'intérêt diagnostique des ANCA anti-MPO est maintenant établi dans la PAM (94). Néanmoins, malgré une association étroite, la valeur diagnostique des p-ANCA

anti-MPO dans la PAM est moins bonne que celle des c-ANCA anti-PR3 au cours de la GPA.

Enfin, environ 10% des patients atteints de GPA ou de PAM sont ANCA négatifs au diagnostic (95).

Des ANCA chez les patients atteints de GEPA sont détectés chez 30 à 40 % des cas par IF et/ou ELISA avec une fluorescence périnucléaire et une spécificité anti-myéloperoxydasique dans les  $\frac{3}{4}$  des cas de la littérature (83, 84, 96-101). Le titre des ANCA n'est pas corrélé à l'évolution mais les formes avec ANCA ont une fréquence des rechutes élevée (84, 102).

Les formes sans ANCA se manifestent plus fréquemment par une atteinte cardiaque (83).

#### **b. En fonction des organes atteints**

##### **→ Vascularites avec atteinte rénale**

Les ANCA anti-MPO sont détectés chez environ 80% des patients avec une glomérulonéphrite nécrosante extracapillaire localisée aux reins.

Les ANCA anti-PR3, seraient associés à des lésions histologiques rénales plus actives que les ANCA anti MPO (nécrose versus sclérose), expliquant l'aggravation plus rapide de la fonction rénale au stade initial avant le traitement (95). La prévalence des atteintes rénales est similaire au cours des vascularites à ANCA anti MPO et anti PR3 (103).

##### **→ Vascularites avec atteinte respiratoire**

Les ANCA anti-PR3 sont plus fréquemment détectés au cours des VAA avec atteintes des voies respiratoires hautes associées à des lésions à type de cavités et de nodules.

Les ANCA anti-MPO sont plus fréquemment associés aux hémorragies intra-alvéolaires (103).

→ **Autres atteintes**

Les atteintes oculaires sont plus fréquentes en association avec les VAA anti-PR3 positives selon certaines études (103, 104).

Concernant les atteintes du système nerveux, les résultats diffèrent en fonction des études, certaines relatent des atteintes plus fréquentes chez les VAA anti-PR3 (103) et d'autres ne retrouvent pas de différence (105).

## **VI. Aspects radiologiques et histologiques :**

### **1. Wegener :**

Devant un patient suspect de granulomatose de Wegener, il faut savoir repérer une atteinte infraclinique ORL, pulmonaire, neurologique ou rénale en proposant un scanner des sinus et un examen ORL, un scanner thoracique, un électromyogramme et l'analyse répétée du sédiment urinaire et de la protéinurie.

#### **a. Aspects radiologiques :**

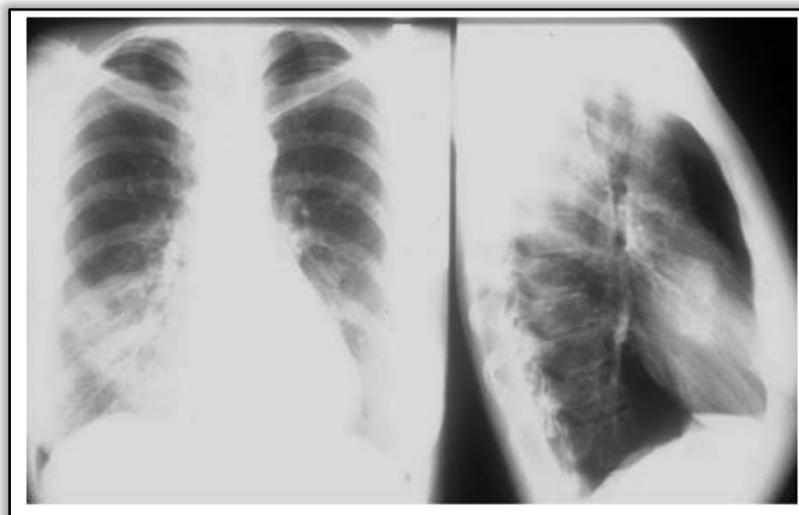
L'atteinte radiologique est très polymorphe :

##### **⊕ Poumon**

La radiographie du thorax et le scanner montrent des nodules, unis ou bilatéraux, uniques ou multiples, excavés dans la moitié des cas. Ils ont souvent une paroi épaisse. Ils peuvent être très nombreux mais, en général, inférieurs à 10. Leur survenue est parallèle à la progression de la maladie.

Un syndrome interstitiel pouvant traduire une hémorragie intrapulmonaire, ainsi que l'existence des atélectasies est possible.

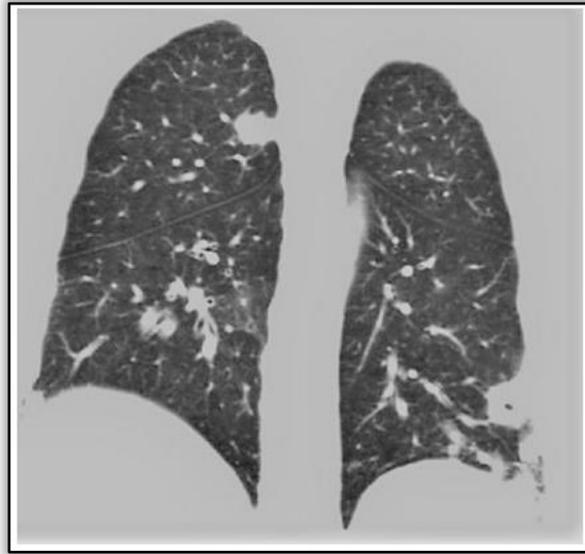
Des infiltrats pulmonaires uni ou bilatéraux, peuvent également être observés (**Figure 19**). Un épanchement pleural s'y associe rarement.



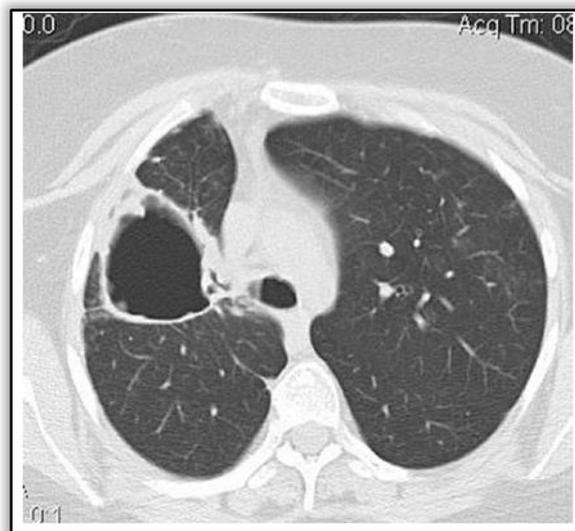
**Figure 18:** Radiographie thoracique d'un patient GPA présentant des infiltrations pulmonaires



**Figure 19:** Coupe coronale d'un scanner thoracique chez un patient GPA montrant une sténose de la bronche principale notamment la bronche gauche



**Figure 20 :** *Coupe coronale d'un scanner thoracique chez un patient GPA montrant des nodules multiples au niveau des 2 champs pulmonaires*

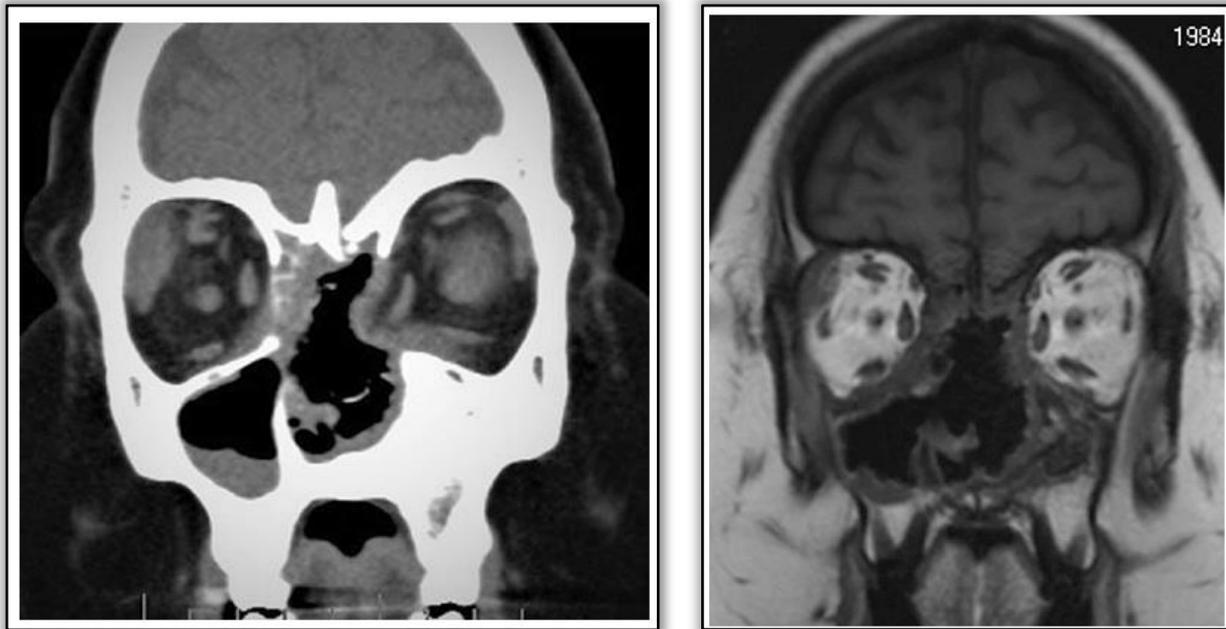


**Figure 21:** *Coupe axiale d'un scanner thoracique chez un patient GPA montrant une lésion cavitaire large au niveau du poumon gauche*

La fibroscopie bronchique peut mettre en évidence des sténoses, conséquence de la granulomatose. Elles sont souvent très difficiles à traiter. On peut également mettre en évidence des masses pulmonaires granulomateuses pseudo-tumorales.

#### ⊙ ORL

Le scanner peut montrer une destruction osseuse. Il est indispensable au diagnostic et à l'évaluation des lésions (**Figure 23**).



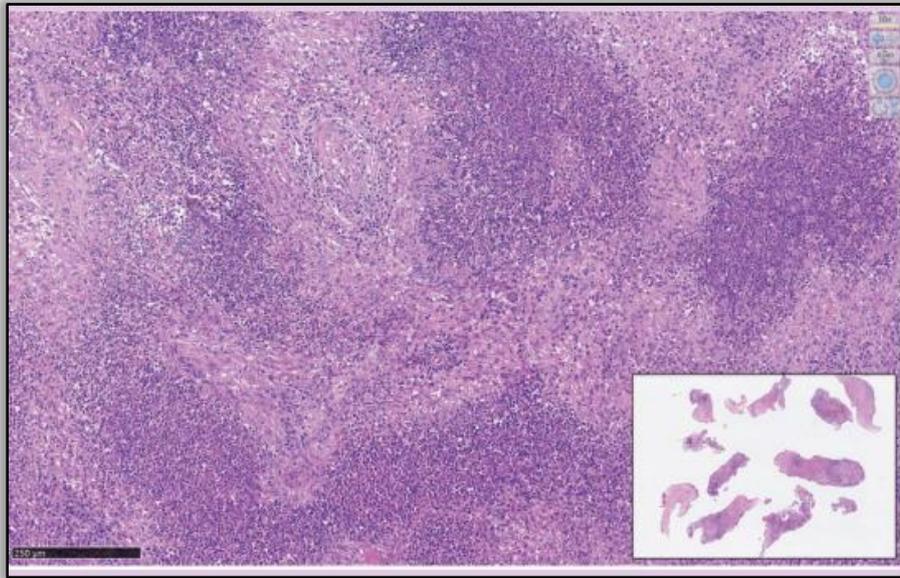
**Figure 22:** Une coupe coronale d'un scanner céphalique à gauche et une coupe d'un IRM céphalique : montrant une destruction érosive de la ligne médiane naso-sinusale des structures cartilagineuses, une atrophie du sinus maxillaire gauche, une sinusite légère du sinus maxillaire droit, une érosion de la lame orbitale et une pseudotumeur de l'orbite droite

#### b. Aspects histologiques :

L'histologie reste un élément diagnostique puissant et souvent indispensable car, comme souvent dans les granulomatoses systémiques, le diagnostic peut se discuter aux confins des infections à germes intracellulaires et des néoplasies. Cependant, la preuve histologique peut être difficile à obtenir car les biopsies associent rarement la triade caractéristique et il peut être nécessaire de les multiplier ou de faire appel à la chirurgie.

La biopsie rénale est inévitable, elle permet non seulement d'établir un diagnostic mais aussi de donner des renseignements sur le pronostic de l'atteinte rénale en montrant le caractère récent ou ancien des lésions, ainsi que leur étendue et leur degré de fibrose irréversible déjà constituée.

Elle montre une glomérulonéphrite pauci-immune avec une prolifération extracapillaire focale et en immunofluorescence, des dépôts glomérulaires de fibrinogène, rarement une angéite nécrosante ou un granulome épithélioïde.

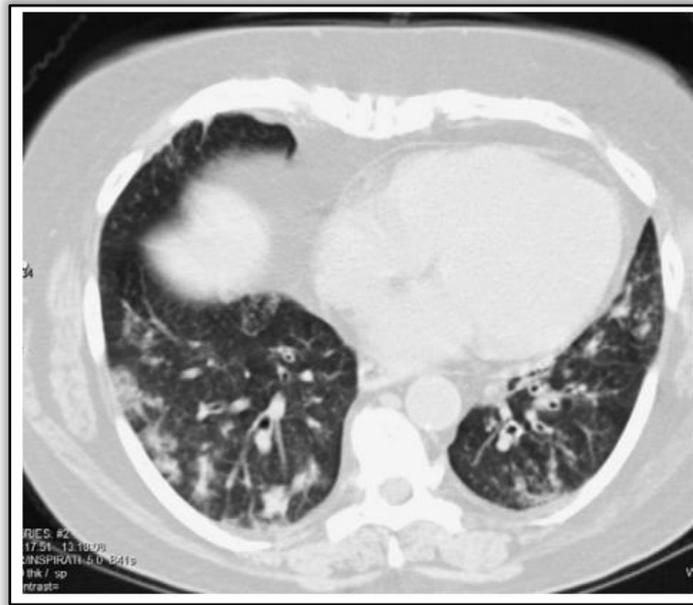


**Figure 24 :** Coupe anatomopathologique démontrant les caractéristiques de la granulomatose de Wegener : vascularite et granulomes accompagnés de cellules géantes polynuclées (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine).

**c. PAM :**

**a. Aspects radiologiques :**

L'atteinte radiologique pulmonaire est caractérisée par des opacités plus ou moins étendues et floues, des infiltrats pulmonaires et un syndrome interstitiel pouvant traduire une hémorragie alvéolaire.



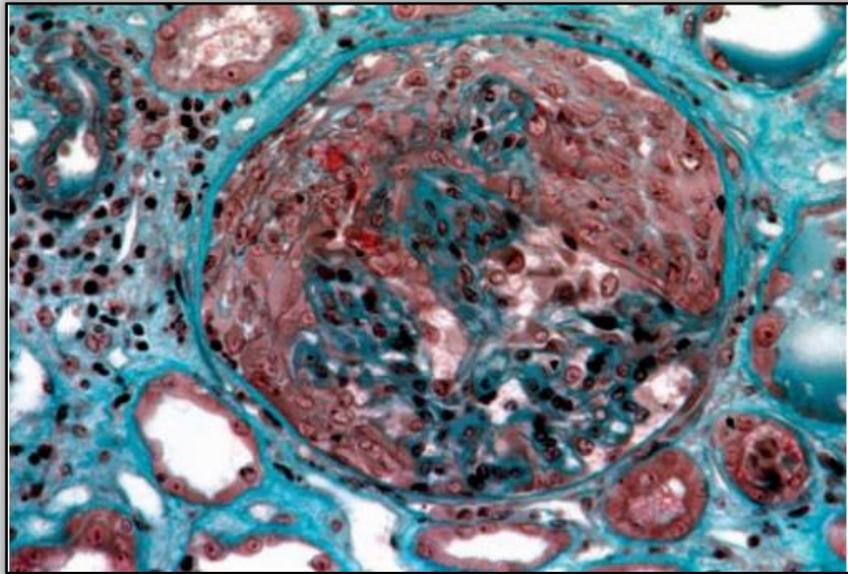
**Figure 25 :** Un scanner thoracique montrant la preuve d'une hémorragie pulmonaire chez un patient PAM

**b. Aspects histologiques :**

⊕ Rein

La biopsie rénale est quasi indispensable, à visée diagnostique, surtout lorsqu'elle confirme l'existence d'une glomérulonéphrite nécrosante extracapillaire, mais aussi pour évaluer le pronostic rénal à moyen-long terme. Un nombre de glomérules atteints > 60 % serait de mauvais pronostic, de même que lorsqu'il existe une inflammation majeure de l'interstitium rénal, une atteinte tubulaire et/ou une sclérose glomérulaire (Figure 26).

L'association d'une positivité des ANCA et de microanévrisme est exceptionnelle. Il semble donc inutile de réaliser une angiographie avant la réalisation d'une biopsie rénale chez les patients ayant des ANCA (76).



**Figure 26 :** PAM : Nécrose glomérulaire et croissant cellulaire quasi circonférentiel.  
Trichrome de Masson. x 400

#### ⊕ Poumon

L'examen histologique pulmonaire met en évidence une artérite des artères bronchiques avec épaissement intimal, destruction focale de la limitante élastique interne et cicatrice fibreuse sous intimale.

#### ⊕ Peau

La biopsie cutanée peut révéler une vascularite des vaisseaux de petit calibre, parfois nécrosante, mais montre souvent uniquement des aspects de vascularite leucocytoplasique (106), peu spécifiques.

### c. Syndrome de Churg–Strauss :

#### a. Aspects radiologiques :

#### ⊕ Poumon :

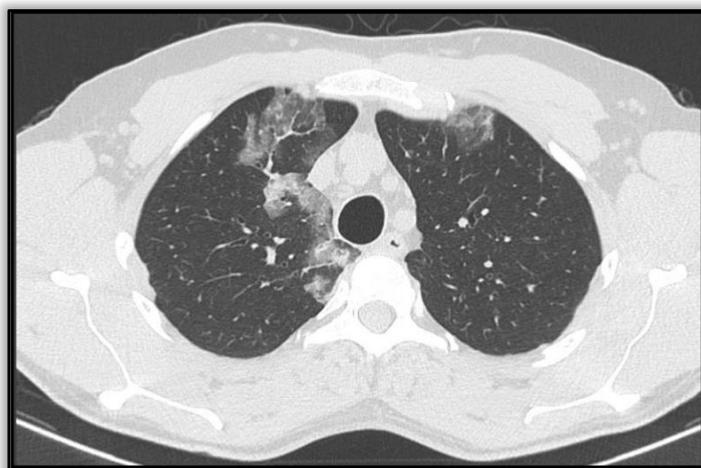
La radiographie du thorax est souvent anormale dans 38 à 70 % des cas (84, 86) au cours du SCS. Les anomalies radiographiques associées à l'asthme et à l'hyperéosinophilie sont très évocatrices du diagnostic de SCS bien que non spécifique. Il s'agit le plus souvent d'opacités alvéolaires localisées, non

systématisées, uni- ou bilatérales, généralement à type d'infiltrats, rarement nodulaires.

Ces opacités sont labiles (**Figure 28**), ayant tendance à régresser spontanément ou après traitement. Leur signification n'est pas univoque. Il s'agit dans leur grande majorité d'images liées à l'infiltration du parenchyme pulmonaire par des polynucléaires éosinophiles. Dans d'autres cas plus rares, elles traduisent une hémorragie alvéolaire (**Figure 27**). Quand elles se localisent à la périphérie du parenchyme pulmonaire, le diagnostic différentiel est celui d'une pneumonie chronique à éosinophiles.



**Figure 27** : Hémorragie alvéolaire



**Figure 28** : un scanner thoracique montrant des opacités alvéolaires localisées, non systématisées

Les pleurésies observées au cours du SCS sont le plus souvent asymptomatiques, uni- ou bilatérales et en règle, de faible abondance. Radiologiquement elles sont isolées ou associées aux autres manifestations radiologiques de la maladie comme les infiltrats labiles.

La **tomodensitométrie** visualise alors des opacités en verre dépoli ainsi que des opacités parenchymateuses alvéolaires périphériques ou disséminées (**Figure 28**).

**Le lavage alvéolaire** : Le diagnostic est confirmé lorsqu'il revient uniformément rouge ou rosé et/ou si le lavage revient clair lorsque la coloration de Perls met en évidence plus de 30 % de sidérophages (macrophages positifs) et/ou le score de Golde est supérieur à 100.

#### ⊕ **Le cerveau** :

La **tomodensitométrie** peut révéler des infarctus.

L'**imagerie par résonance magnétique** est l'examen de choix. Elle objective des hypersignaux de la substance corticale et sous-corticale sur les images pondérées en T2.

Lorsqu'une **angiographie** est réalisée, les vaisseaux peuvent présenter des irrégularités de calibre très évocatrices de vascularite. Les séquelles sont fréquentes.

L'**électromyogramme** montre le caractère axonal de ces neuropathies. Il peut mettre en évidence une dénervation plus étendue que ne le laisse présager la clinique.

#### ⊕ **Le cœur**

À l'**échocardiographie** on peut observer une dilatation ventriculaire gauche, une hypokinésie diffuse ou segmentaire, une baisse de la fraction d'éjection ou une

régurgitation mitrale. Des régressions complètes des anomalies échographiques sont possibles avec la guérison du SCS.

L'ECG peut enregistrer les anomalies en rapport avec l'ischémie ou la cardiomyopathie. Lorsqu'une coronarographie est réalisée, des sténoses, des microanévrismes ou des thromboses ne sont que rarement observées en raison de la prédominance de l'atteinte des petits vaisseaux (107). Néanmoins, les angiographies peuvent être anormales et refléter l'extension possible de la vascularite aux vaisseaux de moyen calibre (108, 109).

### **b. Aspects histologiques :**

Anatomiquement, les trois principales lésions histologiques du SCS sont observées : granulomes extravasculaires, infiltration par des polynucléaires éosinophiles et beaucoup plus fréquemment, lésions de vascularite nécrosante.

Dans les séries de patients atteints de GEPA, l'infiltration éosinophilique représentait la donnée histologique la plus fréquente même si des granulomes épocardiques et myocardiques étaient également notés (110).

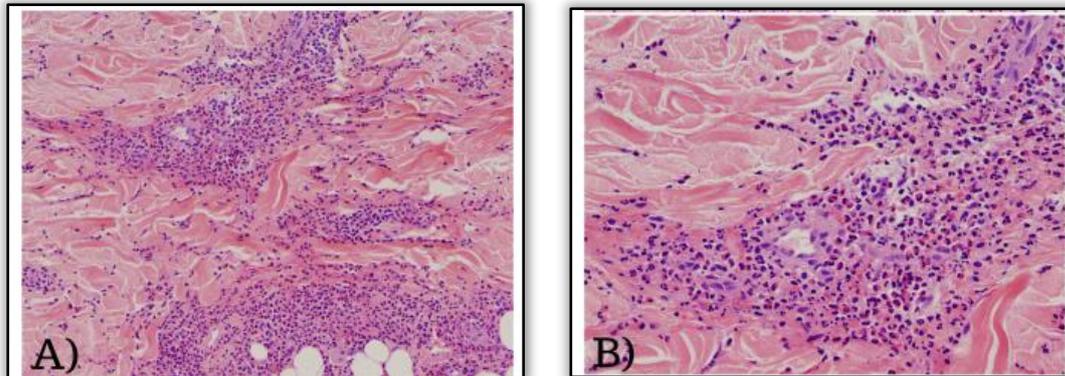
Il y a des biopsies objectivant des granulomes extravasculaires qui ne sont pas spécifiques de la GEPA. Par exemple, ils peuvent s'observer dans les autres vascularites et au cours des entérocolopathies (111).

#### ⊕ Rein

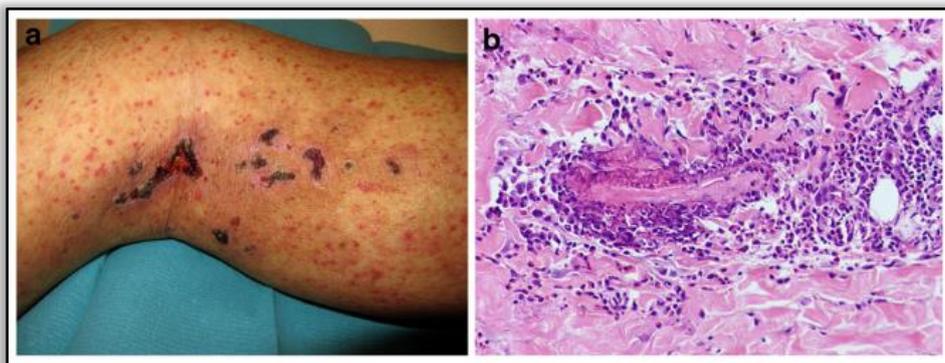
**Histologiquement les néphropathies glomérulaires** sont les plus fréquentes et caractérisées par la présence de foyers de nécrose avec, à leur contact, une prolifération extracapillaire formant des croissants. Ces glomérulonéphrites semblent fréquemment associées à la présence de p-ANCA.

#### ⊕ Peau

La biopsie des nodules sous cutanée montre le plus souvent un aspect de granulome extra vasculaire (**Figure 29, Figure 30**).



**Figure 29** : Biopsie cutanée : un infiltrat dense superficiel péri-vasculaire constitué de lymphocytes, neutrophiles, poussière nucléaire et l'existence de nombreux éosinophiles dans l'interstitium dermique. (A) X 100 (B) X 200



**Figure 30** : Une coupe histologique d'une biopsie d'une lésion nécrotico-ulcéralive (a) montrant une nécrose fibrinoïde avec une infiltration des éosinophiles et des lymphocytes (b)

#### ⊖ Tube digestif

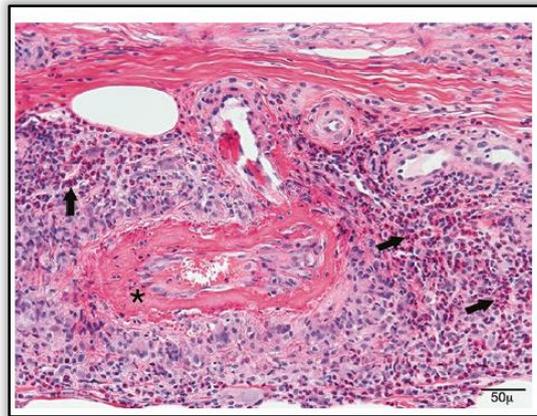
Il existe des particularités histologiques liées à l'atteinte digestive dont la présence de granulomes extravasculaires dans la muqueuse digestive. Les lésions siègent tout au long du tractus digestif : estomac, intestin grêle, appendice, colon, rectum mais aussi dans la vésicule biliaire, sur le péritoine donnant une ascite riche en polynucléaires éosinophiles.

L'examen anatomo-pathologique des prélèvements du tube digestif peut mettre en évidence la vascularite et/ou l'infiltration par les éosinophiles. La GEPA est

une cause de gastro-entérite éosinophilique (112). Lorsque ces anomalies prédominent au niveau de la muqueuse, la traduction peut en être une anémie, une hypoalbuminémie et/ou une stéatorrhée.

### ⊖ Cœur

Des trois tuniques **cardiaques**, le myocarde et le péricarde sont le plus souvent lésés. L'atteinte de l'endocarde est exceptionnelle.



**Figure 31** : Une coupe histologique d'un nerf montrant une nécrose fibrinoïde des parois du vaisseau (étoile) et de nombreux éosinophiles (flèches). Cet aspect suggère le diagnostic de la GEPA

## VII. Evolution et scores :

### 1. Evolution :

#### a. Rémission et rechute

##### ⌘ Wegener :

Non traitée, la granulomatose de Wegener est constamment mortelle, environ 70 % à 1 an. Avec les traitements actuels, la rémission est obtenue dans plus de 80 % des cas et le taux de mortalité globale a diminué à 10–15 % à 5 ans.

Le risque de rechutes est ainsi devenu la principale caractéristique évolutive de la granulomatose de Wegener. Celles-ci sont quasi inéluctables en l'absence de traitements prolongés visant à maintenir la rémission, dits d'“entretien”. Cependant, même avec ces traitements, le taux de survie sans rechute ne dépasse pas 42–57 % à 5 ans. De plus, seuls 11–14 % des patients ne gardent aucune séquelle de leur maladie (113).

D'après certaines études disponibles (114), il semble que l'existence d'une insuffisance rénale (définie dans une étude par un taux de créatinine > 160 mmol/L), ainsi que l'âge (> 50–52 ans) soient de mauvais pronostic. Les atteintes pulmonaires, dans leur ensemble, n'ont été identifiées comme facteur de mauvais pronostic au cours de la granulomatose de Wegener que dans l'une de ces études (114). Un taux très élevé, en immunocapture Elisa, de cANCA anti-PR3 au moment du diagnostic serait également associé à un moindre taux de survie. À l'inverse, la présence d'une atteinte ORL, granulomateuse, pourrait être un élément de bon pronostic.

##### ⌘ PAM

La PAM non traitée a une évolution défavorable avec une survie des patients inférieure à 20% à 5 ans (115, 116). Même si la fréquence des rechutes est plus

faible dans la PAM que dans la GPA, la survie des patients est au contraire plus faible pour la PAM que pour la GPA et la GEPA (27,5 vs 13%) (115, 117, 118).

La rechute peut se présenter différemment de l'atteinte initiale avec notamment une atteinte d'un organe préalablement épargné. Néanmoins, les rechutes sont habituellement moins sévères et la plupart des rechutes se manifeste sous forme de rash cutané ou d'arthralgies.

Le tiers des rechutes survient à l'arrêt du traitement mais des rechutes sont fréquentes sous traitement souvent à la diminution des doses (119). Le cyclophosphamide est décevant dans la prévention des rechutes. Entre les patients qui rechutent et ceux qui ne rechutent pas, il n'y a pas de différence entre la durée d'administration ou la dose cumulative de cyclophosphamide (120).

L'efficacité du cotrimoxazole en prévention des rechutes n'a été étudiée que dans la granulomatose de Wegener. Lorsqu'il est prescrit en association avec le traitement immunosuppresseur de la polyangéite microscopique, ce n'est donc que dans un but de prévention de la pneumocystose pulmonaire, lorsque les lymphocytes T CD4+ sont <250/mm<sup>3</sup> en particulier.

### 3 GEPA

Le pronostic de la GEPA a été transformé depuis l'apparition des corticoïdes et dans certains cas des immunosuppresseurs. Sous traitement, une rémission est rapidement obtenue dans plus de 80 % des cas. Des rechutes sont survenues dans 26 % des cas, au cours de la première année pour la moitié d'entre elles et après en moyenne 69 mois d'évolution (83).

La présentation clinique de la rechute diffère des manifestations inaugurales chez la moitié des patients. Les rechutes peuvent être sévères et être à l'origine du

décès. Quelques patients connaissent plusieurs rechutes s'étalant sur quelques années.

Il faut clairement distinguer (84, 121) :

- Les rechutes de la vascularite qui surviennent globalement chez 25 % des patients, surtout dans les premières années d'évolution,
- Et les poussées d'asthme et/ou de sinusite, parfois accompagnées d'une augmentation de l'éosinophilie, survenant chez 19 % des patients, qui ne représentent pas isolément une rechute de la vascularite mais justifient une adaptation thérapeutique.

Dans les deux premières années d'évolution de la vascularite, le pourcentage de patients présentant une rechute de la vascularite (45 %) est plus important que celui présentant une exacerbation de l'asthme ou des manifestations rhinosinusiennes (22 %) (122). Par contre, ultérieurement, les décompensations d'asthme et des manifestations ORL continuent de survenir régulièrement au cours du suivi, à distance de la mise en rémission de la vascularite (123). En effet, l'asthme persiste habituellement au décours de la guérison de la vascularite et nécessite souvent une faible corticothérapie d'entretien locale ou générale.

#### **b. VAA réfractaires :**

Sous traitement, une rémission est obtenue chez 90% des patients atteints de VAA après les premiers 6 mois (124). Dans 10% des cas, la VAA est réfractaire.

#### **🔗 Définition et facteurs de risque des VAA réfractaires**

Les formes réfractaires sont définies selon les recommandations de l'EULAR par :

- 🕒 Une maladie active et évolutive ne répondant pas après 4 semaines de traitement conventionnel ;

- ☉ Une absence de réponse, définie comme une réduction  $\leq 50$  % du score d'activité de la vascularite (BVAS), après 6 semaines de traitement ;
- ☉ Une maladie chronique persistante définie comme la présence d'au moins un élément majeur ou trois éléments mineurs sur la liste des items des scores d'activité de la maladie après au moins 12 semaines de traitement.

Le sexe féminin, la race noire, la présence d'ANCA anti-MPO, une insuffisance rénale au diagnostic et un âge avancé ont été identifiés comme des facteurs de risque de résistance aux traitements dans une étude américaine publiée en 2005 ayant analysé 347 patients (125).

### ☞ Traitement des VAA réfractaires

Le RTX peut être proposé dans cette indication. Il permettrait d'obtenir une rémission complète chez 75% des patients avec VAA réfractaire et une rémission partielle dans 23% des cas (126). Les autres traitements proposés, éventuellement en association, sont les immunoglobulines intraveineuses ou les échanges plasmatiques (127). Les échanges plasmatiques sont plus fréquemment choisis chez les patients présentant une atteinte rénale du fait de la toxicité rénale potentielle des immunoglobulines intraveineuses.

## 2. Score :

Bien que faisant partie d'un même groupe, les VAA ont des présentations et des évolutions hétérogènes. Afin d'évaluer l'activité et le pronostic de ces maladies, et guider leur prise en charge thérapeutique, plusieurs échelles d'évaluation ont été créées.

### a. L'activité des VAA :

Le principal score d'évaluation de l'activité des VAA est le Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). Il a été proposé pour la première fois en 1994 (128)

et révisé à deux reprises (1997 et 2009). Il est composé de 56 items regroupés en 10 atteintes d'organes. Chaque item est pondéré avec une différence, dans le nombre de points attribués, entre les lésions récentes (< 28 jours) et les lésions persistantes. Le groupe français d'étude des vascularites (GFEV) a proposé en 2001, un score BVAS modifié, spécifique de la GPA. Les autres scores d'activité, moins utilisés, sont le Disease Extent Index (DEI) crée en 2001 et le Vasculitis Activity Index (VAI) crée en 1999.

### **b. La sévérité et les séquelles des VAA :**

Afin d'évaluer la sévérité des VAA, des scores de séquelles ont également été établis. Ils prennent en compte les lésions irréversibles apparues à partir du début de la vascularite.

Le Vasculitis Damage Index (VDI) a été le premier score proposé. Afin d'être réellement considérées comme des séquelles, les lésions doivent être présentes depuis au moins 3 mois. Dans ce score, 64 items sont répertoriés en 11 groupes d'atteintes spécifiques d'organes.

En 2004, l'ANCA-associated Vasculitis Index of Damage (AVID) fut développé et classe les séquelles en fonction de leur cause. Les séquelles sont, soit attribuées à la vascularite, soit aux effets indésirables du traitement ou bien de cause inconnue. Ce score requiert que le tableau clinique du patient soit présent depuis au moins 6 mois.

L'appréciation des séquelles liées à la maladie et aux traitements peut reposer dès le 3ème mois de traitement sur l'échelle VDI (Vasculitis Damage Index) pour les patients inclus dans un protocole de recherche.

**c. Le score FFS : (Tableau 6) :**

Finalement, des scores pronostiques sont utilisés afin d'évaluer au mieux le risque de mortalité des patients et orienter la stratégie thérapeutique. Un des scores les plus utilisés est le Five Factor Score (FFS). Il est basé sur la présence ou l'absence de cinq critères qui sont : un seuil d'âge (65 ans), l'existence d'une insuffisance rénale, la présence d'une atteinte gastro intestinale spécifique (perforation, hémorragie ou pancréatite), d'une atteinte cardiaque (cardiomyopathie spécifique) et d'une atteinte ORL (considérée comme un facteur protecteur).

Le FFS a été proposé pour la première fois en 1996 par Pr L. Guillevin et son équipe (88). Il a été révisé en 2009 (Tableau II) afin d'y inclure les patients atteints de GPA.

Les formes de bon pronostic ont un score FFS à 0 et les formes de mauvais pronostic sont celles dont le FFS est supérieur ou égal à 1.

D'après l'étude de L.Guillevin en 2011 (129), incluant 1108 patients atteints de PAM, GPA, GEPA et PAN, la mortalité à 5 ans chez les patients atteints de VAA était de 9%, 21% et 40% pour des scores FFS de 0, 1 et supérieur ou égal à 2 respectivement.

Néanmoins, dans la GPA, le FFS renseigne sur le pronostic mais ne conditionne pas la thérapeutique, comme pour la périartérite noueuse, la polyangéite microscopique ou la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) (130).

Dans la GEPA, l'adaptation thérapeutique selon le FFS 1996 (88) a fait disparaître la surmortalité des formes sévères (102), validant ainsi le bien-fondé de son utilisation.

**Tableau 6 : Score FFS modifié avec inclusion de la GPA.****1 point pour chaque item avec un score maximal de 5 points**

- 1 - Age > 65 ans
- 2 - Insuffisance rénale (créatinine > 150 µmol/l)
- 3 - Atteinte gastro-intestinale spécifique
- 4 - Cardiomyopathie spécifique
- 5 - Absence d'atteinte ORL : +1

## **VIII. Traitement :**

### **A. Généralités :**

Le recours à la corticothérapie et à des immunosuppresseurs constitue la base du traitement des VAA. Le traitement comporte deux phases, une phase « d'induction » ou phase « d'attaque » initialement dont l'objectif est la mise en rémission du patient qui est obtenue dans les 3 à 6 mois dans l'immense majorité des cas, suivie d'une phase « d'entretien », lorsque la rémission est obtenue, dont l'objectif est son maintien.

La stratégie thérapeutique doit être adaptée en fonction de l'âge, la sévérité des organes atteints et les effets indésirables (131, 132).

**Les objectifs actuels du traitement** sont d'assurer la survie du patient, d'induire la rémission de la VAA, d'éviter les rechutes, de limiter les séquelles liées à la maladie et de minimiser la toxicité des traitements à long terme.

La durée optimale du traitement n'est toutefois pas encore parfaitement établie, mais elle est longue avec au minimum 18 à 24 mois de traitement. Toute la difficulté résulte dans le fait de trouver le bon équilibre entre les bénéfices et les effets secondaires des traitements immunosuppresseurs.

**Modalités du choix du traitement :** Dans le but d'améliorer la prise en charge thérapeutique des vascularites à ANCA positif, EUVAS et GFEV et VCRC ont établis des scores de suivi, d'évaluations et de pronostic afin de codifier et de standardiser la prise en charge thérapeutique (133) .

Les principaux scores utilisés sont : FFS (five factor score), BVAS (Birmingham vasculitis activity score) et VDI (vasculitis damage index) (7).

## **B. Traitement selon le type de vascularite à ANCA : selon le protocole PND 2019 :**

### **B.1 Traitement de la GPA et de la PAM :**

#### **1. Traitement des formes limitées/localisées de GPA :**

Le traitement des formes ORL pures, très limitées, par du cotrimoxazole (triméthoprime 160 mg + sulfaméthoxazole 800 mg), à raison de 2 comprimés/jour, peut être envisagé initialement. Cependant, en raison d'une progression fréquente de la maladie, ce traitement doit être relayé par un traitement immunosuppresseur chez une grande proportion de patients.

La durée de la prescription est de plusieurs mois ou années. Aucun critère d'arrêt du traitement n'est établi. Le risque d'effets secondaires graves, notamment cutanés, doit être pris en compte.

Dans les formes secondairement progressives ou localisées mais justifiant d'un traitement plus « agressif » que le cotrimoxazole, le traitement associe volontiers une **corticothérapie** orale exceptionnellement intraveineuse (**Encadré 1**), et un **immunosuppresseur** préférentiellement le **méthotrexate** (à la dose de 0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou sous-cutanée) (**Encadré 3**), mais le **cyclophosphamide** ou le **Rituximab** peuvent également être utilisés si besoin selon les modalités habituelles.

Il est important de rappeler que l'azathioprine n'a jamais démontré son efficacité en traitement d'induction d'une vascularite associée aux ANCA.

#### **2. Traitement des formes non sévères de PAM :**

Le traitement de la polyangéite microscopique est maintenant bien codifié et adapté selon la sévérité de la maladie (la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic définis dans le FFS 1996), comme l'ont démontré les résultats des études

thérapeutiques prospectives intitulées “Chuspan BP” et “Chuspan MP” du Groupe français d’étude des vascularites (GFEV) (134).

Les formes systémiques non sévères (FFS=0) justifient des corticoïdes seuls (Tableau 7), sans ajout d’un immunosuppresseur en première intention.

Un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur (Tableau 7) peut être prescrit aux patients dont la PAM n’est pas contrôlée par les corticoïdes seuls ou s’il est nécessaire de proposer un traitement d’épargne cortisonique (afin de réduire le risque de survenue d’effets indésirables) ou en cas d’intolérance aux corticoïdes.

#### Tableau 7 : Corticothérapie et immunosuppresseurs

Corticothérapie :

la dose de 1 mg/kg/jour d’équivalent prednisone, plafonnée, sauf exception, à 60 mg par jour, éventuellement précédée de bolus de méthylprednisolone. Puis décroissance de la corticothérapie (chapitre spécifique)

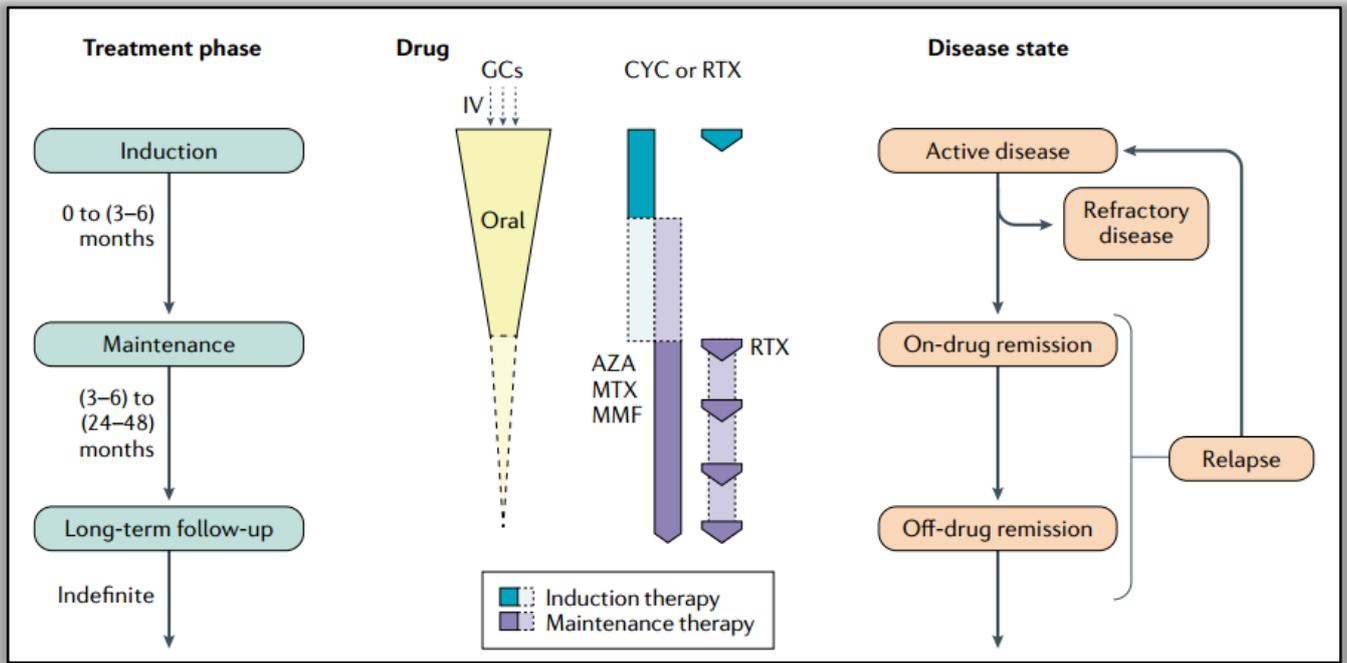
Immunosuppresseurs :

le choix de l’immunosuppresseur se portera préférentiellement sur l’azathioprine par voie orale (à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour) (Encadré 2), ou sur le méthotrexate par voie orale ou sous-cutanée (à la dose de 0,3 mg/kg/semaine) (Encadré 3), pour une durée de 12 à 18 mois.

### 3. Traitement des formes généralisées / diffuses de GPA et de PAM

La stratégie thérapeutique au cours de la PAM est orientée selon la présence ou non de manifestations sévères (selon le FFS), les formes systémiques avec manifestations sévères (FFS  $\geq$  1) justifiant une combinaison de corticoïdes et d’immunosuppresseurs.

En revanche, au cours de la GPA, son risque important de rechute justifie la prescription **DANS TOUS LES CAS** d’un immunosuppresseur ou immunomodulateur associé à la corticothérapie, quelle que soit la sévérité de la maladie.



**Figure 32 :** *Prise en charge des cas de GPA et de PAM qui présentent des manifestations viscérales ou potentiellement mortelles*

Propositions de traitement d'induction de la rémission au cours des formes généralisées/diffuses de GPA et PAM selon [le PNDS 2019](#) : (Tableau 8).

Tableau 8 : Propositions de traitement d'induction de la rémission au cours des formes généralisées/diffuses de GPA et PAM selon le PND 2019

Formes cliniques	Fonction rénale	Traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur associé à la corticothérapie
Forme ne mettant pas en jeu le pronostic fonctionnel ou vital, à court ou moyen terme OU Forme mettant en jeu le pronostic fonctionnel, à court ou moyen terme (atteinte rénale)	Créatininémie <350 µmol/l ou DFG >15 ml/min	<b>1ère intention :</b> Cyclophosphamide IV <b>ou</b> Rituximab
Forme mettant en jeu le pronostic fonctionnel à court terme (atteinte rénale)	Créatininémie >350 µmol/l ou DFG <15 ml/min	<b>1ère intention :</b> Cyclophosphamide IV <b>2ème intention :</b> Rituximab voire combinaison cyclophosphamide IV + Rituximab (schéma selon le protocole RITUXVAS) à discuter au cas par cas <b>Traitement associé :</b> Les échanges plasmatiques peuvent être proposés, au cas par cas
Forme sévère mettant en jeu le pronostic vital à très court terme (atteinte rénale grave et/ou hémorragie alvéolaire grave*)	Créatininémie >500 µmol/l ou DFG <10 ml/min	<b>1ère intention :</b> Cyclophosphamide IV <b>2ème intention :</b> Rituximab voire combinaison cyclophosphamide IV + Rituximab (schéma selon le protocole RITUXVAS) à discuter au cas par cas <b>Traitements associés :</b> <i>Les échanges plasmatiques</i> pourraient avoir un impact bénéfique sur la survie rénale et la vitesse de résolution de l'hémorragie alvéolaire et doivent être discutés au cas par cas <i>Ventilation mécanique si besoin</i>
Forme à prédominance granulomateuse avec mise en jeu du pronostic fonctionnel ou vital (masse orbitaire comprimant le nerf optique, sténose trachéale symptomatique)	Indépendamment de la fonction rénale	<b>1ère intention :</b> Cyclophosphamide IV ou Rituximab <b>2ème intention :</b> Combinaison de traitement de type Rituximab + méthotrexate (sauf si insuffisance rénale, en l'absence de preuve scientifique) ou cyclophosphamide PO A discuter avec un centre de référence ou de compétence
* Une hémorragie alvéolaire grave est définie par l'existence d'une détresse respiratoire aiguë nécessitant une oxygénothérapie à haut débit et/ou une ventilation mécanique.		

## a. Traitement d'induction de la rémission

### i. Corticothérapie :

Le traitement initial comprend toujours une corticothérapie débutée à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, plafonnée, sauf exception, à 60 mg par jour, éventuellement précédée de bolus de méthylprednisolone (**Encadré 1**).

#### Encadre 1 : Modalités de prescription de la corticothérapie

La corticothérapie fait l'objet de nombreuses discussions sur le schéma le mieux adapté.

- ↪ Le traitement initial comprend habituellement une corticothérapie débutée à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, plafonnée, sauf exception, à 60 mg par jour, voire à des doses plus faibles de l'ordre de 0,5 mg/kg/j en cas de manifestations discrètes à modérées.
- ↪ Des bolus intraveineux (IV) de méthylprednisolone peuvent être administrés pendant 1 à 3 jours consécutifs, habituellement à la dose de 7,5 à 15 mg/kg/jour (sans dépasser 1 gramme/bolus), selon la gravité et l'état cardio-vasculaire du patient, avant de prendre le relais par la corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone. Cette modalité thérapeutique est à réserver aux situations cliniques nécessitant l'obtention d'une réponse thérapeutique rapide. Elle n'est pas utile dans les formes « froides » de la maladie ou lorsque la présentation clinique est d'installation progressive ou n'est pas menaçante sur le plan vital ou fonctionnel.
- ↪ Après un traitement initial de 3 semaines à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, les corticoïdes doivent être diminués.

### ii. Immunosuppresseurs :

#### → Cyclophosphamide : (**Encadré 4**)

La preuve de l'efficacité a été étudiée dans plusieurs études. Le cyclophosphamide par voie orale est également efficace, à la dose habituelle de 2 mg/kg/jour (dose maximale 200 mg/j) pour une durée de 3-6 mois, mais plus toxique car la dose cumulée est rapidement plus élevée qu'avec la voie IV. La voie orale est donc réservée aux situations d'échec du cyclophosphamide par voie IV et

du Rituximab, c'est à dire en 3ème ligne. Cependant, il est important de souligner que le raccourcissement de la durée du traitement a des effets indésirables, faisant ainsi du cyclophosphamide un médicament plus «acceptable» que par le passé.

#### Encadré 4 – Modalités d'administration du cyclophosphamide

##### Précautions préalables à l'administration

- ⌘ Une préservation de la fertilité devra être assurée, ou du moins proposée aux patients, aussi bien chez la femme en âge de procréer que chez l'homme.
- ⌘ Une hydratation préalable et durant la perfusion est indispensable. Elle est complétée par l'administration de Mesna (hors AMM et sans certitude de son intérêt pour des doses de cyclophosphamide <600 mg/m<sup>2</sup> par bolus), administré durant et après la perfusion de cyclophosphamide :
  - ⊕ 1/3 de la dose équivalente de cyclophosphamide (en mg) par voie IV à H0,
  - ⊕ Puis 2/3 de la dose par voie IV à la fin de la perfusion (90ème minute)
  - ⊕ Et 2/3 de la dose à H4, par voie orale.
- ⌘ Lorsque le cyclophosphamide est délivré par voie orale, le Mesna peut aussi être administré par voie orale (dose équivalente quotidienne en mg – possible hors AMM pour la voie orale).
- ⌘ La surveillance du traitement par cyclophosphamide repose sur la NFS et la numération plaquettaire, la créatininémie et la recherche d'une hématurie au minimum :
  - ⊕ Avant chaque perfusion,
  - ⊕ Toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois,
  - ⊕ Puis de façon mensuelle en cas de poursuite du traitement par voie orale.
- ⌘ Si les polynucléaires neutrophiles sont <1.5x10<sup>9</sup>/L à la date programmée du bolus, la dose sera réduite de 25 %, voire reportée (en essayant de ne pas repousser de plus de 2 semaines le traitement, auquel cas une autre thérapeutique devra être discutée).

### Le cyclophosphamide IV

↪ Il est utilisé préférentiellement en cas de :

- ⊕ Présence d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire associée ;
- ⊕ Hémorragie alvéolaire grave nécessitant une ventilation mécanique (patients exclus de l'essai RAVE) ;
- ⊕ Insuffisance rénale rapidement progressive avec une créatininémie >350 micromol/L (patients exclus de l'essai RAVE) ;
- ⊕ Situations d'échec ou de réponse incomplète au rituximab ;
- ⊕ Formes à prédominance granulomateuse (essentiellement sténoses trachéales et/ou bronchiques, atteintes menaçant le pronostic fonctionnel ou vital).

### Schéma d'administration du cyclophosphamide

- ⊕ Chez les patients avec une fonction rénale normale et âgés de moins de 65 ans, le schéma recommandé est le suivant : cyclophosphamide en bolus par voie IV prescrit à la dose de 0,6 g/m<sup>2</sup> à J1, J15 et J29, puis 0,7 g/m<sup>2</sup> tous les 21 jours (totaliser 6 bolus)
- ⊕ Chez les patients dont le DFG est <30 ml/min et âgés de moins de 65 ans, le schéma recommandé est le suivant : cyclophosphamide en bolus par voie IV prescrit à la dose de 0,5 g/m<sup>2</sup> à J1, J15 et J29, puis tous les 21 jours (totaliser 6 bolus)
- ⊕ Chez les patients âgés de plus de 65 ans, quelle que soit la fonction rénale, le schéma recommandé est le suivant : cyclophosphamide en bolus par voie IV prescrit à la dose de 0,5 g à dose fixe à J1, J15 et J29, puis tous les 21 jours (totaliser 6 bolus). L'intérêt de ce schéma a été démontré dans l'essai prospectif CORTAGE, procurant une efficacité comparable au traitement conventionnel mais avec une meilleure tolérance. Ces doses faibles de cyclophosphamide n'ont pas été évaluées comparativement au rituximab dans cette population.
- ⊕ En cas de rémission incomplète, 3 bolus supplémentaires peuvent être réalisées selon le même schéma, avec une nouvelle évaluation de l'activité de la maladie à l'issue du 9<sup>ème</sup> bolus.

↪ La dose maximale de chaque bolus est limitée à 1200 mg.

↪ Au décours du traitement d'induction par cyclophosphamide, un traitement d'entretien doit être débuté entre 2 et 4 semaines après le dernier bolus de cyclophosphamide, quel que soit le traitement d'entretien choisi.

**→ Rituximab : (Encadré 5) :**

Le Rituximab peut être un choix thérapeutique alternatif dans le cadre du traitement d'induction. Voir discussion pour plus d'information.

**(Encadré 5) : Modalités d'administration du rituximab****Précautions**

- ↻ Il est utile de vacciner les patients contre la grippe et contre le pneumocoque.
- ↻ Il est également utile de prévenir systématiquement la pneumocystose pendant toute la durée du traitement et dans les mois qui suivent (en pratique, jusqu'à la reconstitution immunitaire).

**Prémédication**

- ↻ Administrer environ 60 minutes avant de commencer chaque perfusion de rituximab :
  - ⊕ Méthylprednisolone (Solumédrol®) : 100 mg dans un flacon de 50 cc de G5 % à passer en 10 min
  - ⊕ Paracétamol : 1 gramme en IVD
  - ⊕ Dexchlorphéniramine (Polaramine®) : 5 mg en IVD

**Traitement d'induction**

- ↻ Le rituximab en traitement d'induction est administré en perfusion à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> à J1, J7, J14 et J21, après la prémédication réalisée avant chaque perfusion.
  - ⊕ **Première perfusion** : il est recommandé de débiter la perfusion à une vitesse de 50 mg/h ; après les 30 premières minutes, la vitesse de la perfusion peut être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.
  - ⊕ **Deuxième perfusion** : la vitesse initiale peut être de 100 mg/h, puis augmentée par paliers de 100 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h.

**Traitement d'entretien (selon les résultats du protocole MAINRITSAN 3)**

- ↻ Une fois la rémission obtenue, une perfusion de 500 mg de rituximab est administrée à J1 et à J15, puis tous les 6 mois pendant une durée de 18 mois (soit 5 perfusions) à 48 mois.

**→ Azathioprine et Méthotrexate (hors AMM) :****Méthotrexate : (Encadré 3)**

Le méthotrexate peut être utilisé essentiellement en cas d'atteinte localisée rhino-sinusienne et/ou sténose sous-glottique asymptomatiques peu sévère de GPA, sans atteinte rénale.

**(Encadré 3) : Modalités d'administration du Méthotrexate**

**Dans les vascularites**, le méthotrexate est habituellement prescrit à la dose de 0,3 mg/kg/semaine, par voie orale ou SC. Si la tolérance clinique et biologique est satisfaisante, la dose pourra être augmentée à 20 puis 25 mg/semaine pour atteindre cette dose au bout de 4 à 6 semaines, dose qui sera maintenue jusqu'à la fin du traitement.

**Une supplémentation en acide folique** à la dose de 10 mg/semaine, 48 heures après la prise du méthotrexate, est nécessaire pour en réduire la toxicité potentielle, en particulier muqueuse et hépatique, et améliorer le taux de maintenance thérapeutique.

**Le bilan pré-thérapeutique**, souvent déjà réalisé dans la cadre du diagnostic de la vascularite, doit comporter : hémogramme, taux de plaquettes, enzymes hépatiques, clairance de la créatinine, radiographie du thorax.

**Le rythme de surveillance** n'est pas consensuel mais une surveillance biologique toutes les semaines pendant 1 mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à son arrêt est acceptable.

- ☞ Le méthotrexate est excrété par le rein, et son utilisation est déconseillée si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min, et doit être réduite en s'accompagnant d'une baisse de dose (de 7,5 à 20 mg/semaine) si le débit de filtration glomérulaire est compris entre 30 et 60 ml/min.
- ☞ L'association du méthotrexate et du sulfaméthoxazole/triméthoprime augmente les risques de toxicité hématologique. Cette association est déconseillée. Si elle est prescrite, elle doit l'être avec une extrême prudence et impose une surveillance étroite. Dans cette situation, il est préférable de proposer des aérosols de 300 mg de pentamidine tous les 21-28 jours voire de l'atovaquone (750 mg x 2/jour) en prévention de la pneumocystose plutôt que le sulfaméthoxazole/triméthoprime.

**Azathioprine : (Encadré 2)**

L'azathioprine peut être un choix thérapeutique alternatif dans le cadre du traitement d'induction. Voir discussion pour plus d'information.

**(Encadré 2) : Modalités d'administration d'azathioprine**

- ↻ L'azathioprine est administrée par voie orale à la dose de 2 mg/kg/jour en 1, 2 ou 3 prises quotidiennes, sans dépasser 200 mg/j (sur la base des essais thérapeutiques publiés) et en arrondissant à la dose multiple de 25 mg supérieure (par exemple, pour un patient de 70 kg, la dose sera de 150 mg/j). Cette dose peut être augmentée à 3 mg/kg/j par le médecin s'il le juge utile (en cas de réponse partielle à 2 mg/kg/j), en l'absence d'étude ayant prouvé une meilleure efficacité de l'azathioprine à la dose de 3 mg/kg/j.
- ↻ La dose maximale ne devra pas excéder 200 mg/j, quel que soit le poids du malade. A l'inverse, le médecin peut diminuer la dose quotidienne de 25 mg à 50 mg en cas d'effet indésirable mineur afin d'améliorer la tolérance digestive ou hématologique du traitement. Si cela ne suffit pas et/ou si l'effet indésirable constaté est grave d'emblée, le traitement devra être définitivement interrompu.
- ↻ Lors de la décision d'introduction de l'azathioprine, le médecin peut aujourd'hui s'appuyer sur des recommandations du Réseau National de Pharmacogénétique (RNGx) publiées en 2017.
- ↻ Une mise en garde concernant le déficit génétique en TPMT (thiopurine méthyltransférase) et le risque de développement rapide d'une myélosuppression est présente dans le RCP de l'azathioprine. Il n'y a cependant aucune recommandation pharmacogénétique dans le RCP français, contrairement au RCP américain.
- ↻ Le Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium et le RNGx recommandent la recherche d'un déficit en TPMT basé sur l'identification des variants alléliques TPMT\*2, TPMT\*3A, TPMT\*3B, TPMT\*3C ou sur le phénotypage de la TPMT permettant la classification des individus en fonction de leur capacité métabolique et de proposer des adaptations de doses en fonction du statut TPMT.
- ↻ Il n'existe cependant pas d'étude montrant qu'une adaptation des doses basées sur l'étude génotypique permettait de diminuer le risque d'événements hématologiques, en particulier au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Ainsi, la réalisation de ce test ne dispense pas de la

surveillance hématologique stricte, en particulier dans les premières semaines de traitement.

- ↻ La prescription concomitante d'un traitement hypouricémiant par l'allopurinol ou le febuxostat est contre-indiquée (majoration de la toxicité médullaire). Si l'allopurinol ou le fébuxostat ne peut pas être interrompu, le choix devra se porter vers un autre immunosuppresseur.
- ↻ L'azathioprine est habituellement prescrite pour une durée de 12 à 24 mois (durée optimale non définie).
- ↻ Au cours des vascularites associées aux ANCA, l'étude REMAIN conduite par l'EUVAS a récemment montré la supériorité d'un traitement d'entretien de 4 ans comparativement à un traitement de 2 ans.
- ↻ La surveillance biologique comprendra la réalisation régulière d'un hémogramme, des plaquettes et des transaminases (ASAT ou ALAT), toutes les semaines le premier mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à son arrêt.

#### → Mycophénolate Mofétil :

Le MMF n'est pas indiqué en première ligne comme traitement d'induction, ni surtout en entretien, mais reste une alternative possible si aucun des autres traitements ne peut être utilisé, dans des situations très particulières, notamment en cas d'ANCA anti-MPO.

#### **b. Traitement de maintien de la rémission**

A l'issue du traitement d'induction, une réévaluation de la vascularite à la recherche de signes d'activité est indispensable, afin de ne pas envisager le passage au traitement d'entretien alors que la vascularite est toujours active. Une fois la rémission est obtenue (BVAS=0), le traitement d'induction (cyclophosphamide, Rituximab ou méthotrexate) doit être relayé par le Rituximab, qui a démontré sa supériorité comparativement à l'azathioprine, et une corticothérapie au long cours à doses progressivement décroissantes.

La durée habituellement conseillée du traitement immunosuppresseur dit « d'entretien » était de 18 à 24 mois, mais l'étude REMAIN conduite par l'EUVAS a

récemment montré la supériorité d'un traitement d'entretien de 4 ans comparativement à un traitement de 2 ans.

Le traitement d'entretien est indiqué **DANS TOUS LES CAS de GPA**, en raison du risque élevé de rechute.

Pour les PAM, le traitement d'entretien repose soit sur la corticothérapie seule (FFS=0) soit sur le rituximab dans les formes systémiques avec manifestations « sévères » (FFS  $\geq$  1).

**i. Azathioprine et Méthotrexate :**

L'azathioprine (2 mg/kg/jour par voie orale) ou le méthotrexate (0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou sous-cutanée), débuté 15 à 21 jours après le dernier bolus de cyclophosphamide, étaient les molécules de choix pour la prévention des rechutes, ces deux molécules ayant une efficacité identique.

**ii. Rituximab**

Depuis les résultats de l'essai MAINRITSAN, le Rituximab représente le traitement d'entretien de choix pour la prévention des rechutes. Cette étude a clairement démontré, après un traitement d'induction par cyclophosphamide, la supériorité du rituximab à la dose de 500 mg tous les 6 mois durant 18 mois par rapport à l'azathioprine. Après 28 mois, le taux de rechute majeure sous rituximab était de 5 %, contre 28 % dans le bras azathioprine.

Suite aux résultats de l'essai MAINRITSAN, la FDA a donné le 19 octobre 2018 et l'EMA le 15 novembre 2018 une autorisation de mise sur le marché au rituximab « en traitement de suivi de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique en rémission », avec le schéma et les doses issues de cette étude.

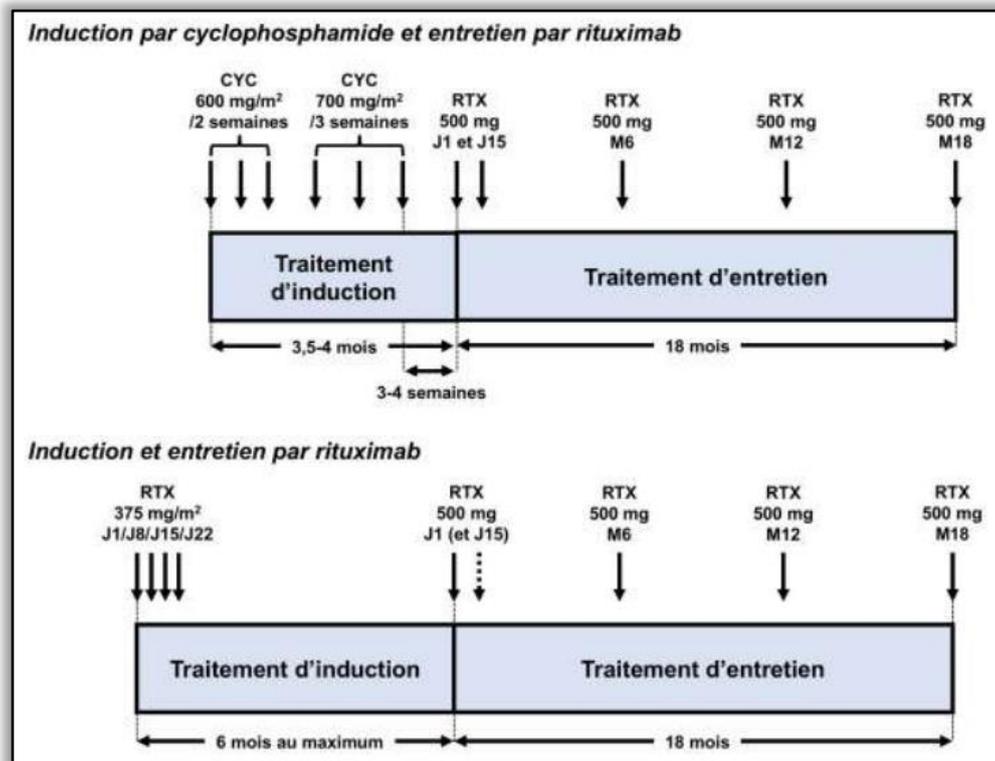
En fonction du traitement d'induction choisi, la première perfusion du traitement d'entretien par rituximab débute habituellement :

☞ Dans le mois suivant le dernier bolus de cyclophosphamide administré en traitement d'induction

☞ 4 à 6 mois après la première perfusion du traitement d'induction pour le rituximab

Une fois le traitement d'entretien débuté, le schéma validé consiste en l'administration de 5 perfusions en 18 mois d'une dose fixe de 500 mg de rituximab à J1, J15, M6, M12 et M18. (Figure 33)

Le rythme d'administration du rituximab, ainsi que sa posologie ont été établis de façon arbitraire dans le protocole MAINRITSAN.



**Figure 33 :** Le rythme d'administration du Rituximab selon le schéma d'induction débuté

iii. Le mycophénolate mofétil :

Le mycophénolate mofétil est en revanche moins efficace que l'azathioprine pour prévenir la survenue de rechutes d'après les données de l'étude IMPROVE.

### c. Utilisation des biosimilaires du Rituximab en traitement d'induction ou d'entretien :

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) indique que lorsque le produit de référence déjà commercialisé a obtenu son AMM pour plusieurs indications thérapeutiques, il faut que le produit biosimilaire démontre sa sécurité et son efficacité dans toutes les indications revendiquées, sans que le biosimilaire n'ait à suivre le développement complet du médicament princeps. Dans certains cas, l'extrapolation de la similitude thérapeutique montrée dans une indication à d'autres indications du produit de référence est acceptée si l'expérience clinique, la publication de données ou plus généralement le mécanisme d'action de la molécule le permettent. Les VAA répondent à cette dernière définition.

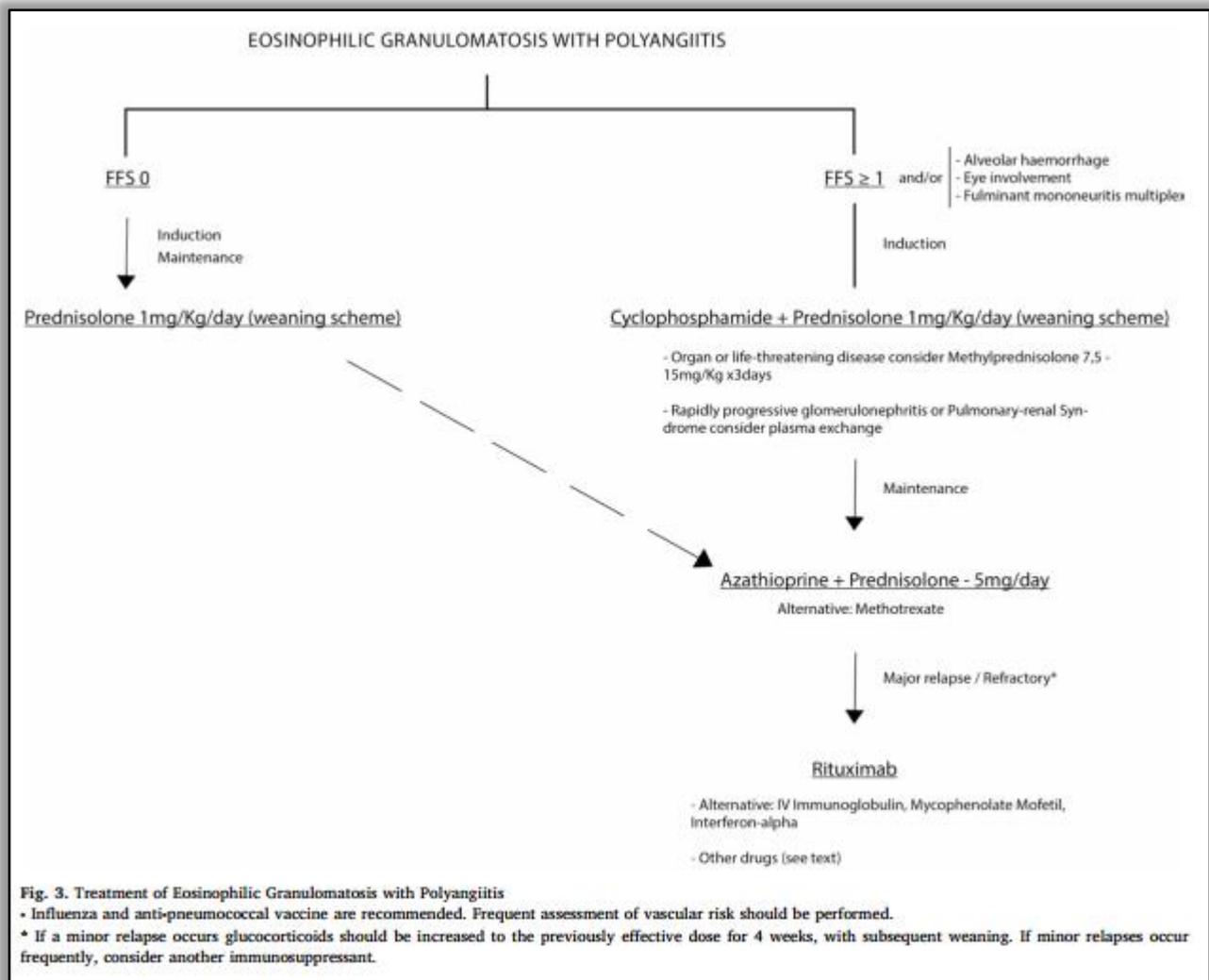
Les biosimilaires du rituximab peuvent ainsi être prescrits selon le même schéma que la molécule princeps au cours des VAA.

Il est important de rappeler qu'il existe des brochures d'informations destinées aux patients recevant des biosimilaires, afin de connaître les risques des biosimilaires du rituximab, en particulier celui lié au risque de leucoencéphalite multifocale progressive.

### B.2 Traitement de la GEPA : (Figure 34)

Le traitement de GEPA est complexe. En raison de l'asthme et / ou des manifestations ORL, qui précèdent généralement la phase de la maladie et se reproduisent souvent à long terme, même en cas de rémission de vascularite, une CS prolongé est nécessaire. Par conséquent, la GEPA doit être traité en fonction des FFS. Lorsque FFS = 0, il est recommandé de traiter la GEPA avec CS seul ; cependant, quand  $FFS \geq 1$ , un schéma thérapeutique combiné avec CS avec immunosuppresseurs est nécessaire. Cette distinction reste un point de désaccord

dans les guides thérapeutiques internationales, par le fait que certains auteurs ont cosigné des recommandations pour et contre (121, 135).



**Figure 34 : Traitement de la GEPA**

## i. Traitement d'induction

### 1. Corticothérapie :

Le traitement initial comprend toujours une corticothérapie débutée à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, plafonnée, sauf exception, à 60 mg par jour, éventuellement précédée de bolus intraveineux (IV) de méthylprednisolone, selon la gravité et l'état cardio-vasculaire du patient (Encadré 1).

Une dégression corticothérapique est envisagé par la suite.

Dans la mesure où les patients présentent fréquemment un asthme cortico-dépendant avant l'apparition de la GEPA, l'asthme réapparaît souvent lorsque la corticothérapie est diminuée au-dessous d'un seuil variable d'un patient à l'autre, généralement entre 5 et 10 mg/j d'équivalent prednisone.

La dose seuil en-dessous de laquelle il faut reprendre une corticothérapie inhalée est en moyenne de 8 mg/jour, dans les différentes séries rapportées par le GFEV. Cependant, l'émergence des thérapies ciblées anti-IL-5 devrait probablement modifier la posologie de la corticothérapie d'entretien.

## 2. Immunosuppresseurs :

L'adaptation des protocoles thérapeutiques au FFS 1996 a permis aux patients ayant une forme sévère de GEPA recevant ainsi un traitement plus intensif d'avoir une survie qui redevient comparable à celle des patients sans facteur de mauvais pronostic.

### Formes sans facteur de mauvais pronostic (FFS=0)

Un traitement immunosuppresseur n'est pas justifié en première intention dans ces formes. Il n'est prescrit qu'aux patients dont la GEPA n'est pas contrôlée par les corticoïdes seuls (non obtention de la rémission ou rechute de la vascularite), s'il est nécessaire d'obtenir une épargne cortisonique en cas de cortico-dépendance à plus de 7,5 à 10 mg/j d'équivalent prednisone (afin de réduire le risque de survenue d'effets indésirables), ou en cas d'intolérance aux corticoïdes.

Dans les situations où un traitement immunosuppresseur est indiqué en deuxième intention :

- ⊕ En l'absence de signe de gravité (FFS=0), le choix de l'immunosuppresseur se portera préférentiellement sur l'**azathioprine** par voie orale (à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour) (**Encadré 2**), ou sur le **méthotrexate** par voie orale ou

sous-cutanée (à la dose de 0,3 mg/kg/semaine) (**Encadré 3**), pour une durée de 12 à 18 mois, par analogie avec le traitement des vascularites associées aux ANCA. La prescription du mycophénolate mofétil dans la GEPA n'a pas été évaluée et requiert, au cas par cas, l'avis du centre de référence et/ou d'un centre de compétence.

- ⊕ S'il apparaît des signes de gravité (FFS  $\geq 1$ ), le choix de l'immunosuppresseur se portera préférentiellement sur le cyclophosphamide, selon les mêmes modalités que le traitement des formes avec facteur(s) de mauvais pronostic au diagnostic initial décrites ci-dessous.

### **Formes avec facteur(s) de mauvais pronostic (FFS $\geq 1$ )**

Un traitement immunosuppresseur, préférentiellement le **cyclophosphamide**, est justifié en première intention dans ces formes, en combinaison à la corticothérapie.

Il est administré sous forme de bolus IV :

- ⊕ Toutes les 2 semaines pendant le premier mois (J1, J15, J29), puis toutes les 3 semaines jusqu'à obtention de la rémission, le plus souvent après 6 voire 9 bolus.
- ⊕ A la dose de 500 mg à dose fixe chez les patients âgés de plus de 65 ans, jusqu'à la dose de 600 mg/m<sup>2</sup> puis 700 mg/m<sup>2</sup> (dose maximale de 1200 mg), en fonction de l'âge et de la fonction rénale (**Encadré 4**).

#### **ii. Traitement d'entretien :**

A l'issue du traitement d'induction, une réévaluation de la vascularite à la recherche de signes d'activité est indispensable, afin de ne pas envisager le passage au traitement d'entretien alors que la vascularite est toujours active.

Après 6 bolus (3 mois et demi de traitement) :

- ⊕ Si la rémission complète est obtenue, un traitement immunosuppresseur dit d'entretien, préférentiellement **l'azathioprine** par voie orale (à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour, sans dépasser 200 mg/j) ou le **méthotrexate** (à la dose de 0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou sous-cutanée) sera prescrit en relai et débuté entre 2 et 4 semaines après le dernier bolus de cyclophosphamide, quel que soit le traitement d'entretien choisi, pour une durée de 12 à 18 mois, par analogie avec le traitement des vascularites associées aux ANCA.
- ⊕ Si la rémission est partielle, 3 bolus supplémentaires de **cyclophosphamide** seront effectués, selon le même schéma (1 bolus toutes les 3 semaines – total de 6 + 3 bolus) avec une nouvelle évaluation de l'activité de la maladie sera réalisée à l'issue du 9ème bolus ou bien recours à la forme orale jusqu'à la rémission (à la dose de 2 mg/kg/jour sans dépasser 200 mg/j).

L'utilisation d'autres médicaments, en particulier les thérapies ciblées ou biothérapies, n'a pas été évaluée chez un nombre suffisant de patients, pour pouvoir formuler des recommandations.

### 3. Asthme et manifestations mineurs cortico-dépendantes :

Grâce aux traitements de première intention (cf. supra), le contrôle de la vascularite est le plus souvent obtenu, mais il persiste dans au moins 50 % des cas un asthme résiduel ou quelques manifestations mineures (ORL, arthralgies, asthénie, éosinophilie modérée) qui peuvent nécessiter la poursuite d'une faible dose de corticoïdes oraux (entre 5 et 10 mg/j d'équivalent prednisone le plus souvent), alors que la vascularite n'est plus active.

Le traitement de l'asthme résiduel repose également sur une prise en charge pneumologique, la vérification de la bonne prise des médicaments anti-

asthmatiques inhalés ( $\beta$ 2-agonistes de longue durée d'action et des corticoïdes inhalés, éventuellement adjonction d'anticholinergiques) et la prise en charge des comorbidités (reflux gastro-œsophagien avec des inhibiteurs de la pompe à protons, rhinosinusite chronique avec des lavages des fosses nasales et des corticoïdes par voie nasale...). La prescription d'inhibiteurs des leucotriènes, en cas d'allergie associée, peut se discuter dans le cadre d'une Réunion de Concertation Asthme (RCA).

L'intérêt des immunosuppresseurs « conventionnels » dans ce contexte est aujourd'hui remis en cause.

En cas de persistance d'un asthme cortico-dépendant malgré la trithérapie inhalée et le contrôle des comorbidités, la mise sous anti-IL-5 doit être envisagée après discussion en RCA.

		<b>Treatment of ANCA-associated vasculitis</b>	
		<b>GPA or MPA or EGPA FFS <math>\geq</math>1</b>	<b>MPA or EGPA FFS=0</b>
<b>INDUCTION</b>		<b>Corticosteroids 1 mg/kg/day <math>\pm</math> MP bolus x 1-3 (15 mg/kg) + CYC IV x 6 (600-700 mg/m<sup>2</sup>) or RTX (375 mg/m<sup>2</sup>) x 4 weeks</b>	<b>Corticosteroids 1 mg/kg/day</b>
<b>MAINTENANCE</b>		<b>Corticosteroids + RTX 500 mg/6 mo. x 18 mo. or AZA (2 mg/kg/day) or MTX (0.3 mg/kg/week) (total of 18-24 months)</b>	<b>Corticosteroids (total of 18-24 months)</b>

**Figure 35 : Résumé des traitements des VAA**

## C. Alternatives thérapeutiques

### 1. Echanges plasmatiques thérapeutiques :

Ils étaient volontiers réalisés dans les formes sévères de vascularites associées aux ANCA avec insuffisance rénale rapidement progressive. Dans une étude européenne randomisée contrôlée, ils s'étaient montrés significativement supérieurs aux bolus de méthylprednisolone chez des patients avec une créatininémie initiale supérieure à 500 micromol/l pour diminuer le nombre de patients dialysés à 3 et 12 mois (136). Néanmoins, ils n'affectaient pas la survie globale et le bénéfice rénal ne se maintenait pas sur le long terme.

L'étude PEXIVAS (137), essai randomisé contrôlé, évaluant en première intention l'intérêt des échanges plasmatiques en cas d'atteinte rénale ou d'hémorragie alvéolaire chez plus de 700 patients atteints de vascularite associée aux ANCA, n'a pas montré de bénéfice des échanges plasmatiques sur un critère composite associant décès ou insuffisance rénale définitive évolutive. Depuis les résultats de cette étude, on a tendance à ne proposer les échanges que dans les formes sévères réfractaires à un traitement médical bien conduit (en seconde intention) ou une atteinte rénale sévère (créatinine > 500 micromoles/L, EER d'emblée) ou en cas d'hémorragie alvéolaire massive.

Les EP sont prescrites à une dose de 60 ml/kg avec une substitution par de l'albumine à 5%. Le nombre des séances dépend de la sévérité du tableau clinique (138).

### 2. Immunoglobulines intraveineuses :

Les Ig IV (2 g / kg / cycle) ont été administrées comme traitement d'induction de la rémission, seules ou associées à d'autres agents (139, 140). On pense qu'ils

sont des agents immunomodulateurs qui peuvent interagir avec l'ANCA. Ils sont contre-indiqués en cas de maladie rénale chronique sévère.

Évaluées de manière prospective dans un essai, les Ig IV n'ont eu qu'un effet transitoire et que des rechutes pouvaient survenir. De nos jours, les Ig IV sont principalement utilisées lors des poussées de maladies, lorsque les effets des autres médicaments sont insuffisants. Les Ig IV (0,4-0,5 g / kg / cycle) sont également indiquées comme traitement de substitution pour les patients hypogammaglobulinémiques ou ceux souffrant d'infections sévères. Dans ce contexte, les immunoglobulines peuvent alternativement être injectées par voie sous-cutanée.

Il est recommandé une perfusion échelonnée sur 4 jours, d'autant plus que le malade souffre d'une insuffisance rénale.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a publié des recommandations de prescription des Ig IV en situation de tension d'approvisionnement, avec une hiérarchisation des indications.

Dans ce contexte, l'utilisation des Ig IV à dose substitutive n'est envisageable qu'en cas de vascularite systémique ayant un déficit immunitaire secondaire symptomatique répondant aux critères suivants :

- ⌘ Défaut de production d'anticorps avec dosage pondéral des IgG <4 g/L
- ⌘ Associé à des infections répétées nécessitant une hospitalisation
- ⌘ Après échec d'une antibiothérapie prophylactique par amoxicilline ou cotrimoxazole
- ⌘ Après validation en réunion de concertation pluri-disciplinaire

En cas d'indication aux immunoglobulines à dose substitutive, leur administration peut être faite par voie intra-veineuse ou sous-cutanée.

## **D. Traitements adjuvants :**

### **1. Information et Education :**

**L'information** doit porter :

- ☞ Sur les vascularites : histoire naturelle, traitements et pronostic de la maladie en particulier ;
- ☞ Sur les traitements prescrits et leurs effets indésirables possibles ;
- ☞ Sur la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats ;
- ☞ Sur les signes d'appel d'une rechute de la vascularite ;
- ☞ Sur les possibilités de participer à des études cliniques en cours.

**L'éducation thérapeutique** portera en particulier sur les points suivants :

- ☞ Connaissance de la maladie, des symptômes et des signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation chez le médecin généraliste ou un spécialiste (toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation) ;
- ☞ Les précautions à prendre chez les femmes en âge de procréer (risque de stérilité ou ménopause précoce, nécessité d'un moyen contraceptif avec certains traitements immunosuppresseurs, risques et contre-indication éventuelle à conduire une grossesse et à allaiter) et pour les hommes (risque de stérilité, risques tératogènes des traitements);
- ☞ Recommandations vaccinales (prévention des infections bactériennes et virales) ;
- ☞ Education pour le traitement par corticoïdes (observance, précautions, hygiène de vie, diététique) ;
- ☞ Anticipation des problèmes d'observance thérapeutique ;
- ☞ Favoriser la coordination avec le médecin traitant et les autres médecins et personnels paramédicaux impliqués.

## 2. Traitements associées à la corticothérapie prolongée :

### → Régime alimentaire sous corticoïdes : (Encadré 6) : (Encadré 6)

Un régime strict sans sel et/ou sans sucre n'a pas démontré scientifiquement son intérêt pour lutter contre les effets secondaires de la corticothérapie.

#### Ce qui est démontré

Nécessité d'un apport suffisant en vitamine D et en calcium : 1 g de calcium et 800 UI de vitamine D par jour.

Limitation des apports caloriques globaux si l'on veut éviter ou limiter la prise de poids cortico-induite.

Il est important de conseiller aux patients d'éviter de grignoter en dehors des repas.

#### Ce qui est souvent fait avec un niveau de preuve faible

Un régime pauvre en sel est régulièrement préconisé. Il a pour but de limiter l'augmentation de la pression artérielle. La plupart des médecins s'accordent à dire qu'un régime sans sel strict peut s'avérer plus délétère que bénéfique, notamment chez la personne âgée ou lorsque les posologies sont inférieures à 15-20 mg/j d'équivalent prednisone.

**Apport de potassium** : aux fortes posologies (bolus, prednisone  $\geq 1$  mg/kg/j), et en cas de médicaments hypokaliémisants associés (avis néphrologique si DFG  $< 30$  ml/min), un apport peut être nécessaire.

#### Ce qui ne repose sur aucune démonstration

Un régime pauvre en sucres à index glycémique élevé afin de limiter le risque de diabète cortico-induit. Les autres facteurs de risque (dose, antécédents familiaux, obésité, âge) sont plus importants.

Un régime riche en protéines pour limiter la myopathie cortisonique.

Il faut surtout recommander l'exercice physique.

Au total une alimentation équilibrée et un exercice physique suffisant semble la meilleure prescription.

### → La prévention de l'ostéoporose

Elle doit être systématiquement mise en place lors de l'instauration d'une corticothérapie pour plus de 3 mois, quelle que soit la dose. Les recommandations de Sociétés Savantes dont les Sociétés Françaises de Rhumatologie et de Médecine

Interne peuvent être suivies.

Les mesures générales sont les suivantes :

- ⌘ Ne pas utiliser de fortes doses de corticoïdes de façon excessivement prolongée,
- ⌘ Rechercher, prévenir et/ou traiter :
  - ☉ Les autres facteurs de risque d'ostéoporose,
  - ☉ Le risque de chute,
  - ☉ Une carence d'apport en calcium ou une carence en vitamine D.

Le traitement par biphosphonates est systématiquement recommandé en prévention en cas de dose  $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent prednisone prévue pour plus de 3 mois ou en cours depuis plus de 3 mois chez la femme ménopausée et l'homme de plus de 50 ans.

La prescription de biphosphonates est contre-indiquée chez la femme enceinte et un traitement par risédronate doit être privilégié chez les femmes en âge de procréer (en raison de son effet rémanent de moins d'un an).

### **3. Prévention et dépistage des complications thrombo-emboliques.**

Elles doivent faire partie de la prise en charge initiale. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont prescrits dans l'hypertension artérielle rénovasculaire.

### **4. Dépistage et prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire.**

Il y a une augmentation de la fréquence des complications cardio-vasculaires au cours des vascularites associées aux ANCA nécessitant un dépistage et une prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaire associés (141, 142).

Après la première année de suivi, les complications cardio-vasculaires représentent la première cause de décès au cours des vascularites associées aux

ANCA. Le risque d'évènements cardio-vasculaires majeurs est augmenté d'un facteur 3 chez les patients atteints de vascularite.

Les recommandations de la HAS sont à appliquer :

- En prévention primaire entre 40 et 65 ans, utilisation de l'outil européen SCORE.
- Conseils d'hygiène de vie : encourager à l'arrêt du tabac, prévenir l'exposition au tabac, décourager "fortement" la consommation d'alcool, prôner une alimentation adaptée pour participer à la réduction du risque cardiovasculaire et améliorer le profil lipidique, conseiller une activité physique pour lutter contre la sédentarité, pour aboutir à cumuler 30 minutes d'exercice plusieurs jours par semaine et au moins 150 minutes par semaine d'activité physique modérée.
- Chez le sujet âgé, il est recommandé de prendre en considération l'existence de facteurs de risque, de comorbidités, les effets indésirables potentiels, les bénéfices attendus du traitement, la présence d'une fragilité et le choix du patient.

## 5. Prophylaxie des infections

Indispensable contre la pneumocystose pulmonaire et fait appel au cotrimoxazole à la dose de 400 mg de sulfaméthoxazole par jour ([Encadré 7](#))

La prophylaxie des autres infections doit être adaptée au risque infectieux potentiel (contre la tuberculose, par exemple).

Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible, dès le diagnostic d'une maladie auto-immune et au moins 15 jours avant la mise en route du traitement immunosuppresseur pour les vaccins vivants atténués.

Le risque de réactivation d'une maladie auto-immune ou inflammatoire après vaccination reste théorique et il doit être mis en balance avec le risque bien réel d'infection ou de réactivation.

#### **Encadré 7 : Place du triméthoprimé-sulfaméthoxazole**

En plus de la prophylaxie des pneumocystoses et de l'éventuelle efficacité transitoire sur les formes localisées de GPA, le triméthoprimé-sulfaméthoxazole aurait peut-être un rôle dans le maintien des rémissions. Dans une courte étude randomisée contrôlée en double insu, l'administration de 2 comprimés de Bactrim® Forte pendant 2 ans a permis de diminuer de façon significative le taux de rechute par rapport à celle d'un placebo chez des patients en rémission complète (69). La réduction des rechutes était parallèle à la diminution de la fréquence des infections mais non corrélée au titre des ANCA.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les personnes recevant un traitement immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie à une dose >10 mg/j d'équivalent prednisone ou sous forme de bolus.

Après l'arrêt des traitements, le délai minimum à respecter pour vacciner est de 3 mois (6 mois pour le rituximab).

La vaccination anti-grippale annuelle et la vaccination antipneumococcique sont hautement recommandées.

L'évaluation de stratégies vaccinales antipneumococciques innovantes pour obtenir une meilleure immunogénicité sous rituximab est actuellement en cours d'évaluation dans un cadre protocolaire (143).

Enfin, les indications de la vaccination restent controversées chez les malades atteints de GEPA. Elle a été longtemps contre-indiquée en raison de poussées survenues après vaccination ou désensibilisation. Toutefois, le risque de maladies

infectieuses graves chez des malades immunodéprimés plaide en faveur de la vaccination. Nous la recommandons donc chez ces patients, mais, par précaution, il est souhaitable d'éviter de réaliser ces vaccins chez les patients en poussée.

## **6. Mesures associées neurologiques**

Les antalgiques, la prévention des escarres et la kinésithérapie s'imposent dans les multinévrites.

La rééducation et la confection d'attelle de Jousto en cas de déficit important de la loge antéro-externe permettent souvent une reprise plus rapide de la déambulation.

## **7. Mesures associées digestives :**

Une nutrition parentérale est mise en route en cas d'atteinte digestive sévère avec cachexie rapidement progressive. Même si l'amaigrissement n'a pas été démontré comme étant associé à une surmortalité (88), la correction d'un état nutritionnel général médiocre peut aider à diminuer l'incidence des infections induites par les traitements cytotoxiques.

## **8. Prévention de la stérilité et du risque tératogène**

Certains immunosuppresseurs, en particulier le cyclophosphamide, présentent des risques d'induction de stérilité (gonadotoxicité) ou de tératogénicité imposant de respecter les précautions d'emplois des RCP. Une contraception efficace est nécessaire, avec en particulier le chlormadinone (1 cp/j en continu) ou les analogues de la LHRH (triptoréline - Décapeptyl) qui peuvent être proposés pour la préservation de la fertilité féminine (hors AMM).

Le risque sur la fertilité au décours d'un traitement immunosuppresseur, en particulier par cyclophosphamide, dépend de la réserve ovarienne de la patiente qui

dépend de son âge et qui peut être évaluée par le dosage de l'hormone antimüllérienne (AMH), qui est un bon marqueur quantitatif.

Le cyclophosphamide altère définitivement la réserve ovarienne de façon dose-, durée- et âge dépendante. Alors que les jeunes filles pré-pubères apparaissent relativement protégées, le risque d'aménorrhée irréversible apparaît dès l'adolescence et augmente avec l'âge : 12 % en cas de traitement avant 25 ans, 27 % de 26 à 30 ans, 62 % à partir de 31 ans. La dose cumulée responsable d'une insuffisance ovarienne prématurée chez 50 % des femmes diminue avec l'âge : 20 g à 20 ans, 9 g à 30 ans et 5 g à 40 ans. L'aménorrhée survient environ 4 mois après le début du traitement.

Ainsi, en cas d'utilisation du cyclophosphamide, il est souhaitable de réaliser une cryopréservation de sperme chez l'homme. Chez la femme, il est souhaitable de prendre contact avec un centre de préservation de la fertilité pour envisager l'attitude la plus efficace selon le temps disponible : cryoconservation d'ovaire/ovocytes ou d'embryons, traitement par agoniste de la LHRH.

La meilleure prévention du risque de stérilité repose également aujourd'hui sur la prescription de rituximab à la place du cyclophosphamide chez les femmes en période d'activité génitale et chez les hommes souhaitant avoir des enfants et chez qui la cryopréservation de sperme n'est pas réalisable ou est un échec. Chez les patients devant recevoir du cyclophosphamide, la réduction de la durée de traitement et de la dose totale administrée est l'attitude recommandée.

## **9. Risque de cancer**

La prescription prolongée d'immunosuppresseurs est associée à une augmentation du risque de certains cancers, notamment le cancer de la vessie avec le cyclophosphamide, mais aussi de certains cancers de la peau et/ou certaines

hémopathies malignes en particulier avec l'azathioprine. Leur prévention repose notamment sur le suivi clinique régulier et prolongé des patients, l'évaluation périodique de l'adéquation des traitements prescrits, la prescription de Mesna (en l'absence d'allergie ou de contre-indication) lors de l'utilisation de cyclophosphamide, l'arrêt du tabac, et le dépistage des cancers cutanés et gynécologiques.

Il est possible que l'utilisation plus large du rituximab par rapport au cyclophosphamide conduise à une diminution du risque ultérieur de cancer.

#### **10. Soutien psychique :**

L'importance du retentissement psychologique des vascularites ne doit pas être sous-estimée (144).

## **IX. Le suivi :**

Des consultations et examens systématiques sont nécessaires dans le suivi des patients, selon le protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : voir le

**Tableau 9 :**

Tableau 9 : Modalités de suivie

		Phase d'induction	Phase d'entretien
Examen clinique		<ul style="list-style-type: none"> <li>☒ Identiques à l'évaluation initiale.</li> <li>☒ Lors de chaque perfusion en cas de traitement par cyclophosphamide ou Rituximab par voie intraveineuse ; à J0, J30 puis tous les 3 mois au minimum jusqu'à la rémission.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>☒ De manière générale, l'examen clinique est indiqué :               <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Chez le patient traité :                   <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tous les 3 à 6 mois,</li> <li>✓ A chaque administration de traitement pour le rituximab ou lors de changement de posologie.</li> </ul> </li> <li>➤ Chez le patient sevré de ses traitements :                   <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tous les 6 mois, pendant un minimum de 2 ans,</li> <li>✓ Puis tous les ans, pendant un minimum de 5 à 10 ans, car la survenue de rechutes tardives invite à la prudence, en particulier en cas d'atteinte rénale initiale.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
	Examen paracliniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>☒ Sont systématiques jusqu'à obtention de la rémission :           <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ NFS-PLT, ionogramme sanguin, créatininémie et DFG estimé, glycémie, protéine C-réactive, bandelette urinaire et mesure de la protéinurie et créatininurie sur échantillon en cas d'atteinte rénale : avant chaque perfusion en cas de traitement par cyclophosphamide ou rituximab par voie intraveineuse ou tous les mois en cas d'autre traitement ;</li> <li>✓ Albuminémie en cas d'atteinte rénale ou de dénutrition, calcémie, bilan hépatique tous les mois ;</li> <li>✓ ECBU, mesure du rapport protéinurie/créatininurie (en g/g équivalent à la protéinurie des 24h) tous les mois en cas d'atteinte rénale ;</li> <li>✓ Contrôle des ANCA avec un test antigène-spécifique en cas de VAA, à l'instauration du traitement d'entretien ;</li> <li>✓ Electrophorèse des protéines sériques et dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) tous les 6 mois ;</li> <li>✓ Sous-populations lymphocytaires : dosage des lymphocytes T CD4+ (en cas de traitement par des médicaments immunosuppresseurs cytotoxiques) et B CD19+ (en cas de traitement par rituximab), tous les 6 mois.</li> </ul> </li> </ul>	

Autres	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ En plus de ces examens, d'autres explorations sont indiquées lors du bilan effectué pour s'assurer que la rémission est obtenue : <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Contrôle des ANCA avec un test spécifique des antigènes en cas de vascularite associée aux ANCA ;</li> <li>➤ En fonction des localisations initiales : <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Electrocardiogramme et examens radiologiques, afin d'obtenir des images de référence à la rémission et pouvoir diagnostiquer une éventuelle rechute ultérieure ;</li> <li>✓ Consultations spécialisées (ORL, ophtalmologie...) ;</li> <li>✓ Explorations fonctionnelles (EFR, EMG...)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	Autres	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ En fonction des localisations initiales et des éventuelles complications liées à la maladie et/ou aux traitements <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Tous les 6 mois, puis tous les ans : <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Examens radiologiques (TDM thoracique et des sinus),</li> <li>✓ Explorations physiologiques (explorations fonctionnelles respiratoires, électromyogramme, électrocardiogramme...)</li> <li>✓ Consultations spécialisées (ORL, ophtalmologie...)...</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>⊗ Les examens paracliniques sont indiqués : <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Chez le patient traité : <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tous les 3 à 6 mois,</li> </ul> </li> <li>➤ Chez le patient sevré de ses traitements : <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tous les 6 mois, pendant un minimum de 2 ans,</li> <li>✓ Puis tous les ans, pendant un minimum de 5 à 10 ans, car la survenue de rechutes tardives invite à la prudence, en particulier en cas d'atteinte rénale.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
En général :	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ En général, la fréquence de ces examens, ainsi que la prescription d'autres examens complémentaires, sera cependant adaptée durant le traitement d'induction, le traitement d'entretien et au décours en fonction : <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ De l'état clinique du patient,</li> <li>✓ De l'évolution de la maladie sous traitement puis après arrêt des traitements (risque de rechute),</li> <li>✓ Des éventuelles séquelles liées à la maladie et/ou aux traitements, selon une périodicité dépendante du type de séquelles observées (fibrose pulmonaire, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale...),</li> <li>✓ Aux traitements utilisés (surveillance, tolérance, effets indésirables).</li> </ul> </li> </ul>		

# Matériels et Méthodes

## **I. Type d'étude**

Dans ce travail, nous rapportons de manière rétrospective notre expérience en matière des vascularites ANCA-positives chez 13 personnes ayant été hospitalisées au Service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès durant la période s'étalant entre 2010 et 2019.

L'objectif de notre étude est de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de cette maladie.

## **II. Patients et méthodes**

### **1. Critères d'inclusion**

Une série de patients a été analysée. Tous les dossiers ont été explorés et seuls ceux répondant aux critères ci-dessous ont été inclus :

- Tableau clinique évocateur de VAA (vascularite associée aux ANCA) au diagnostic initial.
- Et / ou des résultats histologiques dont l'aspect oriente vers une vascularite à ANCA positive.
- Et une confirmation immunologique d'ANCA anti-MPO ou anti-PR3

Tous les patients inclus ont été réévalués en consultation dans le cadre habituel de leur suivi.

### **2. Critères d'exclusion**

Ont été exclus de cette étude :

- Les cas de vascularites des vaisseaux de gros, moyen et petit calibre à complexes immuns ;
- Les patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable.

### **3. Recueil des données**

Diverses données démographiques, cliniques et paracliniques ont été recueillies et analysées pour chaque patient selon une fiche d'exploitation préétablie, comportant :

#### **a. Les données cliniques**

- **Les données sociodémographiques** : âge, sexe, origine...
- **Les antécédents personnels** (Atopie, infection virale, prise médicamenteuse...), et **familiaux** (maladie de système, cas similaires...) ;
- **Les manifestations cliniques** : générales (fièvre, AEG...), rénales (hématurie, protéinurie...), pulmonaires (dyspnée, hémoptysie,...), neurologiques (neuropathie périphérique, céphalées, ...), cardiovasculaires... etc.

#### **b. Les données paracliniques**

- **Hémogramme**
- **Fonction rénale** : urée, créatininémie, protéinurie des 24 H...
- **Sérologie** : VIH, HVB, HBC, ...
- **Bilan d'inflammation** : VS, CRP.
- **Bilan radiologique** : radiographie standard pulmonaire, TDM, ...

#### **c. Les données immunologiques**

Sur la base de la prescription médicale, le bilan immunologique a consisté en :

- La recherche des ANCA par immunofluorescence indirecte.
- La détermination par technique immunoenzymatique de type immunodot, permettant l'identification des spécificités antigéniques MPO et PR3.

#### **d. Les données anatomopathologiques**

Nous avons relevé les données histopathologiques chez les patients dont la biopsie (rénale ou autres) a été réalisée.

### **e. Les modalités thérapeutiques**

Nous avons analysé les différentes thérapeutiques adoptées citées sous-dessous, ainsi le mode d'administration, la durée, l'efficacité et l'évolution sous traitement, en phase d'induction et en phase d'entretien :

- **La Corticothérapie.**
- **Les Traitement immunosuppresseurs** : Cyclophosphamide, Rituximab, Azathioprine.
- **Les Traitements symptomatiques.**

### **III. Analyse statistique**

Les données ont été saisies et analysées sur un tableau Excel.

### **IV. Aspects éthiques**

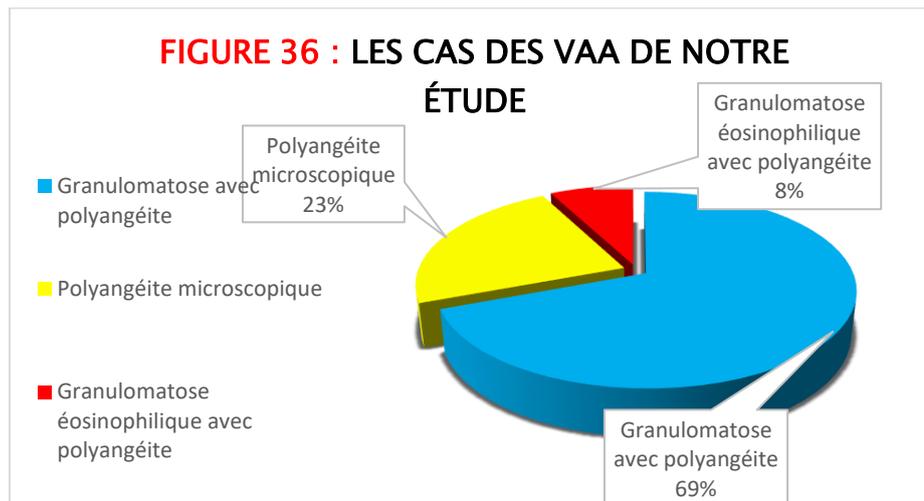
Le recueil des données sociodémographiques, cliniques et paracliniques a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthiques relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.

# Résultats

## I. Données générales

### 1. Introduction :

Il s'agit de 13 cas de vascularites ANCA-positives répartis en : 9 cas de granulomatose avec polyangéite, 3 cas de polyangéite microscopique, un seul cas de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (**Figure 36**).



## 2. Données démographiques

### a. L'âge

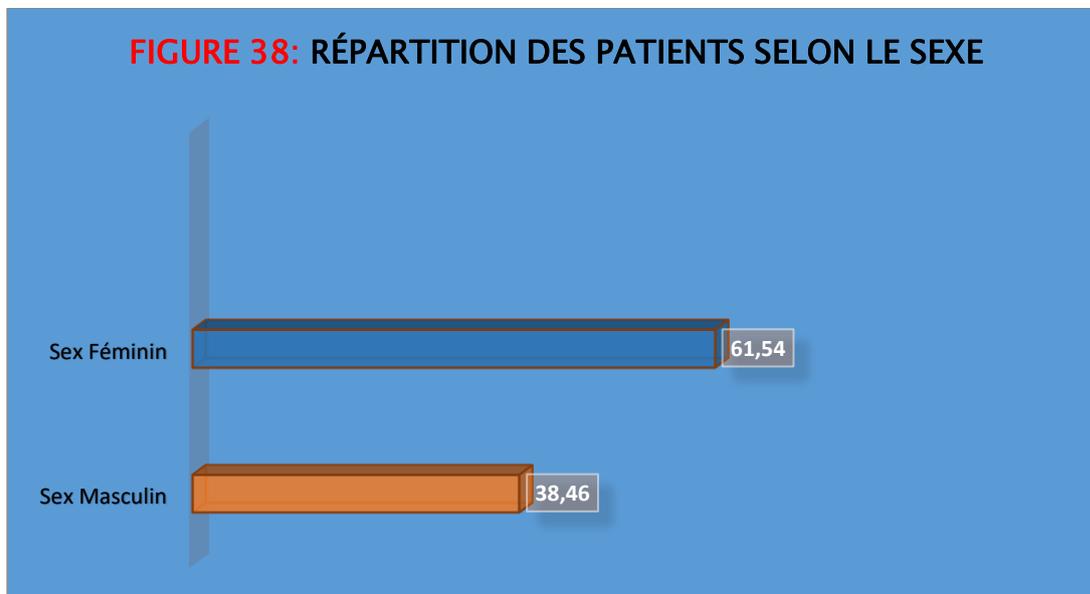
La moyenne d'âge de nos patients au moment du diagnostic était de 52,8 ans, avec des extrêmes allant de 34 ans à 64 ans.

La répartition des patients selon les tranches d'âge a montré une fréquence estimée : à 23.08 % chez les adultes âgés entre 34 et 44 ans, à 30.77 % entre 45 et 55 ans et à 46.16 % chez les patients supérieur à 55 ans (**Figure 37**).



### b. Le sexe

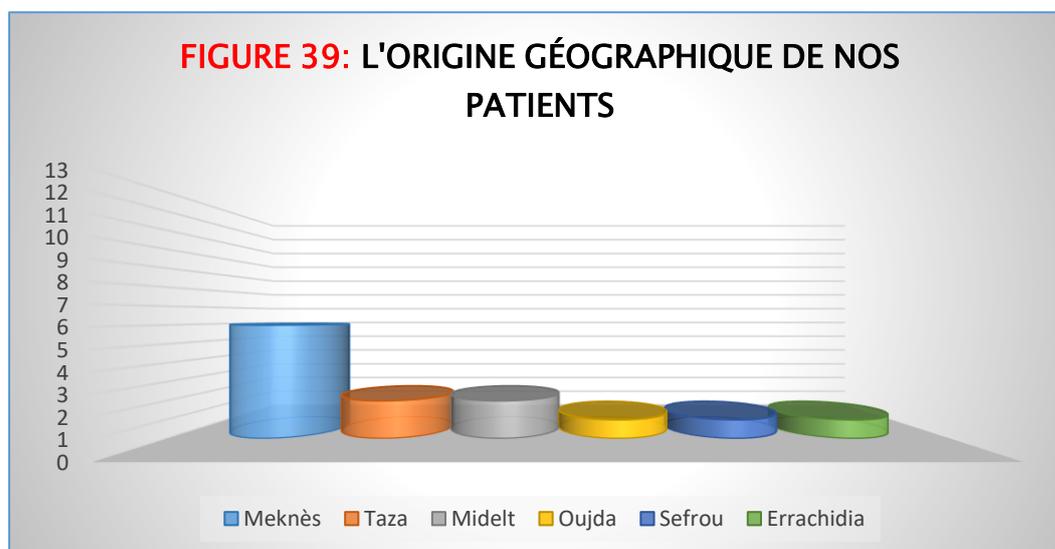
Dans notre étude, 61,54 % des patients étaient de sexe féminin. Le sex-ratio F/H était de 1,6 (8 femmes / 5 hommes) (**Figure 38**).



### c. L'origine géographique

On note 6 patients de la province de Meknès, 2 patients de la province de Khenifra, 2 autres de Guercif et un patient respectivement d'Oujda, Taza, Taourirt, Midelt et Errissani (**Tableau 10**) et (**Figure 39**).

Tableau	Origine	Meknès	Taza	Midelt	Oujda	Sefrou	Errachidia
10	Nombre	6	2	2	1	1	1



## II. Données cliniques :

### A. ATCD :

Les ATCD des patients ont été résumés dans le **Tableau 11** :

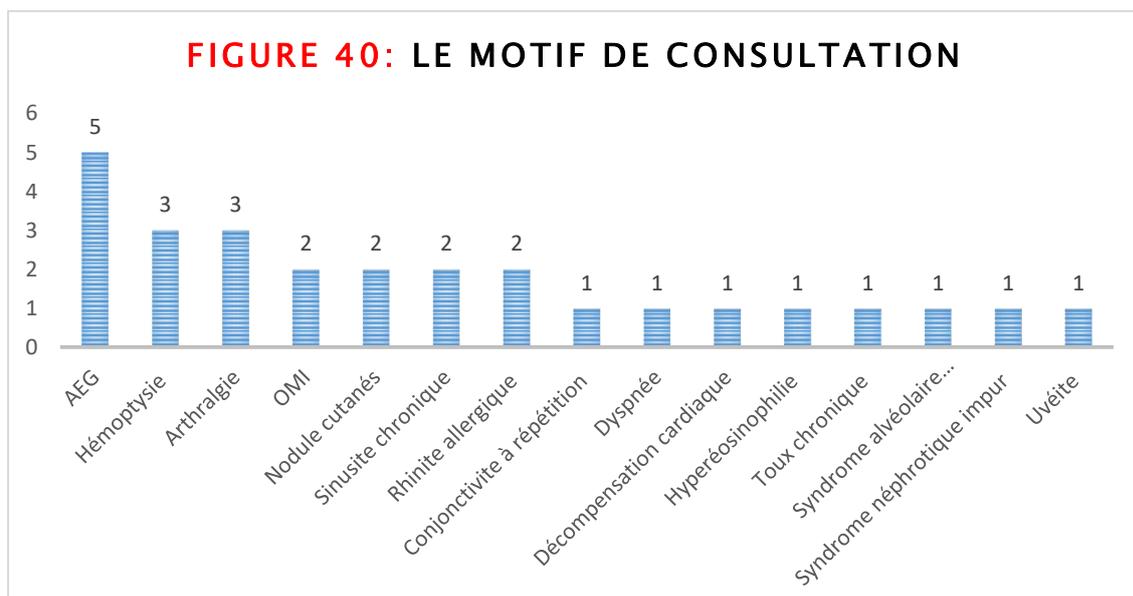
Tabagisme chronique	5	HTA	2
Rhino-sinusite	4	Insuffisance rénale	1
Syndrome dépressif	3	Psychose paranoïaque	1
ATCD cardiologique	3	Antithyroïdiens de synthèse	1
Asthme	2	Tuberculose	1
Diabète type 2	2		

### B. Manifestations cliniques :

#### a. Circonstances de découverte :

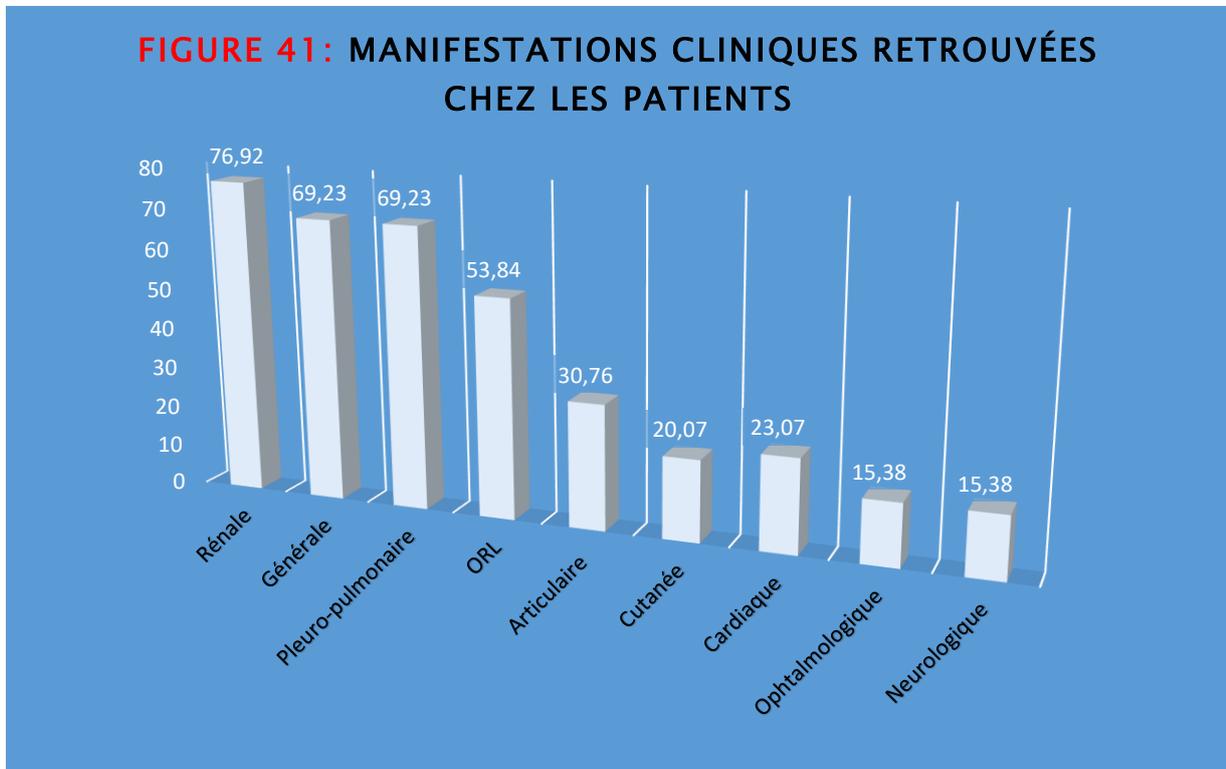
Les circonstances de découverte étaient représentées par une atteinte pulmonaire chez 5 patients (38.46%), des signes généraux chez 5 patients (38.46%), des manifestations rhumatologiques chez 4 patients (30.76%), une atteinte rénale chez 3 patients (23.07%), une atteinte oto-rhino-laryngée (ORL) chez 3 patients (23.77%), des signes oculaires chez 2 patients (15.38%) et des manifestations cutanées chez 2 patients (15.38%).

Le motif de consultation dans notre série est résumé dans la **Figure 40**.



## b. Manifestations cumulées selon l'atteinte :

La **Figure 41** représente la différente répartition des manifestations cliniques retrouvées chez les patients de notre série.



### 1. Manifestations générales :

Les manifestations générales étaient présentes dans 69.23% des cas (n=9) (**Figure 41**), caractérisées par une altération de l'état général (88.88%, n=8) et une fièvre (44.44%, n=4).

### 2. Manifestations rénales :

L'**atteinte rénale** était la manifestation clinique dominante, observée chez 76.92% des patients (n=10), caractérisée par la présence d'une protéinurie à la BU dans 90% (n=9) des cas et une hématurie dans 70 % des cas dont 50% à la BU (n=5). 3 patients avaient une HTA et 4 une insuffisance rénale (IR) (**Tableau 12**).

Tableau 12	Type des manifestations associées à l'atteinte rénale chez les patients de notre série	Nombre de patients	Pourcentage(%)
	Syndrome œdémateux	7	70%
	Hématurie macroscopique	2	20%
	Bandelette urinaire		
	∩ Protéinurie	9	90%
	∩ Hématurie	5	50%
	HTA	3	30%
Insuffisance rénale (IR)	4	40%	

### 3. Manifestations pleuropulmonaires :

L'atteinte pleuropulmonaire, notée chez 69.23% (n=9), correspondait à des hémoptysies dans 66.66% (n=6) des cas, à une dyspnée chez 33.33 % (n=3) des patients, ainsi que 33.33% (n=3) des cas présentaient une toux chronique et 22.22% (n=2) des cas avaient une auscultation anormale (**Tableau 13**).

Tableau 13 : Les différentes manifestations pulmonaires dans notre série		
Hémoptysie	6	66.66%
Toux chronique	3	33.33%
Dyspnée	3	33.33%
Auscultation anormale	2	22.22%

### 4. Manifestations Orl :

L'atteinte ORL est présente chez 7 patients (53.84%) (**Tableau 14**).

Tableau 14	Manifestations ORL chez les patients de notre série.	Nombre de cas	Pourcentage %
	Sinusite	5	71.42
	Rhinite	4	57.14
	Épistaxis	2	28.57
	Perte de substance	3	42.85
	Croute	3	42.85

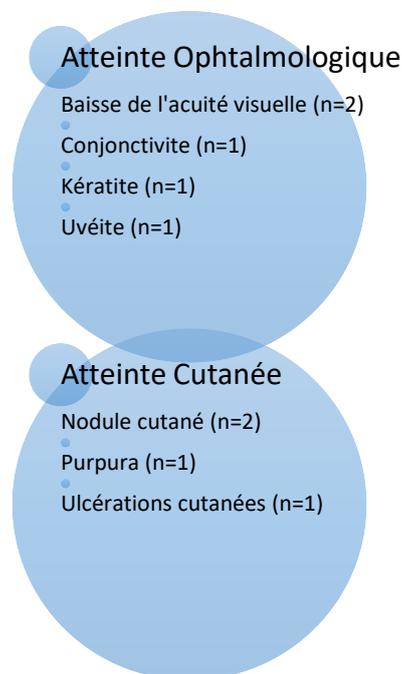
## 5. Manifestations articulaires :

L'atteinte articulaire est représentée par une arthralgie inflammatoire chez 4 patients avec une fréquence de 30.76%.

## 6. Manifestations ophtalmologiques et cutanées :

Nous avons objectivé une atteinte ophtalmologique dans 15.38% (n=2) et une atteinte cutanée dans 23.07 (n=3)%.

La **Figure 42** indique les différentes manifestations de chaque atteinte



**Figure 42 :** *Manifestations ophtalmologiques et cutanées chez les patients de notre série.*

## 7. Manifestations cardiaques :

L'atteinte cardiaque est présente dans 23.07% des cas (n=3), répartie entre des valvulopathies (n=1) et des ischémies myocardiques (n=2).

## 8. Manifestations neurologiques :

Pour l'atteinte neurologique qui représente 15.38% des cas (n=2), elle était dominée par une neuropathie périphérique.

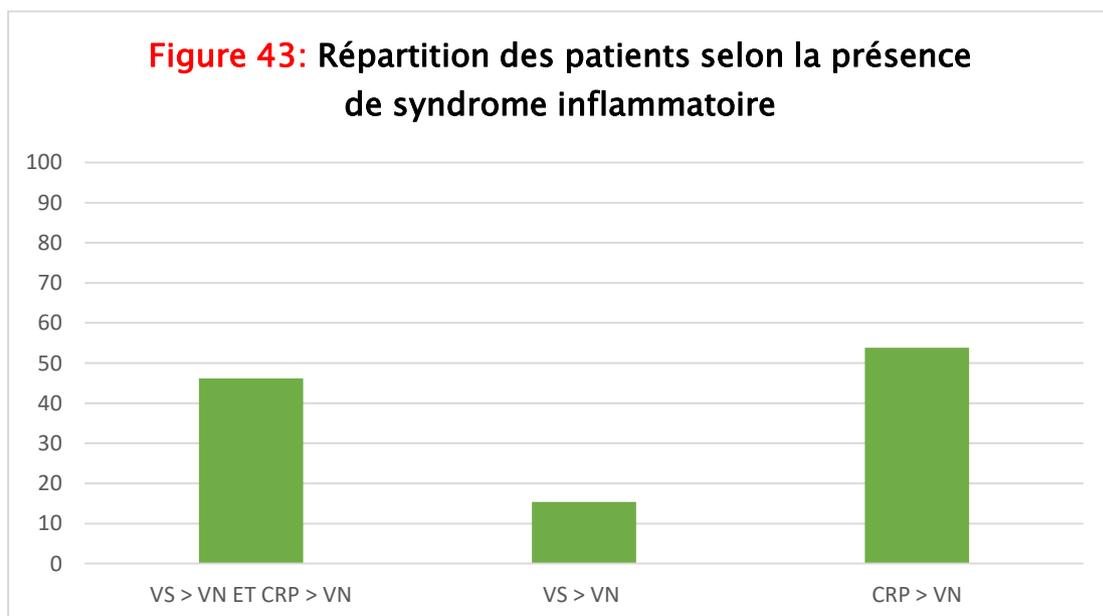
### III. Les données paracliniques

#### 1. Hémogramme :

Les anomalies hématologiques étaient dominées par une anémie hypochrome microcytaire dans 76.92% des cas, une hyperleucocytose dans 30.76% des cas avec une hyperéosinophilie dans 15.38% des cas.

#### 2. Bilan inflammatoire :

Nous avons observé la présence d'un syndrome inflammatoire chez nos patients, une élévation de la CRP et de la VS dans 46.15% des cas (n=6), avec une élévation isolée de la VS à la 1ère heure dans 15.38% des cas (n=2) et une augmentation de la CRP >20 mg /l dans 53.84% des cas (n=7) (**Figure 43**).



#### 3. Bilan rénal :

Parmi les 13 patients ayant une atteinte rénale, 4 patients (30.76%) étaient en insuffisance rénale avec une créatininémie moyenne de 38.76 mg/l. D'autre part, la protéinurie des 24h était positive chez 9 patients (69.53% des cas) avec une moyenne de 2.38 g/24h. Un syndrome néphrotique a été observé chez 5 patients avec une fréquence de 38.46%.

#### 4. Bilan radiologique :

9 patients ont bénéficié d'une échographie rénale, revenant normale chez 7 cas. Deux patients ont présenté des signes de chronicité type atrophie rénale.

Sur le plan pulmonaire, tous nos patients ont bénéficié d'une radiographie thoracique et complétée si besoin par une tomodensitométrie thoracique : Des anomalies radiographiques chez 10 patients contre 3 cas présentant des images radiographiques normales.

Les anomalies radiographiques sont réparties comme suit : Un syndrome alvéolo-interstitiel chez 7 patients soit 53.84%, des images en verre dépoli en faveur d'une hémorragie alvéolaire dans 2 cas (15.38%) et un épanchement pleural dans deux cas (15.38%).

Sur le plan ORL, 5 patients ont bénéficié d'un scanner des sinus dont 4 revenants anormaux : un comblement quasi-total des fosses nasales et des sinus chez 3 patients, une déviation de la cloison nasale chez 2 cas et des images de lyse osseuse chez un seul patient.

L'ensemble des examens paracliniques pratiqué chez nos patients est résumé dans le **tableau 15** ci-dessous :

Tableau 15 : Différents examens paracliniques pratiqués chez nos patients													
Patients	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
Radiologie standard pulmonaire	Red	Red	Red	Red	Yellow	Yellow	Red	Red	Red	Red	Yellow	Red	Red
TDM thoracique	Red	Red	Yellow	Red	Yellow	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red
TDM des sinus	Green	Red	Yellow	Red	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Red	Green	Green
Échocardiographie	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Green
Échographie rénale	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Green	Yellow	Red	Red	Yellow	Green
EMG	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Red
LAB	Red	Green	Green	Green	Green	Red	Green	Red	Green	Green	Red	Green	Red

Anormale	
Normale	
Examen Paraclinique non nécessaire	

## 5. Bilan histopathologique :

Tous les patients ont bénéficié au moins d'une biopsie : rénale (n=7), sphère ORL (n=6), pulmonaire (n=5), cutanée (n=3). L'examen histologique a montré un granulome dans 8 cas, des lésions inflammatoires non spécifiques dans 9 cas, 3 examens histologiques normaux et un infiltrat éosinophilique dans un seul cas. Le **tableau 17** représente les différentes biopsies pratiquées dans notre étude.

Tableau 17 : Les différentes biopsies pratiquées dans notre série avec les résultats													
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
Nasale	S			NS					S		NS		
Salivaire	N										NS		
Bronchique	NS					NS	S	N					NS
Rénale		S	S	S	NS	S			NS			S	
Cutanée					NS						N		S
Spécifique				S									
Normale				N									
Biopsie non nécessaire													
Non Spécifique				NS									

Les principales caractéristiques anatomopathologiques des biopsies rénales dans notre série sont indiquées dans le **tableau 16**.

	Nombre des patients	Pourcentages %
Prolifération extracapillaire	4	57.14% (n=4)
Glomérulonéphrite membrano-proliférative	1	14.28% (n=1)
Atteinte tubulo-interstitielle	3	42.85% (n=3)
Glomérules scléreux	1	14.28% (n=1)
L'examen en immunofluorescence directe (IFD) était négative dans l'ensemble des cas.		
Tableau 16 : Les principales caractéristiques anatomopathologiques des biopsies rénales dans notre série.		

## 6. Bilan immunologique :

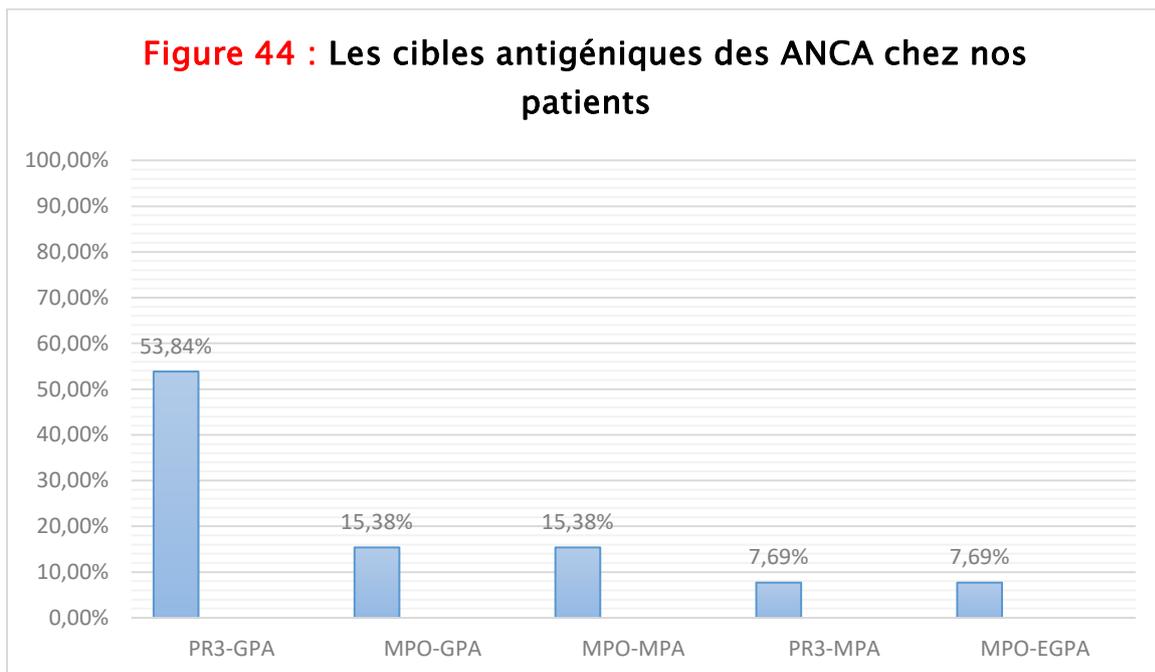
### a. Immunofluorescence indirecte :

La recherche des ANCA par IFI a permis de distinguer un aspect c-ANCA dans 61.53 % (n=8) des cas et un aspect p-ANCA dans 38.46% des cas (n=5) (**Tableau 18**).

Tableau 18	Les cibles antigéniques des ANCA chez nos patients												
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
PANCA	MPO							MPO		MPO		MPO	MPO
CANCA		PR3	PR3	PR3	PR3	PR3	PR3		PR3		PR3		

### b. Immunodot :

L'identification des cibles antigéniques des ANCA a permis une répartition comme suit : PR3-GPA (53.84%), MPO-GPA (15.38%), MPO-PAM (15.38%), PR3-PAM (7.69%) et MPO-GEPA (7.69%) (**Figure 44**).



## **IV. Données thérapeutiques et évolution :**

### **1. Modalité thérapeutique :**

Dans notre série, tous nos patients ont été traités selon le protocole thérapeutique recommandé par l'EULAR.

#### **→ Les sujets atteints d'une GPA (n=9) étaient traités de la manière suivante :**

↪ **Les molécules utilisées au cours du traitement d'induction étaient :**

- Une **corticothérapie** par voie orale chez un seul patient à base de prédnisolone à dose de 1 mg/kg/jr puis dégression après la 3<sup>ème</sup> semaine, le reste (n=8) par des bolus de méthylprédnisolone à dose de 7.5 à 15 mg/kg/jr pendant 3 jours reliés par voie orale puis une dégression de la corticothérapie après 3 semaines.
- Les **immunosuppresseurs** de référence étaient : le CYC par voie intraveineuse à dose de 12.5 à 15 mg/kg chez 8 patients avec une moyenne de 14.37 mg/kg, toutes les 2 semaines pour les 3 premiers bolus puis le reste (6 bolus) toutes les 3 semaines. Le méthotrexate chez un seul patient à la dose de 0,3 mg/kg/semaine par voie orale.
- Le **Sulfaméthoxazole/triméthoprime** (800 mg/160 mg) était prescrit chez 8 patients.

↪ **Au cours du traitement d'entretien : Les molécules de référence étaient :**

- **L'azathioprine** à la dose de 2 mg/kg/jr pendant 18 à 24 mois (n = 8).
- Le **méthotrexate** à la dose de 0,3 mg/kg/semaine pendant une durée de 12-18 mois par voie orale (n=1).
- **La corticothérapie** (Prédnisone)  $\leq 10\text{mg/j}$ 
  - ✓ 10mg/j à 6 mois
  - ✓ 7,5mg/j à 12 mois
  - ✓ 5mg/j à 18 mois
  - ✓ Arrêt de la corticothérapie à 24 mois.

→ **Les sujets atteints de PAM (n=3) :**

Les patients PAM (1) et PAM (2) avec un score FFS  $\geq 1$  ont été traités par le même protocole de GPA. Pour le patient PAM (3) ayant un score FFS=0, une corticothérapie seule par voie orale était suffisante pour obtenir la rémission chez (Tableau 19).

→ **Un seul cas atteint de GEPA était traité par le même protocole du patient PAM (2)**

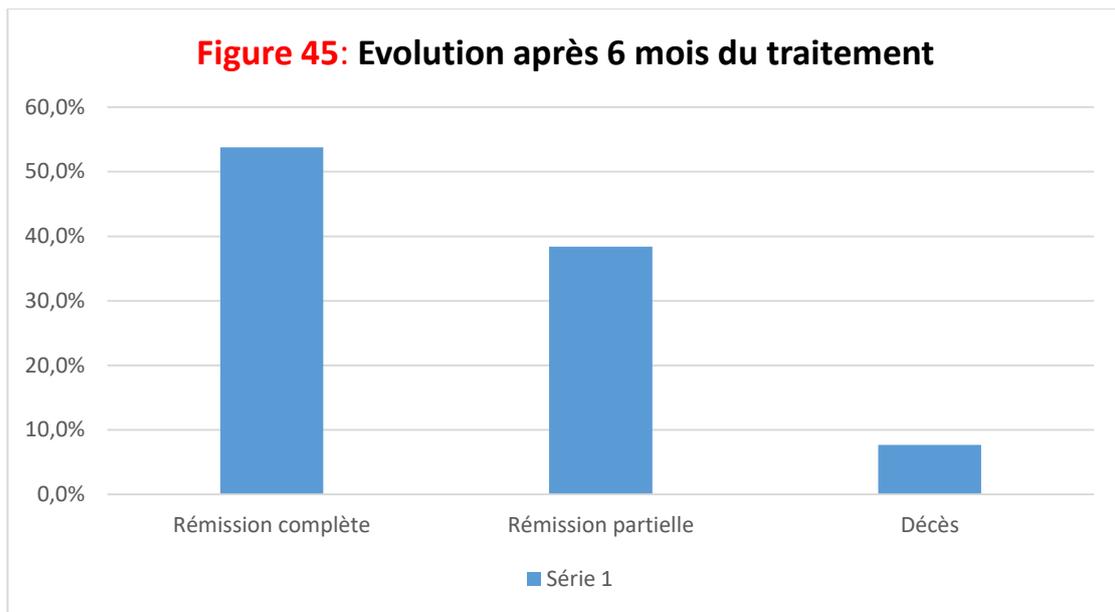
**Tableau 19 : Prise en charge thérapeutiques des patients PAM de notre série.**

PAM	Phase d'induction	Phase d'entretien
PAM (1) FFS $\geq 1$	Bolus de méthyl 15mg/kg/jr pendant 3 jours puis orale 1 mg/kg/jr CYC en IV 7.5mg/kg toutes les 2 semaines pour les 3 premiers bolus ; Puis le reste (6 bolus) toutes les 3 semaines.	Azathioprine 2mg/kg/jr pendant 18-24 mois. Une corticothérapie (Prédnisone) à 10 mg/jr puis dégression selon le protocole indiqué ci-dessus
PAM (2) FFS $\geq 1$	Bolus de méthyl 15mg/kg/jr pendant 3 jours puis orale 1 mg/kg/jr CYC en IV 15mg/kg toutes les 2 semaines pour les 3 premiers bolus ; Puis le reste (6 bolus) toutes les 3 semaines.	
PAM (3) FFS=0	Corticothérapie seule à dose de 1 mg/kg/jr per os puis dégression après 3 semaines	

## 2. Evolution :

### 2.1 A la fin de la phase d'induction

L'évolution était marquée par une rémission complète chez 7 patients (38.46%), une rémission partielle chez 5 cas (15.38%) et un décès d'un patient (7.69%). La cause de décès était un choc cardiogénique (Figure 45).



## 2.2 Evolution à 1 an : (Figure 46)

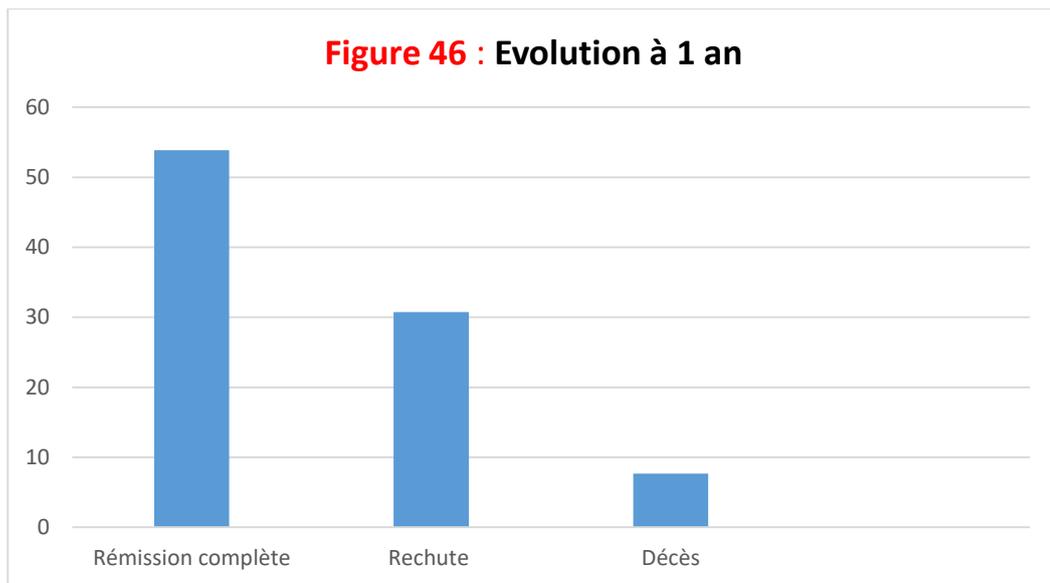
La rémission a été maintenue chez sept patients (53.84%). La rechute a été notée chez quatre patients (30.76%), manifestée par l'apparition des hémoptysies dans un seul cas, l'augmentation de la créatininémie avec réapparition d'hématurie dans 3 cas. Ces cas de rechute ont été traités par le même traitement utilisé en phase d'induction.

Un seul cas de décès (7.69%) a été observé, secondaire à une hémorragie alvéolaire.

## 2.3 Profil évolutif à la fin d'étude :

Le suivi régulier de nos cas a objectivé les résultats suivants :

- ☞ Deux patients ont été perdus de vue après la fin du traitement d'entretien (15.38%).
- ☞ Deux décès au total avec une fréquence de 15.38%
- ☞ Une surveillance régulière chez neuf patients (7 en rémission complète et 2 en rémission partielle) est encore maintenue en consultation.
- ☞ Le recul moyen chez nos patients est de 30 mois et demi.



### 3. Complications :

Les complications infectieuses ont été dominées par les infections urinaires chez 38.46% des patients, les infections pleuropulmonaires et la candidose chez 23.07% des cas pour chacune. Un patient a développé par la suite une complication rénale traduite par l'insuffisance rénale terminale (7.69%) (Tableau 20).

Tableau 20 : Les complications liées à la maladie	Nombre des cas	Pourcentage (%)
Infection urinaire	5	38.46%
Pneumopathie infectieuse	3	23.07%
Candidose	3	23.07%
Gastro-entérite	1	7.69%
Insuffisance rénale terminale	1	7.69%

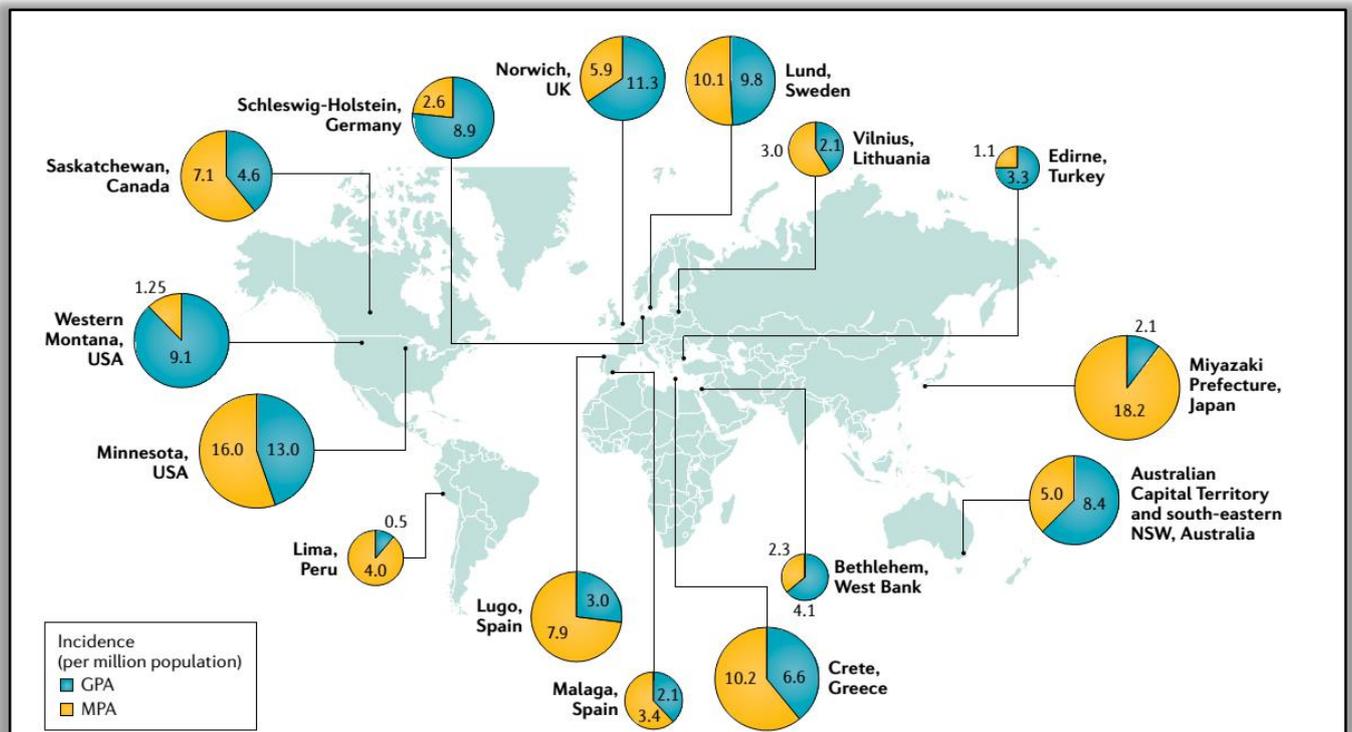
Nous avons décelé au cours du suivi d'autres complications liées au traitement : Anémie sévère, pancytopénie et un syndrome dépressif (Tableau 21).

Tableau 21 : Les complications liées aux traitements	Nombre des cas	Pourcentage (%)
Anémie sévère	4	30.76%
Pancytopénie	2	15.38%
Syndrome dépressif	2	15.38%

# Discussion

## I. Données sociodémographiques :

### 1. Epidémiologie générale :



**Figure 47 : Epidémiologie globale des VAA (127)**

Au cours des 30 dernières années, de nombreuses études épidémiologiques concernant les VAA ont été réalisées en Europe, au Japon, aux USA, en Nouvelle Zélande, en Australie...Les études ont montré une nette augmentation des taux d'incidence du groupe VAA (**Figure 47**).

Les explications possibles de l'augmentation de l'incidence des VAA seraient la disponibilité et l'évolution des critères ainsi que des définitions de classification des VAA, une possibilité accrue de poser un diagnostic en utilisant la sérologie ANCA et la sensibilisation des médecins et des prestataires de soins de santé envers les vascularites (**145**).

Il existe relativement peu d'estimations de la prévalence par rapport aux études d'incidence des VAA, avec une estimation de la prévalence comprise entre 30

et 218 / million (**Tableau 22**). Les chiffres de prévalence augmentent avec le temps car ils sont affectés par l'augmentation de l'incidence ainsi que par la meilleure survie (**145**).

**Tableau 22** : La prévalence des VAA selon quelques pays

Pays (Lieu)	Auteur	Période d'étude	Population	Maladie	Prévalence/million
<b>Europe</b>					
France (Paris)	Mahr]	2000	1 094 000	GPA	23.7
				PAM	25.1
				GEPA	10.7
Germany (north/south)	Reinhold-Keller	1994	876 000	GPA	58/42
				PAM	9/
				GEPA	7/2
Germany (north/south)	Herlyn	2006	468 962	GPA	58/42
				PAM	9/
				GEPA	7/2
UK	Watts	1997	429 000	GPA	62.9
Norway	Haugeberg	1996	150 000	GPA	53
				GEPA	13
Norway (Tromso)	Koldingsnes	1988	464 000	GPA	30.4
					49.3
					95
Sweden (Lund)	Mohammad	2003	287 479	GPA	160
				PAM	94
				GEPA	14
Turkey (northwest)	Pamuk	2013	620 447	GPA	41.9
				PAM	19.3
				GEPA	8.1
<b>North and South America</b>					
USA (New York)	Cotch	1990	?	GPA	30
USA	Berti	2015	125 000	GPA	218
				MPA	184
				GEPA	18
USA <sup>a</sup>	Panupattanapong	2006–2014		GPA	30.5 <sup>b</sup>
Argentina	Pierini	2015	349 775	GPA	74
				PAM	52
<b>New Zealand and Australia</b>					
New Zealand (Centerburg)	Gibson	2003	481 000	GPA	93.5
				PAM	37
Australia (capital territory/SE – New South Wales)	Ormerod	2000–2004	430 000	GPA	95
				PAM	39
				GEPA	22

La plupart des études retrouve une discrète prédominance des VAA chez les hommes et une augmentation de l'incidence avec l'âge (**146**).

Pour la GPA, le taux d'incidence global moyen a augmenté régulièrement depuis le début des années 1980. Le taux d'incidence combiné moyen par million était de 4,65 dans les années 1980, est passé à 8,33 dans les années 90 et à 9,11 dans les années 2000 (**Tableau 23**). De même, pour la PAM, les chiffres

correspondants étaient de 5,04 dans les années 1990, passant à 9,2 dans les années 2000. De plus, en Europe l'incidence est plus élevée dans les pays nordiques comparativement aux pays méditerranéens (10.6/million en Angleterre contre 4.9/million en Espagne) (147) : La GPA serait plus fréquente au nord, tandis que la PAM serait plus fréquente au sud (80) (Figure 47).

**Tableau 23** : L'incidence des VAA selon quelques pays

Pays (Lieu)	Author	Période d'étude	Population	Maladie	Incidence/ million
<b>Europe</b>					
Spain (northwest)	Gonzales-Gay	1988–1997	250 000	GPA	4.7
				PAM	9.4
				GEPA	1.06
Spain (northwest)	Gonzales-Gay	1998–2001	239 000	GPA	2.95
				PAM	7.91
				GEPA	1.31
Germany (north/south)	Reinhold-Keller	1998–1999	4 881 000	GPA	7/5.5
				PAM	2.7/1.5
				GEPA	0.5/1
Germany (north)	Reinhold-Keller	1998–2002	2 777 000	GPA	8.6
				PAM	2.7
				GEPA	1.1
UK (Norfolk)	Carruthers	1988–1993	515 000	GPA	8.5
UK (Norfolk)	Watts	1988–1997	413 000	GPA	9.7
				PAM	8.0
				GEPA	2.7
Sweden (nationwide)	Knight	1975–1985	8 000 000	GPA	3
		1986–1990		8	
		1991–2001		12	
Norway (Tromso)	Koldingsnes	1984–1988	464 000	GPA	5.2
		1989–1993		6.2	
		1994–1998		12	
Finland	Takala	1981–1985		GPA	1.9
		1986–1990		3.6	
		1991–1995		6.0	
		1996–2000		9.3	
Sweden (Lund)	Mohammad	1997–2006	641 000	GPA	9.8
				PAM	10.1
				GEPA	0.9
Turkey (northwest)	Pamuk	2004–2014	620 447	GPA	4.8
				PAM	2.4
				GEPA	0.8
<b>North and South America</b>					
USA	Berti	1996–2010	125 000	GPA	13
				PAM	16
				GEPA	4
USA <sup>a</sup>	Panupattanapong	2006–2014		GPA	12.8 <sup>b</sup>
Argentina	Pierini	2000–2015	349 775	GPA	9
				PAM	14
<b>New Zealand and Australia</b>					
Australia (capital territory/ SE – New South Wales)	Ormerod	1995–2004	430 000	GPA	8.6
				PAM	3.6
				GEPA	2.2
Australia (south Australia)	Hissaria	2001–2005		GPA	11.2

Le ratio homme/femme de la GPA est à 1/1. Les formes limitées semblent toucher plus souvent les femmes. L'âge moyen de début est situé entre 35 et 55 ans et 15% des patients ont moins de 20 ans au début de la maladie (72). Des formes pédiatriques et gériatriques sont aussi décrites.

L'âge de début de la PAM est d'environ 60 ans et les hommes sont plus fréquemment atteints que les femmes.

La GEPA est moins fréquente avec une incidence estimée entre 0,5 à 6,8 nouveaux cas par million d'habitants. Elle peut survenir à tout âge avec un pic de fréquence entre 30 et 50 ans. Elle est un peu plus fréquente chez la femme que chez l'homme (134).

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques concernant la prévalence des vascularites à ANCA à l'échelle nationale ni au niveau de l'Afrique.

## 2. Age :

L'âge moyen de survenue de ce type des vascularites dans notre série est de 52.8 ans (34-64 ans) avec un pic de fréquence chez les patients plus de 55 ans, ce qui rejoint les résultats des différentes séries internationales (Tableau 24).

	Série	Age moyen (années)
Tableau 24	Z. Meddeb "Tunis" (148)	49
	Alvise Berti et al. "Minnesota" (149)	61.1
	Richard A. Watts et al. "UK" (150)	60.5
	Shouichi Fujimoto et al. "Japan" (150)	69.7
	Andreas Kronbichler et al. "DCVAS" (151)	55.89
	Notre série	52.8

## 3. Sexe :

Au cours de la GPA, les différentes séries notent l'absence de prédominance de sexe, alors que la GEPA et la PAM présentent une prédominance masculine (72, 113, 152). Par contre dans une étude faite en Argentine (153), il y a une

prédominance féminine de 73.7% pour la GPA et de 75% pour la PAM. Les données de notre étude concordent avec la précédente : il y a 9 patients atteints de la maladie de Wegener dont 66.66 % (n=6) des cas sont des femmes et parmi les 3 patients de PAM il y a 2 femmes.

Dans la série de Goitybell Martínez (154), on note aussi une prédominance féminine dans 73% des patients ANCA-positifs ce qui confirme nos résultats où la prédominance féminine des VAA (nombre total des cas= 13) est estimée à 61.54%, avec un sexe ratio H/F de 0.6.

## II. Données cliniques, radiologiques et histologiques :

### A. ATCD :

#### 1. Associations médicamenteuses :

Plusieurs médicaments peuvent être responsables de la production d'ANCA et rarement entrainer de véritables vascularites à ANCA : Différentes catégories de médicaments sont citées dans la littérature à savoir, les antituberculeux, les antithyroïdiens de synthèse...etc (**Tableau 25**)

Parmi les antithyroïdiens de synthèse, le propylthio-uracile a été le plus impliqué et le mieux documenté (**155**). Le benzylthiouracile, ayant des similitudes chimiques avec le propylthio-uracile, a été incriminé récemment dans plusieurs cas de vascularites (**156**).

**Tableau 25 : Médicaments associés aux VAA (156)**

<b>Classification du médicament</b>	Médicaments spécifiques
<b>Antithyroïdiens</b>	Benzylthiouracile, Carbimazole, Méthimazole, Propylthiouracile
<b>Agents bio-similaires</b>	Adalimumab, Étanercept, Infliximab, Golimumab
<b>Antibiotiques</b>	Céfotaxime, Minocycline, Nitrofurantoïne, Triméthoprim/Sulfaméthoxazole, Vancomycine
<b>Antituberculeux</b>	Isoniazide, Rifampicine
<b>Traitements de fond conventionnels synthétiques (DMARDs)</b>	D-Pénicillamine, Sulfasalazine
<b>Substances psychoactives</b>	Clozapine, Thioridazine
<b>Autres</b>	Allopurinol, Atorvastatine, Cocaïne/Lévamisole, Denosumab, Hydralazine, Isotrétinoïne, Phénytoïne

#### 2. Rôle du tabagisme :

Les expositions environnementales professionnelles et non professionnelles pourraient avoir un impact sur les caractéristiques physiopathogéniques des vascularites notamment les VAA et par la suite influencer leur survenue et modifier leur présentation clinico-biologique. Parmi ces facteurs, on cite le tabagisme (**157, 158**).

Le tabagisme augmente le risque de rechute, ces résultats ont été prouvés par l'étude de Makoto Yamaguchi (**159**) ; durant la période de surveillance et avec un

nombre de cas estimé à 122 : 118 (95.8%) et 34 (21.7%) des patients avaient au moins un épisode de rémission et une rechute, respectivement. Le sevrage tabagique semble donc un élément primordial et une nécessité dans la prise en charge des VAA.

Le mécanisme par lequel la consommation des cigarettes peut contribuer à la survenue de la pathogénicité des VAA est obscur. Cependant l'exposition à la fumée du tabac peut jouer un rôle initiateur par ses effets sur le stress oxydatif, l'épuisement de l'oxyde nitrique et les lésions endothéliales (160, 161). Churg a suggéré que l'exposition aiguë à la fumée de cigarette conduit à l'activation des macrophages et des neutrophiles de recrutement, conduisant à la dégradation de l'élastine et du collagène, ce qui entraîne la destruction accélérée de la matrice et l'emphysème (162).

Des futures études seront nécessaires pour comprendre si le tabagisme est associé à certaines manifestations de la maladie dans les VAA, comme la fibrose pulmonaire précédemment associée à une VAA MPO-ANCA-positif (163, 164), ainsi que l'association entre le tabagisme et la progression de la maladie VAA.

Dans notre série, nous avons relevé la notion de tabagisme chez 5 patients dont les manifestations cliniques étaient variées. Les cas présentant des cibles antigéniques MPO semblent prédominants avec une fréquence de 80% (n=4) par rapport à 20 % (n=1). Les résultats de la série (157) confirment nos données (Tableau 26).

	VAA (n= nombre)	MPO-ANCA positive	PR3-ANCA positive
Greg McDermott et al. (157)	473	65%	35%
Yamaguchi M. et al (159)	122	98.1%	1.9 %
Notre série	13	80%	20%

**Tableau 26 : Le pourcentage des différentes cibles antigéniques concernant le tabagisme selon la littérature contre notre série**

### 3. Atopie et VAA :

Des facteurs favorisants très divers, qui pourraient être étiologiques dans certains cas, ont été incriminés (165–168). Jusqu'à présent, il n'a pas été possible d'identifier un antigène commun parmi tous les médicaments, particules et traitements désensibilisants suspectés. Quel que soit le facteur favorisant suspecté dans le déclenchement de la maladie ou d'une rechute, il est contre-indiqué à l'avenir. Les vaccinations avec des vaccins inactivés (grippe, pneumocoque) doivent être encouragés (121).

La vaccination contre le COVID-19 peut être prochainement souhaitable chez les patients atteints de VAA.

Plusieurs cas de GEPA ont été rapportés au cours du traitement par les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes. Le **Zafirlukast** et le **Montelukast** sont les deux médicaments incriminés. Il est maintenant considéré comme très probable que l'apparition d'une GEPA soit plutôt liée à la baisse rapide ou un sevrage brutal des corticoïdes (169) qu'aux antileucotriènes eux-mêmes (170, 171).

Quelques cas ont été rapportés sous **Omalizumab** posant aussi la question de la responsabilité éventuelle de cet anticorps monoclonal anti-IgE (172, 173). Des poussées sévères de vascularite ont également été rapportées sous ce traitement (174). Le lien de causalité reste débattu (172, 174).

## B. Expression clinique :

D'une manière générale, on cite ci-dessous sous formes des tableaux les caractéristiques des différentes vascularites ANCA-positives selon les principales séries de la littérature (Tableau 27, 28, 29).

	Moyenne (%)
Sexe H/F	51,4 % H
Age moyen (ans)	47
Extrêmes	10-86
Asthme	99
Signes généraux	75
Rhinite allergique, sinusite	66
Infiltrat pulmonaire	55
Pleurésie	21
Manifestations neurologiques	
Système nerveux périphérique	70
Système nerveux central	14
Manifestations digestives	35
Manifestations cardiaque	28
Cardiomyopathie	23
Péricardite	22
Manifestations cutanées	56
Purpura	30
Nodules	18
Myalgies	48
Arthralgies/arthrites	40
Atteinte rénale	23

Tableau 27 : Manifestations cliniques de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) selon les principales séries de la littérature (en %) (83, 86, 97-99, 101, 175, 176)

Auteur	Hoffman	Anderson	Matteson	Guillevin	Reinhold-Keller	Ludici
Année	1992	1992	1996	1997	2000	2019
Référence	(113)	(177)	(178)	(179)	(114)	(180)
Nombre de patients	158	265	77	50	155	795
Homme/femme	50/50	55/45	64/36	30/20	49/51	445/350
Âge au diagnostic, années	41	50	45	54	48	53
Année du diagnostic	1966-1990	1975-1985	1978-1987	1990-1993	1966-1993	1983-2018
Forme localisée au diagnostic	NI	22	NI	0	15	55
c-ANCA positif/anti-PR3 positif (%)	88	NI	NI	86	84	75
ORL	73/92	75/NI	NI/NI	43/50	93/99	80 %
Poumons	45/85	63/NI	NI/53	41/50	55/66	68%
Arthralgies	32/67	20/NI	NI/NI	32/50	61/77	52 %
Rein	18/77	60/NI	NI/73	37/50	54/70	56 %
Œil	15/52	14/NI	NI/NI	14/50	40/61	27 %
Peau	13/46	25/NI	NI/NI	15/50	21/33	33 %
SNP	NI/15	NI/NI	NI/	7/50	21/40	51 %
Cœur	NI/8	NI/NI	NI/14	2/50	13/25	15 %
SNC	NI/8	NI/NI	NI/	NI	6/11	3 %
Digestif	NI/NI	NI/NI	NI/19	NI	3/6	11 %

**Tableau 28 : Caractéristiques de la granulomatose avec polyangéite (Wegener) selon les principales séries de la littérature.**

Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) de fluorescence cytoplasmique dirigés contre la protéinase 3 (PR3) dans l'immense majorité des cas.

ORL = otorhinolaryngologie ; SNC = système nerveux central. NI = pas d'information.

**Tableau 29 : Principales caractéristiques cliniques de la MPA dans certaines des plus grandes séries publiées**

Reference	Hoga n [181]	Guillev in [182]	Ahn [183]	Sugij ama [184]	Sada [185]	Furuta 1 [186]	Furuta 2 [186]	Schirmer [187]
Année de publication	1996	1999	2012	2013	2014	2014	2014	2016
Nombre de cas (vascularite rénale limitée/MPA)	107 38/69	85	55	697	78 33/45	147 17/130	312 35/277	144 2/142
Age par ans	57 ± 18	56.8 ± 14.6	59.29 ± 13.60	69.4 ± 0.4	71.1 ± 10.0	64.8	71.0	59.3 ± 14.4
Signes généraux	-	47 55.3%	43 78.2%	560 80.3%	56 71.8%	124 84.4%	234 75.0%	132 91.7%
Rénale	107 100%	67 78.8%	41 74.5%	606 86.9%	71 91.0%	121 82.3%	271 86.9%	117 81.3%
Pulmonaire	38 36%	21 24.7%	23 41.8%	514 73.7%	30 38.5%	51 34.7%	157 52.5%	76 52.8%
Cutané	13 12%	53 62.4%	28 50.9%	247 35.4%	16 20.5%	36 24.5%	35 11.2%	26 18.1%
Gastro-intestinal	9 8%	26 30.6%	11 20.0%	71 10.2%	0 0.0%	4 2.7%	13 4.2%	7 4.9%
Cardiaques	-	15 17.6%	2 3.8%	100 14.3%	6 7.7%	6 4.1%	9 2.9%	11 7.6%
ORL	14 13%	1 1.2%	15 27.3%	98 14.1%	7 9.0%	20 13.6%	38 12.2%	3 2.1%
Oculaire/ muqueuse	2 2%	1 1.2%	0 0.0%	91 13.1%	9 11.5%	22 15.0%	21 6.7%	20 13.9%
Système nerveux	9 8%	49 57.6%	24 43.6%	315 45.2%	33 42.3%	29 19.7%	92 29.5%	61 42.4%
ANCA+	107 100%	74.5%	-	697 100%	78 100%	132 89.8%	301 96.5%	144 100%
PR3-ANCA	37 35%	5 13.1%	0 0.0%	49 7.0	2 2.6%	33 22.4%	10 3.2%	6 4.2%
MPO-ANCA	68 65%	33 86.8%	38 69.1%	677 97.1	76 97.4%	102 69.4%	299 95.8%	138 95.8%

## 1. Manifestations générales :

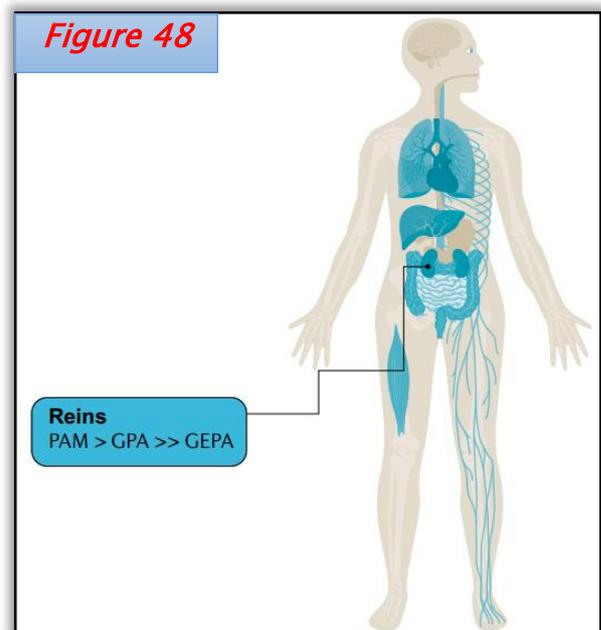
La fréquence de l'atteinte générale, observée dans 69.23% des cas de notre série rejoint celle de la littérature (**Tableau 30**).

Série (nombre des cas)	Alvise Berti "Minnesota" (149)	Andreas Kronbichler "DCVAS" (151)	K. Wójcik et al. Poland (188)	Matija Crnogorac et al. (189)	Notre série (n=13)
Fréquence des manifestations générales	50%	79.25%	84%	82.7%	69.23%

**Tableau 30 : Comparaison de la fréquence des manifestations générales au cours des vascularites à ANCA selon les différentes séries de la littérature**

## 2. Atteinte rénale :

L'atteinte rénale est particulièrement importante dans les VAA en raison de sa fréquence et de son pronostic sévère. À l'exception de la GEPA, où l'atteinte rénale n'est pas une caractéristique importante (**190**), elle est présente chez environ 70% des patients atteints de granulomatose avec polyangéite et chez près de 100% des patients atteints de polyangéite microscopique (**Figure 48**) (**191**). De plus, la présence et la gravité de l'atteinte rénale sont associées à un pronostic plus défavorable à la fois pour le patient et pour la survie rénale (**191**).



La principale présentation clinique de l'atteinte rénale dans les VAA est représentée par la glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP). La GNRP se caractérise cliniquement par une diminution rapide du taux de filtration glomérulaire (DFG) d'au moins 50% sur une courte période, de quelques jours à 3

mois, et histologiquement, par une formation étendue de croissant glomérulaire.

D'autres caractéristiques comprennent une hématurie microscopique avec souvent des moules érythrocytaires et généralement une protéinurie non néphrotique (191).

Selon la littérature (Tableau 31), l'atteinte rénale est la plus observée au cours de la PAM avec une moyenne de 60.77%, suivie de GPA (58.98%), alors qu'elle est moins marquée au cours de la GEPA (23.73%).

**Tableau 31 : La distribution des cas avec atteinte rénale comparée entre la GPA, la MAP et la GEPA selon les pays. (151)**

Etudes selon les pays	VAA	GPA	PAM	GEPA
	Atteinte rénale	Atteinte rénale	Atteinte rénale	Atteinte rénale
North-America	140/282 (49.6%)	79/143 (55.2%)	47/63 (74.6%)	14/76 (18.4%)
Canada	74/155 (47.7%)	35/63 (55.6%)	29/39 (74.4%)	10/53 (18.9%)
United States	66/127 (52.0%)	44/80 (55.0%)	18/24 (75.0%)	4/23 (17.4%)
Mexico	10/11 (90.9%)	8/9 (88.9%)	0/0	2/2 (100.0%)
Great Britain/Ireland	174/255 (68.2%)	103/153 (67.3%)	56/62 (90.3%)	15/40 (37.5%)
Great Britain	151/225 (67.1%)	94/140 (67.1%)	44/49 (89.8%)	13/36 (36.1%)
Ireland	23/30 (76.7%)	9/13 (69.2%)	12/13 (92.3%)	2/4 (50.0%)
Mainland Europe	176/326 (54.0%)	112/201 (55.7%)	53/65 (81.5%)	11/60 (18.3%)
Belgium	7/8 (87.5%)	6/6 (100.0%)	1/1 (100.0%)	0/1 (0.0%)
Italia	26/54 (48.1%)	6/17 (35.3%)	16/16 (100.0%)	4/21 (19.0%)
Germany	73/129 (56.6%)	59/97 (60.8%)	12/18 (66.7%)	2/14 (14.3%)
Poland	24/36 (66.7%)	13/16 (81.3%)	9/12 (75.0%)	2/8 (25.0%)
Netherlands	2/7 (28.6%)	2/4 (50.0%)	0/0	0/3 (0.0%)
Denmark	4/30 (13.3%)	4/27 (14.8%)	0/1 (0.0%)	0/2 (0.0%)
Portugal	5/5 (100.0%)	2/2 (100.0%)	3/3 (100.0%)	0/0
Switzerland	7/14 (50.0%)	4/7 (57.1%)	2/4 (50.0%)	1/3 (33.3%)
Slovenia	14/25 (56.0%)	7/12 (58.3%)	5/5 (100.0%)	2/8 (25.0%)
Czech Republic	3/4 (75.0%)	1/2 (50.0%)	2/2 (100.0%)	0/0
Norway	4/6 (66.7%)	4/6 (66.7%)	0/0	0/0
Austria	1/1 (100.0%)	1/2 (50.0%)	0/0	0/0
Spain	3/3 (100.0%)	1/1 (100.0%)	<b>2/2 (50.0%)</b>	0/0
Australia/N. Zealand	26/32 (81.3%)	14/16 (87.5%)	9/11 (81.8%)	3/5 (60.0%)
New Zealand	16/17 (94.1%)	9/10 (90.0%)	4/4 (100.0%)	3/3 (100.0%)
Australia	10/15 (66.7%)	5/6 (83.3%)	5/7 (71.4%)	0/2 (0.0%)
Eurasia	66/127 (52.0%)	46/83 (55.4%)	17/20 (85.0%)	3/24 (12.5%)
Turkey	54/78 (69.2%)	40/57 (70.2%)	11/13 (84.6%)	3/8 (37.5%)
Russia	12/49 (24.5%)	6/26 (23.1%)	6/7 (85.7%)	0/16 (0.0%)
India/Sri Lanka	20/48 (41.7%)	15/36 (41.7%)	4/6 (66.7%)	1/6 (16.7%)
India	20/48 (41.7%)	15/36 (41.7%)	4/6 (66.7%)	1/6 (16.7%)
East Asia	109/141 (77.3%)	17/28 (60.7%)	81/98 (82.7%)	11/15 (73.3%)
China	58/79 (73.4%)	11/19 (57.9%)	44/54 (81.5%)	3/6 (50.0%)
Korea	0/0	0/0	0/0	0/0
Japan	51/62 (82.3%)	6/9 (66.7%)	37/44 (84.1%)	8/9 (88.9%)
Moyenne	61.41%	58.98%	60.77%	23.73%

Dans la cohorte International Cross-sectional (151), 81.1% des patients avaient une protéinurie et 97.2% une hématurie alors que dans notre série 90% des patients ayant une protéinurie et 70 % une hématurie.

Notre série comporte 30% des patients présentant une HTA ce qui est moins fréquent par rapport à la littérature (Tableau 32).

Tableau 32 : Comparaison des manifestations associées à l'atteinte rénale entre les différentes séries et notre série	Andreas Kronbichler "DCVAS" (151)	Matija Crnogorac et al. (189)	M. AKLI "Fès" (192)	Notre série (%)
Syndrome œdémateux	-	18.5%	46.6%	70%
Hématurie	97.2%	-	100%	70%
Protéinurie	81.1%	-	100%	90%
HTA	-	56.8%	56.66%	30%

Dans notre étude, l'atteinte rénale était la plus fréquente et représentait 76.92% des manifestations cliniques avec une créatininémie moyenne de 38.76 mg/l et une protéinurie de 24h positive chez 9 patients et d'une moyenne de 2.38 g/24h, rejoignant ainsi les résultats du Tableau 33. L'insuffisance rénale était observée chez tous les patients des autres séries alors qu'elle n'est que dans 40% des cas de notre série.

	Matija Crnogorac et al. (189)	M. AKLI "Fès" (192)	Eline Houben et al. (193)	M. Esqalli "Marrakech" (194)	Bejia "Casablanca" (195)	Notre série (%)
Créatininémie (mg/l)	35.91	72.4+/-49.16	20	73+/-46.8	60	38.76
Protéinurie des 24H	1.8	1.8+/- 1.15	-	3+/-1.9	-	2.38g
IR		100%	-	90%	100%	40%

Tableau 33 : Comparaison des signes biologiques associés à l'atteinte rénale entre les différentes séries et notre étude

Selon les données de la littérature, la cible anti-MPO est la plus incriminée dans le développement des lésions de glomérulonéphrite, cependant ces résultats ne concordent pas avec nos données où la cible anti-PR3 est la plus observée au cours de l'atteinte rénale, avec une fréquence de 70% des cas, rejoignant ainsi les séries de Fès (192) et la cohorte de l'International cross-sectional (151) (Tableau 34).

Tableau 34 : Comparaison de la fréquence des cibles antigéniques des ANCA au cours de l'atteinte rénale selon les séries de la littérature		Andreas Kronbichler "DCVAS" (151)	M. AKLI "Fès" (194)	Vizjak. A et al. (196)	L. Quintana et al. (197)		Notre série (%)
					Barcelone	Cambridge	
Les cibles des ANCA	MPO	43.9%	54.8	38.9	72	50	30%
	PR3	48.4%	40.7	63.1	22	43	70%

La biopsie rénale a une grande valeur diagnostique ainsi que pronostique, objectivant une glomérulonéphrite nécrisante, focale, accompagnée de croissants. En immunofluorescence, les dépôts immuns sont absents ou en faible abondance principalement de type C3 et IgG. Ces lésions glomérulaires sont retrouvées dans les différentes formes de vascularite rénale associée aux ANCA. Elles peuvent être accompagnées d'une angéite nécrisante des artéioles ou des artères interlobulaires et être associées à des lésions tubulointerstitielles comportant une nécrose tubulaire, un œdème et un infiltrat cellulaire inflammatoire (198).

Nos résultats histologiques concernant l'atteinte rénale rejoignent ceux de la littérature nationale (Tableau 35).

	M. AKLI "Fès" (192)	M. Esqalli "Marrakech" (194)	Notre série
Prolifération extracapillaire	93.3%	56%	57.14% (n=4)
Atteinte tubulo-interstitielle	93.3%	58%	42.85% (n=3)
Glomérulonéphrite membrano-proliférative	6.7%	10%	14.28% (n=1)
Glomérules scléreux	35.2%	25%	14.28% (n=1)
<b>L'examen en immunofluorescence directe (IFD) était négative dans l'ensemble des cas.</b>			
<b>Tableau 35 : Les principales caractéristiques anatomopathologiques des biopsies rénales dans notre série.</b>			

En 2010, Berden et al. (199) ont proposé une classification histopathologique séparant les biopsies rénales en 4 classes :

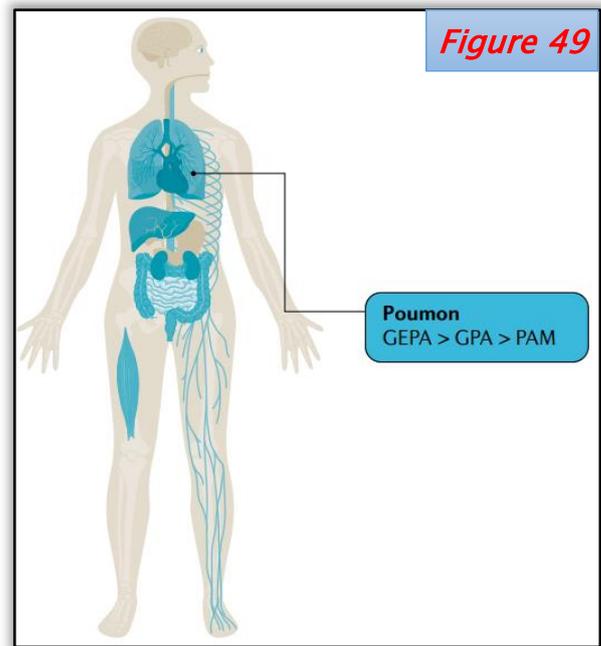
- ☞ Forme focale (focal) :  $\geq 50\%$  de glomérules normaux ;
- ☞ Forme à croissant (crescentic) :  $\geq 50\%$  de glomérules avec croissants ;
- ☞ Forme mixte (mixed) :  $<50\%$  normaux,  $<50\%$  avec croissants,  $<50\%$  scléreux ;
- ☞ Forme scléreuse :  $\geq 50\%$  de glomérules avec sclérose globale.

Chacune des quatre catégories était associée à un pronostic rénal différent, soulignant l'intérêt clinique et pronostique de cette classification. C'est ainsi que les formes focales ou à croissants ont un bon pronostic rénal avec amélioration du DFG estimé, alors que les formes mixtes ou scléreuses ont après 5 ans de suivi, une perte du DFG estimée respectivement à 9,5 (11,6) et 14,6 (12,1) mL/mn/1,73 m<sup>2</sup> (80). Cette classification a été étudiée et validée par plusieurs études multicentriques qui ont confirmé sa valeur prédictive, en association avec le sérotype des ANCA, dans l'établissement du pronostic rénal (197). Nous n'avons pas pu appliquer cette classification à nos patients vu le manque de quelque données histologiques.

### 3. Atteinte pleuropulmonaire :

L'atteinte pulmonaire est une composante majeure des vascularites à ANCA ; décrite dans 99–100% des cas de GEPA (200), 50–75% des cas de GPA (72) et 30–55% des cas de MAP (80) (Figure 49).

L'atteinte interstitielle est la plus fréquente dans notre série et la plus décrite dans la littérature. Elle ne semble pas être fortuite vu sa prévalence élevée (Tableau 36).



	Mohamed et al. (163)	M. AKLI "Fès" (192)	Kerry Greenan et al. (201)	Japon (202)	Grèce (202)	Argentine (202)	France (202)	Notre série (%)
Syndrome alvéolo-interstitiel	15%	46.6%	63%	26%	39.39 %	32.14%	100%	53.84%
Des images en verre dépoli	16%	23.3%	-	-	-	-	-	15.38%
Un épanchement pleural	20%	6.7%	12.9%	-	-	-	-	15.38%

Tableau 36 : Type des manifestations associées à l'atteinte pulmonaire chez les patients de notre série contre la littérature

L'explication physiopathologique non clairement élucidée, repose sur 3 hypothèses majeures résumées par Kagiya et al. (203) :

- ⊗ **Tout d'abord**, des épisodes répétés d'hémorragie alvéolaire due aux capillarites pulmonaires pourrait être la cause (204). Schnabel et al. (205) ont rapporté que le saignement alvéolaire subclinique était, en effet, une conclusion commune dans les VAA.
- ⊗ **Deuxièmement**, MPO- ANCA peut jouer un rôle direct dans la pathogenèse de la fibrose pulmonaire. Guilpain et al. (206) ont suggéré que le stress oxydatif, en particulier la production de l'acide hypochloreux (HOCl) par

l'interaction de MPO avec des anticorps anti -MPO, pourrait déclencher le processus fibrotique.

✎ **En troisième lieu**, dans la mesure où la fibrose pulmonaire se manifeste cliniquement au moment du diagnostic chez la majorité des patients, la fibrose interstitielle peut induire les VAA (207). A savoir, les ANCA peuvent être produites à la suite de la destruction des cellules neutrophiles pendant le processus d'inflammation chronique.

Dans la littérature, la prévalence des ANCA au cours de la tuberculose est très controversée selon la région géographique et l'ethnie du groupe étudié. Teixeira et al. (208) ont trouvé une prévalence de 10 % chez 67 patients ayant une tuberculose : trois malades sur sept avaient des c-ANCA et quatre malades sur sept avaient un aspect atypique ; un seul malade avait une spécificité PR3. Les spécificités MPO, LF, BPI, CG et Ela ont été testées chez ces malades et ont été négatives.

Danneberg et al. (209) ont trouvé un seul malade avec des ANCA-MPO positifs dans un groupe de 50 malades.

La présence des ANCA chez les malades tuberculeux pourrait être expliquée par l'activation des polynucléaires neutrophiles par la Mycobacterium tuberculosis via les phénols glycolipides de leur membrane puis entraîner la libération des résidus oxygénés et des enzymes lysosomiaux et finalement activer la production d'anticorps contre ses composants (210).

En outre, il a été décrit des cas de traitement antituberculeux (INH) favorisant l'émergence d'ANCA (211). L'INH peut être transformé par la MPO en un métabolite actif avec le développement de dérivés toxiques. Cette toxicité peut causer des dommages aux polynucléaires avec, comme conséquence, une synthèse des ANCA-MPO et PR3.

Dans notre série, il y avait 1 cas de tuberculose pulmonaire ayant bénéficié d'un traitement antituberculeux. Ce patient avait un aspect c-ANCA avec une cible antigénique PR3 détectée.

Le clinicien doit avoir présent à l'esprit la possible survenue des ANCA au cours de divers pathologies infectieuses, notamment la tuberculose et l'endocardite infectieuse qui ne pourront qu'être aggravés par un traitement immunosuppresseur délivré sur la seule positivité des ANCA (212).

Dans le poumon, les caractéristiques histopathologiques pathognomoniques du GPA comprennent des micro-abcès neutrophiles, une nécrose fibrinoïde, des histiocytes palissadants et des cellules géants formant une inflammation granulomateuse souvent appelée «nécrose géographique» (213). Les zones impliquées dans ce type d'inflammation granulomateuse nécrosante peuvent empiéter sur les parois des vaisseaux ou contenir une vascularite focale, une thrombose et une oblitération fibreuse de la lumière vasculaire. Autres lésions histopathologiques non spécifiques ont également été signalées comme se produisant rarement dans la GPA, y compris une pneumonie organisée, une inflammation bronchocentrique et parfois des éosinophiles proéminents dans l'infiltrat inflammatoire.

Chez nos patients, 5 biopsies bronchiques ont été réalisées, une est revenue spécifique et a permis de poser le diagnostic de granulomatose avec polyangéite.

### ☞ La maladie à coronavirus 2019 (COVID) et VAA :

La pandémie de coronavirus 2019 (COVID-19) a posé des problèmes non seulement à la prise en charge des situations médicales urgentes mais aussi à celles chroniques. Les individus maintenus sous immunosuppresseurs semblent être particulièrement sensibles à l'infection au COVID-19. Pour affirmer ou éliminer cette

proposition, une étude transversale (214) a été réalisée entre deux centres (Baltimore, Maryland, USA et Royal Preston Hospital, Lancashire, UK) durant la période s'étalant entre Janvier et juillet 2020, portant sur les patients VAA.

L'incidence globale du COVID-19 dans cette cohorte (n=206) était de 1,45% (sur les 10 patients testés pour le SARS COV-2 par PCR, seulement trois étaient positifs) ce qui est proche de l'incidence cumulative aux États-Unis (1,2%) (214), 13 de 206 patients ont présenté des rechutes, parmi eux aucun cas n'a été lié au COVID, tous les patients des deux centres sous corticothérapie d'entretien prenaient moins de 10 mg / jour de prednisone (la plupart sous <5 mg / jour) et aucune personne n'a nécessité le recours à l'hospitalisation.

Ces résultats sont encourageants et démontrent que :

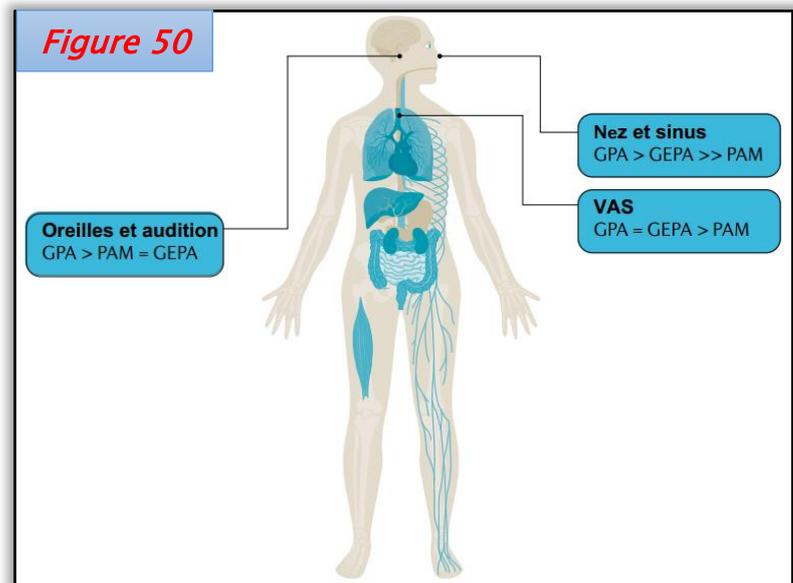
- ⌘ Sous immunosuppresseur, les patients peuvent ne pas présenter un risque plus élevé de COVID-19 par rapport à la population générale.
- ⌘ La majorité des patients interrogés ont suivi des mesures strictes de protection individuelle, ce qui a permis d'atténuer l'infection dans cette cohorte à haut risque.
- ⌘ Minimiser l'utilisation des glucocorticoïdes peut être une autre approche pour atténuer les effets du COVID-19 chez les patients atteints de VAA. Cela confirme les données de COVID-19 Global Rheumatology alliance (215), qui a montré qu'une dose de CS > 10 mg était associée à des taux d'hospitalisation plus élevés.

Finalement, il semble que la surveillance continue des patients VAA pendant la pandémie est primordiale et que l'arrêt du traitement d'entretien pour prévenir le COVID-19 peut ne pas être souhaitable dans la plupart des cas et peut être associé à un risque de rechute.

Les annexes (1–4) montrent les dernières recommandations pour les patients adultes atteints de maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires en période épidémique COVID-19. (Partie annexe)

#### 4. Atteinte ORL :

Les manifestations ORL ne sont pas spécifiques de la maladie PAM, contrairement au phénotype de la GPA et de la GEPA (Figure 50). Pourtant, l'implication des signes ORL a été documentée dans 9%, 20% et 30 % des cas de PAM dans 3 séries majeures (216, 217).



La rhino-sinusite chronique est l'affection la plus courante (218) accompagnée de la perte auditive neurosensorielle et l'acouphène (219).

Sur le plan radiologique, l'imagerie sinusale (TDM ou IRM) ne permet pas de distinguer l'inflammation liée à la GPA d'une inflammation/infection non spécifique survenant lors des rechutes cliniques, mais elle peut aider au stade chronique en notant les séquelles à long terme de la maladie, telles que le tissu cicatriciel comblant fréquemment les sinus maxillaires et l'ossification progressive des cavités paranasales (220).

De plus, l'endoscopie par imagerie à bande spectrale étroite peut être utile dans le processus de diagnostic à travers la détection de lésions vasculaires particulières et secondairement l'orientation des médecins à poser le diagnostic de la GPA par biopsie (221).

Au cours de la GEPA, l'atteinte des voies respiratoires supérieures (47–93 %) (222, 223) comprend généralement une rhinite allergique simple, avec un gonflement diffus de la muqueuse et une rhinorrhée séreuse douloureuse, mais aussi une inflammation plus large du tractus nasosinusien avec rhinosinusite chronique (62 à 77%) avec ou sans polypes nasaux (222, 223).

Les lésions granulomateuses destructrices, telles qu'observées chez les patients GPA, sont moins fréquentes dans la GEPA : en conséquence, la rhinite réfractaire en croûte avec écoulement nauséabonde typique, épistaxis récurrente, perforation septale, effondrement de la charpente nasale (Figure 51) et pseudotumeur orbitaire sont plus rares chez ces patients (222, 223).



**Figure 51 : Le nez en lorgnette**

Les manifestations otologiques sont fréquemment rapportées au cours de l'évolution clinique de la GPA, avec une prévalence rapportée entre 19% et 61%. Les troubles otologiques peuvent faire partie de la présentation initiale dans environ 33% des cas (224, 225).

Différents auteurs soulignent comment la GPA doit être considérée dans les diagnostics différentiels potentiels, en particulier dans les otites résistantes à

l'antibiothérapie et / ou à chaque fois qu'une incohérence entre les résultats otoscopiques et la gravité de la perte auditive est constatée : dans ces cas, une intervention chirurgicale doit être réalisée, au moins pour des raisons diagnostiques et de manière mini-invasive (226, 227).

Les manifestations otologiques de la GEPA, observées chez environ 50% des patients, surviennent plus fréquemment aux stades précoces et comprennent à la fois une perte auditive neurosensorielle et conductrice, une otite moyenne avec épanchement et une otite moyenne chronique suppurée (222, 223, 228).

Selon deux articles récemment publiés (229, 230), un déficit neurosensoriel et conducteur a été détecté chez 12 à 14% et 12 à 17% des sujets, respectivement. Il est principalement causé par un épanchement dans l'oreille moyenne ou une inflammation chronique suppurée (229, 230).

L'atteinte vestibulaire est une constatation sporadique : le vertige positionnel paroxystique bénin est observé chez 9% des patients GEPA et des étourdissements non spécifiés chez 11,8% (230).

En ce qui concerne la pathogénèse otologique, l'atteinte de l'oreille a été corrélée à une atteinte vasculitique de la muqueuse de l'oreille moyenne plutôt qu'à une conséquence d'une maladie nasale étendue (229, 230).

Les lésions buccales chez les patients atteints de GPA sont rares, survenant dans environ 5 à 10% des cas (Figure 52). Leur incidence en tant que manifestations de la maladie est encore plus rare (environ 2%) (231, 232). Lorsqu'elles sont observées, elles comprennent des ulcères non spécifiques profonds de la langue, des joues et des muqueuses du palais (stomatite ulcéreuse) ainsi qu'une hyperplasie gingivale «framboisée», un gonflement gingival exophytique de couleur pourpre rougeâtre avec des pétéchies qui proviennent généralement des papilles

interdentaires. Cette dernière est un signe pathognomonique évident de GPA, bien que son apparition soit assez rare (233, 234). Cependant, la reconnaissance de cette condition typique est cruciale pour un diagnostic rapide (233). De plus, l'atteinte naso-sinusienne sous forme de lésions granulomateuses destructrices peut évoluer vers la régression sous forme d'ostéonécrose du palais dur et / ou de fistule oro-antrale, bien que ces résultats favorisent un diagnostic de Cocaine Induced Midline Destructive Lesions (CIMDL) plutôt que de GPA (235).



**Figure 52 : GPA : (a) : gangrène digitale, (b) un pyoderma gangrenosum-like sur le tronc, (c) ulcère de la langue et (d) hyperplasie gingiviale**

L'atteinte laryngo-trachéale est rapportée chez 15 à 55% des patients atteints de GPA, cette atteinte est rarement le tableau clinique initiateur de la maladie (236, 237). Les ulcères muqueux sont retrouvés dans 25% des cas, plus fréquemment que la sténose sous-glottique (16%) (238) : Cependant, beaucoup de ces lésions

deviennent fortement symptomatiques, entraînant progressivement une voix rauque, une toux, un wheezing et une dyspnée ; dans les situations aiguës, la trachéotomie urgente devient obligatoire pour assurer la perméabilité des voies respiratoires (236, 239, 240).

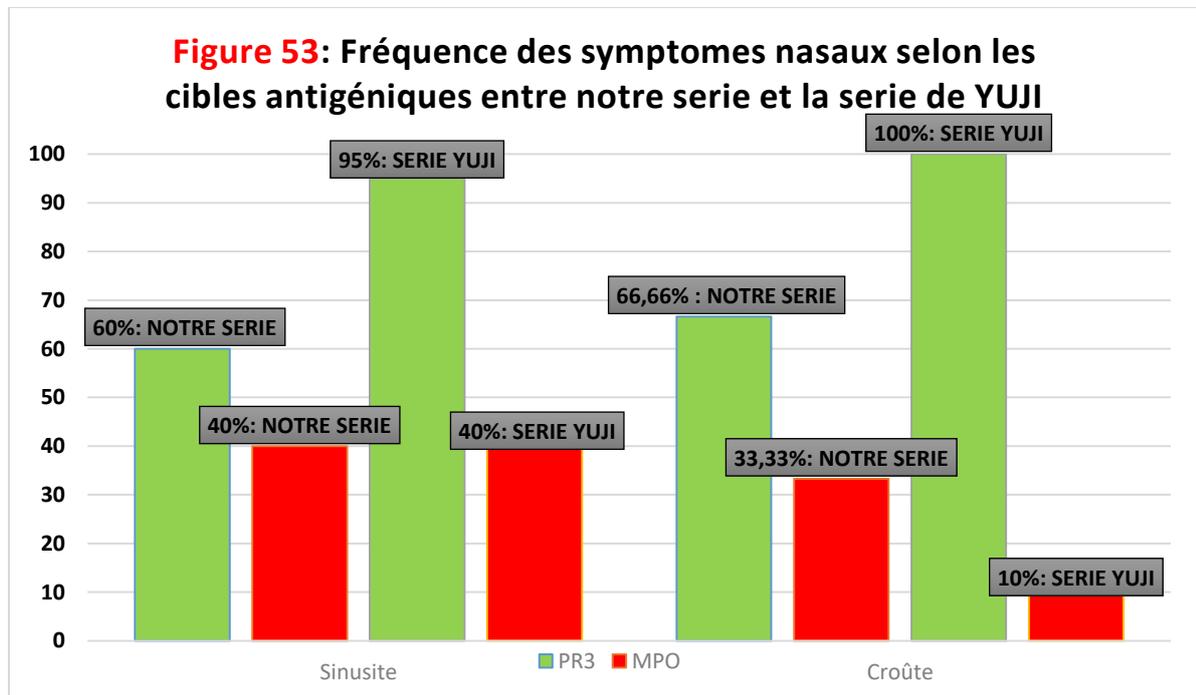
La sténose sous-glottique nécessite souvent des approches invasives au cours du traitement GPA en fonction de son type et de sa localisation : injection trans-lesionnelle de corticostéroïdes, dilatation pneumatique endoscopique, ablation laser avec incisions radiales, stenting (préférant les silastiques aux treillis métalliques), voire résection trachéale avec réanastomose (238, 241). Dans tous les cas, le traitement non médical doit être initié après la phase inflammatoire aiguë, ce qui minimise les lésions chirurgicales supplémentaires des tissus laryngo-trachéaux (242).

Dans notre série, l'atteinte ORL représente une fréquence de 53.84% rejoignant ainsi les résultats de la littérature (Tableau 37).

Tableau 37 : Fréquence des manifestations ORL selon les séries	Alvise Berti "Minneso ta" (149)	K. Wójcik et al. Poland (188)	Eline Houben et al. (193)	J. WOJCIEC HOWSKA et al. "Italie" (243)	Aksel Thuv Nilsen et al. "Norvège" (244)	Notre série (n=13)
ORL manifestations	40%	66.4%	44.5%	75%	64%	53.84%

En comparant les signes fonctionnels des atteintes ORL selon les cibles antigéniques, l'étude Yuji (245) montre que les patients du groupe PR3-ANCA ont présenté des symptômes nasaux typiques, tels que les croûtes, les granulomes, la perforation septale et le nez en lorgnette. En revanche, les patients MPO ANCA-positifs n'ont présenté pratiquement aucune évolution granulomateuse, bien qu'une

sinusite ait été observée. La **figure 53** représente une comparaison entre notre série et l'étude de Yuji concernant les signes nasaux.



## 5. Atteinte oculaire et articulaire :

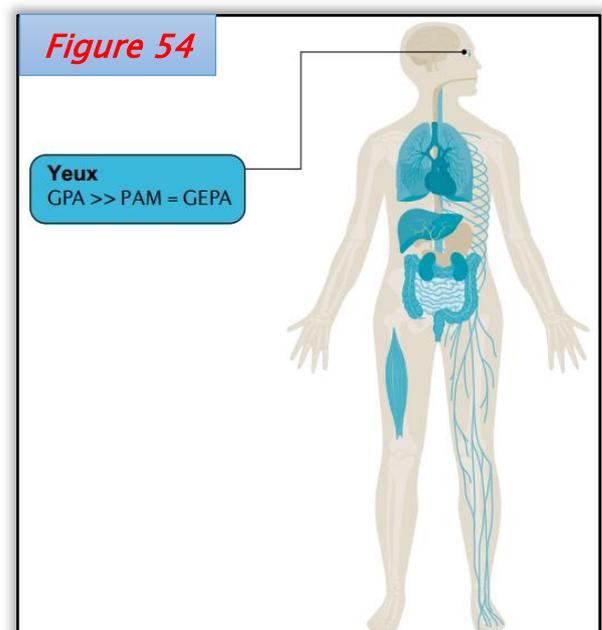
Une atteinte oculaire ou orbitaire a été rapportée chez 29% à 52% des patients atteints de GPA (246, 247) (**Figure 54**) : Dans une cohorte de 158 patients, 15% présentaient des manifestations oculaires au moment du diagnostic (113).

Par contre, elle survient moins fréquemment dans la PAM et la GEPA, cela est observée

dans une cohorte (182) de 85 patients

atteints de PAM, parmi eux un seul cas a eu des manifestations oculaires.

Cependant, les signes oculaires peuvent être encore le mode de révélation de ces maladies (248).



Plusieurs rapports (249, 250) ont décrit la sclérite comme le signe fonctionnel oculaire le plus courant chez les patients atteints de VAA. Il est plus fréquemment rapporté dans le phénotype GPA que dans le phénotype PAM ou GEPA.

La fréquence de la sclérite dans la GPA est entre 41,9% et 75,0% (249, 250). À l'inverse, 24,0% des patients atteints de PAM et 3,3% des patients atteints de GEPA souffrent de sclérite. La fréquence de l'atteinte du nerf optique est de 0,8% chez les patients atteints de GPA, 8,0% chez les patients avec PAM et 17,0% chez les patients avec GEPA (251).

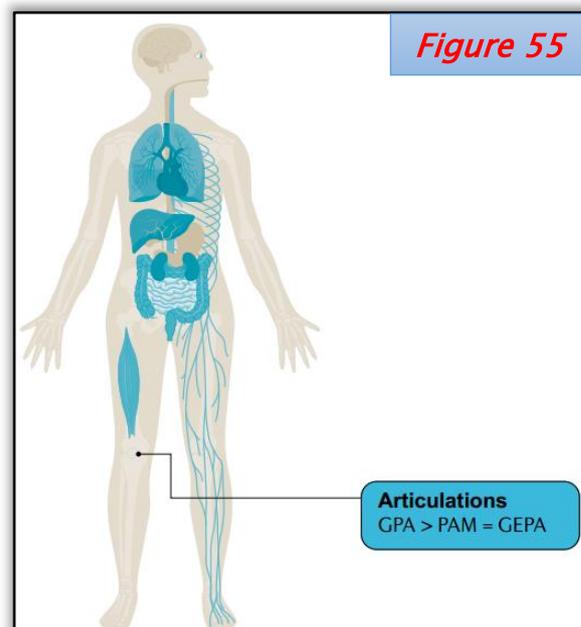
Finalement, il semble qu'une association entre le sous-type ANCA et les manifestations oculaires varie également avec chaque phénotype de VAA. Le PR3-ANCA est principalement associé au GPA (39,5%), alors que presque tous les patients atteints de PAM (98,2%) et la moitié des patients GPA (59,3%) ou GEPA (45,2%) sont positifs pour le MPO-ANCA (252).

Dans notre travail, nous avons objectivé l'atteinte ophtalmologique dans 15.38% (n=2) avec une prédominance de la baisse de l'acuité visuelle (n=2) comme signe fonctionnel.

**Tableau 38 : Atteinte ophtalmologique selon les séries**

Aksel Thuv Nilsen et al. "Norvège"(244)	K. Wójcik et al. Poland (188)	Notre série
24%	19.84%	15.38%

L'atteinte ostéo-articulaire au cours des vascularites à anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles est très fréquente surtout chez les patients GPA (**Figure 55**), dominée par les arthralgies d'horaire inflammatoire et précède parfois d'autres symptômes plus spécifiques et/ou évocateurs des vascularites à ANCA. La négativité du bilan initial doit faire rechercher d'autres manifestations cliniques notamment rénales et respiratoires qui permettront, en association avec la positivité des ANCA et une preuve histologique, d'orienter le diagnostic vers une vascularite pauci-immune.



Dans notre série l'atteinte rhumatologique représente 30.76% de l'ensemble des atteintes cliniques avec prédominance des arthralgies inflammatoires chroniques, rejoignant ainsi les données de la littérature (253). (**Tableau 39**)

<b>Tableau 39 : Comparaison des manifestations rhumatologiques entre la littérature et notre série</b>			
<b>Séries</b>	<b>Jaziri "Tunis" (253)</b>	<b>Eline Houben et al. (193)</b>	<b>Notre série</b>
<b>Fréquence de l'atteinte rhumatologique</b>	<b>21%</b>	<b>39.5%</b>	<b>30.76%</b>

## 6. Atteinte neurologique :

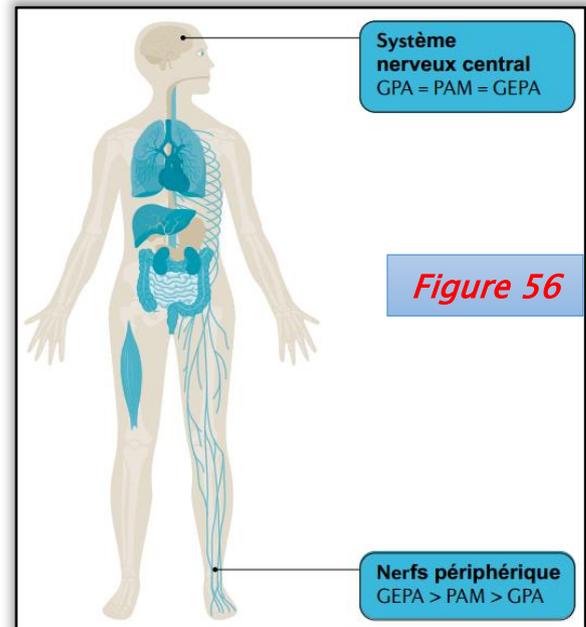
La manifestation la plus fréquente et la plus typique du système nerveux est la neuropathie périphérique (254, 255), observée dans toutes les VAA mais plus spécifiquement au cours de la GEPA (60–70%) (256) (Figure 56).

Les neuropathies vasculitiques sont généralement mais pas toujours douloureuses et ont tendance à produire des symptômes sensitifs et/ou motrices. Les déficits sont typiquement multifocaux ou asymétriques, mais une polyneuropathie symétrique distale peut survenir (254, 255). La neuropathie périphérique vasculitique résulte généralement d'une lésion axonale ischémique.

L'évaluation nécessite des tests biologiques, électromyographiques et une biopsie nerveuse et/ou musculaire. Les tests électrodiagnostiques dans la neuropathie vasculitique montrent généralement des schémas asymétriques de neuropathie axonale (254, 255).

Comme pour la périartérite noueuse et la MAP, la neuropathie périphérique de la GEPA n'est pas un facteur de mauvais pronostic et n'influence pas la mortalité, comme évalué par le Five Factor Score (FFS) (129), mais des séquelles motrices ou sensitives peuvent aggraver le pronostic fonctionnel.

Le groupe EUVAS (105) a rapporté l'incidence et la prévalence de la neuropathie périphérique dans une série de 506 patients atteints de VAA inscrits dans des essais thérapeutiques. 40 (8%) des 506 patients avaient une neuropathie



vasculitique au départ et 8 patients ont développé une neuropathie vasculitique active à un moment ultérieur.

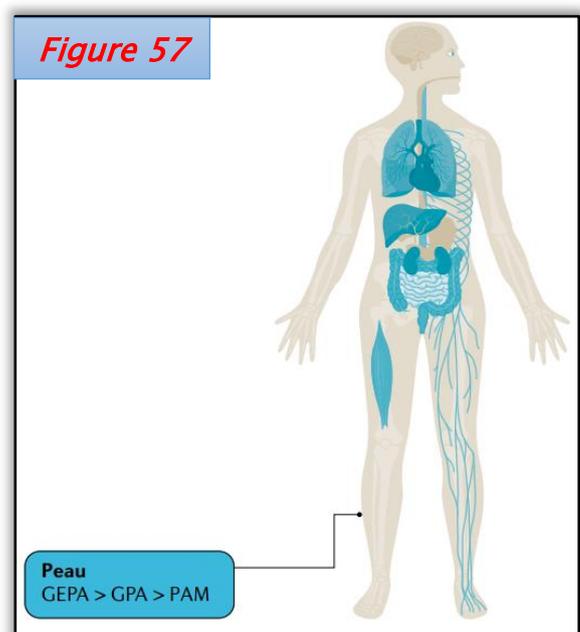
La présence d'une neuropathie motrice (ou sensitivo-motrice) à l'inclusion était identique entre la MAP [16 (7%) sur 237] et la GPA [19 (7%) sur 269]. Une neuropathie sensitive pure a été rapportée chez 5 (2%) des 269 patients atteints de granulomatose avec polyangéite, mais chez aucun des patients atteints de PAM. La paralysie des nerfs crâniens était plus fréquente dans la granulomatose avec polyangéite [45 (17%) sur 269] par rapport au PAM [18 (8%) sur 237] (105).

L'atteinte du système nerveux central (SNC) est une complication rare et affecte probablement moins de 10% des patients (257). L'atteinte du SNC est plus fréquemment observée dans la GPA que dans la MAP. Dans la MAP, la plupart des cas rapportés sont des vascularites du SNC, responsables d'infarctus cérébraux et d'hémorragies sous-arachnoïdiennes (257, 258). Le diagnostic repose sur l'imagerie, principalement l'angiographie IRM (257).

Dans notre série, l'atteinte neurologique représente 15.38% des cas (n=2), elle était dominée par une neuropathie périphérique sensitive chez 2 patients.

## 7. Atteinte cutanée :

Des manifestations cutanées peuvent survenir fréquemment en raison de l'atteinte des vaisseaux cutanés. Dans une étude rétrospective multicentrique récemment publiée sur 1553 patients atteints de VAA (259), des manifestations cutanées étaient présentes dans 45% des cas. Cette prévalence est cohérente avec les rapports précédents de



Carlson et al. (260) et Guillevin et al. (129), qui ont retrouvé des manifestations cutanées chez respectivement 50% et 44% des patients atteints de VAA. Dans l'étude de Frumholtz et al. (259), la prévalence de l'atteinte cutanée était plus élevée dans la GEPA et la PAM que dans la GPA, avec un profil différent des lésions entre les trois entités des VAA (Figure 57).

Parmi les manifestations cutanées, le purpura palpable représente la lésion la plus courante liée à la vascularite (Figure 58), mais le tableau cutané des VAA est typiquement polymorphe comprenant également des papules, des nodules, des lésions urticariennes, des livedos, des pustules, des lésions vésiculeuses et des ulcères nécrotiques.



**Figure 58 : (a) purpura palpable**

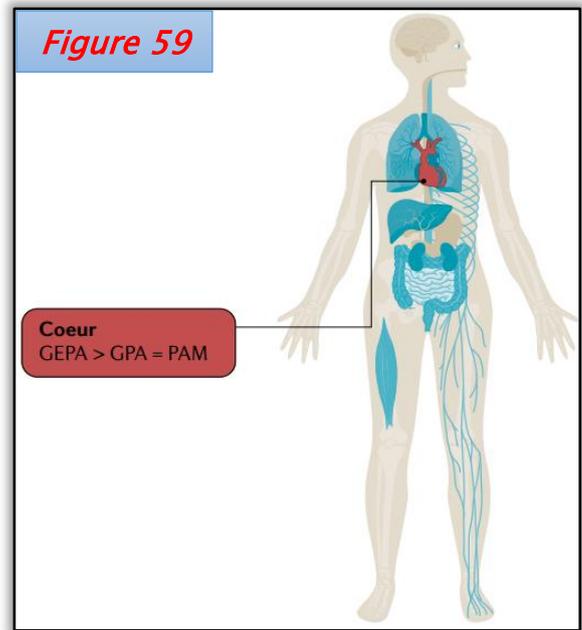
Histologiquement, les veinules post-capillaires sont les plus impliquées que les artères et les capillaires dans les lésions cutanées du groupe VAA. La biopsie cutanée peut révéler une vascularite des vaisseaux de petit calibre, parfois nécrosante, mais montre souvent uniquement des aspects de vascularite leucocytoclasique, peu spécifique.

Dans notre série les manifestations cutanéomuqueuses étaient présentes chez 23.07% des cas, dominées par des nodules cutanés présents chez 2 patients, un patient a présenté un purpura et un autre une ulcération cutanée.

La biopsie cutanée a objectivé un cas d'infiltrat inflammatoire riche en éosinophile.

## 8. Atteinte cardiaque :

Les anomalies cardiaques sont fréquentes chez les patients VAA et peuvent résulter de différents mécanismes, principalement une atteinte directe du cœur par une vascularite et une susceptibilité accrue à la cardiopathie ischémique (261). Le processus pathologique peut affecter toutes les structures cardiaques mais la forme principale est l'endocardite, résultant d'une infiltration de globules blancs et éventuellement d'une inflammation granulomateuse. Cependant, le phénotype clinique est très variable, allant de complications subcliniques à potentiellement mortelles.



L'atteinte cardiaque peut être une complication grave qui survient généralement chez une proportion considérable des patients atteints de granulomatose éosinophile avec polyangéite (GEPA) alors que seulement chez un petit nombre de patients atteints de granulomatose avec polyangéite (GPA) et polyangéite microscopique (PAM) (83, 114) (Figure 59). La prévalence réelle n'a pas encore été établie, car les résultats des études cliniques sont très variés, en fonction des techniques de diagnostic et des critères appliqués (84, 262).

Dans une étude portant sur 49 patients GEPA (263), 22 (45%) ont présenté une insuffisance cardiaque aiguë ou chronique et des signes cliniques d'atteintes cardiaques, notamment des troubles de la conduction, une élévation de la troponine I, un épanchement péricardique, une hypertension pulmonaire, un

dysfonctionnement diastolique et/ou systolique régional ou global et des thrombus intraventriculaires.

La fréquence des symptômes cardiaques était de 3,3% dans une cohorte de 517 patients nord-américains atteints de GPA suivis pendant plus de 8 ans (264).

L'atteinte cardiaque liée à la PAM a été à peine explorée. Cependant, de grandes études sur des cohortes chinoises et françaises (182, 265) ont rapporté une fréquence élevée des manifestations cardiaques.

Au cours des dernières décennies, la résonance magnétique cardiaque (CMR) est apparue comme une technique de référence pour évaluer l'anatomie et la fonction du cœur et pour caractériser les lésions myocardiques (266).

La technique de rehaussement après injection du gadolinium permet la détection de lésions fibreuses ou de myocardite active, tandis que les images pondérées en T2 STIR et la cartographie T1 montrent respectivement un œdème focal et une fibrose diffuse. Des études récentes (267, 268) ont montré qu'une proportion considérable de patients dont l'évaluation clinique était normale avec absence d'anomalies électrocardiographiques et échocardiographiques transthoraciques présentaient des lésions subcliniques détectées par CMR. Ces observations ont contribué à élargir le concept d'atteinte cardiaque liée aux VAA, de celui d'une complication grave mais rare à celui d'une maladie diffuse et insidieuse.

L'atteinte cardiaque chez nos patients est présentée dans 23.07% des cas (n=3), répartie entre une valvulopathie chez un seul cas (n=1) et des ischémies myocardiques (n=2).

### III. Données immunologiques :

Le dosage des ANCA représente un outil particulièrement intéressant pour le diagnostic et le suivi évolutif des vascularites des petits vaisseaux. Bien que les cibles antigéniques de ces auto-anticorps soient multiples, seul la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxidase (MPO) ont une importance clinique.

La recherche combinée des ANCA par immunofluorescence et ELISA est associée à une excellente spécificité (95%) et sensibilité (80-90%) dans les formes diffuses de la maladie (269).

Dans notre série, la recherche des ANCA par IFI a permis de distinguer un aspect c-ANCA dans 61.53 % (n=8) des cas et un aspect p-ANCA dans 38.46% des cas (n=5).

L'identification des cibles antigéniques des ANCA a permis une répartition comme suit : PR3-GPA (53.84%), MPO-GPA (15.38%), MPO-PAM (15.38%), PR3-PAM (7.69%) et MPO-GEPA (7.69%).

Les résultats sont différents d'une étude à une autre (Tableau 40)

Tableau 40 : Spécificité des ANCA selon le type des vascularites à ANCA									
	GW			PAM			GEPA		
	Al Arfaj et al. "Arabie saoudite" (270)	Peng-cheng Xu et al. "Chine" (271)	Notre série (n=9)	Al Arfaj et al. "Arabie saoudite" (270)	Peng-cheng Xu et al. "Chine" (271)	Notre série (n=3)	Al Arfaj et al. "Arabie saoudite" (270)	Peng-cheng Xu et al. "Chine" (271)	Notre série (n=1)
P-ANCA	19.4%	55.07%	22.22 %	50%	100%	66.66 %	25%	100%	100%
C-ANCA	80.9%	44.92%	77.77 %	50%	-	33.33 %	75%	-	-

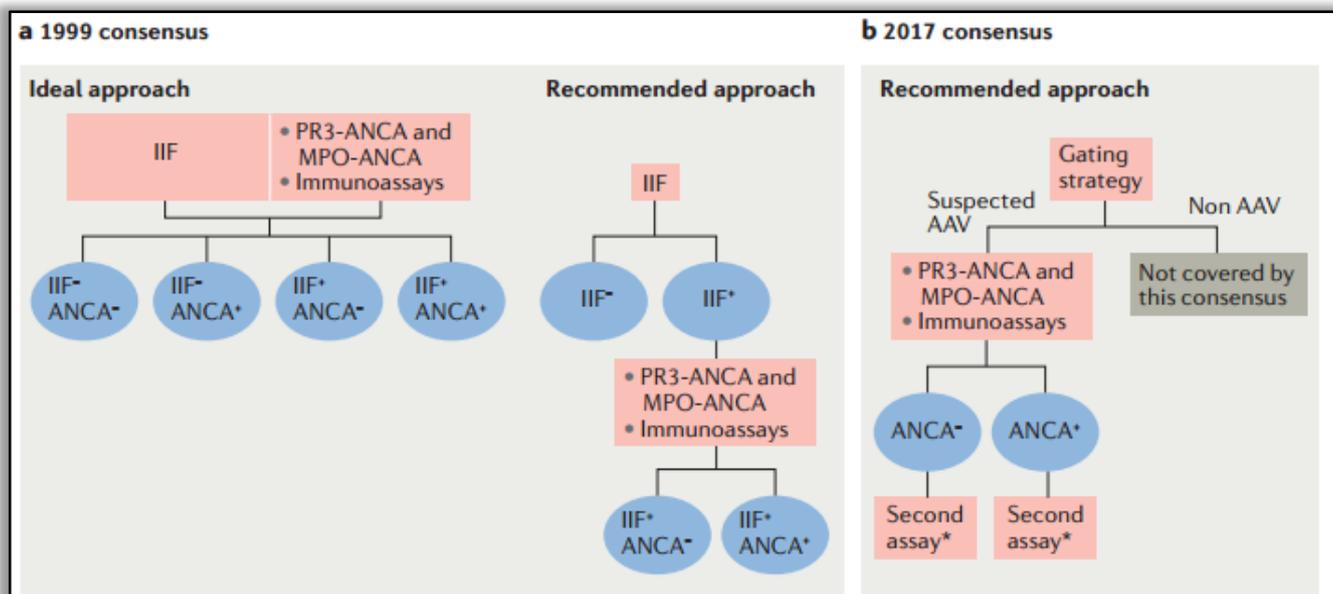
L'émergence de nouvelles technologies de détection, de plates-formes automatisées a conduit à la mise à jour du processus de standardisation et à une révision des stratégies de détection ANCA existantes. Une étude multicentrique récente de l'European Vasculitis Study Group (EUVAS) 2017 (18, 272) a comparé les performances diagnostiques des IFI manuels et automatisés contre les divers dosages immunologiques spécifiques à l'antigène pour la détection des ANCA. Quatre centres internationaux de vascularite (Klinikum Bad Bramstedt, Allemagne; Staten Serum Institute, Danemark; Maastricht University Medical Center, Pays-Bas et Hôpitaux universitaires de Louvain, Belgique) ont contribué à confirmer le diagnostic de la GPA (total n = 186) et de la PAM (total n = 65) et les témoins malades concernés (n total = 924).

Les dosages immunologiques spécifiques à l'antigène provenaient de sept fabricants et comprenaient des tests de première, deuxième et troisième générations appliqués sur différentes plates-formes technologiques (ALBIA, CLIA, ELISA et FEIA).

Pour l'IFI manuel, deux approches différentes ont été utilisées : L'approche originale décrite en 1989 (Copenhague) utilisait un mélange fixé à l'éthanol de neutrophiles et de lymphocytes, tandis que l'autre approche (Bad Bramstedt) utilisait des neutrophiles fixés à l'éthanol en combinaison avec des tests supplémentaires sur des neutrophiles fixés au formol et des cellules HEp-2 pour mieux faire la distinction entre la réactivité P-ANCA et ANA liée à la MPO (273, 274).

Les résultats de l'étude ont révélé une grande variabilité entre les méthodes IFI et les nouveaux dosages immunologiques spécifiques à l'antigène (272). Ils ont recommandé que le dépistage des ANCA doive être effectué préférentiellement sans

la nécessité catégorique de l'IIF. Ainsi, l'IIF peut être complètement écartée ou peut être utilisée comme un test de confirmation (18) (Figure 60).



**Figure 60** : Représentation visuelle des recommandations de 1999 et des recommandations révisées de 2017

## IV. Données thérapeutiques et évolution :

### 1. Notre série et la littérature

#### a. Attitude thérapeutique :

En raison des progressions faites en matière de compréhension des mécanismes physiopathologiques des VAA et de l'identification de leurs cibles cellulaires et moléculaires, les traitements des VAA sont maintenant plus spécifiques qu'auparavant.

Dans notre série, la prise en charge des VAA a été basée sur la combinaison de corticostéroïdes (CS) et des immunosuppresseurs (CYC, AZA et méthotrexate). En comparant le pourcentage des différentes molécules utilisées dans la littérature avec celui de notre étude, il est bien clair que l'intensivité des modalités thérapeutiques à améliorer le pronostic de nos patients (une **rémission complète** de 53.84% à un an), rejoignant ainsi les résultats de l'étude Al Arfaj et Al. en Arabie Saoudite (270).

Tableau 41	Modalités thérapeutiques entre notre étude et la littérature		
	Nombre (%)		
Traitement	Notre série	Al Arfaj et al. "Arabie saoudite" (270)	Z. Meddeb "Tunis" (148)
Prédnisolone	13 (100%)	34 (100%)	32 (100%)
Méthyl prédnisolone	11 (84.61%)	17 (50%)	–
Cyclophosphamide	11 (84.61%)	26 (76.4%)	17 (35.12%)
Azathioprine	11 (84.61%)	17 (50%)	21 (65.62%)
Méthotrexate	1 (7.69%)	5 (14.7%)	3 (9.37%)
Mycophénolate mofétil	–	3 (8.8%)	1 (3.12%)

À l'heure actuelle, le pronostic des VAA a été amélioré par l'avènement de nouvelles molécules thérapeutiques, tel que le RTX. Les médecins ont tendance à prescrire le Rituximab le plus souvent pour traiter les VAA au cours de la phase

d'induction et surtout durant la phase d'entretien en raison des problèmes de sécurité associés à l'utilisation du CYC (stérilité, cancer...) (275, 276).

Cependant, il est plus cher et moins disponible dans le monde que le cyclophosphamide.

Les autres molécules thérapeutiques sont discutées dans le chapitre « Nouveautés et anciennes études ».

#### b. Evolution et complication :



**Figure 61 : Complications des VAA**

### i. Morbidité et mortalité

Avant l'ère des immunosuppresseurs, la mortalité des VAA était très élevée, évaluée à 80% à 1 an (277).

Selon une étude prospective (277, 278), menée par le groupe EUVAS à propos de 535 patients atteints de VAA, la survie est estimée à 88%, 85% et 78% respectivement à 1, 2 et 5 ans du diagnostic. Un total de 133 décès a été observé soit 25% des patients sur la durée moyenne de suivi de 5,2 ans. Près de la moitié des évènements ont eu lieu pendant la première année, comprenant les infections (48%) suivies des complications de la VAA (19%) comme premières causes de décès. Après 1 an, ce sont les évènements cardio-vasculaires et les cancers qui deviennent les causes prédominantes de décès.

La mortalité chez les patients présentant une VAA avec atteinte rénale traités par RTX ou CYC serait de 20% à 2 ans avec la majorité des décès survenant dans les 3 premiers mois (42). Les patients nécessitant d'emblée une prise en charge en épuration extra rénale ont une mortalité supérieure à 20% à un an du diagnostic (72).

Dans notre série après un traitement d'un an, le taux de survie est de 84.61% et celui du décès est de 15.39% (un cas de GPA et un cas de PAM). Le taux du décès dans notre étude est faible par rapport à la littérature chez les patients GPA (42).

Malgré l'efficacité des traitements actuels, les patients avec une vascularite à ANCA ont une mortalité qui reste nettement supérieure à celle de la population générale, même à distance de la poussée initiale. La présence d'une atteinte rénale est l'un des éléments pronostiques les plus importants.

## ii. Complications Rénales

Malgré les avancées majeures dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des VAA, certains patients ont une insuffisance rénale terminale dès le diagnostic ou secondairement. Il est estimé qu'entre 20 et 30% des patients atteints de VAA arrivent au stade d'insuffisance rénale chronique terminale (279).

Dans notre série, un cas a développé par la suite une insuffisance rénale chronique terminale.

## iii. Complications infectieuses

Elles représentent une cause importante de morbi-mortalité chez les patients atteints de VAA et sont fréquentes puisqu'on estime que 30% des patients seront hospitalisés pour la prise en charge d'une infection dans les 5 ans suivant le diagnostic (277). La mortalité en lien avec ces infections serait de 5,6% à un an (280).

Il existe une relation évidente entre les infections, qui sont fréquentes la première année, et le traitement d'induction comprenant de fortes doses d'immunosuppresseurs.

Les infections bactériennes, chez les patients atteints de GPA, représentent 62% des infections sévères, avec, en tête les infections respiratoires, suivies des cellulites et des septicémies (239). Les cas de tuberculose sont rares. Il s'agit dans la plupart des cas de réactivations de tuberculoses latentes (72).

Concernant les infections virales, elles représentent 35,8% des infections (239). Elles sont majoritairement représentées par des maladies à CMV, des réactivations de VZV et des infections herpétiques (281).

Dans notre série, les complications infectieuses ont été représentées, majoritairement par les infections urinaires (38.46%), les pneumopathies infectieuses (23.07%), la candidose (23.07%) et la gastro-entérite (7.69%).

#### iv. Les cancers

L'instauration du traitement immunosuppresseur se fait en balance avec le risque d'hémopathie, de cancer de la vessie et de cancer cutané.

Dans une étude danoise (282) réalisée entre 1973 et 1999 chez 293 patients traités pour une GPA et ayant reçu une dose cumulée de CYC supérieure à 36 grammes, le risque de cancer cutané hors mélanome, augmente dès la 2ème année et ce jusqu'à 20 ans du diagnostic avec un risque relatif de 7. Il en est de même pour les cancers de la vessie.

Lors du suivi à long terme du groupe EUVAS (275), 50 cas de cancer ont été recensés sur 2650 patients avec un risque relatif de 1,58 pour tous types de cancers.

Il faut souligner que ces données font référence à des études au cours desquelles le CYC était utilisé à plus fortes doses que dans les protocoles de traitement actuels.

#### v. Les évènements cardio-vasculaires

Le risque de survenue d'évènements cardiaques ischémiques est majoré par rapport à la population générale jusqu'à plus de 10 ans suivant le diagnostic de GPA (281). Les patients de sexe masculin, de plus de 50 ans et/ou ayant reçu de fortes doses de CYC seraient à plus haut risque.

Le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) ne serait pas plus important, d'après une étude danoise réalisée chez 180 patients atteints de GPA (283). Les

patients atteints de VAA, auraient 20,3 fois plus de risque que la population générale de présenter une thrombose veineuse profonde et 25,7 fois plus de risque d'embolie pulmonaire dans les 2 ans suivant le diagnostic.

Dans 4 études du groupe EUVAS avec suivi à long terme (284), 74/535 patients (13,8%) ont présenté un événement cardio-vasculaire dans les 5 ans suivant le diagnostic. Les principaux facteurs de risque étaient l'âge avancé et la présence d'une HTA. Les patients ayant des ANCA anti-PR3 avaient un risque moindre comparativement aux patients ayant des ANCA anti-MPO ou qui étaient ANCA négatif.

Sur une période de suivi de 7,3 ans, dans une étude du groupe EUVAS (285), 41,5% des patients étaient hypertendus et 10,4% présentaient un diabète sucré.

## **2. Nouveautés et anciennes études**

Le CYC, l'AZA, le méthotrexate sont actuellement remis en cause par des biothérapies ciblant des cytokines ou des lymphocytes qui seraient impliqués dans la pathogenèse de ces entités. Ci-dessous, on va discuter les différentes nouveautés et alternatives thérapeutiques ainsi que leurs défauts, limites et avantages.

### **A. Induction de la rémission :**

#### **1. Corticothérapie :**

##### **→ Etudes :**

Bien qu'un consensus d'experts ait été atteint pour la dose initiale des CS, les experts restent divergents sur la durée d'administration des CS ou sur leurs modes de dégression.

Les glucocorticoïdes oraux sont débutés lorsqu'un diagnostic de VAA semble probable. Ces médicaments exercent un effet rapide. Ils représentent la principale cause modifiable d'événements indésirables pendant la période d'induction,

néanmoins les schémas de faible posologie permettent de réduire le risque d'infections sévères.

Il n'y a pas de consensus sur le dosage des glucocorticoïdes dans les formes non sévères mais des doses faibles peuvent être utilisées.

Le traitement des formes sévères par le méthylprednisolone par voie intraveineuse est administré de manière conventionnelle, mais ses avantages et ses inconvénients n'ont pas été suffisamment étudiés.

Lors du traitement d'induction chez les sujets âgés, les doses de prednisone et de cyclophosphamide pouvaient être au moins un tiers plus faibles tout en obtenant une rémission et en limitant les effets secondaires (286).

Pour les formes bénignes de MAP, il est démontré que la corticothérapie seule est efficace et que le cyclophosphamide n'a aucune valeur ajoutée (287).

Pourtant, l'étude de Samson et al. (288) a montré que les rechutes à long terme étaient plus fréquentes chez les patients initialement traités par CS seule, par rapport à une association avec un immunosuppresseur.

Les CS agissent rapidement pour contrôler la vascularite et les poussées d'asthme, induisant une rémission clinique et une normalisation de l'éosinophilie, ils représentent la pierre angulaire du traitement pour la GEPA. Chez ces patients avec un score FFS nul, la corticothérapie seule permet d'obtenir d'emblée une rémission complète dans 77 % des cas avec un recul de 32 +/- 19 mois (289). Cependant, l'utilisation de CS à long terme n'est pas anodine et peut être responsable de nombreux effets secondaires, en particulier lorsque la diminution de la dose n'est pas possible.

Finalement, il est souvent impossible d'interrompre complètement les corticoïdes en raison de l'asthme résiduel (au cours de la GEPA) et/ou des

manifestations ORL incontrôlées persistantes, ce qui nécessite volontiers une corticothérapie d'entretien par voie générale (5 à 10 mg par jour) ou par inhalation. Dans l'essai Puéchal et al. (122) 75 % des patients à 2 ans sont encore sous prednisone à une posologie moyenne inférieure à 9 mg/j. Par contre dans l'étude Comarmond et al. (84) seulement 15 % des patients peuvent définitivement interrompre la corticothérapie à long terme et la posologie moyenne des patients encore sous traitement à la dernière visite était de 12,9 mg/j.

→ **Dégression de la corticothérapie :**

Après un traitement initial de 3 semaines à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, les corticoïdes doivent être diminués. Il n'existe pas un schéma de décroissance validé au niveau international. La durée totale de la corticothérapie varie de 5-6 mois (protocoles nordaméricains) (43, 290) à 18-24 mois (protocoles européens) (291).

L'intérêt des doses faibles de CS est démontré par l'étude : RITAZAREM (292).

Le groupe European Vasculitis (EUVAS) et le Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC) ont recommandé une réduction rapide des CS, avec une diminution de 25% chaque semaine jusqu'à la septième semaine, moment auquel une dose de CS ~ 30% de la dose initiale pourrait être atteinte (135).

Objectivement, les résultats cliniques sont comparables, quel que soit le mode de décroissance de la corticothérapie mais le risque iatrogène incite aujourd'hui à réduire au maximum les doses de corticoïdes. En pratique, il est souhaitable dès la fin du premier mois de réduire massivement la dose de corticoïdes puis de diminuer progressivement la posologie pour une durée totale de 18 à 24 mois de traitement. Les points de repère essentiels de la corticothérapie sont : environ 20 mg/j à 3 mois, 10 mg/j à 6 mois et 5 mg/j à un an (130).

Le protocole PEXIVAS propose, après des bolus de méthylprednisolone et en association à un immunosuppresseur, un schéma de glucocorticoïdes à dose réduite, avec une décroissance rapide de la corticothérapie initialement mais avec le maintien d'une faible dose jusqu'à au moins 12 mois (voir ci-dessous). Ce schéma semble particulièrement intéressant, mais le critère de jugement composite reposant sur la mortalité et/ou l'insuffisance rénale chronique terminale représentant un critère très « dur ». Le recul reste modeste et nous n'avons pas d'information sur le taux de rechute mineure ou majeure après ce schéma à dose réduite (137).

**Tableau 42 : Le Protocole PEXIVAS**

Posologie de corticoïdes dans les groupes « dose standard » et « dose réduite » au cours du protocole PEXIVAS						
Semaine	Groupe dose standard			Groupe dose réduite		
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
	Bolus	Bolus	Bolus	Bolus	Bolus	Bolus
1	50	60	75	50	60	75
2	50	60	75	25	30	40
3-4	40	50	60	20	25	30
5-6	30	40	50	15	20	25
7-8	25	30	40	12.5	15	20
9-10	20	25	30	10	12.5	15
11-12	15	20	25	7.5	10	12.5
13-14	12.5	15	20	6	7.5	10
15-16	10	10	15	5	5	7.5
17-18	10	10	15	5	5	7.5
19-20	7.5	7.5	10	5	5	5
21-22	7.5	7.5	7.5	5	5	5
23-52	5	5	5	5	5	5
>52	Pratique du centre			Pratique du centre		

## 2. Immunosuppresseurs :

### a. Cyclophosphamide:

Le cyclophosphamide, per os ou IV, est l'immunosuppresseur le plus fréquemment prescrit pour contrôler les vascularites sévères (293, 294). Les résultats des différents essais (295) qui prescrivait du cyclophosphamide par voie orale ou IV pour obtenir une rémission de VAA ont été analysés rétrospectivement et ont montré une tendance envers les rechutes chez les patients recevant le CYC en IV. Cependant, à ce jour, aucun autre médicament n'a encore dépassé l'efficacité du cyclophosphamide contre les vascularites sévères.

Pour tenter de diminuer la morbidité associée à l'administration quotidienne, des protocoles ont utilisé le cyclophosphamide de façon intermittente. Ainsi, les bolus de cyclophosphamide sont maintenant de plus en plus employés dans le traitement des vascularites nécrosantes systémiques et doivent être privilégiés à l'administration orale continue (296-301). La posologie, le nombre total et la fréquence des bolus de cyclophosphamide doivent être ajustés à l'état du patient, à la fonction rénale, à l'hémogramme et à la réponse aux thérapeutiques antérieures notamment aux bolus de cyclophosphamide.

Il est estimé que le cyclophosphamide ne doit pas être prescrit systématiquement en première intention chez les patients atteints de PAM. La décision doit tenir compte des localisations viscérales, de leur sévérité et de l'activité de la maladie. En cas de rechute dans les 6 premiers mois de traitement ou d'échec d'un traitement par des bolus associés à la corticothérapie, le recours à la voie orale peut permettre le contrôle de la maladie (302). Les corticoïdes et le cyclophosphamide ne doivent pas être employés au-delà d'un an de traitement.

Dans les formes graves de PAM, définies par un score FFS au moins égal à 1, douze perfusions de cyclophosphamide doivent être recommandées en première intention. En effet, une étude randomisée (CHUSPAN MP) (303) a démontré que l'utilisation de ce protocole thérapeutique a permis un meilleur contrôle de la vascularite en diminuant le taux de rechute et/ou la mortalité par rapport à l'utilisation de 6 perfusions. Le traitement d'induction est satisfaisant et permet l'obtention d'une rémission dans 85% des cas, même dans les formes sévères (303).

#### **b. Azathioprine et Méthotrexate:**

L'**azathioprine** n'est pas un choix thérapeutique habituel de première intention dans le traitement d'induction.

Une étude prospective (122), randomisée contrôlée contre placebo, a récemment évalué l'efficacité de l'adjonction d'azathioprine à la corticothérapie, dès le diagnostic des vascularites, à visée d'épargne et pour prévenir les rechutes de la PAM mais aussi de la GEPA et de la PAN sans facteurs de mauvais pronostic (304). Cette association n'apportait aucun bénéfice aux patients en terme de rémission prolongée, de rechutes, d'exacerbation d'asthme ou d'une rhinosinusite, ni d'épargne cortisonique.

L'indication du **méthotrexate** est la même que celle de l'azathioprine, mais il a été utilisé pour induire une rémission de la GPA non sévère sans manifestation rénale (formes limitées/ localisées de GPA) (305). Dans l'étude NORAM publiée en 2005 (305), l'efficacité du méthotrexate était comparable à celle du cyclophosphamide oral (90% (MTX) versus 94% (CYC)), mais son taux de rechute associé était plus élevé (70% (MTX) versus 47% (CYC) à 18 mois) (306).

Le suivi des patients atteints de formes limitées/localisées doit donc être aussi rigoureux et rapproché qu'en cas de forme diffuse, en particulier lorsque l'on tente

un traitement plus "léger". Le traitement des sténoses sous-glottiques est souvent délicat et relève d'équipes spécialisées (239).

Même si le méthotrexate est proposé pour diminuer les effets indésirables iatrogènes, il est également responsable d'effets secondaires : toxicité hépatique, pneumonie d'hypersensibilité, hypoplasie médullaire transitoire, etc.

#### **c. Mycophénolate Mofétil:**

L'essai européen MYCYC (307) est une étude ouverte, randomisée, multicentrique, mise en place en 2006, et ayant inclus 140 patients ayant des VAA nouvellement diagnostiquées. Les patients ont été randomisés entre le mycophénolate mofétil, à la dose de 2 g/j pouvant être majoré à 3 g/j si besoin, et le cyclophosphamide administré sous forme de bolus IV. Lorsque la rémission était obtenue entre 3 et 6 mois, un relais par azathioprine était réalisé dans les 2 bras. Les résultats montrent que le mycophénolate mofétil est non-inférieur au cyclophosphamide pour l'induction de la rémission mais il est suivi d'un taux de rechute plus important, en particulier chez les patients ayant des ANCA anti-PR3 à l'induction du traitement.

#### **d. Rituximab et induction de la rémission :**

Cet anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 IgG1 souris - humain, qui épuise sélectivement les cellules B matures et mémoires, est désormais considéré comme l'un des meilleurs agents d'induction de rémission de première intention pour les VAA, en lice pour la place longtemps tenue par le cyclophosphamide. Le rituximab (MabThera® ou Rituxan®) induit l'apoptose des cellules B et, par conséquent, abroge théoriquement la production d'anticorps autoréactifs, expliquant ainsi son activité rapportée contre diverses maladies auto-immunes.

Cependant, les mécanismes spécifiques sous-tendant l'efficacité du rituximab dans les maladies auto-immunes restent mal élucidés.

La non-infériorité du rituximab par rapport au cyclophosphamide en tant qu'agent d'induction de la rémission des VAA est clairement établie. Selon les résultats de l'essai RAVE (43), qui comparait le cyclophosphamide oral au rituximab pour l'induction, les taux de rémission respectifs à 6 mois étaient de 64% et 53% (statistiquement non significatifs).

Par contre, en cas de rechute, le rituximab est associé significativement à un meilleur taux de mise en rémission que le cyclophosphamide (308). Il doit donc être privilégié par rapport au cyclophosphamide en traitement d'induction des formes actives sévères chez les patients en rechute ou les femmes en âge de procréer.

Par conséquent, le Rituximab a révolutionné les normes de prise en charge des VAA et est désormais recommandé comme traitement de première intention pour de nombreux patients GPA et PAM (135), à savoir les enfants et les adultes pour qui la préservation de la fertilité est importante, les patients PR3-ANCA positifs et en cas de maladie récurrente (43, 308, 309).

Les licences de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et de l'American Food and Drug Administration (FDA) recommandent d'injecter 375 mg / m<sup>2</sup> de surface corporelle une fois par semaine pendant 4 semaines pour induire une rémission.

Les effets indésirables les plus fréquents du Rituximab sont les réactions allergiques pendant la perfusion, les infections et la tendance à la baisse des taux d'Ig. Bien que de faibles taux d'immunoglobulines puissent persister pendant plusieurs mois, voire des années, pour la plupart des patients, de telles éventualités ne sont pas associées davantage aux infections, mais certaines infections

opportunistes ont été signalées, y compris une leucoencéphalopathie multifocale progressive.

Name	Population	Intervention	Key result	Other findings	Refs
CYCLOPS	Newly diagnosed GPA or MPA, renal involvement, ANCA <sup>+</sup> or ANCA <sup>-</sup> if biopsy	IV versus oral CYC, plus GCs	IV non-inferior to oral CYC in inducing remission; ~50% cumulative dose with IV versus oral CYC	Decreased relapse with oral CYC (HR 0.50) at long-term follow-up	194,195
CORTAGE	New diagnosis; age ≥65 years <sup>b</sup>	IV-CYC (maximum 6 × 500 mg, every 2–3 weeks) plus 9 months GCs versus IV-CYC (~5.5 g) plus 26 months GCs	Similar remission rates	Fewer serious adverse events with lower dose CYC and GCs	231
RAVE	GPA or MPA newly diagnosed or relapsing, ANCA <sup>+</sup> , SCr <353 μmol/L	RTX versus oral CYC followed by AZA	RTX non-inferior to CYC; RTX may be better for relapsing AAV	Similar short-term adverse effects, similar relapse rates with the single course of RTX	196,197
RITUVAS	GPA or MPA newly diagnosed, renal involvement, ANCA <sup>+</sup>	2 doses IV-CYC, then RTX versus IV-CYC	Equivalent outcomes	Similar relapse rates	198,232
MEPEX	GPA or MPA with biopsy-proven glomerulonephritis, SCr >500 μmol/L, ANCA <sup>+</sup> or ANCA <sup>-</sup>	PLEX versus IV methylprednisolone as add-on to CYC and GCs	PLEX superior in rates of dialysis independence at 3 months and renal survival at 12 months	Long-term outcomes similar	202,233
PEXIVAS	GPA or MPA newly diagnosed or relapsing with renal involvement (eGFR <50 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) or pulmonary haemorrhage, ANCA <sup>+</sup>	1) PLEX as add-on to CYC or RTX and GCs 2) Low-dose GCs versus high-dose GCs, plus RTX or CYC	1) PLEX not superior 2) Low-dose GCs non-inferior, with fewer serious infections	Effects similar across subgroups	192
CLEAR	Phase II, newly diagnosed or relapsing GPA or MPA with renal involvement, ANCA <sup>+</sup>	Avacopan and reduced GCs or no GCs, versus GCs All groups received RTX or CYC	Avacopan not inferior	Avacopan: faster reduction in proteinuria, better quality of life indices with no GCs	110
ADVOCATE	Phase III, newly diagnosed or relapsing GPA or MPA, ANCA <sup>+</sup>	Avacopan versus GCs, plus RTX or CYC then AZA	Avacopan non-inferior to GCs, superior for sustained remission at 1 year	Less GC-related toxicity	111,234
IVlg	Active GPA or MPA, >2 months CYC and GCs, ANCA <sup>+</sup>	CYC and GCs versus add-on IV-Ig (single dose 2 g/kg)	Response: 14/17 IV-Ig, 6/17 placebo	Effects did not extend beyond 3 months	203
NORAM	Newly diagnosed GPA or MPA, less severe disease	MTX (20–25 mg weekly) versus oral CYC	MTX non-inferior for remission induction	MTX less effective for extensive or pulmonary disease; relapse more frequent with MTX	200,235
MYCYC	New diagnosis of GPA or MPA, eGFR >15 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	IV-CYC versus MMF (2–3 g daily)	MMF non-inferior for remission induction	Increased relapse with MMF, especially PR3-AAV	201

AAV, ANCA-associated vasculitis; ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody; AZA, azathioprine; CYC, cyclophosphamide; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GCs, glucocorticoids; GPA, granulomatosis with polyangiitis; HR, hazard ratio; IV, intravenous; Ig, immunoglobulin; MMF, mycophenolate mofetil; MPA, microscopic polyangiitis; MTX, methotrexate; PLEX, plasma exchange; PR3, leukocyte proteinase 3; RTX, rituximab; SCr, serum creatinine. <sup>a</sup>ANCA<sup>+</sup> refers to a positive test at any time, not ANCA<sup>+</sup> at the time of entry into study. <sup>b</sup>Study also included polyarteritis nodosa (10 patients) and eosinophilic GPA (14 patients), out of the 104 patients.

**Tableau 43 :** Les différentes études réalisées en matière de protocoles thérapeutiques dans la phase d'induction de la GPA et la PAM

**Tableau 44 : Les différentes études réalisées en matière de protocoles thérapeutiques de la GEPA**

Trial	Population	Intervention (n)	Key result	Other findings	Refs
Ribi et al.	Treatment failure or relapse on GCs alone, limited disease, 1996 FFS=0	GCs and IV-CYC (10) versus GCs and AZA (9)	No significant differences in remission; CYC 5/10, AZA 7/9	Most patients remained on GCs	245
Puéchal et al.	New diagnosis, limited disease, 1996 FFS=0, included other AAV	GCs (25) versus add-on AZA (26)	No effect on combined end point of remission induction and relapse	No change in exacerbations of asthma or rhinosinusitis; long-term outcomes similar	210,246
MIRRA	Relapsing or refractory EGPA, stable GC dose (7.5–50 mg)	GCs (68) versus add-on SC-mepolizumab every 4 weeks for 52 weeks (68)	Mepolizumab effective, mainly in allergy-related manifestations	Post hoc analysis suggests >75% of patients derived benefit	143,211
Guillevin et al.	Non-severe EGPA (included PAN)	GCs versus add-on PLEX (18 in total)	No benefit, results grouped together with patients with PAN	Reflects historical grouping of disease	247
Guillevin et al.	Severe EGPA (included PAN)	IV-CYC and GCs (6) versus add-on PLEX (8)	No benefit, results grouped together with patients with PAN	Reflects historical grouping of disease	248

AAV, anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; AZA, azathioprine; CYC, cyclophosphamide; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; FFS, Five Factor Score; GCs, glucocorticoids; IV, intravenous; PAN, polyarteritis nodosa; PLEX, plasma exchange; SC, subcutaneous.

## B. Maintien de la rémission :

La durée optimale au cours de la phase d'entretien est incertaine, l'essai **REMAIN (310)** soutient une durée de 3 à 4 ans de traitement indépendamment du sous-type ou de la positivité des ANCA.

Ci-dessous, nous détaillons les différentes options thérapeutiques d'entretien, qui dépendent principalement du schéma d'induction utilisé.

### 1. L'approche conventionnelle:

Sachant que 4 à 5 ans après le début de la rémission, 40 à 50% des rechutes des VAA peuvent survenir. Pour prévenir ceux-ci plusieurs options thérapeutiques préventives peuvent être prescrites. Historiquement, un traitement d'induction par cyclophosphamide per os et de CS a conduit à une diminution progressive de la corticothérapie et à une rémission totale, obtenus après environ 2 ans. Cependant, cette stratégie est maintenant considérée comme inacceptable en raison de ses effets indésirables graves à court terme (infections) et à long terme (stérilité et tumeurs malignes).

Diverses molécules, l'azathioprine, le méthotrexate ou le mycophénolate mofétil, ont été utilisées pour maintenir la rémission des VAA.

L'azathioprine était classiquement le traitement d'entretien de première intention. Elle induit moins d'effets secondaires à long terme que le cyclophosphamide.

Il n'y a pas de rechutes à 18 mois en cas de relais par l'azathioprine qu'en cas de poursuite du cyclophosphamide (291). Les rechutes restent fréquentes, en général après arrêt de l'azathioprine, mais elles sont moins fréquentes lorsque la durée du traitement immunosuppresseur « d'entretien » est de 4 ans après le diagnostic par rapport à un traitement d'entretien maintenu 2 ans (310).

L'essai CYCAZAREM (291) a comparé deux schémas d'entretien, le CYC per os (1.5 mg/kg/jr) contre l'AZA pendant 12 mois : les deux bras avaient des taux de survie et de rechute comparables. Sur la base de ces résultats, il est clair que pour maintenir la rémission, le régime le "plus léger : AZA" était aussi efficace que le «plus lourd : CYC».

*Le méthotrexate* représente aussi une alternative classique après l'obtention d'une rémission (311, 312). Il permet de maintenir la rémission dans plus de 80 % des cas (311) mais les rechutes après l'arrêt s'observent encore chez plus de la moitié des patients (313). Dans le seul essai randomisé contrôlé (312), l'azathioprine et le méthotrexate ont montré une efficacité comparable en traitement d'entretien pendant 12 mois, avec un sevrage de la corticothérapie à 29 mois. Les résultats étaient aussi comparables après 10 ans de suivi (314).

Les capacités de l'azathioprine et du mycophénolate mofétil à prévenir les rechutes ont également été comparées. Sur la base des résultats d'un ECR prospectif (315) démontrant la supériorité de l'azathioprine par rapport au mycophénolate

mofétil, les auteurs ont conclu que ce dernier ne devrait pas être considéré comme un traitement de premier choix pour maintenir la rémission de VAA.

## **2. Rituximab :**

Le RTX s'est imposé comme le meilleur traitement d'entretien, Il a obtenu une extension d'indication dans le maintien de la rémission en 2018 en Europe et aux USA sur les données de l'étude MAINRITSAN (316) selon le schéma suivant : 500 mg à J1-J15 puis tous les 6 mois pendant 18 mois. L'étude MAINRITSAN (316) a montré une supériorité du RTX comparativement à l'azathioprine en traitement d'entretien avec une diminution significative de la fréquence des rechutes à 2 ans de suivi, 5% contre 28%. Bien que ces taux aient été confirmés par la différence entre les deux bras après 60 mois de suivi (317, 318), des rechutes se sont encore produites, généralement 18 à 24 mois après la dernière perfusion de rituximab.

Une étude est actuellement en cours (MAINRITSAN2 phase 3) (319) afin de comparer deux modalités d'administration du RTX pour maintenir la rémission après une première poussée ou une première rechute. Les stratégies comparées sont, soit une injection à J1, J15 et tous les 6 mois de manière systématique, soit des injections réalisées seulement en cas d'ascension des lymphocytes CD19 et/ou des ANCA.

## **3. Maintien de la rémission induite par le Rituximab :**

L'essai RAVE (43) a comparé de manière prospective deux bras : le schéma d'induction de rémission CS et cyclophosphamide oral pendant 3 à 6 mois, puis l'azathioprine, et CS et le Rituximab (375 mg / m<sup>2</sup> / semaine pendant 4 semaines consécutives) pendant 12 à 15 mois supplémentaires, puis un placebo.

Les taux de rechute au 18ème mois étaient comparables pour les deux bras. Des rémissions complètes soutenues à 12 et 18 mois, respectivement, avaient été obtenues par 39% et 33% des patients recevant du cyclophosphamide – azathioprine contre 48% et 39% de ceux recevant du Rituximab – placebo. Sur la base de ces observations, après l'induction du Rituximab, l'azathioprine ne contribue pas au maintien de la rémission. Mais, comme des taux de rechute très élevés étaient encore observés dans les deux bras, la recherche d'un régime d'entretien de rémission efficace n'est pas encore terminée.

Finalement, les résultats de l'essai MAINRITSAN3 et l'essai RITAZAREM indiquent qu'il existe une augmentation du risque de rechute après l'arrêt du Rituximab, par rapport à la poursuite du traitement, avec un temps moyen de poussée de 2 ans après la dernière dose de Rituximab. L'essai MAINRITSAN conclut que la poursuite de 2 années supplémentaires de traitement par RTX semble souhaitable pour réduire les taux de rechute ([292](#), [320–322](#)).

**Tableau 45 : Les essais cliniques de la phase d'entretien chez les patients GPA et/ou MPA**

Table 3   Key clinical trials of maintenance therapies in GPA and/or MPA					
Name	Population	Intervention	Key result	Other findings	Refs
CYCAZAREM	New diagnosis GPA or MPA, SCr <500 µmol/L, ANCA <sup>++</sup> or ANCA <sup>-</sup> if biopsy	Induction oral-CYC or GCs 3–6 months (to remission), then CYC 1.5 mg/kg daily versus AZA to 12 months	Similar relapse rates	Relapse more common in GPA than MPA	236
WEGENT	GPA or MPA in remission, initially treated with IV CYC and GCs, ANCA <sup>+</sup> or ANCA <sup>-</sup> if biopsy	AZA versus MTX	Similar relapse rates and toxicity	Long-term outcomes similar	237,238
IMPROVE	GPA or MPA newly diagnosed, in remission, ANCA <sup>+</sup>	MMF versus AZA	Relapse more common with MMF (HR 1.69)	Similar adverse event rates	239
REMAIN	GPA or MPA in remission 18–24 months post diagnosis, ANCA <sup>+</sup> or ANCA <sup>-</sup> with biopsy	AZA or GCs for 48 months versus withdrawal by 24 months	Relapse higher with withdrawal (OR 5.96)	More serious adverse events in continuation group	205
MAINRITSAN	GPA or MPA in remission after CYC and GCs, ANCA <sup>+</sup>	RTX (500 mg, every 6 months) versus AZA	Relapse higher with AZA at 28 months (HR 6.61)	Similar rates of adverse events Decreased relapse rate at long-term follow-up	204,240
MAINRITSAN2	GPA or MPA, in remission, ANCA <sup>+</sup> and ANCA <sup>-</sup>	Scheduled RTX versus RTX tailored to B cell return and/or ANCA	No difference in relapse rates	Tailored RTX arm received fewer infusions	209
MAINRITSAN3	GPA or MPA, sustained remission, 2 years after RTX maintenance therapy	No additional treatment (placebo) versus 2 further years of RTX	Relapse higher with placebo: 26% versus 4% (HR 7.5)	No increase in adverse events with extended RTX	206
RITAZAREM	Relapsed GPA or MPA re-induced with RTX and GCs, in remission, ANCA <sup>+</sup>	RTX (1 g every 4 months) versus AZA	RTX superior in preventing relapse (HR 0.36)	No increase in adverse events with RTX	193,207
WGET	GPA with active disease, ANCA <sup>+</sup> or ANCA <sup>-</sup>	Standard therapy <sup>b</sup> (pre-RTX era) versus add-on etanercept (TNF inhibitor)	No difference in relapse rates	6/89 etanercept-treated patients developed solid organ tumours	241
Metzler et al.	GPA, complete or partial remission	LEF versus MTX	Relapses: 13/28 patients for MTX, 6/26 patients for LEF	LEF: 19% withdrawal with adverse effects at 30 mg dose	242
BREVAS	GPA or MPA in remission 26 weeks after induction, ANCA <sup>+</sup>	AZA and low-dose GCs versus add-on belimumab	No improvement with belimumab, but low relapse rate in placebo group	Recruitment lower than planned due to change in clinical practice	243
Stegeman et al.	GPA in remission, ANCA <sup>+</sup> or ANCA <sup>-</sup>	Standard therapy <sup>b</sup> (pre-RTX era) versus add-on co-trimoxazole	Fewer upper airways relapses with co-trimoxazole	Fewer infections with co-trimoxazole	244

ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody; AZA, azathioprine; CYC, cyclophosphamide; GCs, glucocorticoids; GPA, granulomatosis with polyangiitis; HR, hazard ratio; IV, intravenous; LEF, leflunomide; MMF, mycophenolate mofetil; MPA, microscopic polyangiitis; MTX, methotrexate; OR, odds ratio; RTX, rituximab; SCr, serum creatinine; TNF, tumour necrosis factor. <sup>a</sup>ANCA<sup>+</sup> refers to a positive test at any time, not ANCA<sup>+</sup> at the time of entry into study. <sup>b</sup>Several treatment pathways were available, depending on the severity and activity of disease and other factors, but usually involved either MTX plus GCs, then taper and try to cease GCs, or oral CYC and GCs, then MTX or AZA taper, and try to cease GCs.

### **C. Facteurs prédictifs des rechutes :**

Les résultats des différentes études prospectives ont indiqué qu'il est plus ou moins possible de prédire les rechutes et, par conséquent, de moduler le traitement d'entretien en conséquence. Les ANCA sont des prédicteurs de rechutes (43, 317), les patients anti-MPO-ANCA rechutent moins fréquemment que ceux anti-PR3-ANCA positifs, présentant un risque élevé de rechute. Sur la base d'une analyse à long terme des données de l'essai MAINRITSAN (317) montrant qu'en plus de la positivité ou de la négativité de PR3-ANCA au moment du diagnostic, les patients qui étaient toujours positifs pour PR3-ANCA après 1 an du début du traitement d'entretien ont rechuté plus fréquemment que ceux qui sont devenus ANCA négatifs après la même période. La réapparition des ANCA est également prédictive de rechutes ou de poussées de VAA.

Les résultats de l'un des essais prospectifs (323), conçu pour évaluer la capacité du couple titre/réapparition ANCA et / ou de la détection des lymphocytes B CD19 + ou non à prédire les rechutes, ont indiqué que ces paramètres permettaient d'adapter le moment de réinfusion du rituximab et signifiaient que les patients atteints de VAA en rémission ont reçu moins de doses de rituximab (3 perfusions [c.-à-d. 1 500 mg] contre 5 [soit 2 500 mg]). En outre, ces derniers résultats, contrairement aux observations précédemment rapportées, ont indiqué que les paramètres ANCA à eux seuls ne pouvaient pas prédire de manière fiable les rechutes.

### **D. Traitement à ciblage moléculaire : biothérapie**

#### **1. Anti-TNF alpha :**

L'infliximab, un anticorps monoclonal chimérique anti-TNF $\alpha$ , et l'éтанercept qui bloque le récepteur du TNF, ont été utilisés pour traiter les patients atteints de VAA.

L'infliximab associé à un traitement conventionnel s'est révélé efficace dans une étude ouverte (324) : 88% des patients atteints de VAA réfractaires sont entrés en rémission clinique. Le même résultat d'efficacité a été observé, mais à court terme, dans une étude (325) portant sur 15 patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques réfractaires / récidivantes. Néanmoins le taux de rechute était élevé.

L'efficacité de l'éтанercept, également associée à l'induction conventionnelle du cyclophosphamide ou du méthotrexate pour une atteinte limitée, a été testée pour traiter les VAA dans l'essai WGET (290) : il n'a pas réussi à prévenir les rechutes par rapport au placebo. Plus important encore, certains effets secondaires graves sont survenus. De manière pertinente, le manque d'activité de l'éтанercept contre les maladies granulomateuses pourrait expliquer, au moins partiellement, sa faible efficacité contre les VAA.

Finalement, bien que l'infliximab ou l'éтанercept puissent avoir une indication d'utilisation potentielle, aucun des deux ne doit être considéré comme des choix thérapeutiques d'induction ou d'entretien de première intention pour les patients atteints d'une VAA.

## 2. Abatacept :

L'abatacept limite l'activation des lymphocytes T en bloquant la liaison du récepteur costimulateur CD28 à son ligand. Par conséquent, il pourrait avoir une certaine activité sur les mécanismes physiopathologiques attribués à l'apparition des VAA. Jusqu'à présent, seules de petites séries de patients atteints de VAA

récidivantes non sévères ont été traités par l'abatacept (326). Ainsi, il n'a pas été utilisé pour traiter les VAA sévères ou réfractaires et son impact à long terme reste évidemment inconnu.

### 3. Des agents spécifiques pour GEPA :

Au cours de la phase d'induction, très peu d'essais testant les nouvelles biothérapies ciblées ont été rapportés, en raison des spécificités et de la rareté de la GEPA. Cependant, quelques expériences ont été acquises avec des médicaments destinés exclusivement pour traiter la GEPA, par exemple, l'interféron-alpha, l'omalizumab et le mépolizumab.

#### a. Interféron alpha :

In vitro, l'IFN $\alpha$  bloque la sécrétion d'interleukine (IL)-5 et tempère le profil Th2, caractéristique de la physiopathologie de la GEPA, et pourrait donc être capable de dégrader l'éosinophilie dans le sang et les tissus. L'IFN $\alpha$  a été utilisé dans des études prospectives ouvertes et rétrospectives (327-329). Malgré l'efficacité partielle signalée de l'induction de la rémission, des taux de rechute élevés et de nombreux effets secondaires (par exemple, dépression et neuropathie) ont été observés au cours du suivi à long terme. Le consensus de la GEPA a recommandé par la suite d'utiliser l'IFN $\alpha$  uniquement comme traitement de deuxième ou troisième intention pour traiter la GEPA récidivante / résistante (121).

#### b. Anti-IgE :

L'introduction des thérapeutiques anti-IgE dans l'asthme a inauguré une nouvelle ère de médicaments biologiques et s'est révélée bénéfique chez les patients avec asthme allergique sévère.

L'omalizumab (Xolair®) est un anticorps monoclonal IgG ciblant les IgE libres dans le sang et par la suite bloquant la cascade allergique (330). Il est injecté par

voie sous-cutanée toutes les 2 ou 4 semaines, sa dose étant calculée en fonction du poids du patient et des taux d'IgE plasmatiques totaux.

L'omalizumab a démontré son efficacité contre l'asthme allergique. Cette activité a conduit à l'hypothèse qu'elle pourrait être bénéfique pour les patients GEPA, en particulier ceux dont l'asthme est sévère. Cependant, l'omalizumab a été initié pour traiter la GEPA avec l'asthme et l'hyperéosinophilie CS-dépendants, rarement pour les manifestations ORL ou les vascularites non sévères, donc l'expérience avec cet agent est essentiellement basée sur des rapports de cas (174, 331). Dans une autre étude (174), l'omalizumab a été bien toléré, mais des poussées de GEPA ont été observées chez trois patients (332).

Bien que l'omalizumab ait été prescrit pour traiter l'asthme isolé, au moins 10 patients ont développé par la suite une GEPA (333, 334), on ne sait pas si ce dernier est directement attribuable à l'omalizumab ou à un démasquage indirect de GEPA auparavant inconnue à la suite du sevrage du CS. À l'heure actuelle, la place de l'omalizumab dans le traitement de la GEPA n'est pas connue, mais semble se limiter au contrôle de l'asthme sévère dépendant du CS.

Des données complémentaires sont donc nécessaires avant de pouvoir innocenter l'omalizumab dans la survenue de ces manifestations systémiques mais son efficacité semble insuffisante pour le recommander dans le traitement de la GEPA (165).

### c. Anti-IL5 : Mepolizumab (Anti-IL-5)

Le mépolizumab (Nucala®) est un anticorps monoclonal IgG1 qui se lie à l'IL-5 libre, qui est une cytokine majeure régulant l'homéostasie des éosinophiles (335). En inhibant les fonctions de l'IL-5, il a pu inhiber l'activation, le recrutement et l'accumulation tissulaire des éosinophiles chez les patients asthmatiques et réduire

l'éosinophilie sanguine (336). L'utilisation du mépolizumab comme traitement d'appoint pour la prise en charge de l'asthme éosinophile sévère a été approuvée (337).

Le mépolizumab a d'abord été testé pour induire une rémission de la GEPA dans de petites séries de patients (338, 339). Des résultats prometteurs ont été obtenus, il a permis de réduire rapidement la corticothérapie et de contrôler les manifestations systémiques de la GEPA.

De plus, les résultats d'un grand essai (340) ont validé l'indication du mépolizumab pour contrôler la GEPA, principalement les manifestations d'asthme. Dans cet essai, les GEPA non contrôlées ayant reçu un traitement conventionnel pendant une durée moyenne de 5 ans ont ensuite été randomisées pour recevoir du mépolizumab (300 mg injectés par voie sous-cutanée une fois par mois) ou un placebo. Un an plus tard, la majorité des patients traités par mépolizumab étaient en rémission, sans rechute et avec l'absence de vascularite active.

Dans l'ensemble, le mépolizumab a été capable de réduire les taux de rechute de 50% sans effets indésirables sévères. En conséquence, les patients du bras mépolizumab pourraient dégraisser leurs doses de CS. Même si les résultats de cette étude (340) suggéraient que l'anti-IL-5 était potentiellement bénéfique pour les patients GEPA, la place du mépolizumab reste à déterminer, notamment en termes d'autres manifestations des vascularites et des formes les plus sévères de la maladie qui n'ont pas été clairement évaluées par cette étude.

#### **d. Rituximab**

Le RTX est actuellement à l'étude dans l'essai prospectif contrôlé MAINRITSEG (341). Les seules données actuelles dont on dispose reposent sur des études rétrospectives qui ont suggéré que le rituximab pourrait avoir un intérêt dans le

traitement d'induction de la GEPA, notamment les formes sévères ANCA-positives (342, 343).

Dans l'attente de données complémentaires, l'utilisation d'autres immunosuppresseurs ne repose pas sur les résultats d'études prospectives et ne peut donc pas être recommandée de façon systématique.

**Tableau 46 : Les nouvelles stratégies thérapeutiques des biothérapies dans les VAA**

Treatment or biomarker	Potential strategy	Stage of development
<b>Treatments</b>		
Complement inhibition	Avacopan (small-molecule C5aR antagonist) <sup>110</sup>	Phase III trial completed (NCT02994927) <sup>111</sup>
SYK inhibition	Small-molecule inhibitors <sup>249</sup>	Preclinical model proof-of-concept studies (MPO-AAV)
Eosinophils and T <sub>H</sub> 2 cells in EGPA	Direct or indirect targeting of eosinophils and T <sub>H</sub> 2 cells <sup>b</sup> , for example, anti-IL-5R (benralizumab), T <sub>H</sub> 2 cell and eosinophil chemokines	Non-inferiority clinical trial comparing mepolizumab with benralizumab (NCT04157348)
BAFF inhibition	Belimumab <sup>243</sup> as add-on to rituximab	Phase II trial in progress (NCT03967925)
Co-stimulatory signal blockade	Abatacept <sup>250</sup>	Phase II trial in progress (NCT02108860)
T cell or T <sub>H</sub> cell-defining cytokine inhibition	Monoclonal antibodies, for example, ustekinumab (anti-IL-12p40) <sup>121,218</sup>	Preclinical model proof-of-concept studies published (MPO-AAV) <sup>138,251</sup>
Tolerogenic therapies	Peptide and antigen tolerogenic platforms	Preclinical model proof-of-concept studies published (MPO-AAV) <sup>252</sup>
<b>Biomarkers</b>		
Renal activity or flare	Urinary soluble CD163 with or without other biomarkers, for example, soluble CD25 and CCL2 (REFS <sup>165,230</sup> )	Further clinical studies for biomarker utility
Overall risk of flare	Markers of T cell activity and exhaustion in AAV <sup>135,136</sup>	Trials of 17-gene qPCR stratification for prognosis in other diseases <sup>144</sup>
Impending flare	CD5 <sup>+</sup> B cells <sup>253</sup>	Clinical studies (NCT03906227)
AAV, anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; BAFF, B cell-activating factor; C5aR, C5a receptor; CCL2, CC-chemokine ligand 2; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; MPO, myeloperoxidase; qPCR, quantitative PCR; SYK, spleen tyrosine kinase; T <sub>H</sub> cell, T helper cell. <sup>a</sup> Only those for which a rationale has been established are included. <sup>b</sup> In addition to anti-IL-5 strategies already in clinical use.		

**Tableau 47 : Nouveaux cibles thérapeutiques des VAA**

<b>Target</b>	<b>Mechanism</b>	<b>Agent</b>
B cells or plasma cells	BAFF antagonist	Blisibimod
	Proteasome inhibitor	Bortezomib
T cells	CD80 or CD86 antagonist	Abatacept
Cytokines	Anti-IL-6 receptor antibody	Tocilizumab
	Anti-IL-5 antibody	Mepolizumab
Complement system	C5a receptor antagonist	Avacopan
Humoral factors	Plasma exchange	NA

NA, not applicable.

# Conclusion

Les vascularites associées aux anticorps anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles (Antineutrophil Cytoplasm Antibodies, ANCA) sont des vascularites nécrosantes touchant les vaisseaux de petit calibre regroupant la granulomatose avec polyangéite, la polyangéite microscopique et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite. Le diagnostic de vascularite associée aux ANCA repose sur la présentation clinique, la positivité des ANCA, dirigées contre la protéinase 3 ou la myéloperoxydase, et dans la mesure du possible sur une preuve histologique de vascularite.

Ce sont des pathologies dont l'évolution sans traitement conduit constamment au décès. Sous traitement, le pronostic vital s'est considérablement amélioré, et le pronostic à long terme est essentiellement conditionné par les séquelles de la maladie, les rechutes à distance et les complications liées aux traitements, au premier rang desquelles les infections et les événements cardiovasculaires.

Le traitement repose sur un traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien. Lors de la phase d'induction, la corticothérapie doit être associée dans la majorité des cas à un traitement par cyclophosphamide ou rituximab. La phase d'entretien visant à prévenir les rechutes, particulièrement fréquentes en cas d'ANCA antiprotéinase 3, repose actuellement sur l'utilisation du rituximab, dont la durée optimale est aujourd'hui encore à préciser.

Le but de ce travail est de rapporter de manière rétrospective notre expérience en matière des vascularites ANCA-positives chez 13 personnes ayant été hospitalisées au Service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès durant la période s'étalant entre 2010 et 2019.

Ainsi l'objectif de cette étude est de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de cette maladie.

Le traitement des vascularites associées aux ANCA a beaucoup évolué au cours de ces dernières années, en particulier en diminuant fortement le risque de rechutes avec l'utilisation du rituximab. Cependant le coût cher du rituximab limite sa prescription contrairement au cyclophosphamide qui est largement disponible et utilisé.

Outre les séquelles liées à la maladie initiale et aux rechutes, le pronostic est également grevé par les complications des traitements, au premier rang desquels la corticothérapie. Les essais thérapeutiques futurs auront ainsi pour but de limiter l'utilisation des corticoïdes tout en maintenant un bon contrôle de la maladie.

# Résumés

## Résumé

**Titre :** Vascularites ANCA-positives : Étude Rétrospective à propos de 13 cas colligés au Service de Médecine Interne de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès

**Auteur :** Mannouni Yassine

**Mot clés :** Vascularites, ANCA, Manifestations cliniques, Corticoïdes, Cyclophosphamide,

### Introduction :

Les vascularites associées aux ANCA (VAA) sont des vascularites des petits vaisseaux au cours desquelles des auto-anticorps dirigés contre les polynucléaires neutrophiles sont détectés dans le sérum des patients.

Trois entités sont individualisées : la granulomatose avec polyangéite (GPA) (anciennement dénommée granulomatose de Wegener), la polyangéite microscopique (MPA) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (l'EGPA) (anciennement dénommée le syndrome de Churg et Strauss).

Elles se présentent la plupart du temps par des tableaux cliniques différents et le recours à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs constitue la base du traitement.

### Matériels et méthodes :

Dans ce travail, nous rapportons de manière rétrospective notre expérience en matière des vascularites ANCA-positives chez 13 personnes ayant été hospitalisées au Service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknès durant la période s'étalant entre 2010 et 2019.

L'objectif de notre travail est de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de cette maladie.

## **Résultats :**

Il s'agit de 13 cas de vascularites ANCA-positives répartis en : 9 cas de granulomatose de Wegener, 3 cas de polyangéite microscopique, un 1 cas de syndrome Churg-Strauss.

L'âge moyen au moment du diagnostic était 52,8 ans (34-64). Le sexe féminin était légèrement prédominant avec un sexe ratio de 1.6 (8 femmes / 5 hommes).

Les circonstances de découverte étaient représentées par une atteinte pulmonaire chez 5 patients (38.46%), des signes généraux chez 5 patients (38.46%), des manifestations rhumatologiques chez 4 patients (30.76%), une atteinte rénale chez 3 patients (23.07%), une atteinte oto-rhino-laryngée (ORL) chez 3 patients (23.77%), des signes oculaires chez 2 patients (15.38%) et des manifestations cutanées chez 2 patients (15.38%)

En fonction du profil des ANCA, les patients étaient répartis comme suit : PR3-GPA (53.84%), MPO-GPA (15.38%), MPO-MPA (15.38%), PR3-MPA (7.69%), MPO-EGPA (7.69%)

Tous les patients ont bénéficié au moins d'une biopsie : rénale (n=7), sphère ORL (n=6), pulmonaire (n=5), cutanée (n=3). L'examen histologique a montré un granulome dans 8 cas, des lésions inflammatoires non spécifiques dans 9 cas, 3 examens histologiques normaux et un infiltrat éosinophilique dans un seul cas.

12 patients ont été traités par l'association des corticoïdes et immunosuppresseurs. Un seul patient a été traité par une corticothérapie isolée.

Au cours du suivi des patients de notre série, nous avons objectivé 53.84% cas de rémission, et 30.76% cas de rechute. Par ailleurs nous avons noté le décès de 15.38%% des cas

**Conclusion :**

Même si les VAA restent des maladies rares, d'étiologies et de physiopathologie encore mal comprise, le pronostic des vascularites ANCA-positives s'est considérablement amélioré avec les traitements immunosuppresseurs au prix de complications infectieuses et de rechutes fréquentes.

## **Abstract**

**Title:** ANCA-associated vasculitides: Retrospective study of 13 cases at the Internal Medicine Department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes

**Author:** Mannouni Yassine

**Keywords:** Vasculitides, ANCA, Clinical Manifestations, Corticosteroids, Cyclophosphamide,

### **Introduction:**

ANCA-associated vasculitides are vasculitides of small vessels in which antibodies directed against neutrophils are detected in the serum of the patients.

Three entities are individualized: granulomatosis with polyangiitis (GPA) (previously called Wegener's granulomatosis), microscopic polyangiitis (MPA) and Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) (previously known as Churg-Strauss syndrome).

They are presented most of the time by different clinical tables and the appeal of corticosteroid therapy and immunosuppressant is the basis of treatment.

### **Materials and methods:**

In this work, we retrospectively report our experience with ANCA-associated vasculitides in 13 patients whom were hospitalized in the Internal Medicine Department of the Military Hospital Moulay Ismail Meknes, during the period between 2010 and 2019.

The purpose of this study is to highlight the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic aspects, as well as the evolutionary modalities of this disease.

## **Results:**

It is about thirteen cases of ANCA-associated vasculitides divided into: nine cases of granulomatosis with polyangiitis, three cases of microscopic polyangiitis and one case of Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

The average age at diagnosis was 52.8 years (34–64). The female gender was slightly predominant with a ratio of 1.6 (eight women / five men).

The circumstances of discovery were represented by pulmonary involvement in five patients (38.46%), overall manifestations in 5 patients (38.46%), rheumatologic disorders in 4 patients (30.76%), renal involvement in 3 patients (23.07%), otolaryngologic involvement in 3 patients (23.77%), ocular involvement in 2 patients (15.38%) and cutaneous manifestations in 2 patients (15.38%)

Depending on the profile of ANCA, the patients were divided as: PR3-GPA (53.84%), MPO-GPA (15.38%), MPO-MPA (15.38%), PR3-MPA (7.69%), MPO-EGPA (7.69%)

All the cases had at least one biopsy: renal (n=7), otolaryngologic (n=6), pulmonary (n=5), cutaneous (n=3). The histological examination revealed granuloma in 8 cases, a nonspecific inflammatory lesions in 9 cases, 3 examinations were normal and one eosinophilic infiltrate found in one case.

Twelve patients were treated with a combination of corticosteroids and immunosuppressants. One patient was treated with corticosteroids alone.

During the follow-up of our patients, remission was noted in 53.84% and relapse in 30.76%. Otherwise, death was noted in 15.38% of patients

**Conclusion:**

Even the ANCA-associated vasculitides remain rare diseases, of etiologies and physiopathology poorly unclear, its prognosis has improved considerably with immunosuppressive treatments at the cost of infectious complications and frequent relapses.

## ملخص

**العنوان:** التهابات الأوعية الدموية المرتبطة مع الأجسام السيتوبلازمية المضادة للخلايا المتعادلة: دراسة بأثر

رجعي أجريت على 13 حالة في قسم الطب الباطني في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري بمكناس

**الكاتب:** منوني ياسين

**الكلمات المفتاحية:** التهاب الأوعية الدموية، الأجسام السيتوبلازمية المضادة للخلايا المتعادلة،

الكورتيكوستيرويد، سيكلوفوسفاميد.

### المقدمة:

التهابات الأوعية الدموية المرتبطة مع الأجسام السيتوبلازمية المضادة للخلايا المتعادلة هم التهابات

للأوعية الدموية المجهرية، خلالها يتم اكتشاف مضادات حيوية للخلايا المتعادلة في بلازما المرضى.

تنقسم هذه المجموعة إلى ثلاثة أمراض: الورام الحبيبي الويغزري، التهاب الأوعية الدموية الانضدادي

(المعروف باسم متلازمة شيرغ سترأوس) والتهاب الأوعية المجهرية.

تظهر هاته الأمراض في غالب الأوقات بأنماط سريرية مختلفة وتعتبر الستيرويدات القشرية بالإضافة

إلى أدوية تثبيط المناعة أساس العلاج.

### المواد والأساليب:

حسب الدراسة المنجزة، نصف تجربتنا مع هاته الأمراض السالفة الذكر لدى 13 مريضا تم تتبعهم في

قسم الطب الباطني في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل مكناس، خلال الفترة ما بين 2010 و2019.

كما أن الغرض من هذه الدراسة هو تسليط الضوء على الجوانب الوبائية، السريرية، الشبه السريرية،

العلاجية ثم مظاهر تطور هذه الأمراض.

### النتائج:

هناك 13 حالة من التهاب الأوعية الدموية المرتبطة مع الأجسام السيتوبلازمية المضادة للخلايا المتعادلة

مقسمة كما يلي: تسع حالات ورام الحبيبي الويغزري، ثلاث حالات التهاب الأوعية المجهرية وحالة واحدة من

التهاب الأوعية الدموية الانضدادي.

متوسط عمر المرضى عند التشخيص هو 52.8 سنة (34-64). إصابة العنصر الأنثوي كانت سائدة أكثر بنسبة 1.6 (8 نساء / 5 رجال).

ظروف التشخيص: إصابات رئوية لدى خمسة أشخاص بنسبة 38.46، أعراض عامة لدى خمسة أشخاص بنسبة 38.46، أعراض روماتيزمية لدى أربعة أشخاص بنسبة 30.76، إصابات كلوية لدى ثلاثة أشخاص بنسبة 23.07، أعراض أنف-أذن-حنجرة لدى ثلاثة أشخاص، إصابة العيون لدى شخصين بنسبة 15.38 و 15.38 أخيرا إصابات جلدية لدى شخصين بنسبة 15.38.

حسب نوع الأجسام السيتوبلازمية المضادة للخلايا المتعادلة، تم توزيع المرضى كالاتي: بروتيناز 3- الورام الحبيبي الويغري (53.84) البيروكسيداز النخاعي- الورام الحبيبي الويغري (15.38)، بروتيناز 3- التهاب الأوعية المجهرية (15.38)، البيروكسيداز النخاعي- التهاب الأوعية (7.69) المجهرية، البيروكسيداز النخاعي- التهاب الأوعية الدموية الانضدادي (7.69).

حصل جميع المرضى على الأقل على خزعة واحدة: كلوية (ع=7)، أنف-أذن-حنجرة (ع=6)، رئوية (ع=5)، جلدية (ع=3). حيث أظهرت النتائج ورم حبيبي لدى ثمانية أشخاص، آفات التهابية غير محددة لدى تسعة أشخاص، ثلاثة نتائج طبيعية والتهاب يوزيني لدى حالة واحدة.

12 حالة من المرضى تم علاجهم بالستيرويدات القشرية بالإضافة إلى أدوية تثبيط المناعة، وحالة واحدة بالستيرويدات القشرية.

من خلال تتبعنا للمرضى، تمت عملية الشفاء لدى 53.84 حالة، وعاد المرض لدى 30.76 حالة. من جهة أخرى تم تسجيل حالات الموت بنسبة 15.38.

### خاتمة:

بالرغم من أن هاته الأمراض تعتبر نسبتها نادرة بل وحتى آلية وقوعها لازالت غير مفهومة، لكن تشخيصها عرف تحسنا ملحوظا مع تطور أدوية تثبيط المناعة في مقابل المضاعفات المعدية والانتكاسات المتكررة.

# Annexes

# Recommandations pour les patients adultes atteints de maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires en période épidémique COVID-19

Les recommandations présentées dans cette fiche sont actualisées à la date du **mardi 27 octobre 2020** mais **peuvent être amenées à évoluer**, nous vous recommandons de consulter le site dédié du gouvernement : [www.gouvernement.fr/info-coronavirus](http://www.gouvernement.fr/info-coronavirus).

À ce jour, de nombreux départements sont concernés par le dispositif de couvre-feu, les sorties et déplacements sont interdits de 21h à 6h du matin. Des dérogations sont prévues sur présentation d'une attestation pour certains motifs détaillés sur : <https://urlz.fr/e5UQ>.

## Suis-je plus fragile face au SARS-CoV-2 (COVID-19) ?

- Prendre des corticoïdes au long cours par voie orale, vous rend plus fragiles vis-à-vis du virus SARS-CoV-2.



Les traitements de fond les plus fréquemment utilisés comme le méthotrexate, les anti-TNF, les anti-interleukine-6, ne semblent pas s'accompagner d'un sur-risque d'infection sévère à SARS-CoV-2.

- D'autres traitements de fond diminuent vos défenses immunitaires et pourraient contribuer à vous rendre plus fragiles vis-à-vis du virus SARS-CoV-2 comme :
  - le rituximab
  - le cyclophosphamide
  - l'azathioprine
  - le mycophénolate mofétil...

- Toutefois, les facteurs de risque déjà identifiés dans la population générale restent ceux le plus souvent associés à un risque de forme sévère chez les patients atteints de maladies auto-immunes et auto-inflammatoires :

- l'âge au-delà de 65 ans
- l'obésité
- le diabète non équilibré/compliqué
- les antécédents :
  - d'HTA
  - d'AVC
  - de maladie coronaire
  - d'insuffisance cardiaque
  - de cirrhose
  - de pathologie respiratoire
  - de maladie rénale
  - de cancer sous traitement

- Les femmes enceintes au 3<sup>ème</sup> trimestre (<https://urlz.fr/dGyU>). 191/245



Les personnes dites « vulnérables » peuvent obtenir auprès de leur pharmacien sur présentation d'une ordonnance, une boîte de 50 masques chirurgicaux, tous les mois.

**Pas d'arrêt intempestif des traitements immunosuppresseurs/immunomodulateurs et biothérapies**, sauf en cas de signes d'infection (*fièvre, toux, difficultés respiratoires, courbatures...*) et uniquement sur avis médical du médecin référent qui vous suit pour votre pathologie ou de votre médecin de famille.

**Pas d'anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS : Ibuprofène et tous les autres), ni de corticoïdes pour traiter un accès fébrile ou infectieux. Prendre du paracétamol.



Dans toutes ces situations de fragilité, le télétravail est recommandé, s'il est possible. Dans le cas contraire, consultez votre employeur ou votre médecin du travail pour identifier les modalités de travail les plus adaptées à votre situation (horaires décalés, postes sans exposition au public...). Plus d'infos sur : <https://urlz.fr/e5MS>

**Pas d'arrêt intempestif des corticoïdes** (ou de la colchicine pour les maladies auto-inflammatoires).

**Le plaquenil** n'a montré aucun intérêt dans le traitement des symptômes de la COVID-19 et ne constitue pas un traitement préventif de la COVID-19. La meilleure prévention associe masque, distanciation physique et gestes barrières.



En cas de symptômes respiratoires nouveaux, consultez votre médecin traitant.



Si vous partagez votre domicile avec un proche à l'état de santé jugé fragile vous devez strictement respecter les gestes barrières si vous développez des signes d'infection. Si vous ne pouvez télétravailler ou être suffisamment protégé dans le cadre de votre activité, consultez votre médecin traitant ou médecin du travail afin d'établir une déclaration d'interruption de travail ou un certificat d'isolement : <https://urlz.fr/e5MS>.





## Respectez les gestes barrières

Source : [www.gouvernement.fr/info-coronavirus](http://www.gouvernement.fr/info-coronavirus)



Portez un masque pour aller dans les lieux publics et lorsque la distanciation n'est pas possible



1 à 2 m  
de distance



Lavez-vous les mains à l'eau et au savon (au moins 1 min), ou à l'aide d'une solution hydro-alcoolique plusieurs fois par jour et après chaque contact, et après les éternuements (à faire au creux du coude) ou mouchages de nez (avec mouchoir à usage unique) et après avoir touché des surfaces qui pourraient avoir été contaminées.



Toussez ou éternuez au creux du coude ou dans un mouchoir à usage unique



Pour vous moucher, utilisez un mouchoir à usage unique et jetez-le immédiatement



Saluez sans se serrer la main ni embrassade, et respectez une distance d'au moins un mètre.



Aérez régulièrement votre environnement, au moins 10 minutes 3 fois par jour.



Évitez de porter vos mains à votre visage sans les avoir au préalable lavées à l'eau et au savon ou à l'aide d'une solution hydro-alcoolique.



Pour les patients fragiles, il faut diminuer les contacts individuels et familiaux autant que possible en période de circulation active du virus. Les activités à l'extérieur doivent être privilégiées. À l'intérieur, le masque est recommandé en gardant les distances.

## Pour les personnes ayant des symptômes qui font penser au COVID-19 (toux, fièvre, diarrhées, perte d'odorat ou du goût...)

- Isolement à domicile
- Prenez rendez-vous pour vous faire tester au plus vite (vous êtes prioritaire)
- Contactez votre médecin traitant
- Respectez les gestes barrières vis-à-vis de votre entourage immédiat et portez un masque chirurgical en présence d'autres personnes dans la même pièce pour une période d'au moins 7 jours
- Surveillez votre température pendant au moins 7 jours
- Dans la mesure du possible, dormez séparément. Les zones communes, salle de bain par exemple, si elles sont partagées doivent répondre à des mesures d'hygiène robustes, nettoyées et désinfectées fréquemment (eau de javel). Ne partagez pas les serviettes et produits d'hygiène
- Évitez de toucher les poignées, interrupteurs et surfaces planes, nettoyez et désinfectez fréquemment (eau de javel) pour protéger les personnes qui vous entourent
- Aérez plusieurs fois par jour maison / appartement
- Appelez le 15 uniquement en cas de symptômes graves, gêne respiratoire ou malaise ou si vous n'arrivez pas à contacter votre médecin traitant.

- Si après 7 jours il n'y a plus de fièvre l'isolement peut être levé. Dans le cas contraire contactez à nouveau votre médecin traitant (restez isolés jusqu'à 48h après la disparition de la fièvre)

### Pour les personnes fragiles étant contact avec un cas avéré d'infection à SARS-CoV-2

- Isolement à domicile 7 jours à la date du dernier contact avec la personne atteinte
- Prenez immédiatement rendez-vous pour vous faire tester au 7<sup>ème</sup> jour car vous êtes prioritaires (dans l'attente du résultat restez isolés). Si vous travaillez, voyez avec votre médecin traitant pour bénéficier d'un arrêt de travail



Si le test de dépistage est positif : poursuivre l'isolement à domicile 7 jours à partir de la date du prélèvement test



Si le résultat est négatif : Levée de l'isolement mais poursuite des gestes barrières, distanciation physique et port du masque



Si vous développez des symptômes au cours des 7 jours d'isolement, référez-vous à l'encadré ci-contre



Téléchargez l'application  
« Soyez alertés et alertez les autres en cas d'exposition à la COVID-19 »



<https://urlz.fr/e5Vw>



<https://urlz.fr/cR3t>

ou télécharger directement pour Android : <https://urlz.fr/e5Vu>



### Vaccination antigrippale fortement recommandée

Plus d'infos sur : <https://urlz.fr/e6fD>

194/245

# 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) **Guillevin L, Terrier B.**  
Classification des vascularites systémiques. *Presse Med.* 2012 Oct; 41(10):986–95.
- (3) **Waller R, Ahmed A, Patel I, et al.**  
Update on the classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013 Feb; 27(1):3–17.
- (4) **Watts RA, Scott DGI.**  
Recent developments in the classification and assessment of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009 Jun; 23(3):429–43.
- (5) **Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, et al.**  
The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug; 33(8):1135–6.
- (6) **Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al.**  
2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan; 65(1):1–11.
- (7) **Pagnoux C, Seror R, Puéchal X.**  
Vascularites systémiques : critères de classification ; scores d'activité et scores pronostiques. *Revue du rhumatisme monographique.* 2010; 77:121–127.

- (8) **Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA.**  
2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference  
Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis et Rheumatism*. 2012; 1:2-38.
- (9) **Jennette JC, Falk RJ.**  
The role of pathology in the diagnosis of systemic vasculitis. *ClinExp Rheumatol*. 2007 Feb; 25(1 Suppl 44):S52-6.
- (10) **Goeser MR, Laniosz V, Wetter DA.**  
A practical approach to the diagnosis, evaluation, and management of cutaneous small-vessel vasculitis. *Am J Clin Dermatol*. 2014 Aug; 15(4):299-306.
- (11) **Calabresi, P., Edwards, E. A. & Schilling, R. F.**  
Fluorescent antiglobulin studies in leukopenic and related disorders. *J. Clin. Invest*. 1959; 38:2091-2100.
- (12) **Davies, D. J., Moran, J. E., Niall, J. F. et al.**  
Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1982; 285: 606.
- (13) **Van der Woude, F. J. et al.**  
Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*. 1985; 1: 425-429.
- (14) **Y. Renaudineau a, D. Beauvillard a, I. Ségalen et al.**  
Les ANCA (typiques ou non) en pratique médicale courante. *Immuno-Anal. Biol. Spéc*. 2011; 26:27-34.
- (15) **Savige J, Dimech W, Fritzler M, et al.**  
International Group for Consensus Statement on Testing and Reporting

of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Pathol.* 2003 Sep; 120(3):312–8.

**(16) Chevailler, A.**

16th International Vasculitis & ANCA Workshop. *Rev. Francoph. Lab.* 2013; 24–26.

**(17) Chevailler, A.**

Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles : Principales cibles antigéniques et méthodes de détection. *Rev. Fr. Lab.* 2002; 28–34.

**(18) Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al.**

Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Nov; 13(11):683–692.

**(19) Geetha D, Jefferson JA.**

ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jan; 75(1):124–137.

**(20) Jennette JC, Falk RJ.**

Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: a review. *Am J Kidney Dis.* 1990 Jun; 15(6):517–29.

**(21) Guilpain P, Servettaz A, Goulvestre C, et al.**

Pathogenic effects of anti-myeloperoxidase antibodies in patients with microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(7):2455–63.

**(22) Jennette JC, Xiao H, Heeringa P, et al.**

Induction of pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis (NCGN) by intravenous administration of anti-myeloperoxidase (anti-MPO- antibodies to recombinase activating gene-2 deficient (Rag-2 -/-) mice. *Cleve Clin J Med.* 2002; 69(Suppl. 2):SII-13 (abstract 2-090).

**(23) Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al.**

Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest.* 2002; 110(7):955-63.

**(24) Xiao H, Heeringa P, Liu Z, et al.**

The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies. *Am J Pathol.* 2005 Jul; 167(1):39-45.

**(25) Bansal PJ, Tobin MC.**

Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004 Oct; 93(4):398-401.

**(26) Primo VC, Marusic S, Franklin CC, et al.**

AntiPR3 immune responses induce segmental and necrotizing glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol.* 2010; 159(3):327-37.

**(27) Little MA, Al-Ani B, Ren S, et al.**

Anti-proteinase 3 antineutrophil cytoplasm autoantibodies recapitulate systemic vasculitis in mice with a humanized immune system. *PLoS One.* 2012; 7(1):e28626.

- (28) **Prüßmann J, Prüßmann W, Recke A, et al.**  
Co-occurrence of autoantibodies in healthy blood donors. *Exp Dermatol.* 2014 Jul; 23(7):519–21.
- (29) **Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al.**  
Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2000 Sep; 43(9):2025–33.
- (30) **Kyndt X, Reumaux D, Bridoux F, et al.**  
Serial measurements of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic vasculitis. *Am J Med.* 1999 May; 106(5):527–33.
- (31) **Huugen D, van Esch A, Xiao H, et al.:**  
Inhibition of complement factor C5 protects against anti-myeloperoxidase antibody-mediated glomerulonephritis in mice. *Kidney Int.* 2007; 71(7):646–54.
- (32) **Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al.:**  
C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(2):225–31.
- (33) **Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, et al.:**  
Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol.* 2007; 170(1):52–64.
- (34) **Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, et al.**  
C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Feb; 20(2):289–98.

- (35) **Morgan MD, Day CJ, Piper KP, et al.:**  
Patients with Wegener's granulomatosis demonstrate a relative deficiency and functional impairment of T-regulatory cells. *Immunology*. 2010; 130(1):64-73.
- (36) **Free ME, Bunch DO, McGregor JA, et al.**  
Patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis have defective Treg cell function exacerbated by the presence of a suppression-resistant effector cell population. *Arthritis Rheum*. 2013 Jul; 65(7):1922-33.
- (37) **Nogueira E, Hamour S, Sawant D, et al.**  
Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jul; 25(7):2209-17.
- (38) **Gan PY, Steinmetz OM, Tan DS, et al.**  
Th17 cells promote autoimmune anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Jun; 21(6):925-31.
- (39) **Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al.**  
Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19; 367(3):214-23.
- (40) **Schönermarck U, Csernok E, Trabandt A, et al.:**  
Circulating cytokines and soluble CD23, CD26 and CD30 in ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2000; 18(4):457-63.
- (41) **Popa ER, Stegeman CA, Bos NA, et al.:**  
Differential B- and T-cell activation in Wegener's granulomatosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103(5 Pt 1):885-94.

- (42) **Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al.:**  
Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363(3):211–20.
- (43) **Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al.:**  
Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363(3):221–32.
- (44) **Kain R, Matsui K, Exner M, et al.**  
A novel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: the lysosomal membrane glycoprotein h-lamp-2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J Exp Med.* 1995 Feb 1; 181(2):585–97.
- (45) **Kain R, Exner M, Brandes R, et al.:**  
Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med.* 2008; 14(10):1088–96.
- (46) **Roth AJ, Brown MC, Smith RN, et al.:**  
Anti-LAMP-2 antibodies are not prevalent in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23(3):545–55.
- (47) **Peschel A, Basu N, Benharkou A, et al.:**  
Autoantibodies to hLAMP-2 in ANCA-negative pauci-immune focal necrotizing GN. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(3):455–63.
- (48) **Kain R, Tadema H, McKinney EF, et al.**  
High prevalence of autoantibodies to hLAMP-2 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 23(3):556–66.

- (49) **Pendergraft WF 3rd, Preston GA, Shah RR, et al.:**  
Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med.* 2004; 10(1):72-9.
- (50) **Tadema H, Kallenberg CG, Stegeman CA, et al.**  
Reactivity against complementary proteinase-3 is not increased in patients with PR3-ANCA-associated vasculitis. *PLoS One.* 2011; 6(3):e17972.
- (51) **Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al.**  
Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004 Mar 5; 303(5663):1532-5.
- (52) **Kessenbrock K, Krumbholz M, Schonermarck U, et al.**  
Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.* 2009; 15(6):623-5.
- (53) **Menegazzi R, Decleva E, Dri P.**  
Killing by neutrophil extracellular traps: fact or folklore? *Blood.* 2012; 119(5):1214-6.
- (54) **Nauseef WM.**  
Editorial: Nyet to NETs? A pause for healthy skepticism. *J Leukoc Biol.* 2012 Mar; 91(3):353-5.
- (55) **Hogan SL, Satterly KK, Dooley MA, et al.**  
Glomerular Disease Collaborative Network. Silica exposure in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(01): 134-142.
- (56) **Beaudreuil S, Lasfargues G, Lauériere L, et al.**  
Occupational exposure in ANCA-positive patients: a case-control study. *Kidney Int.* 2005; 67(05):1961-1966.

**(57) Gómez-Puerta JA, Gedmintas L, Costenbader KH.**

The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2013; 12(12):1129-1135.

**(58) Pai P, Bone JM, Bell GM.**

Hydrocarbon exposure and glomerulonephritis due to systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13(05):1321-1323.

**(59) Duna GF, Cotch MF, Galperin C, et al.**

Wegener's granulomatosis: role of environmental exposures. *Clin Exp Rheumatol.* 1998; 16(06):669-674.

**(60) Albert D, Clarkin C, Komoroski J, et al.**

Wegener's granulomatosis: possible role of environmental agents in its pathogenesis. *Arthritis Rheum.* 2004; 51(04):656-664.

**(61) Gatenby PA, Lucas RM, Engelsens O, et al.**

Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: could geographic patterns be explained by ambient ultraviolet radiation? *Arthritis Rheum.* 2009; 61(10):1417-1424.

**(62) Kemna MJ, Cohen Tervaert JW, et al.**

Seasonal influence on the risk of relapse at a rise of antineutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitis patients with renal involvement. *J Rheumatol.* 2017; 44 (04):473-481.

**(63) Merkel PA, Xie G, Monach PA, et al;**

Vasculitis Clinical Research Consortium. Identification of functional and expression polymorphisms associated with risk for antineutrophil cytoplasmic

autoantibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(05):1054-1066.

**(64) Dhillon SS, Singh D, Doe N, et al.**

Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary capillaritis due to propylthiouracil. *Chest.* 1999; 116(05):1485-1488.

**(65) Yermakov VM, Hitti IF, Sutton AL.**

Necrotizing vasculitis associated with diphenylhydantoin: two fatal cases. *Hum Pathol.* 1983; 14(02):182-184.

**(66) Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, et al.**

Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1994 Jan 1; 120(1):12-7.

**(67) Popa ER, Stegeman CA, Abdulahad WH, et al.**

*Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1* as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46 (06):1029-1033.

**(68) Zycinska K, Wardyn KA, Zielonka TM, et al.**

Cotrimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement. *Eur J Med Res.* 2009; 14 (Suppl 4):265-267.

**(69) Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, et al.**

Dutch CoTrimoxazole Wegener Study Group. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 1996; 335(01):16-20.

- (70) **Wegener F.**  
About a peculiar rhinogenic granulomatosis with marked involvement of the arterial system and kidneys. *Beitr Pathol Anat.* 1939; 102:30–68.
- (71) **Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al.**  
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(4):587–588.
- (72) **Karras, A., Guiard, E., Lévi, C. et al.**  
Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener). *Presse Médicale.* 2020; 41:1014–1023.
- (73) **Davson, J., Ball, J. & Platt, R.**  
The kidney in periarteritis nodosa. *Q. J. Med.* 1948; 17:175–202.
- (74) **Hefty TR, Bonafede P, Stenzel P.**  
Bilateral ureteral stricture from polyarteritis nodosa. *J Urol.* 1989; 141:600–1.
- (75) **Azar N, Guillevin L, Huong Du LT, et al.**  
Symptomatic urogenital manifestations of polyarteritis nodosa and Churg–Strauss angiitis: analysis of 8 of 165 patients. *J Urol.* 1989; 142:136–8.
- (76) **Guillevin L, Lhote F, Amouroux J, et al.**  
Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis Nodosa Group. *Br J Rheumatol.* 1996; 35:958–64.
- (77) **Eschun GM, Mink SN, Sharma S.**  
Pulmonary interstitial fibrosis as a presenting manifestation in

perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody microscopic polyangiitis.

Chest. 2003; 123:297–301.

**(78) Homma S, Matsushita H, Nakata K.**

Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology*. 2004; 9:190–6.

**(79) Caster JC, Shetlar DJ, Pappolla MA, et al.**

Microscopic polyangiitis with ocular involvement. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114:346–8.

**(80) Pagnoux, C., Guilpain, P. & Guillevin, L.**

Polyangéite microscopique. *Presse Médicale*. 2007; 36:895–901.

**(81) CHURG J, STRAUSS L.**

Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*. 1951; 27(2):277–301.

**(82) Guillevin L.**

Vasculitis: time of changes. *Presse Med*. 2012; 41:934e6.

**(83) Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al.**

Churg–Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine*. 1999; 78:26–37.

**(84) Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al.**

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): Clinical characteristics and long-term follow-up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013; 65:270–81.

**(85) Herreman G, Ferme I, Puech H, et al.**

Angéite granulomateuse de Churg et Strauss avec paralysie phrénique. Deux observations. *Presse Med*. 1980; 9:3631.

- (86) **Lanham J, Elkon K, Pusey C, et al.**  
Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg–Strauss syndrome. *Medicine*. 1984; 63:65–81.
- (87) **Davis M, Daoud M, McEvoy M, et al.**  
Cutaneous manifestations of Churg Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Acad Dermatol*. 1997; 37:199–203.
- (88) **Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al.**  
Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996; 75:17–28.
- (89) **De Vlam K, De Keyser F, Goemaere S, et al.**  
Churg–Strauss syndrome presenting as polymyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 1995; 13:505–7.
- (90) **Nissim F, Von der Valde J, Czernobilsky B.**  
A limited form of Churg–Strauss syndrome. Ocular and cutaneous manifestations. *Arch Pathol Lab Med*. 1982; 106:305–7.
- (91) **Takanashi T, Uchida S, Arita M, et al.**  
Orbital inflammatory pseudotumor and ischemic vasculitis in Churg–Strauss syndrome: report of two cases and review of the literature. *Ophthalmology*. 2001; 108:1129–33.
- (92) **Généreau T, Lortholary O, Pottier MA, et al.**  
Temporal artery biopsy : a diagnostic tool for systemic necrotizing vasculitis. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:2674–81.
- (93) **O’calloghan CA.**  
Manifestation rénales des maladies systémiques : auto immediagnostic et traitement. *Néphrologie et thérapeutique*. 2006; 2:140–151.

- (94) **Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ.**  
Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol.* 1989; 135:921–30.
- (95) **Bosch, X., Guilabert, A. & Font, J.**  
Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet Lond. Engl.* 2006; 368:404–418.
- (96) **Gaskin G, Ryan J, Rees A, et al.**  
Antimyeloperoxidase antibodies in vasculitis. Relationship to ANCA and clinical diagnosis. *APMIS.* 1990; 98, S19:33.
- (97) **Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, et al.**  
Churg–Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology.* 2001; 40:763–71.
- (98) **Sablé-Fortassou R, Cohen P, Mahr A, et al.**  
Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg–Strauss syndrome. *Ann Int Med.* 2005; 143:632–8.
- (99) **Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al.**  
Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg–Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:2926–35.
- (100) **Guillevin L, Visser H, Noël LH, et al.**  
Antineutrophil cytoplasm antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg Strauss syndrome—62 patients. *J Rheumatol.* 1993; 20:1345–9.
- (101) **Keogh KA, Specks U.**  
Churg–Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil

cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med.* 2003; 115:284–90.

**(102) Samson M, Puéchal X, Devilliers H, et al.**

Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun.* 2013; 43:60–9.

**(103) Franssen CF, Stegeman CA, Kallenberg CG, et al.**

Antiproteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2000 Jun; 57(6):2195–206.

**(104) Falk, R. J., Hogan, S., Carey, T. S. et al.**

Clinical course of anti neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann. Intern. Med.* 1990; 113:656– 663.

**(105) Suppiah R, Hadden RD, Batra R, et al.**

Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50(12):2214–2222.

**(106) Homas PB, David-Bajar KM, Fitzpatrick JE, et al.**

Microscopic polyarteritis. Report of a case with cutaneous involvement and antimyeloperoxidase antibodies. *Arch Dermatol.* 1992; 128(9):1223–1228.

**(107) Kozak M, Gill E, Green L.**

The Churg Strauss syndrome. A case report with angiographically documented coronary involvement and a review of the literature. *Chest.* 1995; 107:578–80.

- (108) **Isaka N, Araki S, Shibata M, et al.**  
Reversal of coronary artery occlusions in allergic granulomatosis and angiitis (Churg–Strauss syndrome). *Am Heart J.* 1994; 128:609–13.
- (109) **Hasley P, Follansbee N, Couleman J.**  
Cardiac manifestations of Churg Strauss syndrome: report of a case and review of the literature. *Am Heart J.* 1990; 120:996–9.
- (110) **Churg J, Strauss L.**  
Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951; 27:277–94.
- (111) **Finan M, Winkelmann R.**  
The cutaneous extravascular necrotizing granuloma (Churg Strauss granuloma) and systemic disease: a review of 27 cases. *Medicine.* 1983; 62:148–58.
- (112) **Lecouffe–Desprets M, Groh M, Bour B, et al.**  
Eosinophilic gastrointestinal disorders associated with autoimmune connective tissue disease. *Joint Bone Spine.* 2016; 83:479–84.
- (113) **Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al.**  
Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992; 116: 488–98.
- (114) **Reinhold–Keller E, Beuge N, Latza U, et al.**  
An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener’s granulomatosis: long–term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum.* 2000; 43:1021–32.

- (115) **Villiger PM, Guillevin L.**  
Microscopic polyangiitis: clinical presentation. *Autoimmun Rev.* 2010; 9(12):812-9.
- (116) **Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, et al.**  
Microscopic polyangiitis: advances in diagnostic and therapeutic approaches. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(9):837-44.
- (117) **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(7):1004-10.
- (118) **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(8):e6083.
- (119) **Gordon M, Luqmani RA, Adu D, et al.**  
Relapses in patients with a systemic vasculitis. *Q J Med.* 1993; 86:779-89.
- (120) **Gayraud M, Guillevin L, Le Toumelin P, et al.**  
Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome: Analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:666-75.
- (121) **Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al.**  
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)

Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015; 26:545–53.

**(122) Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, et al.**

Adding azathioprine to remission–induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss), microscopic polyangiitis or polyarteritis nodosa without poor prognosis factors. A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69:2175–86.

**(123) Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, et al**

For the French Vasculitis Study Group investigators. Non–severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: Long–term outcomes after remission–induction trial. *Rheumatology.* 2019; 58:2107–16.

**(124) Booth AD, Almond MK, Burns A, et al.**

Outcome of ANCA–associated renal vasculitis: a 5–year retrospective study. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(4):776–784.

**(125) 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(9):621–631.

**(126) Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al.**

A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(7):2156–2168.

**(127) Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al.**

ANCA–associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1):71.

- (128) **Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al.**  
Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994; 87(11):671–678.
- (129) **Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al.**  
The Five–Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90(1):19–27.
- (130) **HAS, Haute Autorité de santé.**  
Protocole National de Diagnostic et de Soins 2019: Vascularites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA). [en ligne] [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3076472/fr/vascularites-necrosantes-systemiques-periarterite-noueuse-et-vascularites-associees-aux-anca](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3076472/fr/vascularites-necrosantes-systemiques-periarterite-noueuse-et-vascularites-associees-aux-anca). Consulté le 21 Novembre 2020.
- (131) **Savage CO.**  
ANCA–associated renal vasculitis. *Kidney Int*. 2001; 60(4):1614–1627.
- (132) **Puéchal X.**  
Vascularites associées aux anticorps anti cytoplasme des polynucléaires. *Revue du rhumatisme*. 2007; 74:824– 832.
- (133) **Pagnoux C, Teixeira L.**  
Granulomatose de Wegener, dossier thématique : vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA. *Presse médicale*. 2007; 36:860–74.
- (134) **Mahr A, Guillevin L.**  
Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener’s

granulomatosis, and Churg et Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000. *Arthritis Rheum.* 2004; 51:92–9.

**(135) Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al.**

EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(9):1583–94.

**(136) Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen R, et al.**

Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjuvant therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:2180–8.

**(137) Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al.**

Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020; 382(7):622–631.

**(138) Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen R, et al.**

Essai randomisée de l'échange de plasma ou de fortes doses de methylprednisolone comme traitement d'appoint pour une vascularite rénale sévère. *J Am Soc néphrol.* 2007; 18:2180–2188.

**(139) Jayne DR, Davies MJ, Fox CJ, et al.**

Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet.* 1991; 337(8750):1137–9.

**(140) Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al.**

Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM.* 2000; 93(7):433–9.

**(141) Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, et al.**

Increased incidence of cardio-vascular events in patients with

antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:3493–500.

**(142) Terrier B, Chironi G, Pagnoux C, et al.**

Factors associated with major cardiovascular events in patients with systemic necrotizing vasculitides: results of a long-term follow-up study. *J Rheumatol.* 2014; 41:723–9.

**(143) Van Werkhoven CH, Huijts SM.**

Vaccines to Prevent Pneumococcal Community-Acquired Pneumonia. *Clin Chest Med.* 2018; 39(4):733–752.

**(144) Koutantji M, Pearce S, Harrold E.**

Psychological aspects of vasculitis. *Rheumatol.* 2000; 39:1173–9.

**(145) Mohammad AJ.**

An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59(Supplement\_3):iii42–iii50.

**(146) Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, et al.**

Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30 Suppl 1:i14–i22.

**(147) Watts RA, Gonzalez-Gay MA, Lane SE, et al.**

Geoeidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60(2):170–172.

**(148) Z. Meddeb, T. Larbi, A. El Ouni, et al.**

Les vascularites associées aux ANCA: à propos d'une cohorte tunisienne, *La Revue de Médecine Interne.* 2017; 38 (2):116–117.

**(149) Berti A, Cornec D, Crowson CS, et al.**

The Epidemiology of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis in Olmsted County, Minnesota: A Twenty-Year US Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(12):2338–2350.

**(150) Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, et al.**

Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50(10):1916–1920.

**(151) Kronbichler A, Shin JI, Lee KH, et al.**

Clinical associations of renal involvement in ANCA-associated vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(4):102495.

**(152) Greco A, Marinelli C, Fusconi M, et al.**

Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016; 29(2):151–159.

**(153) Pierini FS, Scolnik M, Scaglioni V, et al.**

Incidence and prevalence of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in health management organization in Argentina: a 15-year study. *Clin Rheumatol.* 2019; 38(7):1935–1940.

**(154) Martínez Téllez G, Torres Rives B, Rangel Velázquez S, et al.**

Antineutrophil cytoplasm antibody: positivity and clinical correlation. *Reumatol Clin.* 2015; 11(1):17–21.

**(155) A. Braham, M. H.Houman, L.Rais, et al.**

Vascularites à ANCA induites par le Benzylthioracil. *Presse Med.* 2004; 33:1331–3.

- (156) **Weng CH, Liu ZC.**  
Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Chin Med J (Engl)*. 2019; 132(23):2848–2855.
- (157) **McDermott G, Fu X, Stone JH, et al.**  
Association of Cigarette Smoking With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(6):870–876.
- (158) **L. Benarous, B. Terrier, X. Puéchal, et al.**  
Influence du tabac sur le phénotype clinicobiologique des vascularites associées aux ANCA au diagnostic. *La Revue de médecine interne*. 2014; 35:16–95.
- (159) **Yamaguchi M, Ando M, Katsuno T, et al.**  
Smoking is a risk factor for relapse of antimyeloperoxidase antibodies-associated vasculitis. *J Clin Rheumatol*. 2018; 24(7):361–367.
- (160) **Blann AD, McCollum CN.**  
Adverse influence of cigarette smoking on the endothelium. *Thromb Haemost*. 1993; 70(4):707–711.
- (161) **Higman DJ, Strachan AM, Buttery L, et al.**  
Smoking impairs the activity of endothelial nitricoxide synthase in saphenous vein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16(4):546–552.
- (162) **A Churg, K Zay, S Shay, et al,**  
Acute cigarette smoke-induced connective tissue breakdown requires both neutrophils and macrophage metalloelastase in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002; 27:368–74.
- (163) **Néel A, Espitia-Thibault A, Arrigoni PP, et al.**  
Bronchiectasis is highly prevalent in anti-MPO ANCA-associated

vasculitis and is associated with a distinct disease presentation. *Semin Arthritis Rheum.* 2018; 48(1):70–76.

**(164) Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J, et al.**

Pulmonary involvement in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: The influence of ANCA subtype. *J Rheumatol.* 2017; 44(10):1458–1467.

**(165) Puéchal X.**

Therapeutic immunomodulation in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Joint Bone Spine.* 2016; 83(1):7–10.

**(166) Guillevin L, Guittard T, Bletry O, et al.**

Systemic necrotizing angiitis with asthma: causes and precipitating factors in 43 cases. *Lung.* 1987; 165(3):165–172.

**(167) Churg A, Brallas M, Cronin S, et al.**

Formes frustes of Churg Strauss syndrome. *Chest.* 1995; 108:320–3.

**(168) Phanuphak P, Kohler PF.**

Onset of polyarteritis nodosa during allergic hyposensitization treatment. *Am J Med.* 1980; 68(4):479–485.

**(169) Weller PF, Plaut M, Taggart V, et al.**

The relationship of asthma therapy and Churg–Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108:175–183.

**(170) Drazen J, Israel E, O'Byrne P.**

Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med.* 1999; 340:197–206.

**(171) Wechsler M, Garpestad E, Flier S, et al.**

Pulmonary infiltrates, eosinophilia and cardiomyopathy following

corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA*. 1998; 279:455–457.

**(172) Winchester DE, Jacob A, Murphy T.**

Omalizumab for asthma. *N Engl J Med*. 2006; 355:1281–1282.

**(173) Puéchal X, Rivereau P, Vinchon F.**

Churg Strauss syndrome associated with omalizumab. *Eur J Intern Med*. 2008; 19:364–6.

**(174) Jachiet M, Samson M, Cottin V, et al.**

Anti-IgE monoclonal antibody in refractory and relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): data from 17 patients. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(9):2274–2282.

**(175) Chumbley L, Harrison E, DeRemee R.**

Allergic granulomatosis and angiitis (Churg–Strauss syndrome). *Mayo Clin Proc*. 1977; 52:477–84.

**(176) Schnabel A, Hauschild S, Gross WL.**

Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in generalized autoimmune diseases. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996; 109:201–6.

**(177) Anderson G, Coles ET, Crane M, et al.**

Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med*. 1992; 83:427–38.

**(178) Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, et al.**

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.

**(179) Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al.**

A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 2187–98.

**(180) Puéchal X, Iudici M, Pagnoux C, et al.**

Granulomatosis with Polyangiitis Sustained Remission Off-Therapy: Data from the French Vasculitis Study Group Registry [published online ahead of print, 2020 Oct 7]. *Arthritis Rheumatol.* 2020;10.1002/art.41551.

**(181) Hogan SL, Nachman PH, Wilkman S, et al.**

Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7(1):23–32.

**(182) Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al.**

Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(3): 421–30.

**(183) Ahn JK, Hwang JW, Lee J, et al.**

Clinical features and outcome of microscopic polyangiitis under a new consensus algorithm of ANCA-associated vasculitides in Korea. *Rheumatol Int.* 2012; 32(10):2979–86.

**(184) Sugiyama K, Sada K, Kurosawa M, et al.**

Current status of the treatment of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17(1): 51–8.

**(185)** Sada K, Yamamura M, Harigai M, et al.

Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16(2):R101.

**(186)** Furuta S, Chaudhry AN, Hamano Y, et al.

Comparison of phenotype and outcome in microscopic polyangiitis between Europe and Japan. *J Rheumatol.* 2014; 41(2):325-33.

**(187)** Schirmer JH, Wright MN, Vonthein R, et al.

Clinical presentation and long-term outcome of 144 patients with microscopic polyangiitis in a monocentric German cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2016; 55(1):71-9.

**(188)** Wójcik K, Wawrzycka-Adamczyk K, Włodarczyk A, et al.

Clinical characteristics of Polish patients with ANCA-associated vasculitides-retrospective analysis of POLVAS registry. *Clin Rheumatol.* 2019; 38(9):2553-2563.

**(189)** Crnogorac M, Horvatic I, Toric L, et al.

Clinical, serological and histological determinants of patient and renal outcome in ANCA-associated vasculitis with renal involvement: an analysis from a referral centre. *Int Urol Nephrol.* 2017; 49(8):1419-1431.

**(190)** Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al.

Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47(5):770-9.

**(191)** Sinico RA, Di Toma L, Radice A.

Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2013; 12(4):477-482.

**(192) K. Akli.**

Les atteintes rénales au cours des vascularites à ANCA (A propos de 30 cas). Thèse de médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès; 2013. 136p.

**(193) Houben E, Bax WA, van Dam B, et al.**

Diagnosing ANCA-associated vasculitis in ANCA positive patients: A retrospective analysis on the role of clinical symptoms and the ANCA titre. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(40):e5096.

**(194) Esqalli I.**

Rein et vascularite: Prévalence et pronostic. Thèse de médecine. Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech; 2012. 188p.

**(195) Bejia S, Jaffala D, Raisa L.**

L'atteinte rénale au cours des vascularites. *Néphrologie et thérapeutique*. 2009; 5: 414–415.

**(196) A Vizjak, T Rott, M Koselj-Kajtina, et al.**

Histologic and immunohistologic study and clinical presentation of ANCA-associated glomerulonephritis with correlation to ANCA antigen specificity. *Am J Kidney Dis*. 2003 Mar; 41(3):539–49.

**(197) LF Quintana, NS Pérez, E De Sousa, et al.**

ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Sep; 29(9):1764–1769.

**(198) P Vanhille, L.Vrigneaud, T.Quéméneur.**

Vascularites rénales associées aux ANCA. *Presse Med*. 2012; 41: 247–253.

- (199) **AE Berden, F Ferrario, EC Hagen, et al.**  
Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct; 21(10):1628–36.
- (200) **F. Lhote,**  
Syndrome de Churg et Strauss. *Presse Med*. 2007; 36:875–89.
- (201) **Greenan K, Vassallo D, Chinnadurai R, et al.**  
Respiratory manifestations of ANCA-associated vasculitis. *Clin Respir J*. 2018; 12(1):57–61.
- (202) **Katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H.**  
Interstitial Lung Disease with ANCA-associated Vasculitis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015; 9(Suppl 1):51–56.
- (203) **Kagiyama N, Takayanagi N, Kanauchi T, et al.**  
Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res*. 2015; 2(1):e000058.
- (204) **B Hervier, C Pagnoux, C Agard, et al.**  
Pulmonary fibrosis associated with ANCA-positive vasculitides. Retrospective study of 12 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:404–7.
- (205) **A Schnabel, M Reuter, E Csernok, et al.**  
Subclinical alveolar bleeding in pulmonary vasculitides: correlation with indices of disease activity. *EurRespir J*. 1999; 14:118–24.
- (206) **P Guilpain, C Chereau, C Goulvestre, et al.**  
The oxidation induced by antimyeloperoxidase antibodies triggers fibrosis in microscopic polyangiitis. *EurRespir J*. 2011; 37:1503–13.

- (207) **GE Tzelepis, M Kokosi, A Tzioufas, et al.**  
Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *EurRespir J.* 2010; 36:116–21.
- (208) **L Teixeira, A Mahr, F Jaureguy.**  
Low seroprevalence and poor specificity of antineutrophil cytoplasmic antibodies in tuberculosis. *Rheumatology.* 2005; 44:247—50.
- (209) **L Dannenberg, M Haubitz, T Schaberg, et al.**  
Pulmonary tuberculosis and ANCA (abstract). *ClinExpImmunol.* 1998; 112:3.
- (210) **J Fäldt, C Dahlgren, A Karlsson, et al.**  
Activation of human neutrophils by mycobacterial phenolic glycolipids. *ClinExpImmunol.* 1999; 118:253—60.
- (211) **HK Choi, PA Merkel, AM Walker, et al.**  
Drug associated antineutrophil cytoplasmic antibody–positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum.* 2000; 43:405—13.
- (212) **N. Ghrairi, H. Bouakkez, I. Nahdi, et al.**  
Les anticorps anti–cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) en pneumologie. *Immuno–analyse et biologie spécialisée.* 2011; 26:137–142.
- (213) **Colby TV, Specks U.**  
Wegener’s granulomatosis in the 1990s—a pulmonary pathologist's perspective. *Monogr Pathol.* 1993; 36:195–218.
- (214) **CDC. Centers for Disease Control and Prevention.**  
(2020) CoVID–19 surveillance. [En ligne] <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>. Accessed 31 July 2020.

Consulté le 24 Novembre 2020.

**(215) Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al.**

Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020; 79:859-866.

**(216) Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, et al.**

Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med*. 1985; 56(220):467-83.

**(217) Serra A, Cameron JS, Turner DR, et al.**

Vasculitis affecting the kidney: presentation, histopathology and long-term outcome. *Q J Med*. 1984; 53(210):181-207.

**(218) Metaxaris G, Prokopakis EP, Karatzanis AD, et al.**

Otolaryngologic manifestations of small vessel vasculitis. *Auris Nasus Larynx*. 2002; 29(4):353-6.

**(219) Veldman J.**

Immune-mediated sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx*. 1998; 25(3):309-317.

**(220) Muhle C, Reinhold-Keller E, Richter C, et al.**

MRI of the nasal cavity, the paranasal sinuses and orbits in Wegener's granulomatosis. *Eur Radiol*. 1997; 7(4):566-70.

**(221) Trimarchi M, Bozzolo E, Pilolli F, et al.**

Nasal mucosa narrow band imaging in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): a preliminary study. *Am J Rhinol Allergy*. 2015; 29(3):170-4.

- (222) **Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, et al.**  
Clinical manifestations and treatment of Churg–Strauss syndrome.  
Rheum Dis Clin N Am. 2010; 36(3):527–43.
- (223) **Papadimitraki ED, Kyrmizakis DE, Kritikos I, et al.**  
Ear–nose–throat manifestations of autoimmune rheumatic diseases. Clin  
Exp Rheumatol. 2004; 22(4):485–94.
- (224) **Langford CA, Hoffman GS.**  
Rare diseases.3: Wegener’s granulomatosis. Thorax. 1999; 54(7):629–  
37.
- (225) **Nicklasson B, Stangeland N.**  
Wegener’s granulomatosis presenting as otitis media. J Laryngol Otol.  
1982; 96(3):277–80.
- (226) **Takagi D, Nakamaru Y, Maguchi S, et al.**  
Otologic manifestations of Wegener’s granulomatosis. Laryngoscope.  
2002; 112(9):1684–90.
- (227) **Wierzbicka M, Szyfter W, Puszczewicz M, et al.**  
Otologic symptoms as initial manifestation of Wegener granulomatosis:  
diagnostic dilemma. Otol Neurotol. 2011; 32(6):996–1000.
- (228) **Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al.**  
Churg–Strauss syndrome. Autoimmun Rev. 2015; 14(4):341–8.
- (229) **Nakamaru Y, Takagi D, Suzuki M, et al.**  
Otologic and Rhinologic manifestations of eosino philic granulomatosis  
with polyangiitis. Audiol Neurootol. 2016; 21(1):45–53.

- (230) **Seccia V, Fortunato S, Cristofani-Mencacci L, et al.**  
Focus on audiologic impairment in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Laryngoscope*. 2016; 126(12):2792-7.
- (231) **Fauci AS, 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(1):76-85.
- (232) **Knecht K, Mishriki YY.**  
More than a mouth ulcer. Oral ulcer due to Wegener's granulomatosis. *Postgrad Med*. 1999; 105(5):200, 3.
- (233) **Patten SF, Tomecki KJ.**  
Wegener's granulomatosis: cutaneous and oral mucosal disease. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28(5. Pt 1):710-8.
- (234) **Knight JM, Hayduk MJ, Summerlin DJ, et al.**  
"Strawberry" gingival hyperplasia: a pathognomonic mucocutaneous finding in Wegener granulomatosis. *Arch Dermatol*. 2000; 136(2):171-3.
- (235) **Trimarchi M, Bondi S, Della Torre E, et al.**  
Palate perforation differentiates cocaine-induced midline destructive lesions from granulomatosis with polyangiitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017; 37(4):281-5.
- (236) **Daum TE, Specks U, Colby TV, et al.**  
Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(2 Pt 1):522-6.
- (237) **Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, et al.**  
Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest*. 1990; 97(4):906-12.

- (238) **Lebovics RS, Hoffman GS, Leavitt RY, et al.**  
The management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 1992; 102(12 Pt 1):1341-5.
- (239) **Gluth MB, Shinnars PA, Kasperbauer JL.**  
Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 2003; 113(8):1304-7.
- (240) **McDonald TJ, Neel HB 3rd, DeRemee RA.**  
Wegener's granulomatosis of the subglottis and the upper portion of the trachea. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1982; 91(6 Pt 1):588-92.
- (241) **Utzig MJ, Warzelhan J, Wertz H, et al.**  
Role of thoracic surgery and interventional bronchoscopy in Wegener's granulomatosis. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74(6):1948-52.
- (242) **Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R, et al.**  
Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Autoimmun Rev*. 2013; 12(4):501-5.
- (243) **Wojciechowska J, KręCicki T.**  
Clinical characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in ENT practice: a comparative analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018; 38(6):517-527.
- (244) **Nilsen AT, Karlsen C, Bakland G, et al.**  
Increasing incidence and prevalence of ANCA-associated vasculitis in Northern Norway. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(9):2316-2324.
- (245) **Nakamaru Y, Takagi D, Oridate N, et al.**  
Otolaryngologic manifestations of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 146(1):119-121.

- (246) **Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, et al.**  
Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology*. 1983; 90:279-90.
- (247) **Straatsma BR.**  
Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. *Am J Ophthalmol*. 1957; 44:789-99.
- (248) **Seo P, Stone JH.**  
The anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med*. 2004; 117(1):39-50.
- (249) **Watkins AS, Kempen JH, Choi D, et al.**  
Ocular disease in patients with ANCA-positive vasculitis. *J Ocul Biol Dis Infor*. 2009; 3(1):12-19.
- (250) **Rothschild PR, Pagnoux C, Seror R, et al.**  
Ophthalmologic manifestations of systemic necrotizing vasculitides at diagnosis: a retrospective study of 1286 patients and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013; 42 (5):507-514.
- (251) **André R, Cottin V, Saraux JL, et al.**  
Central nervous system involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): report of 26 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2017; 16(9):963-969.
- (252) **Sada KE, Harigai M, Amano K, et al.**  
Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Mod Rheumatol*. 2016; 26(5):730-737.

- (253) **F. Jaziri, M. Najjar, S. Barbouche, et al.**  
Manifestations ostéo–articulaires au cours des vascularites à ANCA: à propos de 65 cas. *La Revue de médecine interne*. 2015; 36S: 100–211.
- (254) **Collins MP, Arnold WD, Kissel JT.**  
The neuropathies of vasculitis. *Neurol Clin*. 2013; 31(2):557–95.
- (255) **Hadden RDM, Collins MP, Živković SA, et al.**  
Vasculitic peripheral neuropathy: case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2017; 35(11):1567–78.
- (256) **A Wludarczyk, W Szczeklik.**  
Neurological manifestations in ANCA–associated vasculitis – assessment and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2016 Apr; 4:1–3.
- (257) **Graf J.**  
Central Nervous System Disease in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies–Associated Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017; 43(4):573–578.
- (258) **Sassi SB, Ghorbel IB, Mizouni H, et al.**  
Microscopic polyangiitis presenting with peripheral and central neurological manifestations. *Neurol Sci*. 2011; 32:727–9.
- (259) **Frumholtz L, Laurent–Roussel S, Aumaître O, et al.**  
Clinical and pathological significance of cutaneous manifestations in ANCA–associated vasculitides. *Autoimmun Rev*. 2017; 16:1138–46.
- (260) **Carlson JA, Chen KR.**  
Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol*. 2006; 28(6):486–506.

- (261) **Knockaert DC.**  
Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur Heart J.* 2007; 28:1797-804.
- (262) **Morelli S, Gurgo Di Castelmenardo AM, Conti F, et al.**  
Cardiac involvement in patients with Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Int.* 2000; 19:209-12.
- (263) **Neumann T, Manger B, Schmid M, et al.**  
Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine.* 2009; 88:236-43.
- (264) **McGeoch L, Carette S, Cuthbertson D, et al.**  
Cardiac involvement in granulomatosis with polyangiitis. *J Rheumatol.* 2015; 42:1209-12.
- (265) **Shuai ZW, Lv YF, Zhang MM, et al.**  
Clinical analysis of patients with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Genet Mol Res.* 2015; 14:5296-303.
- (266) **Cereda AF, Pedrotti P, De Capitani L, et al.**  
Comprehensive evaluation of cardiac involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) with cardiac magnetic resonance. *Eur J Intern Med.* 2017; 39:51-6.
- (267) **Marmursztejn J, Guillevin L, Trebossen R, et al.**  
Churg-Strauss syndrome cardiac involvement evaluated by cardiac magnetic resonance imaging and positron-emission tomography: a prospective study on 20 patients. *Rheumatology.* 2013; 52:642-50.

- (268) **Miszalski-Jamka T, Szczeklik W, Sokolowska B, et al.**  
Cardiac involvement in Wegener's granulomatosis resistant to induction therapy. *Eur Radiol.* 2011; 21:2297-304.
- (269) **Stegeman CA.**  
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) levels directed against proteinase-3 and myeloperoxidase are helpful in predicting disease relapse in ANCA-associated small-vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17:2077-2080.
- (270) **Al Arfaj AS, Khalil N.**  
ANCA associated vasculitis in patients from Saudi Arabia. *Pak J Med Sci.* 2018; 34(1):88-93.
- (271) **Xu PC, Chen M, Zhao MH.**  
Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in Chinese patients. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(5):705-707.
- (272) **Csernok E, Damoiseaux J, Rasmussen N, et al.**  
Evaluation of automated multi-parametric indirect immunofluorescence assays to detect anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA). *Autoimmun Rev.* 2016; 15:736-41.
- (273) **Csernok E, Moosig F.**  
Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014; 10:494-501.
- (274) **Wiik A, Rasmussen N, Wieslander J.**  
Methods to detect autoantibodies to neutrophilic granulocytes. *Man Biol Markers Dis.* 1993; A9:1-14.

**(275) Heijl C, Harper L, Flossmann O, et al.**

Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(8):1415-21.

**(276) Le Guenno G, Mahr A, Pagnoux C, et al.**

Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide-treated patients with systemic necrotizing vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(5):1435-45.

**(277) Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al.**

Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(3):488-494.

**(278) Bai YH, Li ZY, Chang DY, et al.**

The BVAS is an independent predictor of cardiovascular events and cardiovascular disease-related mortality in patients with ANCA-associated vasculitis: A study of 504 cases in a single Chinese center. *Semin Arthritis Rheum.* 2018; 47(4):524-529.

**(279) Allen A, Pusey C, Gaskin G.**

Outcome of renal replacement therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9(7):1258-1263.

**(280) Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al.**

Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(6):1036-1043.

**(281) Kronbichler A, Jayne DR, Mayer G.**

Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest.* 2015; 45(3):346–368.

**(282) Faurischou M, Mellemkjaer L, Voss A, et al.**

Prolonged risk of specific malignancies following cyclophosphamide therapy among patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54(8):1345–1350.

**(283) Faurischou M, Obel N, Baslund B.**

High risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis but not of stroke in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014; 66(12):1910–1914.

**(284) Suppiah R, Judge A, Batra R, et al.**

A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63(4):588–596.

**(285) Robson J, Doll H, Suppiah R, et al.**

Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(1):177–184.

**(286) Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, et al.**

Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(4):1117–27.

**(287) Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al.**

Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without

poor-prognosis factors: a prospective randomized study of one hundred twenty four patients. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(4):1186-97.

**(288) Samson M, Puéchal X, Devilliers H, et al.**

Long-term follow-up of a randomized trial on 118 patients with polyarteritis nodosa or microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(2):197-205.

**(289) Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al.**

Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of 72 patients. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 586-94.

**(290) WGET. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group.**

Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 2005; 352(4):351-361.

**(291) 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.

**(292) Smith R, Jayne D, Merkel P.**

A Randomized, Controlled Trial of Rituximab versus Azathioprine after Induction of Remission with Rituximab for Patients with ANCA-associated Vasculitis and Relapsing Disease [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71 (suppl 10).

**(293) Fauci AS, Katz P, Haynes BF, et al.**

Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med.* 1979; 301(5):235-8.

**(294) Groot K, Harper L, Jayne DRW, et al.**

Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 150(10):670-80.

**(295) Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al.**

Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(6):955-60.

**(296) Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, et al.**

Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. *Br J Rheumatol.* 1997; 36:1290-7.

**(297) Guillevin L, Fain O, Lhote F, et al.**

Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheum.* 1992; 35:208-15.

**(298) Adu D, Pall A, Luqmani RA, et al.**

Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *Q J Med.* 1997; 90:401-9.

**(299) Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, et al.**

Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic

autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7:33-9.

**(300) De Vita S, Neri R, Bombardieri S.**

Cyclophosphamide pulses in the treatment of rheumatic diseases: an update. *Clin Exp Rheumatol.* 1991; 9:179-93.

**(301) Haubitz M, Schellong S, Göbel U, et al.**

Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement. A prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 1998; 41:1835-44.

**(302) Généreau T, Lortholary O, Leclercq P, et al.**

Treatment of systemic vasculitis with cyclophosphamide and steroids: daily oral low-dose cyclophosphamide administration after failure of a pulse intravenous high-dose regimen in four patients. *Br J Rheumatol.* 1994; 33:959-62.

**(303) Guillevin L, Cohen P, Arène JP, et al.**

Treatment of poor-prognosis polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis: a prospective, multicenter trial comparing steroids and 6 versus 12 cyclophosphamide pulses in 65 patients (abstract). *Arthritis Rheum.* 2001; 44(suppl9):S56.

**(304) Samson M, Puéchal X, Mouthon L, et al.**

Microscopic polyangiitis and non-HBV polyarteritis nodosa with poor-prognosis factors: 10-year results of the prospective CHUSPAN trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2017; 35 Suppl 103(1):176-184.

**(305) Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al.**

Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(8):2461–9.

**(306) Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al.**

The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 1322–9.

**(307) Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al.**

Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(3):399–405.

**(308) Specks U, Merkel PA, Seo P, et al.**

Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013; 369: 417–427.

**(309) Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al.**

Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(6):1166–1169.

**(310) Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al.**

Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(10):1662–1668.

**(311) Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, et al.**

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.

**(312) Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al.**

Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008; 359:2790–2803.

**(313) Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, et al.**

Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med.* 2003; 114: 463–9.

**(314) Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau E, et al.**

Long-term outcomes among participants in the WEGENT trial of remission-maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68:690–701.

**(315) Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al.**

Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 304(21):2381–8.

**(316) Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al.**

Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014; 371(19):1771–80.

**(317) Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E, et al.**

Rituximab Versus Azathioprine to Maintain Remission of ANCA-Associated Vasculitides (MAINRITSAN): Follow-up at 60 Months [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10).

**(318) Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, et al.**

Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(8):1150-1156.

**(319) Charles P, Terrier B, Perrodeau É, et al.**

Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2) [published correction appears in *Ann Rheum Dis.* 2019 Sep; 78(9):e101]. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(8):1143-1149.

**(320) Charles P, Perrodeau É, Samson M, et al.**

Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020; 173(3):179-187.

**(321) Gopaluni S, Smith RM, Lewin M, et al.**

Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017; 18(1):112.

**(322) Tieu J, Smith R, Basu N, et al.**

Rituximab for maintenance of remission in ANCA-associated vasculitis: expert consensus guidelines. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59(4):e24-e32.

**(323) Charles P, Terrier B, Cohen P, et al.**

Comparison of Systematic Vs Individually Tailored Rituximab Regimen to Maintain ANCA-Associated-Vasculitis Remission: Results of a Prospective, Randomized-Controlled, Phase 3 Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10).

**(324) Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al.**

Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(5):1149-54.

**(325) Josselin L, Mahr A, Cohen P, et al.**

Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(9):1343-6.

**(326) Langford CA, Monach PA, Specks U, et al.**

An open-label trial of abatacept (CTLA4-Ig) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(7):1376-9.

**(327) Tatsis E, Schnabel A, Gross WL.**

Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 1998; 129(5):370-4.

**(328) Metzler C, Csernok E, Gross WL, et al.**

Interferon-alpha for maintenance of remission in Churg-Strauss syndrome: a long-term observational study. *Clin Exp Rheumatol.* 2010; 28(Suppl 57):24-30.

**(329) Seeliger B, Förster M, Happe J, et al.**

Interferon- $\alpha$  for induction and maintenance of remission in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a single-center retrospective observational cohort study. *J Rheumatol.* 2017; 44(6):806-14.

- (330) Soresi S, Togias A.**  
Mechanisms of action of anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy Asthma Proc.* 2006; 27 (Suppl 1):15-23.
- (331) Aguirre-Valencia D, Posso-Osorio I, Bravo J-C, et al.**  
Sequential rituximab and omalizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Clin Rheumatol.* 2017; 36(9):2159-62.
- (332) Lau EMT, Cooper W, Bye PT, et al.**  
Difficult asthma and Churg-Strauss-like syndrome: a cautionary tale. *Respirology.* 2011; 16(1):180-1.
- (333) Nazir S, Tachamo N, Fareedy SB, et al.**  
Omalizumab-associated eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118(3):372-4.
- (334) Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, et al.**  
Churg-Strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest.* 2009; 136(2):507-18.
- (335) Mepolizumab: 240563.**  
Anti-IL-5 monoclonal antibody – GlaxoSmithKline, anti-interleukin-5 monoclonal antibody – GlaxoSmithKline, SB 240563. *Drugs R D.* 2008; 9(2):125-130.
- (336) Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al.**  
Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet.* 2000; 356(9248):2144-8.

- (337) **Keating GM.**  
Mepolizumab: First Global Approval. *Drugs*. 2015; 75(18):2163–2169.
- (338) **Kahn J-E, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I, et al.**  
Sustained response to mepolizumab in refractory Churg–Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(1):267–70.
- (339) **Herrmann K, Gross WL, Moosig F.**  
Extended follow-up after stopping mepolizumab in relapsing/refractory Churg–Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(Suppl 70):S62–5.
- (340) **Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al.**  
Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017; 376(20):1921–32.
- (341) **GFEV. Groupe Français d'Etude des Vascularites Service de Médecine Interne. MAINRITSEG.** [En Ligne] <https://www.vascularites.org/etudes-en-cours/mainritseg/> Consulté le 22 Novembre 2020.
- (342) **Thiel J, Hässler F, Salzer U, et al.**  
Rituximab in the treatment of refractory or relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome). *Arthritis Research & Therapy*. 2013; 15:R133.
- (343) **Teixeira V, Mohammad AJ, Jones RB, et al.**  
Efficacy and safety of rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *RMD Open*. 2019; 5:e000905.



Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 006/21

سنة 2021

التهابات الأوعية الدموية  
المرتبطة مع الأجسام السيتوبلازمية المضادة للخلايا المتعادلة  
(بصدد 13 حالة)  
الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 08/01/2020

من طرف

السيد منوني ياسين

المزداد في 9/11/1993 ب فاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

التهاب الأوعية الدموية - الأجسام السيتوبلازمية المضادة للخلايا المتعادلة  
الكورتيكوستيرويد - سيكلوفوسفاميد

اللجنة

السيد مودن عبد الكريم ..... الرئيس و المشرف

أستاذ في علم الطب الباطني

السيد الكرطوطي عبد السلام

أستاذ في الصيدلة السريرية

السيد الزنبي علي

أستاذ في علم الطب الباطني

السيد حسني محمد

أستاذ في أمراض الكلي

السيد الضو هشام

أستاذ في أمراض الدم

الأعضاء