

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1604

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Morgane MOURGUET

le 06 Octobre 2017

ÉTUDE DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS
ATTEINTS DE VASCULARITES ASSOCIÉES AUX ANCA. INCIDENCE,
MORTALITÉ ET FACTEURS PRÉDICTIFS.

Directeur de thèse : Mr Le Docteur Gregory PUGNET

JURY

Monsieur le Professeur	Laurent ALRIC	Président
Monsieur le Professeur	Laurent SAILLER	Assesseur
Monsieur le Professeur	Dominique CHAUVEAU	Assesseur
Monsieur le Docteur	David RIBES	Assesseur
Monsieur le Docteur	Gregory PUGNET	Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSÉY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur Jacques LAGARRIGUE
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHES Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. MONTOYA Richard	Physiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. VERGEZ François	Hématologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie		
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
		M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
		Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOUCAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan

A Monsieur le Professeur Laurent ALRIC

Président du Jury

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Médecine interne

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je voudrais saluer votre disponibilité, votre pédagogie et votre investissement en tant que chef de service et coordonnateur de DES. Votre savoir m'impressionnera toujours.

J'ai beaucoup appris à votre contact durant ces 5 années. Vous avez fait preuve de beaucoup de bienveillance envers moi.

Je vous remercie de la confiance dont vous m'honorez, en me choisissant pour travailler à vos côtés dans quelques semaines. Cela compte beaucoup à mes yeux et j'espère me montrer digne de ce privilège.

Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma gratitude et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Laurent SAILLER

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Médecine interne

Je vous remercie d'avoir bien voulu juger mon travail.

Vous m'avez accueilli en premier semestre dans votre service et grâce à votre bienveillance vous avez su me guider sur la voie d'une pratique médicale que je sais vous souhaitez de qualité.

Vous faites preuve d'exigence envers vos internes et cela ne peut que nous rendre meilleurs.

Vos qualités professionnelles et votre rigueur sont pour moi des exemples à suivre.

Je vous remercie de l'engagement dont vous faite preuve à présent dans notre enseignement.

À travers ce travail, veuillez trouver l'expression de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Néphrologie Transplantation d'organes

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury.

Vous m'avez accueilli dans votre service alors que je n'étais qu'une jeune interne de 3^e semestre. Soyez assuré de ma gratitude pour ces 6 mois de formation.

Votre expertise dans le domaine de la néphrologie est un exemple pour nous tous.

A Monsieur le Docteur David RIBES

Praticien Hospitalier

Néphrologie Transplantation d'organes

Je te suis reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail portant sur une thématique qui te tient à cœur.

Merci d'avoir été le premier sénior à percevoir mes défauts comme des qualités éventuelles. J'ai un profond respect pour toi. Je n'oublierai pas l'attention que tu m'as portée pendant 6 mois en néphrologie (et dieu sait que capter ton attention est difficile !).

Tu es une merveilleuse rencontre durant mon internat. J'aime penser que nous partageons une véritable connivence personnelle et professionnelle.

J'espère que ce travail sera à hauteur de ton expertise.

A Monsieur le Docteur Gregory PUGNET

Directeur de thèse

Praticien Hospitalier

Médecine Interne

Tu m'as fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail.

Tes compétences n'ont d'égal que ta gentillesse. Nous avons bien entendu des intérêts professionnels communs mais nous savons partager également de nombreux moments de convivialités ensemble.

Ta présence et ta disponibilité m'ont été précieuses ; ton exigence et ton souci du détail m'ont incité à approfondir ma réflexion et mes connaissances durant 5 ans ou dans ce travail.

Merci pour tes conseils toujours très constructifs, ton soutien pour cette dernière année et ton implication.

J'espère être digne de la confiance que tu m'as accordée pour ce travail.

Mon Internat en quelques chiffres ...

- Bordeaux-Toulouse 254km en 2h30, 37,40 euros de péage aller/retour.
- 5 ans de ma vie, 10 semestres différents, 60 mois, environ 1800 jours.
- 1 Diplôme d'études spécialisées et 1 complémentaires, 3 DU validés.
- 5 Hôpitaux dont 2 Hôpitaux périphériques : un à 81 Km et l'autre à 16000 Km de Toulouse.
- 3 logements dans 3 internats différents, 3 appartements (2 sous-locations), 1 collocation, 2 squat, 1 retour à l'internat imprévu, 1 parcours du combattant pour l'achat immobilier.
- 15 Iles du bout du monde visitées en 6 mois totalement magiques.
- La rencontre avec 15 PU, 49 PH/MCU, 16 CCA/assistants/AHU, dédiés aux services hospitaliers.
- 51 Cointernes qui m'ont supporté chaque jour. (dont 15 en réa, 12 en bactério/viro)
- 8 costumes de spécialités différentes endossés.
- 1 poste de Secrétaire générale de l'Association des Internes, 2 de présidentes des internes, 6 fois responsable du planning de garde, 2 ans et demi à représenter mes co-internes de spécialité.
- Des heures passées à enseigner aux externes, de conférences Hermes ou cours à l'IFSI...
- 10 à 12h de travail par jour à l'hôpital, 5 semaines de vacances par an
- Je ne calcule plus mes heures de visites matinales Mais je sais que je finis vers 14h environ!
- Au moins 5 gardes par mois en moyenne, dont 2 weekends travaillés par mois environ
- 10 euros de l'heure environ pour une garde d'interne du dimanche.
- Une véritable passion à être le « mauvais flic » avec les externes, et des générations traumatisées !
- Quelques nuits de garde vraiment, vraiment difficiles...
- Quasiment 50 déplacements pour des formations et des milliers d'euros pour Air France !
- Une cinquantaine de crises de larmes en public ! ... mais aussi de chouineries
- Jamais plus qu'un quart d'heure de ronchonnerie par jour, n'oubliez pas !
- Des milliers ... au moins de coups de gueule et d'indignations.
- Jamais d'exagération bien sûr... (ou pas) !
- 2 couleurs initiales : Blanc ou Noir puis finalement une palette de gris !
- Des milliards de questions en permanence et des milliards d'avis sur tout.
- Un nombre exorbitant de commérages. Dont pour certains j'étais à l'origine...
- Des Téra Octets de connaissances stockées dans mon cerveau et sur ma clé USB.
- Tellement de bibliographies... (je crois être à l'origine de la déforestation de l'Amazonie)
- Au moins 1 milliard de stylos Bic vidés, 7 mots de passe différents pour les logiciels informatiques
- Des hectolitres de café.
- Une vingtaine de chutes du DECT.
- Le nombre le plus important que vous connaissiez de pas dans les couloirs et quelques sprints...
- Un peu, parfois, en effet de prescriptions d'antibiotiques ou corticoïdes, mais vraiment rarement
- Des patients que nous avons perdus, mais plus de vies sauvées ou améliorées
- Peut-être pas assez de tours de langue dans ma bouche avant de parler...
- Jamais trop de fous rires et de moments de rigolade.
- 4 galas, 1 revue, une dizaine de 7 to 1 et peut-être une vingtaine de soirées internat ?
- Une fameuse soirée d'internat à Castres qui a coûté très très cher !
- Beaucoup trop de bières, de whisky coca, mais jamais assez de vin rouge de BORDEAUX !
- Un nombre excessif de fins de soirées à l'UBU.
- Un shopping abusif... surtout en repos de garde.
- Une très bonne connaissance d'une bonne cinquantaine de bars et restaurants sur Toulouse.
- Une surabondance de moussaka/frites ou de plats improbables à l'internat Pas trop ragoutant !
- 1 expérience incroyable du percolateur à café et du changement de futs de bières.
- Des dizaines de litres de peintures pour repeindre la salle de l'internat en rose.
- 2 oreilles qui crissent à chaque utilisation abusive de l'expression « avec plaisir ! »
- Une seule Bernadette
- 46395 - 90469 - 47832 - 23552 - 90481 - 45889 - 43788 - 45457 - 75772 - ...

Finalement Une soirée, Une présentation, Une thèse

A ma famille et mes proches,

Le manuscrit de ma thèse ne sera pas l'endroit où je m'étendrais sur ma famille, je préférerais toujours vous remercier en vous prenant dans mes bras si je le peux. Je voudrais néanmoins vous remercier de tous votre soutien et votre amour depuis mon enfance. J'espère vous rendre fière par ce parcours accompli.

A ma Mimi : Ca y'est, tu peux souffler un peu ! Tu as réussi à m'accompagner et me guider vers l'âge adulte. Tu sais me rendre la vie plus facile et tu veilles sur moi. Tu es la première personne à qui je demande conseil. Je ne te dis peut être pas assez souvent merci. Papa et toi vous m'avez inculqué un grand nombre de valeurs essentielles dont la valeur travail. C'est un cadeau précieux.

Aux proches de la famille depuis toujours et ceux qui ne sont pas là pour cette journée. Elle en a fait du chemin la petite Morgane! Vous avez suivi chaque étape de ma vie et mon parcours. Je vous embrasse fort.

A Gèneviève et Daniel : bien évidemment vous devez figurer dans les remerciements de cette thèse. Je vous considère comme ma famille de cœur! Celle que j'ai choisie. Je sais que vous êtes toujours là, bienveillants. Vous m'apportez beaucoup dans la vie tant sur le plan affectif, moral que culturel. J'ai de la chance que nos familles se soient trouvées.

A Elsa, Bichette : Parce que c'est une évidence, nos destins sont liés. Comment imaginer que nous ne sommes pas à côté l'une de l'autre, quand tout va bien et quand tout va mal. Tu connais à peu près tout de moi. Parfois, tu devines ce que je pense, même si je ne dis rien. Je sais que je peux parcourir le monde avec toi ou juste aller boire un café en bas de la rue, nous aurons le même plaisir et pleins de choses à nous dire. A nos fous rires d'enfants lorsque nous sautions sur les lits, à nos fous rires d'ados au camping ou au ski, jusqu'à nos fous rires d'adultes pour mes déménagements.... vivement que la vie nous propose d'autres choses à vivre.

A feu Bubulle, et Sardine pour les nombreuses bulles dans ce bocal qui font du bruit la nuit.

A Riolait, pour avoir laissé ses poils de chat sur mon oreiller, alors qu'elle sait qu'elle n'a pas le droit de monter sur mon lit !

Aux médecins qui ont fait de moi le médecin que je vais être...

A Mr Arlet, qui est un maître et un exemple pour les jeunes internistes, en plus d'être un homme d'esprit. A Léo, parce que tu es l'archétype de l'interniste qui aime le diagnostic et se donne les moyens d'apporter une solution aux gens. J'aime la façon dont tu as d'attiser ma curiosité. Je me souviendrai toujours de nos débats totalement « hors médecine » au Mc Do le vendredi midi.

A Sophie Thébault qui a aidé au téléphone grâce à sa douceur, une jeune bordelaise D4 apeurée à l'idée de prendre l'internat à Toulouse à 24h de son choix définitif ! A Delphine Bonnet : qui est une sénior qui a fait preuve d'une grande délicatesse pour m'enseigner en particulier la gastro entérologie. Je suis ravie à l'idée de travailler avec toi dans quelques semaines.

A l'équipe de Néphrologie et transplantation d'organes. A Joëlle Guitard, qui est une véritable perle avec les internes. Tu as pris du temps pour m'expliquer la néphrologie. Tu es une belle rencontre humaine. A Emilie Pambrun, pour avoir été une chef si aidante et si efficace quand tu as 4 entrées à 19h30 ! A Antoine Huart, pour avoir un avis sur tout en particulier le « non médical ». Tu as perdu le droit d'être cité dans cette thèse le jour où tu m'as appelé Cochonou (à cause d'une certaine chemise en vichy).

A l'équipe du SMIT. Pierre, Mr Marchou, Mr Massip, Muriel, Lydie, Alexa, Guillaume, Marie-Anne puis les rencontres ultérieures comme Lucie ou Marine. Le SMIT c'est comme ma maison. Je ne compte pas le nombre de jours et de nuits que j'ai passés dans le service, mais j'y suis tellement bien ! Vous êtes tous si différents et complémentaires. J'aime apprendre à vos côtés sur le plan professionnel mais également humain. Vous êtes mes séniors mais vous êtes aussi des piliers humains durant ces 5 ans d'internat. Nous avons appris à nous connaître bien au-delà du simple cadre des relations professionnelles et je m'en réjouis. Je vais être infectiologue ! J'ai hâte de travailler à vos côtés.

Ps : Spéciale dédicace à Muriel : Je te considère comme notre « maman de l'hôpital ». Tu es un véritable exemple tant ton humanité et ton professionnalisme sont exceptionnels.

A Laurent Balardy, A Clément Gaudin : pour m'avoir permis de jouer aux échecs avec les patients de gériatrie ! Merci pour votre bonne humeur. Merci pour la qualité des soins que vous prodiguez à nos anciens. Je n'imaginai pas le champ de possibilités qu'est la gériatrie avant d'être à vos côtés.

A Laurent Prudhomme et Sarah Khatibi avec qui j'ai appris sur moi et sur l'autonomie. J'ai ressenti avec vous que j'avais une véritable place, une opinion qui compte, et un rôle à part entière. Vous m'avez orienté avec bienveillance et douceur vers ce qu'allait être ma pratique professionnelle future. Le CH de périphérie chez vraiment un autre monde ! Je sais que ce n'est pas facile tous les jours car le CHPF vous en demande beaucoup, mais j'ai hâte de venir vous aider dans le service.

A Odile Beyne-Rauzy, A Sylvie Ollier (j'ai aimé nos échanges d'idées), A Pierre Cougoul et à Karen Delavigne pour m'avoir réconcilié avec l'hématologie ! Karen : tu es une Wonder woman et les patients de l'Oncopôle ont de la chance de t'avoir pour veiller sur eux. Tu n'as initié à la maladie infectieuse de l'immunodéprimé ! Des cas incroyables !

A Taote Erwan, Taote Mireille et Taote Fabrice, pour ce stage si particulier au bout du monde ! C'est la plus belle expérience sur le plan humain et personnel qu'il m'ait été amenée de vivre pour l'instant. J'ai à vos côtés fait une médecine que peu de personnes connaîtront. J'ai vu dans les yeux des polynésiens la reconnaissance et la confiance envers le médecin. Ils m'ont sans le vouloir beaucoup plus apporté que je n'ai pu leur apporter en 6 mois de stage.

A l'équipe de Réanimation de Ranguel. Merci pour votre intégration. Merci de m'avoir prise au sérieux. De m'avoir appris tant de choses mystérieuses. La réanimation ça fait peur mais ça m'a fait du bien ! Confrontée à l'inconnue j'ai réappris ! Merci d'avoir pris en compte mes avis et mes opinions. C'est une grande marque de confiance. Merci à Stéphanie Ruiz et Bernard Georges pour leurs conseils en maladies infectieuses de réanimation. A Laure Crognier, tu es ma sénior mais tu es devenue mon amie. Tu es une femme en or pour qui sait voir plus loin que les apparences. A Thierry pour être toujours très calme même quand c'est moi l'interne du déchocage! A Fanny, pour être si présente ! Mais comment fais-tu pour être si efficace ? A Antoine, pour son naturel et sa gentillesse. Merci à Caro et Clément pour toutes ses échos cœurs où je n'ai pas toujours tout compris !

A l'équipe du laboratoire de Bactériologie et Virologie. Il y a 5 ans je n'aurais pas parié que je ferais ce stage hors filière ! Pour une jeune infectiologue, c'est comme apprendre les secrets des tours de magie.... Passer de l'autre côté du miroir. A Marion Grare, Damien Dubois, Catherine Delmas, Danielle Clavé, Clémence Massip, Pauline Floch, Héléne Guet-Revillet, Catherine Mengelle, Florence Abravanel, Jean-Michel Mansuy ... merci pour la confrontation de nos idées et votre patience pour m'expliquer des choses qui m'étaient si étrangères il y a quelques mois.

A mes amis, (c'est le moment où je vous envoie des fleurs...)

A Bérengère, Bergie : On a commencé « l'aventure » ensemble. On a eu froid dans les mêmes amphis ! Tu es une femme formidable, une fille de conviction. Nous partageons les mêmes valeurs. Je sais que je peux compter sur toi. Je ne te dis pas assez souvent à quel point tu es quelqu'un qui compte pour moi.

Aux internes de médecine interne que j'ai parfois eu trop peu le temps de côtoyer : A Lucie, A Martin, A Lucille, A Delphine, A Marie Anne, A Noémie, A Guillaume, A Juliette (Merci pour ton aide), A Damien, A Thibaut, A Camille... Vous êtes des modèles pour moi. Je me suis souvent demandée si quand je serais « grande » j'aurais autant de mérite que vous ! J'espère que nous travaillerons avec plaisir ensemble maintenant que nous devenons des confrères.

A ma Clairette Guerveno, (oui, tu as un chapitre pour toi). Ta douceur et ta joie de vivre ont égayé plus d'une journée. Tu es la grande sœur que l'on voudrait tous.

A Kim P: ma « sœur de lait ». On est bien différente toutes les deux et pourtant beaucoup de choses nous rapprochent. Nous nous sommes épaulées durant ce premier semestre. Je suis heureuse que nous finissions notre internat ensemble. Bravo pour ton parcours.

A Xavier Dubucs: Quel parcours tu as fait depuis 5 ans ! J'aime ta fraîcheur et ton naturel. Tu es un homme bien qui est resté qui il était. Le temps et l'internat n'ont pas changé tes valeurs. J'ai eu grand plaisir à faire mon internat à tes côtés.

A Marie, Marie-Chou : Quelle chance que tu es décidée de venir nous rejoindre en Médecine Interne! Tu es souvent un phare dans la nuit. On est pourtant si différentes sur le papier ! Quand je m'emporte, tu es la voix de l'apaisement et de la diplomatie. J'aime à croire que je m'assagie à tes côtés. Tu n'as aucune idée à quel point tu comptes pour moi depuis que l'on se connaît.

A mes co-internes de médecine interne plus jeunes : A Romain, A Thomas, A Sébastien, A Gaspard, A Tiphaine, A Marie Garric, A Stella, A Etienne, A Marie Garot, A Julien, A Eva, A Xavier, A Colleen, A Ondine, A Xavier, A Pierre, A Giridesh. Au moins on ne pourra pas nous enlever que l'on a bien fêté nos cours de DES ! Je vous souhaite le meilleur pour l'avenir. J'ai eu beaucoup de plaisir à être interne avec vous. Restez naturels, soyez des machines et soyez funs !

A Eva, Mon pti Chaton : J'espère avoir pu t'apporter mon aide pendant ton premier semestre. Tu m'as apporté ta fraîcheur et tes qualités de cœur. Je n'ai aucun doute concernant les grands enjeux que la vie te présente aujourd'hui. Tu es une femme épatante. Crois-le c'est tout !

A Charlotte, Charlouze: Qu'est-ce que je ferais sans toi ? Je ne sais pas qui a eu l'idée d'aller au salon le thé en cette fin d'Octobre 2012 mais c'était une idée merveilleuse ! Tu es toujours là quand il faut ... sans contrefaçon. Tu es ma meilleure amie à Toulouse, ma confidente de tous les jours. Je ne te dis pas assez que tu es une fille formidable.

Cyrielle: Tu es une amie fidèle. Tu m'es indispensable. J'ai de la chance de te connaître. Tu es quelqu'un de réfléchi qui m'apporte beaucoup depuis 5 ans. Je sais que je peux compter sur toi.

Cédric: J'aime ta sensibilité et ta culture. Tu es un homme de grande valeur. Aujourd'hui c'est aussi ton jour !

A ceux de l'internat de Ranguel : A Chloé tu es une jolie chirurgienne pleine de qualités avec un fort caractère comme je les aime ! A Fabien (Fab) Tu es un homme en or. Un vrai mec sympa. Même si tout le monde le sait, je suis une meilleure pilote de kart que toi. A Jerem et Haude et aux autres....

A Charlotte Dalet : pour son côté petite fille qui croit aux licornes et son grain de folie. Avec toi on sait à quoi s'en tenir. Merci pour ton aide !

Amandine, Bichon: tu es très spontanée et très naturelle. Tu es toujours optimiste. J'aime nos moments de partage et nos fous rires. Je crois qu'on a matché très vite toutes les deux. Je peux toujours compter sur ton soutien. Tu peux compter sur le mien.

Flora : Notre amitié est aussi solide qu'une conversation téléphonique au bout du monde. Tu as la maturité qu'il me manque parfois. On peut parler de choses sérieuses ou de choses plus futiles. Tu es toujours très franche avec moi et c'est tant mieux.

Clélia : Tu es mon grain de folie. J'aime ton ouverture d'esprit et ton naturel. Tu as la capacité d'adoucir les problèmes du quotidien. Tu as un esprit libre qui peut s'insurger de tout.

Albanie: Qui aurait dit que je serais amie avec toi car je suis rarement l'amie des filles populaires. Tu es bien plus que la fille festive que l'on peut voir au premier abord. Tu es spontanée. Toujours insoumise et indignée, nous partageons le fort caractère des filles qui s'assument.

Luce : Tu es une fille naturelle avec un grand cœur. Tu es généreuse ! Tu aimes autant la convivialité que moi. Tu aimes le partage. Tu es sans complexe. Tu te fiches de ce que pense les autres, je devrais prendre exemple sur toi. Merci d'être là pour moi.

Damien, (Daniel) : Parce que j'ai peu d'ami garçon et toi, tu es mon ami beau gosse. Tu es une personne vraie, tu aimes la convivialité, le partage. Tu es toujours très prévenant avec moi, je n'ai pas l'habitude ! Et puis tu m'appelles « ma ptite Morgane » c'est amusant !

Paul : Pour toi je suis Momo! Tu es un homme tendre et généreux en amitié. Tu es toujours prêt à faire quelque chose. Gentil garçon un peu espiègle, j'aime les moments que nous partageons ensemble.

Elsa B : Alors le chemin qui fait se rencontrer une interniste et une dentiste interne des hôpitaux est finalement très court. Tu es décomplexée et tu croques la vie à pleines dents (lol). Avec toi je suis sûre de ne pas m'ennuyer.

Iphigénie : La femme sapée comme une princesse avec un quartier de Brooklyn qui rappe dans sa tête ! Paradoxe. Tu me ressembles car tu es exigeante (c'est un compliment pour moi) et tu aimes les choses de qualité. Je me retrouve en toi. Je n'ai pas peur d'être un peu bourge car je sais que tu ne me jugeras pas.

A tous mes autres petits castrais avec qui nous avons eu un peu d'ennuis... et beaucoup de moments de bonheurs. J'ai toujours autant de plaisir à vous revoir: Virgile, Clémence (Clémi), Solène, Balkis, Simon, Célia, Thomas Faurie... A quand la prochaine soirée Body-painting ?

A mes autres co-internes (entres autres): Carlotta, Argane, Olivier (mon pti caillou), Mathieu, Laura, Pauline, Olivier, Camille, Caro, Céline, Marion, Solène, Mathieu, Joris, Charlène (Chacha), Pauline (Popo), Quentin, Jeremy, Aemilia, Jean-Jacques, Cécile, Jeremy, Lucie, Mickael, Pierre, Emilie (Mimi), Adrien, Alice-Anne, Jules, Marion, Karen, Etienne (finalement je t'ai laissé), Grégoire, Claire, Elodie, Raphaëlle, Thibaut, Romain, Thierry... on vous décernera une médaille pour m'avoir supporté.

A tous mes cointernes Réa : qui m'ont pris pour une vieille méd illuminée avec ma spécialité bizarre de temps en temps ; ou un bébé quand j'étais dans leurs pattes pour qu'ils m'aident avec un respi qui sonne. J'ai vraiment eu l'impression d'être meilleure en réa grâce à vous. On a eu de supers moments de rigolade et de chamailleries. #groupeWhatsApp

A mes Taotes de Tahiti: A Vicky, A Emi, A Candice, A Romain, A Margaux, A Marjo, A Sylvain, A Marine, A Fanny, A Jean, A ma co-interne Alexie (on a plus parlé que travaillé non ?) et aux autres. Vous m'avez connue bien différente entre mon arrivée à Tahiti et mon départ. Grâce à vous j'ai beaucoup appris sur moi. Nous avons partagé un voyage indescriptible, des moments inoubliables. On sait se retrouver pour poursuivre ces moments de complicités.

A tous ceux que j'aurais pu oublier dans le manuscrit mais que je n'oublie pas dans la vie... A toutes mes rencontres de l'internat...

Aux équipes paramédicales et administratives

A toutes « mes filles », infirmières et aides-soignantes qui ont supporté mon exigence et mon naturel dévastateur. Parce que vous les plus anciennes vous êtes nos petites mères et vous nous aimez comme vous nous détestez ! Comme des enfants ! J'ai tant aimé vous taquiner pendant 5 ans. Parce que sans vous je n'aurais pas soigné grand monde. J'ai toujours apporté un soin particulier à ce que nous soyons une équipe. Vous savez que vous pouvez toujours compter sur moi (même à 4h du mat). Plus que des collaboratrices, nombres d'entre vous sont devenues mes amies. A vos petits déjeuners mis avec bienveillance sur mon bureau lorsque la garde a été difficile. A nos bagarres de sérum phy dans les couloirs. A nos gâteaux maisons dans les salles de repos. A nos grands moments de solitudes parfois devant des situations difficiles où nous nous sommes épaulés. Merci
Spéciale dédicace aux Cadres de santé... je sais vous trouver quand je suis dans la difficulté et vous m'avez aidé plus d'une fois.

Table des matières

I. Liste des abréviations	3
II. Introduction	5
A. Généralités sur les vascularites associées aux ANCA	6
B. Risque cardiovasculaire dans les maladies auto-immunes	8
1. Risque cardiovasculaire dans la polyarthrite rhumatoïde	8
2. Risque cardiovasculaire dans le lupus érythémateux systémique	9
C. Principales hypothèses expliquant le risque cardiovasculaire accru dans les maladies auto-immunes	10
1. Athérosclérose accélérée et inflammation systémique et locale	10
2. Dysfonction endothéliale vasculaire	11
3. Activation plaquettaire locale	13
D. Risque cardiovasculaire global dans les vascularites associées aux ANCA	13
1. Données études fondamentales	13
2. Athérosclérose et inflammation dans les VAA	14
3. Dysfonction endothéliale dans les VAA	16
4. Activation plaquettaire dans les VAA	18
5. Risque cardiovasculaire lié aux traitements des VAA	18
a. Les corticostéroïdes	18
b. Le cyclophosphamide	20
c. Le rituximab	21
6. Epidémiologie du risque cardiovasculaire dans les VAA	22
III. Objectif de l'étude	23
IV. Matériel et méthode	23
A. Design de l'étude.....	23
B. Définition des vascularites associées aux ANCA	24
C. Données recueillies	25
D. Définition des critères de jugement	26
E. Plan d'analyse statistique	28
V. Résultats	30
A. Description de la population étudiée	30
B. Événements cardiovasculaires majeurs chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA : incidence	36
C. Mortalité chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA	38
D. Comparaison entre les patients atteints de vascularites associées aux ANCA, selon la présence ou non d'un événement cardiovasculaire majeur	40
E. Comparaison de la population de vascularites associées aux ANCA avec la population générale	42

F. Facteurs prédictifs d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA	43
VI. Discussion	45
A. Données de la littérature sur l'incidence des événements cardiovasculaires globaux dans les vascularites associées aux ANCA	45
B. Données de la littérature sur l'incidence des événements cardiovasculaires, selon la localisation vasculaire, dans les vascularites associées aux ANCA	47
1. Syndrome coronarien aigu	47
2. Accident vasculaire cérébral ischémique	48
C. Données de la littérature sur les facteurs prédictifs des événements cardiovasculaires globaux dans les vascularites associées aux ANCA	49
D. Données de la littérature sur la mortalité cardiovasculaire dans les vascularites associées aux ANCA	51
E. Impact des comorbidités cardiovasculaires traditionnelles sur la morbi-mortalité dans les vascularites associées aux ANCA	54
F. Forces et limites de l'étude	55
1. Forces	55
2. Limites ..	56
VII. Conclusion de l'étude	58
VIII. Références Bibliographiques	62
IX. Annexes	71

I. Liste des abréviations

ACR: American College of Rheumatology

ANCA: Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

aPL : Antiphospholipides

ATCD : Antécédent

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVCi : Accident vasculaire cérébral ischémique

BVAS: Birmingham vasculitis activity score

cANCA: ANCA de fluorescence cytoplasmique

CCI : Charlson Comorbidity Index

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRP: C-réactive protéine

CTC: Corticoïdes

DFG : Débit de filtration glomérulaire

ECG : Électrocardiogramme

ECM : Événement cardiovasculaire majeur

CMF : Comparative morbidity/mortality figure

EULAR: The European League Against Rheumatism

EUVAS: European Vasculitis Study Group

FFS: Five Factor Score

GEPA: Granulomatose à éosinophiles avec polyangéite

GPA: Granulomatose avec polyangéite

HDL : Lipoprotéines de haute densité

HR: Hazard ratio

HRa : Hazard ratio ajusté

IC : Intervalle de confiance

IDM : Infarctus du myocarde

IL: Interleukine

LDL: Lipoprotéines de basse densité

LDL-ox : Lipoprotéines de basse densité oxydées

LES : Lupus Erythémateux Systémique

MAI : Maladie auto-immune

MPA : Micropolyangéite

MPO: Myéloperoxydase

NO : monoxyde d'azote

OR : Odd ratio

ORa : Odd ratio ajusté

pANCA : ANCA de fluorescence périnucléaire

PR : Polyarthrite rhumatoïde

PR3 : Protéinase 3

RR : Risque relatif

RRa : Risque relatif ajusté

SCA : Syndrome coronarien aigu

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

TNF : Tumor necrozing factor

Treg : Cellule T régulatrice

VAA : Vascularite associées aux ANCA

II. Introduction

La médecine interne a pour moi d'abord, pris les traits d'une grande femme brune autoritaire, habillée d'un sarouel et qui s'asseyait toujours à côté des patients pour leur parler. Elle s'appelle Maïté LONGY-BOURSIER, mais nous l'appelions tous Maïté. Elle m'impressionnait tellement que j'ai usé de tous les stratagèmes pour passer tous les stages de DCEM 4 dans son service. Elle m'a initié à l'exercice de la sémiologie et à la méthodologie de la réflexion intellectuelle dans les situations complexes. Elle mettait toujours le patient au centre de ses priorités. J'ai perçu très vite qu'il fallait que je tende à lui ressembler.

C'est vers Toulouse que s'est porté mon choix de continuer à apprendre cette discipline. J'y trouve toute l'aide qu'il faut pour parfaire chaque jour mes connaissances depuis 5 ans. Les maladies auto-immunes sont de formidables sources de réflexion. J'aime la polyvalence et les situations complexes. Je suis attentive aux patients poly-pathologiques avec des parcours cliniques longs et difficiles ; mais aussi aux pathologies courantes que la médecine polyvalente nous propose tous les jours et qui méritent une prise en charge de qualité. Mes maîtres m'ont permis d'envisager la médecine interne comme l'analyse de situations rares et complexes, mais aussi de situations fréquentes en médecine mais de présentations atypiques. Nous avons la chance d'avoir des services de médecine interne qui ont également des centres d'activités très précis comme l'hématologie, la gastro entérologie ou la gériatrie par exemple, permettant de pousser la réflexion dans des domaines spécialisés pour acquérir des connaissances que j'espère solides aujourd'hui. J'ai également pu me former aux maladies infectieuses et tropicales si chères à mon cœur dans une équipe toulousaine formidable par ses compétences et ses valeurs humaines. Je ne conçois pas aujourd'hui ma pratique médicale future sans l'association de la médecine interne et des maladies infectieuses.

La néphrologie a été un terrain d'apprentissage très important. J'étais jeune interne en 3^e semestre, en 2013. Le stage est exigeant. Mais j'apprécie l'exigeante. J'y ai aimé la possibilité de soigner des patients avec des formes graves des pathologies systémiques qui m'étaient familières. Les vascularites associées aux ANCA (VAA) sont devenues une véritable source d'intérêt. Ce sont des maladies complexes avec des présentations cliniques variées et de pronostics sombres sans prise en charge adaptée. Le service de néphrologie m'a semblé apporter une véritable amélioration clinique et de la qualité de vie aux patients. Mon intérêt pour les VAA vient également de ma complicité avec David RIBES qui a su parfaitement

stimuler ma réflexion et ma curiosité face à des situations cliniques difficiles ; et Gregory PUGNET qui m'a initié le premier avec patience et rigueur méthodologique, au diagnostic et à la prise en charge des vascularites. L'origine de cette thèse vient de mes discussions avec David RIBES autour d'un patient atteint d'une vascularite associée aux ANCA. Ce patient avait une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) sévère ayant nécessité une amputation d'un membre inférieur, et d'un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique et il venait de faire un épisode de syndrome coronarien aigu (SCA).

Cela était-il une situation fréquente : cumuler autant de complications cardiovasculaires lorsque l'on est atteint de VAA ? Le risque cardiovasculaire de ces patients VAA était-il connu ? Y avait-il un lien spécifique entre VAA et risque cardiovasculaire ? Cela entraînait-il une surmortalité globale ? A cette époque, la littérature était moins importante sur ce sujet que maintenant. Il nous semblait que nous pouvions faire un travail de qualité autour de cette problématique. Voici donc l'origine de ce travail.

Dans ce manuscrit, nous allons d'abord aborder quelques généralités sur les VAA. Dans une première partie, nous rappellerons les données de la littérature sur le risque cardiovasculaire dans les maladies auto immunes et en présenterons les facteurs physiopathologiques déjà connus. Nous nous recentrerons ensuite sur ces mêmes données dans les VAA. Dans une deuxième partie, nous présenterons les résultats de notre travail concernant l'évaluation de l'incidence de la morbidité cardiovasculaire, la mortalité et les facteurs prédictifs d'événements cardiovasculaires chez les patients VAA. Les conclusions de ce travail seront l'occasion de discuter de nos résultats à la lumière des données déjà connues dans la littérature scientifique.

A. Généralités sur les vascularites associées aux ANCA

Les vascularites associées aux ANCA sont un groupe de maladies auto-immunes, comprenant la granulomatose avec polyangéite (GPA), la micropolyangéite (MPA), la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) et la vascularite rénale pauci immune. Elles sont caractérisées par une atteinte inflammatoire et une nécrose des petits et moyens vaisseaux, intéressant toutes les couches de la paroi vasculaire, à l'origine de sténoses ou occlusions des lumières vasculaires. La prévalence en France est estimée en

2004 à 23,7 pour 1 000 000 de personnes pour la GPA, 25,1 pour 1 000 000 de personnes pour la MPA et 10,7 pour 1 000 000 de personnes pour l'EGPA [1]. Il existe un gradient Nord/sud en faveur des pays nordiques en Europe. [1]

Les organes principalement touchés sont :

- les poumons, à l'origine d'une capillarite avec hémorragie intra alvéolaire, de nodules excavés ou d'une pneumopathie interstitielle.

- les reins, avec une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale avec prolifération extra capillaire pauci-immune.

- la sphère ORL, avec une sinusite ou rhinite granulomateuse et/ou une destruction cartilagineuse de la base du nez (entre autres).

- le système nerveux périphérique de type mononeuropathie ou mononeuropathies multiples.

S'y associent d'autres atteintes viscérales touchant surtout la peau, les muscles, les articulations, le système nerveux central et l'appareil digestif. [2]

La GEPA associe un asthme grave, d'une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire, et d'une angéite nécrosante, touchant les artères et les veinules de petits calibres. [2]

Ces vascularites sont associées à la présence (non obligatoire) d'ANCA anti myéloperoxidase (MPO) ou anti protéinase 3 (PR3), anticorps dirigés contre des antigènes du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. [2]

La prise en charge thérapeutique actuelle a grandement amélioré la survie et diminué le risque de rechute. La morbi-mortalité dans les VAA peut être dichotomisée en une morbi-mortalité précoce (principalement liée à l'activité de la vascularite, aux dommages d'organes en particulier une atteinte rénale, pulmonaire ou du système nerveux central, et aux infections) et une morbi-mortalité plus tardive (liée aux néoplasies, aux infections et aux complications cardiovasculaires) [3]. Cependant, la morbi-mortalité reste aujourd'hui non négligeable malgré les progrès de la prise en charge des VAA. Selon Little *et al.*, la probabilité de décès d'une personne atteinte de VAA toutes causes confondues dans la première année suivant le diagnostic est de 11,1% [4]. Le taux de survie actuel pourrait être estimé à 45-90% à 5 ans en fonction des études [5].

Les prises en charge thérapeutiques médicamenteuses sont différentes selon la vascularite en cause, la forme clinique, l'évolution prévisible de la maladie, sa sévérité, ainsi que les caractéristiques du patient. Il repose fréquemment sur l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. La combinaison de corticoïdes et du cyclophosphamide est considérée comme le traitement historique de référence, en traitement d'attaque de la VAA. Néanmoins, les rechutes surviennent chez plus de la moitié des patients recevant une bithérapie prolongée [6]. Le contrôle de l'affection nécessite un traitement d'entretien comme l'azathioprine [7] ou le méthotrexate [8].

Le cyclophosphamide expose à des complications infectieuses et néoplasiques. Ainsi actuellement le rituximab, anticorps monoclonal anti CD20, tend à devenir le traitement de choix d'attaque et d'entretien dans les VAA sévères. Il a fait la preuve de sa non-infériorité par rapport au cyclophosphamide. [9-11].

B. Risque cardiovasculaire dans les maladies auto-immunes.

Plusieurs maladies auto-immunes (MAI) ont déjà fait l'objet d'études sur le risque cardiovasculaire. Parmi elles, la polyarthrite rhumatoïde (PR), et le lupus érythémateux systémique (LES) sont aujourd'hui des maladies avec des sur-risques cardiovasculaires établis [12-15].

Il existe également indépendamment de la maladie, une augmentation de la prévalence des facteurs de risque traditionnels dans ces MAI [12-15].

1. Risque cardiovasculaire dans la polyarthrite rhumatoïde

Les pathologies cardiovasculaires représentent 50% de l'augmentation de la mortalité au cours de la PR. A contrario, la PR est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant au même titre que le diabète [16-18].

Le risque d'infarctus du myocarde (IDM) est de 1,7 (IC95% 1,5-6,9) chez les PR, similaire à celui des diabétiques (1,7 IC95% 1,6-1,8 ; p = 0,64) et à celui de sujets sains, mais

de 10 ans plus âgés [18]. Ce risque est augmenté dès la présence des premiers signes cliniques, avant même le diagnostic de PR confirmé. L'atteinte coronarienne est plus sévère que dans la population générale, avec un sur-risque de récurrence et de décès brutaux après le premier épisode de syndrome coronarien aigu. [19]

L'activité de la PR a un rôle dans le risque cardiovasculaire. La gestion de ce risque nécessite donc un contrôle adéquat de la PR [20] et les recommandations européennes de prise en charge de la PR indiquent la nécessité d'un contrôle strict des facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels [21].

2. Risque cardiovasculaire dans le lupus érythémateux systémique

La mortalité dans le lupus érythémateux systémique est double : soit précoce (inférieure à un an) secondaire à l'activité du LES ou aux complications du traitement immunosuppresseur ; soit tardive (> 5 ans après le diagnostic) secondaire à l'athérosclérose [22-23].

La prévalence des infarctus du myocarde dans le LES est estimée entre 6 et 10 %. L'incidence est à 1,5 % par an. [24-26]

Après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels, le risque relatif (RR) d'infarctus du myocarde est de 10,1 (IC 95% : 5,8-15,6), d'accident vasculaire cérébral ischémique de 7,9 (IC 95% : 4-13,6) et celui de décès d'origine cardiovasculaire de 17 (IC 95% : 8,1-29,1) [26].

Par rapport à la population générale, les patients lupiques ont un risque 2 à 10 fois plus important de faire un infarctus du myocarde [13, 14, 27,28]. En comparant la cohorte de lupus de Pittsburg à la cohorte de Framingham (patients classés en fonction de leur risque cardiovasculaire), Manzi *et al.* montrent que les patientes ayant un LES ont un risque d'IDM multiplié par 5 ou 6. Pour les patientes âgées de 35 à 44 ans, le risque est 50 fois plus élevé que chez les contrôles [25].

Holmqvist *et al.* retrouvent dans une méta-analyse une augmentation du risque d'AVC ischémique à 2,10 (IC 95% 1.68-2.62) [29].

C. Principales hypothèses expliquant le risque cardiovasculaire accru dans les maladies auto-immunes

La plus grande prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels au cours de ces MAI n'explique pas à elle seule le sur-risque cardiovasculaire global. La physiopathologie du risque cardiovasculaire des MAI reposerait sur l'association de l'athérosclérose accélérée, liée à l'inflammation chronique locale et systémique, une dysfonction endothéliale qui précède le développement des altérations morphologiques vasculaires (avec une diminution de la compliance artérielle) et d'une hyper-activation plaquettaire locale.

1. Athérosclérose accélérée et inflammation systémique et locale

La fréquence de l'athérosclérose est plus élevée chez les patients porteurs d'une polyarthrite rhumatoïde [30,31] ou un lupus érythémateux systémique [26,32] que dans la population générale.

La perméabilité endothéliale aux lipoprotéines et autres constituants du plasma est augmentée. Cela facilite le recrutement de leucocytes activés, attirés entre autres par les lipoprotéines de basse densité oxydées (LDL-ox), et l'augmentation des molécules d'adhérences endothéliales. Ce sont ces LDL-ox qui sont à l'origine du mécanisme d'athérosclérose [33].

L'infiltration vasculaire par les dépôts lipidiques induit un rétrécissement du calibre artériel. L'épaisseur intima-média, est ainsi un marqueur indirect de l'athérosclérose. C'est déjà un facteur prédictif d'événements cardiovasculaires dans la PR [34,35], et le LES [36].

L'épaisseur intima-média est en effet directement corrélée à la survenue d'une cardiopathie ischémique, d'un accident vasculaire cérébral ischémique ou d'une

artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; et est plus importante chez les patients lupiques que chez des témoins sains [36].

Dans les maladies systémiques inflammatoires chroniques, les plaques d'athérosclérose sont infiltrées de lymphocytes T principalement Th1, de TNF-alpha et d'interleukine- 6 (IL-6), qui auto entretiennent l'inflammation locale. En miroir, les cytokines pro inflammatoires (IL-1, TNF- α , IL-6 et IL-17) ont un rôle pro athérogène et pourraient rendre compte de l'augmentation de l'athérome [37].

L'inflammation systémique au cours de la PR entraîne l'orientation des HDL vers un profil pro-inflammatoire, induit l'oxydation des LDL et diminue les transports et la clairance des différents constituants du cholestérol [38].

Dans le LES, il pourrait exister des anticorps anti-HDL et anti-ApoA1 (principale protéine composant le HDL) expliquant la majoration de l'athérome [39].

L'interféron α impliqué dans la physiopathogénie du LES, semble aussi augmenter la captation des lipides par les macrophages et leur transformation en cellules spumeuses [40].

L'inflammation systémique et locale dans la paroi du vaisseau initie également des changements structuraux qui précèdent et favorisent la formation de lésions athéroscléreuses [33].

2. Dysfonction endothéliale vasculaire

La dysfonction endothéliale est caractérisée par des modifications du phénotype vasculaire, qui aboutit à un état local pro-inflammatoire, pro-adhésif et pro-coagulant. Cette dysfonction endothéliale présente au cours de la PR [41,42] et du LES [14], précède le développement des altérations morphologiques de la paroi vasculaire.

Elle est appréciée par des marqueurs indirects: étude de l'onde de pouls intra-vasculaire par laser doppler ; des méthodes utilisant un stimulus physique ou métabolique

exogène conduisant à l'activation de la vasomotricité des artères périphérique ; des études des facteurs vasoactifs d'origine endothéliale ou des marqueurs de l'inflammation ; l'étude de l'expression et de l'activation des molécules d'adhésion ou des marqueurs de l'hémostase; l'évaluation des marqueurs des lésions vasculaires et de sa régénération [43].

Les mécanismes de la dysfonction endothéliale reposent majoritairement sur une diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO), principal vasodilatateur libéré par l'endothélium. Cette anomalie de biodisponibilité est liée à un déséquilibre entre la production et la dégradation du NO. Parmi les dysfonctionnements induits, on peut par exemple citer que la diminution du NO entraîne une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion endothéliales (ICAM- 1, VCAM-1, E-sélectine) à l'origine de l'augmentation de l'adhésion de cellules de l'inflammation (monocytes) et des plaquettes à la surface des parois vasculaires [44].

La rigidité artérielle est un reflet de la dysfonction endothéliale. Elle peut être estimée par mesure de vitesse d'onde de pouls par échographie doppler. En 2011, Sandoo *et al.* montrent que la diminution de la compliance artérielle est un facteur prédictif d'événements cardiovasculaires dans la PR [42]. La vitesse de l'onde de pouls est augmentée dans l'étude de Soltesz *et al.* chez les porteurs de PR par rapport aux témoins [45].

Il existe des taux circulants de molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1, sélectine E) significativement plus élevés chez les patients atteints de PR comparativement aux témoins. Le taux de sélectine E est en particulier corrélé à l'activité de la maladie et se corrige sous traitements anti inflammatoire. Il en est de même pour les marqueurs de l'hémostase ou de l'inflammation type TNF- α [45].

Concernant le LES, l'existence des autoanticorps anti-endothélium causerait des lésions de l'endothélium et modifierait le métabolisme des lipoprotéines impliquées dans l'athérosclérose. Les complexes immuns circulants et des anticorps anti-endothéliaux peuvent induire l'expression d'un phénotype de cellules endothéliales pro-inflammatoires et proadhésives. Les anticorps antiphospholipides (aPL) peuvent également directement activer l'endothélium, ou indirectement par réactivité croisée avec d'autres antigènes qui interfèrent avec le métabolisme des lipoprotéines [39].

De nombreux marqueurs d'activation endothéliale sont aussi retrouvés au cours du LES. Les taux circulants des molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1, E-sélectine) sont plus importants chez les patients lupiques comparativement aux témoins, comme dans la PR [43].

3. Activation plaquettaire locale

Lorsqu'elles s'activent, les plaquettes sanguines expriment le CD154 (ligand du CD40) à leurs surfaces. Cela a été montré dans le LES et la PR [46]. Le CD154 intervient dans la stabilisation du thrombus plaquettaire. Il a la capacité d'entraîner l'interaction plaquettes/vaisseaux et d'entraîner la réaction pro athéromateuse [47].

L'expression du CD154 à la surface des plaquettes infiltrant la plaque d'athérome a été mise en évidence par Büchner *et al.* [48]. Le CD154 exprimé par les plaquettes activées favorise l'athérogenèse via l'inhibition du recrutement des lymphocytes T régulateurs (Treg). Les plaquettes activées s'agrègent ensuite plus facilement ce qui conduit à la formation de thrombus [49].

D. Risque cardiovasculaire global dans les vascularites associées aux ANCA

Les patients atteints de vascularites associées aux ANCA semblent avoir également un risque cardio-vasculaire accru dans la littérature scientifique [50].

1. Données études fondamentales

Il existe peu d'études fondamentales, in vitro ou modèles animaux permettant de comprendre la physiopathologie du risque cardiovasculaire dans les VAA. La démonstration de mécanismes pouvant expliquer ce risque repose préférentiellement sur des marqueurs indirects ou « surrogate » marqueurs, mesurés dans des études de cohorte d'effectifs variables.

In vitro, nous savons que les ANCA ont la capacité d'activer les cellules endothéliales et d'auto entretenir l'inflammation vasculaire locale. Ils facilitent l'adhésion des polynucléaires à l'endothélium, en se fixant sur des récepteurs Fc γ (récepteur pour le fragment constant des ANCA) présents sur l'endothélium. Cela induit l'expression et/ou la libération de nombreuses cytokines pro-inflammatoires ou de molécules d'adhésion. La PR3 et la MPO libérées par les neutrophiles activés, peuvent se déposer à la surface des cellules endothéliales et seraient capables d'induire in vitro l'apoptose et le détachement de ces cellules endothéliales [51].

Parmi les données disponibles de la littérature, on peut noter également celles concernant le rôle des lymphocytes dans le risque cardiovasculaire des VAA. Les lymphocytes T CD4+ CD28-, sont retrouvés dans les plaques d'athérosclérose coronariennes instables. Dans une cohorte de GPA, Filer *et al.* montrent, que ces cellules échappent aux mécanismes de l'apoptose et persistent dans le sang périphérique des patients [52].

On possède également des données sur le rôle des cellules T helper-1, T régulatrices, ou des cellules T helper-17 dans le développement de ces plaques d'athérome instables, après activation des mécanismes inflammatoires par les ANCA [53].

2. Athérosclérose et inflammation dans les VAA

Comme la polyarthrite rhumatoïde [30,31] et le lupus érythémateux systémique [26,32], les études indiquent un risque et une fréquence de l'athérosclérose plus élevée chez les patients souffrant de VAA que dans la population générale [33]. L'inflammation systémique dans les VAA, est un facteur de risque cardio-vasculaire pro-athérosclérogène qui semble également solide [33,54].

L'état inflammatoire systémique souvent lié à l'activité de la vascularite a selon certains auteurs un lien direct avec l'altération vasculaire et la formation de plaques d'athérosclérose [55].

En 2002, Zaenker *et al.* étudient les marqueurs indirects d'athérosclérose dans les VAA. Ils retrouvent dans une cohorte de 50 GPA, une épaisseur intima-média plus élevée à l'échographie, au niveau des artères carotides communes (0,97 mm contre 0,77 mm, $P < 0,01$) et à l'ampoule carotidienne (1,44 mm vs 1,06 mm, $P < 0,05$) que chez les patients sains, ou atteints de fibromyalgies ou d'arthrose [55].

En 2017, González-Suárez *et al.* retrouvent une corrélation entre l'épaisseur élevée de l'intima-média de la carotide et l'importance des anomalies lésionnelles cérébrales à l'IRM cérébrale, ou les lésions d'hypo-perfusion cérébrale au TEP TDM cérébral. Ces anomalies sont aussi corrélées avec l'indice de pulsatilité de l'artère cérébrale moyenne, soulignant que la présence d'une rigidité artérielle des petits et grands vaisseaux puisse causer une hypoxie cérébrale [56].

Chironi *et al.* en 2007 réalisent une étude prospective sur 50 patients atteints de vascularites des petits vaisseaux où ils font une échographie doppler artériel des carotides, artères fémorales et aorte abdominale à la recherche de plaques d'athérome à chaque patient. La fréquence des plaques d'athéromes sur les trois axes vasculaires est de 50 % chez les patients avec une vascularite contre 21% chez les sujets contrôles. Cette fréquence supérieure par rapport au groupe contrôle est indépendante des facteurs de risque cardiovasculaires dans les deux groupes, de la CRP, du type de vascularite ou bien même du type de traitement de la vascularite [57].

Actuellement, en se basant sur les données de ces cohortes, l'équipe du Dr TERRIER, hôpital COCHIN, à Paris, initie une étude thérapeutique prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée versus placebo dont les patients sont en cours d'inclusion, nommée STATVAS. L'objectif de l'étude est l'évaluation de l'effet de la rosuvastatine 20mg sur les marqueurs d'athérosclérose infra-clinique au cours des vascularites nécrosantes primitives. Le critère de jugement principal est la vitesse de l'onde de progression du pouls à 24 mois, et de l'épaisseur intima-média moyenne mesurée au niveau de 6 sites prédéfinis de l'artère carotide, évaluée par échographie en mode B. Les critères de jugement secondaires sont l'évaluation de la fonction endothéliale par l'étude des molécules d'adhésion, de l'activation plaquettaire, la survenue d'un événement cardio vasculaire majeur (ECM), l'évolution de l'activité de la VAA (BVAS), le nombre de rechutes et les effets secondaires du traitement. Le

rationnel est que la rosuvastatine pourrait diminuer les complications cardiovasculaires majeures en cas d'athérosclérose infra clinique accélérée dans les VAA. En effet, des études antérieures comme l'étude JUPITER ou METEOR montrent déjà que la rosuvastatine est supérieure au placebo en population générale chez les patients à faible risque cardiovasculaire en termes d'incidence d'ECM.

Pour finir, la prévalence accrue d'indices de pression cheville-bras anormaux (principal marqueur diagnostique de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs) est également retrouvé dans la VAA. [58]

3. Dysfonction endothéliale dans les VAA

Nous l'avons vu, la dysfonction endothéliale conduit à des troubles de la vasodilatation vasculaire liée au NO, et une vasoconstriction paradoxale.

Les outils spécifiques aux petits vaisseaux comme la pléthysmographie, la iontophorèse couplée au laser-Doppler ne sont que très rarement évalués dans les vascularites associées aux ANCA. Les données concernant l'étude de la dysfonction endothéliale dans les VAA reposent donc la plupart du temps sur des dosages de marqueurs solubles [43].

Comme nous l'avons cité plus haut, les ANCA et les chimiokines pro inflammatoires guident le recrutement de cellules immunitaires innées et adaptatives pour pénétrer la paroi vasculaire grâce à l'expression de molécules d'adhésion sur la paroi des cellules endothéliales [59]. Une étude récente incluant 163 patients atteints d'une vascularite associée aux ANCA, a analysé ces marqueurs d'adhésions (ICAM-3, P-sélectine, E-sélectine et thrombomoduline). Avant le traitement de la VAA, ils étaient tous augmentés. À 6 mois de traitement, parmi les patients en rémission, tous les marqueurs à l'exception de la E-sélectine sont diminués de façon significative. Aucune corrélation avec les scores d'activité de la maladie n'est retrouvée [60].

Dans une cohorte de 29 GPA inactives, De Leeuw *et al.* constatent que ces marqueurs du remodelage vasculaire (MMP, TIMP) sont bien augmentés de façon significative par

rapport au groupe contrôle, mais surtout qu'il n'y a pas d'influence des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels sur cette augmentation [50].

Filer *et al.* expliquent aussi que l'existence d'une dysfonction endothéliale importante chez les patients VAA est indépendante des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels. C'est la vascularite qui est en cause. Ils constatent que l'activité de la maladie (évaluée par le score d'activité BVAS), ou le taux de CRP, sont corrélées avec le degré de dysfonction des cellules endothéliales, mais pas avec la durée de la maladie [61]. Sur le plan physiopathologique, ils expliquent cette dysfonction endothéliale comme liée à une diminution de la réponse vasomotrice, comme pour les autres maladies auto-immunes. La vasodilatation semble diminuée et il existe une vasoconstriction paradoxale [61].

Booth *et al.* démontrent par mesure des vitesses d'ondes échographique, que l'aorte et les artères systémiques sont significativement plus rigides chez les patients atteints de VAA actives que chez des patients en rémission [62]. Inversement, la rigidité artérielle de ces patients en rémission est similaire à celle des témoins [62]. La rigidité artérielle est également corrélée avec la CRP (donc l'inflammation). Aucune association n'est retrouvée avec le taux sérique de TNF, le statut ANCA, la durée de la maladie, ou la dose cumulée de prednisone reçue [62].

Ainsi en synthèse, les marqueurs solides influençant la dysfonction endothéliale dans les VAA semblent préférentiellement être l'inflammation avec en particulier le niveau de CRP, et l'activité de la maladie, plutôt que sa nature ou sa durée [62,63].

González-Suárez *et al.* retrouvent en 2017, une possible relation entre le dysfonctionnement endothélial et les lésions microvasculaires cérébrales. En effet, l'augmentation de l'indice de pulsatilité de l'artère carotide interne est associée de manière statique à l'augmentation des lésions de la substance blanche intra cérébrale, suggérant que la présence de rigidité artérielle carotide est le reflet de l'existence d'une microangiopathie cérébrale [56].

Pour finir, les données concernant l'influence des anticorps anti cellules endothéliales au cours de la GPA n'ont pas permis de décrire un lien entre leurs présences (20 % des patients) et la présentation clinique de la VAA, ni même son activité [64].

4. Activation plaquettaire dans les VAA

Le CD40 ligand soluble (sCD40L), la CRP, l'IL-6, IL-8, la protéine chimiotactique des monocytes 1 (MCP-1), P-sélective, les facteurs de croissance endothéliaux et la protéinase 3 sont des marqueurs d'activation plaquettaire. Ces marqueurs sont mesurés chez 563 échantillons sanguins de patients atteints de VAA. Dans l'analyse de sous-groupe, tous les marqueurs autres que l'IL-6 sont corrélés à l'activité de la maladie. sCD40-L (OR 4,72, IC95% 2,47-9,03), la P-sélectine (OR = 6,26, IC95% 2,78-14,10), PR3-ANCA (OR 9,41, IC95% 4,03-21,99), et inversement pour MCP-1 (OR = 0,36, IC95% 0,22-0,57). Cumulés, ils majoraient donc le risque pro-thrombogènes dans les VAA [65].

5. Risque cardiovasculaire lié aux traitements des VAA

Outre la vascularite en elle-même et aux facteurs sus cités (qui finalement sont les mêmes que ceux retrouvés pour les autres MAI), le risque cardiovasculaire des patients atteints d'une VAA est également lié aux thérapeutiques mises en place : corticothérapie et immunosuppresseurs entre autres.

a. Les corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont depuis très longtemps connus comme aggravant le risque cardiovasculaire et la littérature est fournie sur ce sujet. Ils favorisent l'athérome en raison de leur effet délétère sur le métabolisme lipidique, glucidique, et la tension artérielle [66-69].

En effet, la méta-analyse de Roubille *et al.* montre clairement une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires (OR = 1.47 ; IC95% 1.34-1.60), qu'il s'agisse des évènements cardiovasculaires majeurs (IDM, AVC mortels ou non) (OR = 1.62 ; IC95% 1.22-

2.16), des IDM (OR = 1.41; IC95% 1.22–1.63), des AVCi (OR = 1.57; IC95% 1.05–2.35) mais aussi de l'insuffisance cardiaque (OR = 1.42; IC95%: 1.10-1.82) chez les patients sous immunosuppresseurs en particulier la corticothérapie [70].

Il en est de même dans une cohorte de 498 patientes lupiques, en 1997, où Manzi *et al.* retrouvent entre autres, la durée longue de la corticothérapie comme facteur prédictif du sur-risque cardiovasculaire [25].

De façon globale, une étude hollandaise s'est intéressée au risque de la corticothérapie sur la morbi-mortalité cardio-cérébrovasculaire chez 50 656 patients ayant une prescription de corticothérapie orale entre 1988 et 1998: [69]

- Il existe une association entre le fait d'avoir été exposé à la corticothérapie et le risque d'ECM (IDM+AVC) (ORa = 1,25)

- L'association augmente chez les patients qui en utilisent de façon courante par rapport à une utilisation passée (ORa = 1,48)

- L'association la plus forte est dans le groupe de patient avec une dose de corticoïdes ≥ 20 mg/j (ORa = 1,63)

- Il n'y a pas de relation linéaire entre la dose cumulée et le risque d'ECM (IDM + AVC) (ORa < 500mg = 1,61) et (OR > 5418mg = 1,56)

- L'utilisation courante de la corticothérapie est plus associée à l'apparition de lésions parenchymateuses cardiaques symptomatiques ou non (ORa= 2,66), qu'aux SCA (ORa=1,20)

Cependant, les corticoïdes comme les immunosuppresseurs type cyclophosphamide ou rituximab pourraient aussi diminuer initialement le risque cardiovasculaire en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires et de leurs capacités à restaurer la fonction endothéliale.

Dans les VAA, en 2016, Avina-Zubieta *et al.* montrent que le risque d'ECM dans les GPA est 2,68 fois plus important dans la première année après le diagnostic, en particulier pour les IDM, mais aussi une tendance non statistiquement significative pour les AVC, comparativement à la population générale (RRa = 2,68 IC95% 1,86-3,88). Ce risque est maintenu entre les groupes, mais il est moins important si on l'ajuste à la corticothérapie

(RRa = 1,94 IC95% 1,24-3,02). Cela peut laisser penser que le rôle de la corticothérapie dans la survenue d'ECM est distinct du rôle de la vascularite elle-même [71].

Dans une méta analyse de 2017 du groupe de l'EUVAS, regroupant 44 études, de GPA, le maintien d'une corticothérapie > 20mg par jour moins de 2,75 mois est un facteur de risque de rechute (HR = 2,41 IC95% 1,12-5,21) mais n'est pas mentionné comme facteur influant la survie toutes causes [5].

Dans l'étude de Chironi *et al.*, la fréquence plus élevée des plaques d'athérome dans le groupe des vascularites des petits vaisseaux par rapport au groupe contrôle est indépendante de l'utilisation d'une corticothérapie (p=0,074), de la dose de corticoïdes (dose moyenne dans l'étude 8mg/j) (p=0,883), de la durée de la corticothérapie (p=0,291) ou des autres traitements immunosuppresseurs (cyclophosphamide (p=0,763), azathioprine (p=0,558), méthotrexate (p=0,711), mycophenolate mofetil (p=1) [57].

La corticothérapie a-t-elle un rôle plutôt sur la réalisation de dommages tissulaires organiques sur le long terme ? C'est ce que Koldingnes *et al.* et Souverein *et al.* ont voulu prouver en montrant l'augmentation du score d'évaluation des dommages organiques (Score VDI) chez les patients GPA avec une durée longue de corticothérapie > 20mg/j [72].

b. Le cyclophosphamide

Dans le cadre des VAA, l'étude de Stone *et al.* comparant le rituximab au cyclophosphamide en traitement d'induction des VAA ne retrouvent à 6 mois de suivi aucun effets indésirables de type cardiovasculaires que ce soit dans le groupe rituximab ou celui du cyclophosphamide [11].

A cours terme, le cyclophosphamide semble peut-être protecteur pour les organes et les vaisseaux. Koldingnes *et al.* retrouvent en effet que la durée d'exposition prolongée au cyclophosphamide dans les 6 premiers mois de la maladie diminue le score de dommage d'organe VDI [72].

Alors les effets néfastes cardiovasculaires du cyclophosphamide sont-ils liés plutôt à la dose cumulée ou au temps d'exposition ?

Les données de Faurichou *et al.* sont dans le sens du rôle de la dose. Dans une cohorte de 283 GPA avec un suivi moyen de 8,4 ans, les patients ayant une dose cumulée de cyclophosphamide > 36gm ont 2 fois plus de risques d'événements cardiovasculaires que les patients GPA ayant eu une dose plus faible. (ORa = 2,2 IC95% 1,3-3,0). L'explication donnée par les auteurs est en partie non liée au traitement lui-même, mais au fait que les patients ayant reçu une forte cumulée élevée de cyclophosphamide étaient ceux qui avaient une maladie plus grave, plus inflammatoire et qu'ils avaient probablement reçu une plus forte dose cumulée de corticoïdes [73].

En termes de mortalité globale liée au traitement, l'étude de Little *et al.* du groupe de l'EUVAS semble aussi incriminer la dose de cyclophosphamide plutôt que le temps d'exposition. L'étude évalue la survie dans la première année après le diagnostic d'une VAA. En analyse multivariée, c'est la dose de cyclophosphamide qui ressort comme facteur associé à la mortalité précoce (HR = 1,2 IC95% 1,05 - 1,4 p=0,04) [4].

Holle *et al.*, ont publié les résultats à propos de l'évolution à long terme des patients avec une GPA sur les 40 dernières années. 80% des patients ont été exposés au cyclophosphamide. En 40 ans, les doses cumulées par patients ont globalement été diminuées d'un facteur 3. Les décès liés aux traitements ont diminué de 86% (1966-1993) à 35,5% (1999-2002). Les effets secondaires liés au cyclophosphamide sont plus liés aux complications infectieuses, cystites hémorragiques, ou malignes qu'aux complications cardiovasculaires [74].

c. Le rituximab

Des cas d'IDM ou AVCi sont rapportés sous Rituximab et font l'objet d'une information de précaution d'emploi dans la fiche du médicament. Cependant, ces effets secondaires sont rares et les effets indésirables cardiologiques sont plus fréquemment des insuffisances cardiaques congestives immédiates ou retardées, ou des troubles du rythme

cardiaques, avec une fréquence inférieure à 1 pour 10 000 [75]. Dans les essais thérapeutiques du rituximab dans la PR, aucune différence significative n'a été rapportée concernant le risque cardiovasculaire par rapport au placebo [76].

Sur le plan physiopathologique, le rituximab semble améliorer la fonction endothéliale [77,78]. L'épaisseur intima média et la compliance artérielle ne sont cependant pas significativement améliorées après 1 an de traitement [79].

Les études sont plus discordantes concernant la modification du profil lipidique des patients sous rituximab avec une augmentation du cholestérol total qui semble acceptée par tous les auteurs mais les données sur les HDL et les LDL sont plus débattues [79, 80].

6. Epidémiologie du risque cardiovasculaire dans les VAA

Même si les éléments physiopathologiques du risque cardiovasculaire dans les VAA semblent solides dans la littérature, on connaît peu l'incidence des thromboses artérielles d'origine athéromateuses dans cette population. Actuellement, nous ne disposons que quelques études de cohortes qui évaluent l'épidémiologie des maladies cardiovasculaires chez les patients VAA.

Salisbury *et al.* calculent l'incidence des IDM à 587 pour 100 000 personnes-années et des AVCi à 414 pour 100 000 personnes-années dans la cohorte de l'EULAR [81].

En 2002, Zaenker *et al.* rapportent un risque 6 fois plus important de développer une complication cardiovasculaire (maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie périphérique oblitérante) chez 50 GPA (OR= 6,7 (IC 95%: 1,6-31,8)) [55].

Morgan *et al.* montrent également une incidence augmentée mais dans de plus faibles proportions, des événements cardiovasculaires chez les patients VAA, comparée à un groupe contrôle de patients atteints d'insuffisance rénale chronique contrôlée soigneusement appariés (HR = 2.23 IC95% 1.1–4.4 ; P = 0.017) [82].

Dans ce contexte, bien identifier les VAA « les plus à risque » cardiovasculaire, semble donc primordial.

III. Objectifs de l'étude

Les phénomènes pro athérogènes semblent attendus et accélérés chez ces patients VAA, cependant l'épidémiologie des événements cardiovasculaires est décrite dans de trop rares cohortes d'effectifs et de méthodologies variables.

L'objectif principal de cette étude est de mesurer l'impact de la morbidité cardiovasculaire dans une cohorte de VAA, plus importante, avec un suivi plus long. Nous avons mesuré l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs et évalué la mortalité dans une cohorte de patients VAA.

A partir de ces constatations, l'objectif secondaire est d'identifier les facteurs prédictifs d'événements cardiovasculaires chez les patient VAA, afin de permettre au clinicien de mieux les appréhender dans une démarche de prévention du risque cardiovasculaire global.

IV Matériel et méthode

A. Design de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective, uni-centrique au sein du CHU de TOULOUSE à partir de l'étude des dossiers médicaux de patients ayant été pris en charge dans l'établissement pour une vascularite associée aux ANCA (Granulomatose avec polyangéite ou Micropolyangéite), entre le 1^{er} Janvier 2011 et le 31 Décembre 2013.

L'identification initiale des dossiers exploitables était réalisée à partir des codages PMSI M.30 (périartérite et affections apparentées) et M.31 (autres vasculopathies nécrosantes) du logiciel des dossiers des patients (logiciel ORBIS).

Après identification des dossiers informatiques, les données de chaque patient étaient recueillies après lecture de chaque dossier médical informatique et papier.

B. Définition des vascularites associées aux ANCA

Tous patients inclus :

1) répondaient aux critères de classification de la conférence de consensus de Chapel Hill 2012 [83] pour une vascularite des petits vaisseaux: GPA ou MPA histologiquement prouvée et/ou ANCA positive.

2) étaient âgés de plus de 18 ans.

3) avaient un suivi d'au moins 1 an.

4) avaient une visite médicale au CHU de TOULOUSE au moins trimestrielle.

Les critères de la classification de la conférence de consensus de Chapel Hill 2012 définissent les vascularites associées aux ANCA comme des vascularites nécrosantes, avec peu ou pas de dépôts immunitaires, affectant principalement les petits vaisseaux (c'est-à-dire les capillaires, les veinules, les artérioles et les petites artères), associées aux anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires (ANCA) dont la cible est la myéloperoxydase (MPO) ou à la protéinase 3 (PR3). Tous les patients n'ont pas forcément d'ANCA.

Les patients étaient hospitalisés dans un des 3 services de médecine interne, du service de médecine interne Gériatrique, ou du service de néphrologie et transplantation d'organes du CHU de TOULOUSE.

Les patients exclus étaient :

1) ceux dont le dossier était incomplet.

2) dont la prise en charge thérapeutique n'était pas connue et/ou non réalisée dans l'établissement.

3) dont le suivi n'était pas régulier (moins de 4 visites sur la première année de prise en charge).

Nous avons exclu, les patients présentant une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA). La GEPA a ses propres risques cardiovasculaires, liés entre autres à

l'infiltration tissulaire des éosinophiles et la surmortalité cardiovasculaire est maintenant admise [84].

C. Données recueillies

Ont été recueillies de nombreuses données démographiques :

- l'âge
- le sexe
- l'exposition au tabac
- l'hérédité familiale cardiovasculaire au premier degré
- les antécédents cardiovasculaires avant le diagnostic de la VAA parmi lesquels : la présence d'une hypertension artérielle, la présence d'un diabète, la présence d'une dyslipidémie, un antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique, l'existence d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, un antécédent de maladie coronarienne d'origine athéromateuse ou de cardiopathie ischémique.

Les signes cliniques et atteintes cliniques de la maladie au diagnostic ont été recueillis :

- Arthralgies
- Atteinte cutanée
- Atteinte ORL
- Atteinte pulmonaire
- Atteinte rénale
- Atteinte gastro intestinale ou hépatique
- Atteinte neurologique centrale
- Atteinte neurologique périphérique
- Atteinte ophtalmologique

Les mêmes données ont été recueillies pour définir les atteintes au cours du suivi.

La gravité de la maladie est définie par le score BVAS

Sur le plan biologique, ont été recueillis :

- Le taux de créatinine sanguine au moment du diagnostic de VAA.
- Le taux de créatinine sanguine un an après le début du diagnostic de VAA.
- La présence d'ANCA (cANCA ou pANCA).
- La spécificité des ANCA (anti PR3 ou anti MPO).
- La présence d'une histologie compatible avec les critères diagnostiques histologiques d'une VAA.

Concernant les traitements, ont été recueillis :

- les molécules du traitement d'attaque (corticothérapie, cyclophosphamide, rituximab, échanges plasmatiques, azathioprine, dialyse, méthotrexate, immunoglobulines intraveineuses)
- l'exposition à une thérapeutique au cours du suivi (corticothérapie, cyclophosphamide, rituximab, échanges plasmatiques, azathioprine, dialyse, méthotrexate, immunoglobulines intraveineuses, transplantation)

L'exposition au diagnostic aux statines, antiagrégants plaquettaires ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine était recensée.

D. Définition des critères de jugement

Un évènement cardiovasculaire majeur est défini par un infarctus du myocarde, par un accident vasculaire cérébral ischémique, par une artériopathie oblitérante périphérique nécessitant un geste de revascularisation.

Le syndrome coronarien aigu (SCA) ou infarctus du myocarde (IDM) devait répondre aux critères suivant : [85]

- Décès d'origine cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique avec modifications ischémiques à l'ECG (nouvelles ou présumées nouvelles) ou nouveau BBG, mais décès survenant avant le prélèvement sanguin, ou avant l'augmentation des biomarqueurs dans le sang.

- Elévation et/ou baisse d'un biomarqueur cardiaque (la troponine cardiaque) avec au moins une valeur au-dessus du 99e percentile de la LSR avec au moins l'un des éléments suivants :
 - Symptômes évocateurs d'une ischémie myocardique.
 - Nouvelles (ou présumées nouvelles) modifications significatives du segment ST ou de l'onde T ou un nouveau BBG
 - Apparition d'ondes Q à l'ECG
 - A l'imagerie, preuve d'une nouvelle perte de myocarde ou d'une anomalie de la contractilité régionale
 - Identification d'un thrombus intra coronaire par angiographie ou autopsie.

L'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCi) se définissait comme : [86]

- Tous signes cliniques ou radiologiques compatibles avec un épisode de dysfonction neurologique, brutal, causé par une anomalie ischémique focale cérébrale, médullaire ou rétinienne.
 - avec une preuve pathologique objective à l'imagerie d'une lésion ischémique focale dans une distribution vasculaire définie ;
 - ou la preuve clinique de symptômes cliniques d'ischémie focalisée cérébrale, de la moelle épinière, ou rétinien: fondée sur les symptômes persistent ≥ 24 heures ou jusqu'à ce que la mort, et autres étiologies soient exclus

Les thromboses artérielles périphériques sont définies comme : toutes les autres obstructions d'une artère ou d'une de ses branches par un caillot de sang suite à une embolie, un thrombus, ou un autre mécanisme de compression avec ischémie aiguë localisée tissulaire ou une sténose du diamètre artériel nécessitant un geste de revascularisation (parmi lesquelles les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs) (AOMI). L'AOMI prise en compte dans le travail était de stade 2 ou supérieur, symptomatique, ou une ischémie aiguë des membres inférieurs, définie comme une sténose artérielle dans les membres inférieurs avec un index de pression systolique inférieur à 0,9, entraînant une douleur pendant la marche ou l'inconfort dans un membre (ou son extrémité) en raison d'un manque soudain d'apport d'oxygène par voie sanguine, avec des

troubles de la circulation cutanée. Ceci jusqu'à la phase de détresse ischémique nécessitant une procédure de revascularisation [87].

Le délai de survenue de l'événement cardiovasculaire était défini comme le temps passé entre la date de diagnostic et la date de survenue de l'épisode cardiovasculaire.

Les événements cardiovasculaires, la date et les causes de décès étaient récupérés par la lecture du dossier médical ou par questionnement des différents médecins prenant en charge le patient, par appel téléphonique.

E. Plan d'analyse statistique

Nous avons comparé les caractéristiques de base du groupe ECM et du groupe sans ECM dans la cohorte VAA. Les variables catégorielles ont été comparées avec le test de Chi-2 ou le test exact de Fisher. L'égalité des moyennes des variables continues a été testée avec le test de Wilcoxon.

Nous avons identifié l'incidence des SCA/IDM, AVC ischémiques et thromboses artérielles périphériques pendant la période de suivi et calculé les taux d'incidence pour 1 000 années-personnes pour chaque résultat, individuellement et pour l'ensemble (c.-à-d. la variable ECM). Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont été tracées pour déterminer la probabilité de survie, la proportion de survivants n'ayant pas d'ECM, de SCA/IDM, ou d'AVC ischémique. Nous avons utilisé le test semi-paramétrique de Log-Rank pour comparer le groupe de VAA sans événement cardiovasculaire et le groupe ayant présenté un événement

Ensuite, nous avons calculé la figure de morbidité/mortalité comparative (CMF) et l'intervalle de confiance (IC) à 95% pour les SCA/IDM et l'AVC. Le CMF est le ratio du taux d'incidence (ou de décès) normalisé par rapport au taux d'incidence brute (ou décès) dans la population habituelle. Le CMF est une moyenne pondérée de la cohorte spécifique à l'âge aux taux de taux standard.

Pour la comparaison générale de la population, nous avons utilisé deux registres potentiels validés dans la même zone géographique pour la mortalité et les SCA/IDM: la

mortalité de la région de Midi-Pyrénées et les registres des SCA/IDM de cette région [88-90]. Étant donné qu'aucun registre pour les AVC ischémiques n'est disponible dans la région de Toulouse, nous avons utilisé le registre des AVC ischémiques de Dijon. Ce registre de données est conforme aux critères recommandés pour la réalisation d'études d'incidences d'accidents «idéaux» [91].

Nous avons également identifié le décès toutes causes pendant la période de suivi et avons calculé les taux bruts de mortalité toutes causes par 1 000 années-personnes. Alors nous avons calculé la figure de mortalité comparative (CMF) et l'IC95% qui a comparé les décès attendus dans la population d'enregistrement et des taux de mortalité brute par strates de dix ans dans la cohorte.

Enfin, nous avons utilisé les modèles de régression des risques proportionnels de Cox (technique de sélection par régression) pour évaluer le risque de SCA/IDM, d'accidents ischémiques, thromboses artérielles périphériques, ou de décès associés à la VAA, après ajustement pour les co-variables (âge, sexe, ATCD cardiovasculaires, traitements ...)

Les patients seront censurés dans les cas suivants : 1) Réalisation de l'évènement étudié (évènement cardiovasculaire). Lorsque le patient a présenté plusieurs évènements, seul le premier a été retenu. 2) Décès. 3) Perdus de vue (« censurés vivants »). 4) Date de dernière nouvelle (« censurés vivants »).

L'Hazard ratio et l'intervalle de confiance à 95% était calculé par modèle de régression multivariée de COX, incluant toutes les variables dont le p était inférieur à 0.05. Une différence statistiquement significative était atteinte lorsque le p était inférieur ou égal à 0.05.

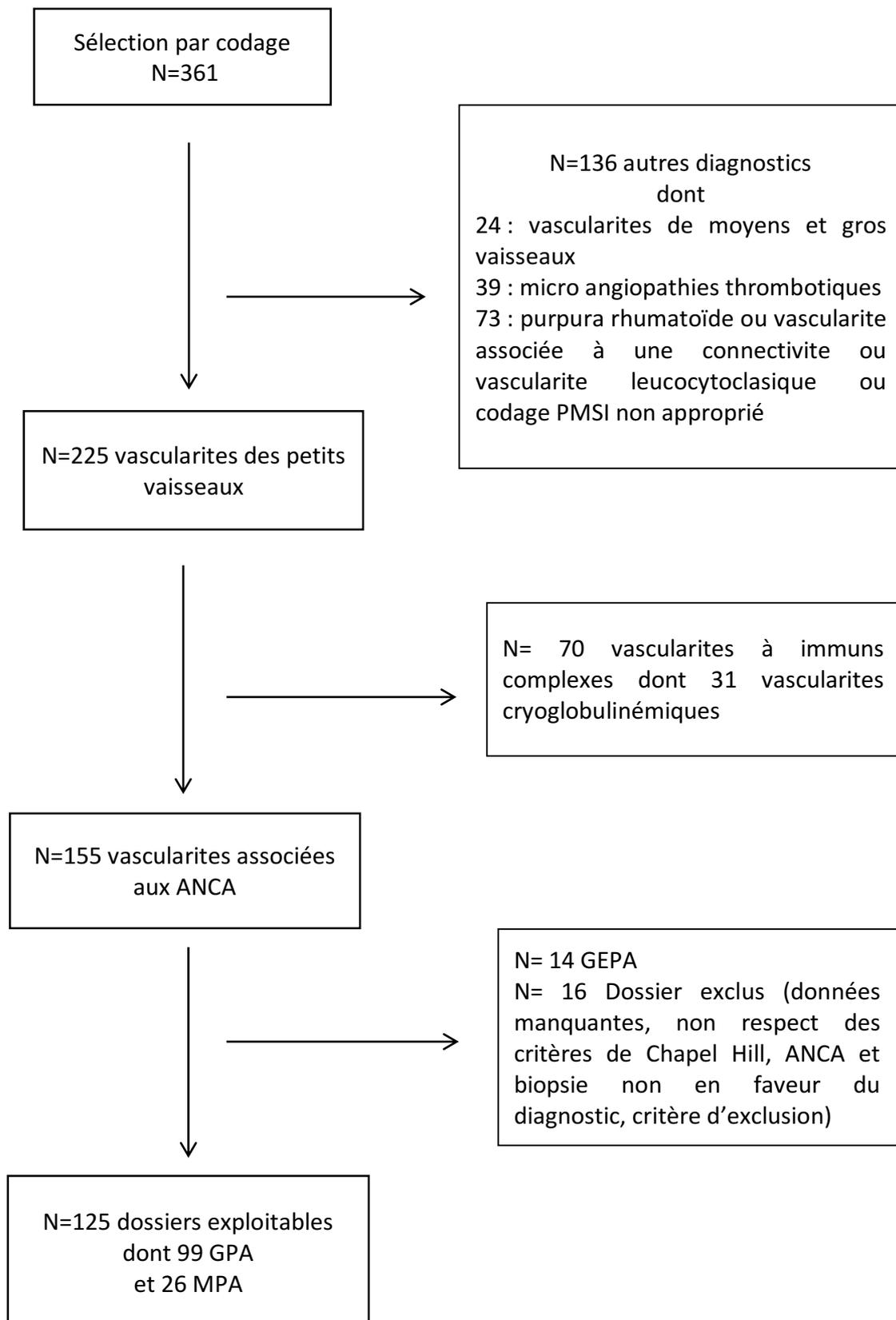
L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel SAS® 9.3.

V. Résultats

A. Description de la population étudiée

Nous avons identifié 361 dossiers médicaux. 125 répondaient finalement aux critères de sélection (fig1). Les dossiers exclus étaient des diagnostics différents dont des vascularites des moyens et gros vaisseaux pour la majorité d'entre eux. 14 GEPA ont été exclus. 16 dossiers de vascularites associées aux ANCA ont été exclus (données manquantes, non respect des critères diagnostiques, ANCA et examen histologique non en faveur du diagnostic, critères d'exclusion). Ont été retenus 99 GPA et 26 MPA.

Figure 1 : Diagramme de flux des patients VAA sélectionnés au CHU de TOULOUSE



Les caractéristiques de la population sont présentées dans le Tableau 1.

La durée moyenne de suivi est de 88.4 mois \pm 78.3.

Il y a 65 (52%) d'hommes et 60 (48%) de femmes avec un âge moyen de 61.3 \pm 15.7 ans.

78 (62,4%) présentent au moins une comorbidité cardiovasculaire au moment du diagnostic de VAA. Parmi ces comorbidités, 45 (36%) présentent une hypertension artérielle, 20 (16%) une dyslipidémie, 37 (29.6%) une exposition tabagique, 9 (7.2%) un diabète, 6 (4.8%) un antécédent d'accident vasculaire cérébral ischémique, 2 (1.6%) une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, 3 (2.4%) un antécédent de syndrome coronarien aigu.

Le BVAS moyen au diagnostic est de 8.8 \pm 4.9.

Concernant les présentations cliniques au diagnostic, 21 (16,8%) patients présentent de la fièvre, 60 (48%) une asthénie comme signes généraux de la maladie. Parmi les atteintes d'organes, les patients ont majoritairement une atteinte rénale 82 (65,6%) puis 57 (45,6%) une atteinte ORL, 55 (44%) une atteinte pulmonaire, 28 (22,4%) des arthralgies, 20 (16%) une atteinte neurologique périphérique, 15 (12%) une atteinte ophtalmologique, 9 (7,2%) une atteinte cutanée, 7 (5,6%) une atteinte gastro intestinale ou hépatique, 4 (3,2) une atteinte neurologique centrale.

Le taux de créatinine au diagnostic est en moyenne de 227.1 μ mol/l \pm 191.2. Ce taux peut sembler élevé mais il est lié à la forte représentation de patient avec une atteinte rénale au diagnostic.

123 patients (98,4%) ont des ANCA positifs, dont 56 (44,8%) d'anti-PR3 ANCA. L'examen histologique d'une biopsie tissulaire est réalisé chez 97/125 patients et répond aux critères diagnostiques chez 83 patients (86,5%).

Sur le plan thérapeutique au moment du diagnostic de VAA : 12 (9.6%) sont sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, 21 (16.8%) sous statines, et 13(10.4%) sous antiagrégants plaquettaires.

Le traitement d'induction de la VAA est pour 123 (98.4%) des corticoïdes, 96 (76.8%) du cyclophosphamide, 12 (9.8%) du rituximab, 26 (20.8%) des échanges plasmatiques, 6 (4.8%) de l'azathioprine, 5 (4%) du méthotrexate et 6 (4.8%) le recours à la dialyse.

Les atteintes cliniques développées au cours du suivi sont sensiblement réparties avec les mêmes proportions sauf pour l'atteinte ORL 69 (55.2%), rénale 93 (74.4%) et neurologique périphérique 42 (33.6%) qui sont en plus fortes proportions par rapport à la présentation clinique initiale. On retrouve une atteinte pulmonaire 59 (47.2%), des arthralgies 34 (27.2%), ophtalmique 21 (16.8%), une atteinte cutanée 12 (9.6%), gastro intestinale ou hépatique 8 (6.4%), atteinte neurologique centrale 5 (4%).

L'évolution du taux moyen de créatinine à 1 an après le début de la maladie est en baisse ($163.5 \mu\text{mol/L} \pm 154.6$) par rapport au diagnostic.

Concernant l'exposition au traitement durant le suivi : 125 patients (100%) sont exposés aux corticoïdes, 106(84.8%) au cyclophosphamide, 64(51.2%) au rituximab, 24(19.2%) aux échanges plasmatiques, 69 (55.2%) à l'azathioprine, 26(20.8%) au mycophénolate mofétil, 19(15.2%) à la dialyse, 14(11.2%) au méthotrexate, 9(7.2%) aux immunoglobulines intraveineuses, et 7(5.6%) ont recours à la transplantation.

Nous avons dénombré au total 45 rechutes majeures (36%) avec un nombre moyen de rechutes par patient de $0,7 \pm 1,3$.

L'exposition au tabac, l'ATCD d'AOMI, ne sont pas statistiquement comparables entre les deux groupes avec et sans ECM. L'utilisation d'antiagrégants plaquettaires et de statines est plus fréquente dans le groupe avec ECM. Les échanges plasmatiques ont été statistiquement plus utilisés dans le groupe avec ECM, probablement chez des patients avec des VAA plus sévères et plus actives.

Tableau 1: Caractéristiques de la population de VAA et avec ou sans événement cardiovasculaire majeur*

	Tous n=125	Sans ECM n=102	Avec ECM n=23	P valeur
Âge au diagnostic, moyen ± SD, années	61.3 ±15.7	60.8 ±15.9	63.2 ±15.0	0.51
Homme	65 (52)	52 (51)	13 (56.5)	0.63
Granulomatose avec polyangéite	99 (79.2)	82 (82.4)	15 (65.2)	0.07
Suivi moyen ± SD, années	7.5 ±6.4	7.0 ±6.1	9.3 ±7.7	0.13
Comorbidités				
Risque cardiovasculaire	78 (62.4)	62 (60.8)	16 (69.6)	0.43
- Hypertension	45 (36)	34 (33.3)	11 (47.8)	0.19
- Diabète	9 (7.2)	7 (6.9)	2 (8.7)	0.76
- Dyslipidémie	20 (16)	18 (17.7)	2 (8.7)	0.36
- ATCD d'AVC ischémique	6 (4.8)	4 (3.9)	2 (8.7)	0.30
- ATCD d'AOMI	2 (1.6)	0	2 (8.7)	0.03
- ATCD de maladies coronariennes	3 (2.4)	2 (2.0)	1 (4.4)	0.46
- Exposition au tabac	37 (29.6)	26 (25.5)	11 (47.8)	0.03
Présentation clinique initiale au diagnostic				
- BVAS moyen ± SD	8.8 ±4.9	8.9 ±5.0	8.4 ±5.2	0.67
- Fièvre >38°	21 (16.8)	17 (16.7)	4 (17.4)	0.93
- Asthenie	60 (48.0)	47 (46.1)	13 (56.5)	0.37
- Arthralgie	28 (22.4)	23 (22.6)	5 (21.7)	0.93
- Atteinte cutanée	9 (7.2)	7 (6.9)	2 (8.7)	0.67
- Atteinte ORL	57 (45.6)	50 (49.0)	7 (30.4)	0.11
- Atteinte pleuro-pulmonaire	55 (44)	42 (41.2)	13 (56.5)	0.18
- Atteinte gastro-intestinale	7 (5.6)	6 (5.9)	1 (4.4)	0.77
- Atteinte rénale	82 (65.6)	67 (65.7)	15 (65.2)	0.97
- Atteinte neurologique centrale	4 (3.2)	3 (2.9)	1 (4.4)	0.73
- Atteinte neurologique périphérique	20 (16)	17 (16.7)	3 (13.0)	0.67
- Atteinte ophtalmologique	15 (12)	14 (13.7)	1 (4.4)	0.21
Présentation Clinique durant le suivi				
- Arthralgie	34 (27.2)	29 (28.4)	5 (21.7)	0.51
- Atteinte cutanée	12 (9.6)	10 (9.8)	2 (8.7)	0.87
- Atteinte ORL	69 (55.2)	59 (57.8)	10 (43.5)	0.21
- Atteinte pleuro-pulmonaire	59 (47.2)	45 (44.1)	14 (60.9)	0.15
- Atteinte gastro-intestinale	8 (6.4)	6 (5.9)	2 (8.7)	0.64
- Atteinte rénale	93 (74.4)	73 (71.6)	20 (87.0)	0.13
- Atteinte neurologique centrale	5 (4)	3 (2.9)	2 (8.7)	0.23
- Atteinte neurologique périphérique	42 (33.6)	36 (35.3)	6 (26.1)	0.40
- Atteinte ophtalmologique	21 (16.8)	18 (17.7)	3 (13.0)	0.76
Taux de Créatinine au diagnostic, moyenne ± SD, µmol/L	227.1 ±191.2	230.8 ±200	208.8 ±143.9	0.17
Taux de Créatinine un an après le diagnostic, moyenne ± SD, µmol/L	163.5 ±154.6	163.9 ±118.6	160.4 ±89.1	0.07
Profil immunologique				
- ANCA	123 (98.4)	100 (98.0)	23 (100)	0.50
- PR3	56 (44.8)	49 (48.0)	7 (30.4)	0.13

Profil histologique				
Histologie prouvant la VAA	83 (86.5)	54 (83.1)	29 (93.6)	0.16
Médicaments cardiologiques utilisés au diagnostic de VAA				
IEC	12 (9.6)	9 (8.8)	3 (13.0)	0.53
Statines	21 (16.8)	11 (10.8)	10 (43.5)	0.0002
Antiagrégants plaquettaires	13 (10.4)	4 (3.9)	9 (39.1)	0.0001
Premier Traitement d'induction				
- Corticoïdes	123 (98.4)	100 (98.0)	23 (100)	0.50
- Cyclophosphamide (IV ou PO)	96 (76.8)	79 (77.6)	17 (73.9)	0.72
- Rituximab	12 (9.8)	9 (8.8)	3 (13.0)	0.53
- Échanges plasmatiques	26 (20.8)	19 (18.6)	7 (30.4)	0.21
- Azathioprine	6 (4.8)	5 (4.9)	1 (4.4)	0.91
- Dialyse	6 (4.8)	6 (5.9)	0	0.59
- Méthotrexate	5 (4.0)	5 (4.9)	0	0.58
Exposition au traitement de VAA durant le suivi				
- Corticoïdes	125 (100)	102 (100)	23 (100)	1
- Cyclophosphamide (IV ou PO)	106 (84.8)	86 (84.3)	20 (87.0)	0.75
- Rituximab	64 (51.2)	50 (49.0)	14 (60.9)	0.30
- Échanges plasmatiques	24 (19.2)	16 (15.7)	8 (34.8)	0.04
- Azathioprine	69 (55.2)	60 (58.8)	9 (39.1)	0.09
- Mycophenolate mofétil	26 (20.8)	19 (18.6)	7 (30.4)	0.21
- Dialyse	19 (15.2)	15 (14.7)	4 (17.4)	0.75
- Méthotrexate	14 (11.2)	14 (13.7)	0	0.07
- Immunoglobulines intraveineuses	9 (7.2)	7 (6.9)	2 (8.7)	0.67
- Transplantation	7 (5.6)	6 (5.9)	1 (4.4)	0.77
Nombre moyen de rechute/patient	0,7±1,3	0,7±1,4	0,8±1,0	0.88
Rechute majeure	45 (36)	33 (32.4)	12 (52.2)	0.07

*Les valeurs sont le nombre (pourcentage) sauf indication contraire; ATCD : antécédent ; ORL : otorhinolaryngologique ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AOMI : artériopathie des membres inférieurs ; ECM : événement cardiovasculaire majeur ; SD : standard deviation ; VAA: vascularite à ANCA, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

B. Événements cardiovasculaires majeurs chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA : incidence

Au cours du suivi de nos patients atteints de VAA, il y a eu au total 10 syndromes coronariens aigus, 9 accidents vasculaires cérébraux ischémiques, et 11 autres thromboses périphériques. Aucun de ces ECM, n'a eu lieu durant une poussée de la maladie.

Pour le critère « événement cardiovasculaire majeur » (ECM) combinant syndrome coronarien aigu ou AVC ischémique ou thrombose artérielle périphérique, le taux d'incidence est évalué à 27,8 pour 1000 personnes-années. L'incidence cumulée de l'ECM à 1, 5 et 10 ans est de 7% (IC95% 4-9%), 15% (IC95% 12-19%) et 23% (IC95% 18-28%), respectivement (Fig.2A).

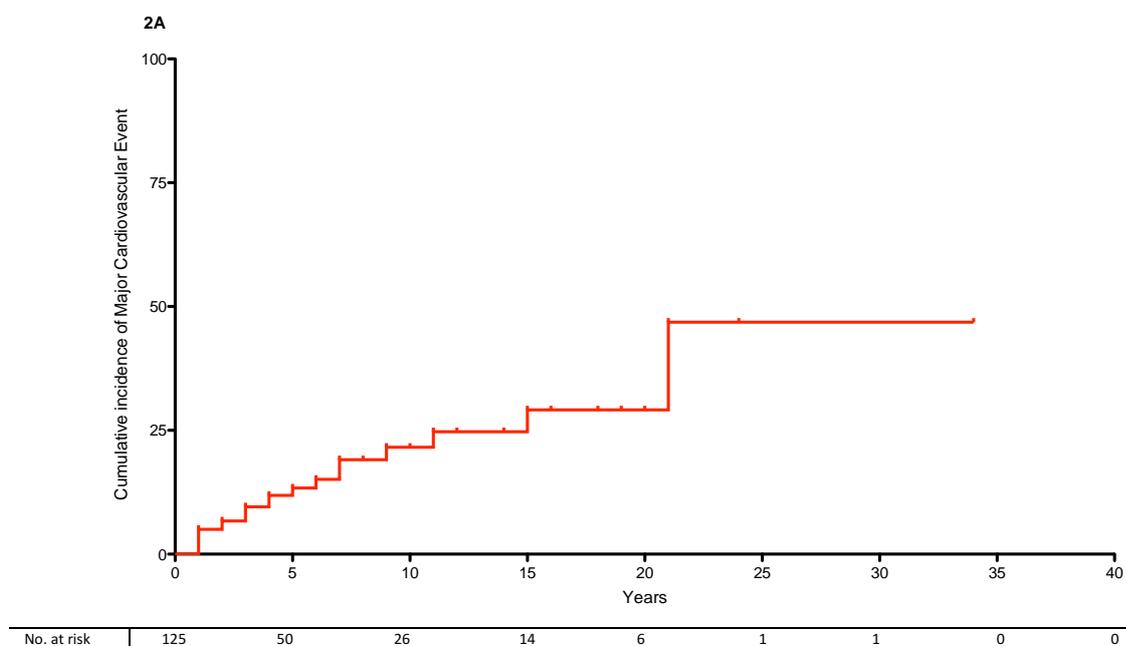


Figure 2a: Incidence cumulée des événements cardiovasculaires majeurs dans la cohorte de 125 VAA.

La VAA est associée à une incidence élevée de SCA et d'AVC ischémique.

L'incidence cumulée de SCA/IDM est à 1, 5 et 10 ans est de 2% (IC95% 1-4%), 8% (IC95% 5-10%) et 12% (IC95% 8-18%), respectivement (Fig.2B).

En utilisant la standardisation directe, le taux d'incidence ajusté à l'âge pour l'apparition du SCA/IDM dans la cohorte VAA est de 8,5 pour 1000 personnes-années.

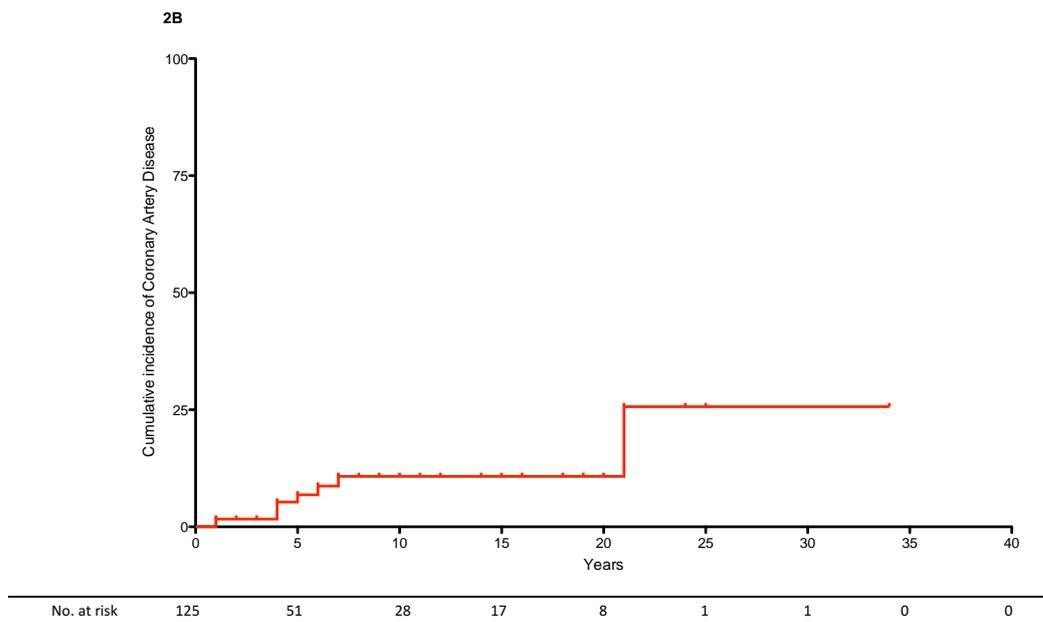


Figure 2B: Incidence cumulée des syndromes coronariens aigus ou infarctus du myocarde dans la cohorte de 125 VAA.

Le taux d'incidence ajusté en fonction de l'âge pour l'accident vasculaire cérébral ischémique dans la cohorte VAA est de 10,2 pour 1000 personnes-années.

L'incidence cumulée des AVCi à 1, 5 et 10 ans est de 2% (IC95% 1-4%), 3% (IC95% 2-5%) et 11% (IC95% 6-15%), respectivement (Fig.2C).

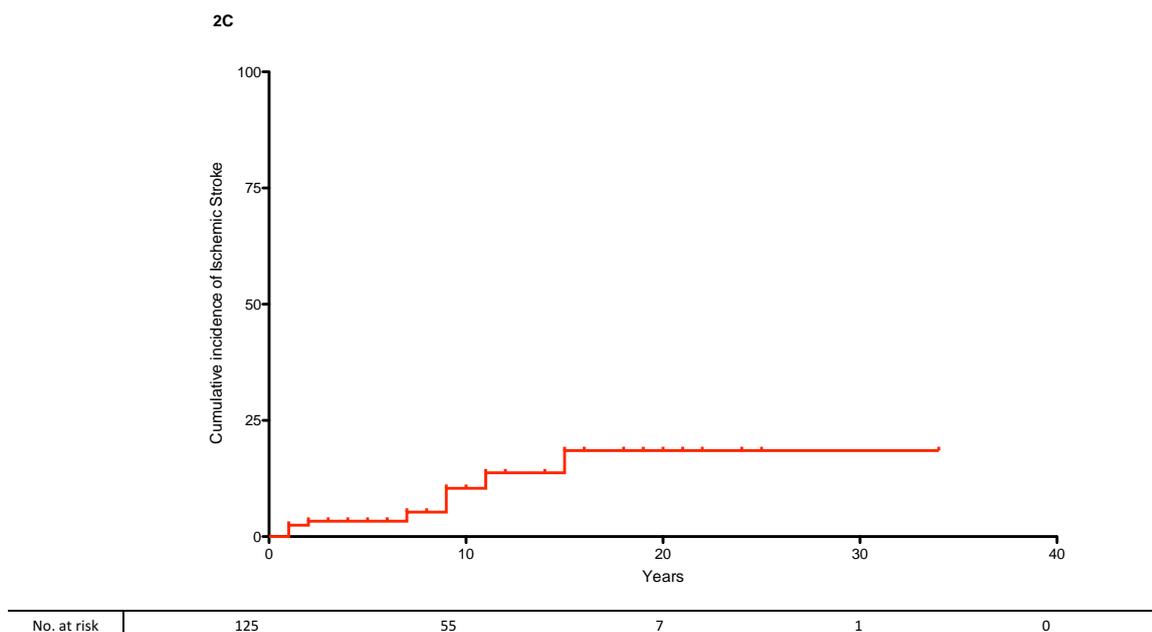


Figure 2C: Incidence cumulée des accidents vasculaires ischémiques dans la cohorte de 125 VAA.

C. Mortalité chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA.

Au cours du suivi, 21 patients VAA sont décédés. En utilisant la standardisation directe, le taux de mortalité ajusté par âge pour la cohorte VAA est de 22,5 pour 1000 personnes-années.

La probabilité de survie à 1, 5 et 10 ans était de 95% (IC95% 93-97%), 90% (IC95% 87-93%) et 77% (IC95% CI 72-83%), respectivement (Fig. 3)

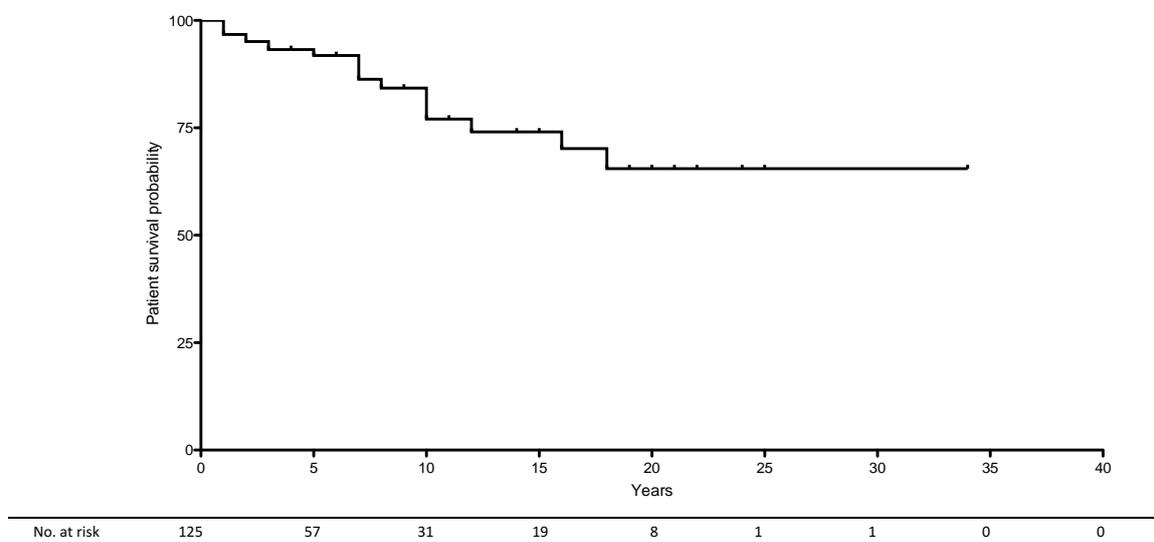


Figure 3 : Courbe de survie globale dans la population VAA

Les causes de décès des patients de notre cohorte sont exposées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Présentation des patients décédés dans la cohorte VAA.

Patient décédé	Age au décès (année)	Cause supposée du décès	Délai entre le diagnostic et le décès (année)
1	68	Maladie à CMV	0,2
2	78	Pas de cause retrouvée	0,2
3	45	Hémorragie intra alvéolaire et état de choc cardiogénique secondaire	0,4
4	86	Décompensation cardiaque sur pneumopathie communautaire	0,5
5	80	IDM	0,5
6	85	Pneumopathie communautaire sur fibrose pulmonaire	0,8
7	55	Complication de la cirrhose	1,6
8	85	AVC ischémique	2,4
9	74	Pas de cause retrouvée	2,8
10	80	Pneumocystose	3,5
11	83	Choc hémorragique d'origine digestive	5,0
12	69	Cancer du pancréas	6,4
13	76	Ischémie mésentérique	6,7
14	75	Décompensation respiratoire sur poussée de fibrose pulmonaire	7,7
15	82	AVC ischémique	7,9
16	65	Insuffisance cardio-respiratoire	9,9
17	66	Choc septique	10,0
18	61	Mort accidentelle	10,3
19	74	Adénocarcinome colique avec carcinose péritonéale	12,7
20	53	Carcinome hépatocellulaire compliquant une cirrhose virale C	16,5
21	86	Syndrome occlusif	18,1

La répartition des causes des 21 décès est présentée dans la figure 4. On observe une répartition égale entre les causes infectieuses, et les causes cardiovasculaires (24%). Ensuite on retrouve les causes néoplasiques (14%) (toutes des néoplasies solides), puis les causes liées à la VAA (9%). Ce sont 2 patients dont l'un a présenté une hémorragie intra alvéolaire sévère sur une poussée pulmonaire de la VAA nécessitant une hospitalisation en réanimation. Le tableau clinique s'est ensuite compliqué d'un choc cardiogénique réfractaire entraînant le décès du patient. Le 2^{ème} patient a présenté un tableau de détresse respiratoire sévère avec SDRA sur une poussée de fibrose pulmonaire dans le cadre de la VAA.

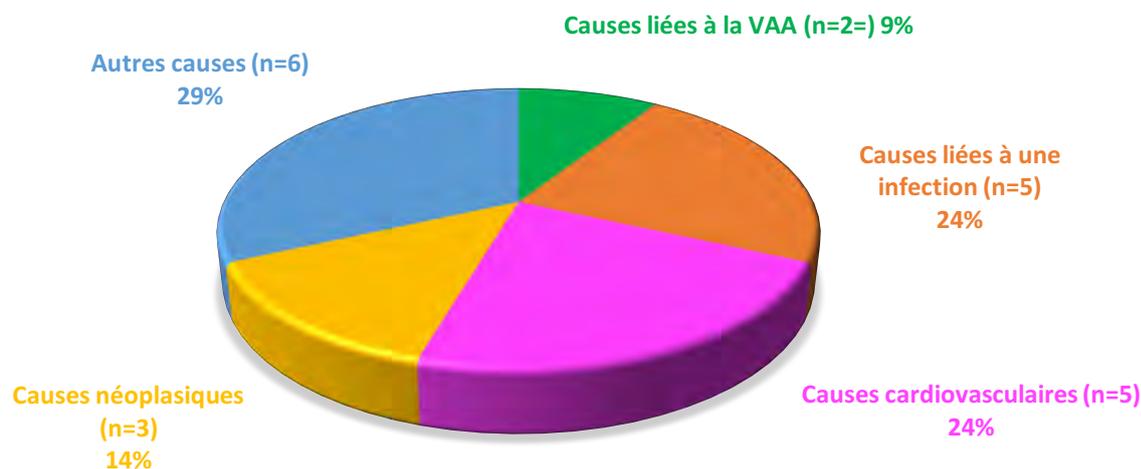


Figure 4 : Répartition des causes de décès dans la population de VAA.

D. Comparaison entre les patients atteints de vascularites associées aux ANCA, selon la présence ou non d'un événement cardiovasculaire majeur

Les caractéristiques de la population en fonction de la présence d'un événement cardiovasculaire ou non, sont rapportées dans le Tableau 1.

La répartition des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (HTA, dyslipidémie, diabète) est homogène dans les 2 groupes. Ils sont très souvent présents chez nos patients (n=78 soit 62.4% de patients présentant au moins un risque cardiovasculaire : 62 (60,8%) dans le groupe sans ECM contre 16 (69.6%) dans le groupe avec ECM p=0.43).

Aucune différence statistique significative n'est retrouvée entre les antécédents cardiovasculaires avant le diagnostic de VAA et la survenue d'un ECM au cours du suivi de la maladie.

La répartition de l'exposition au tabac est statistiquement plus fréquente dans le groupe ayant présenté un ECM (p=0,03).

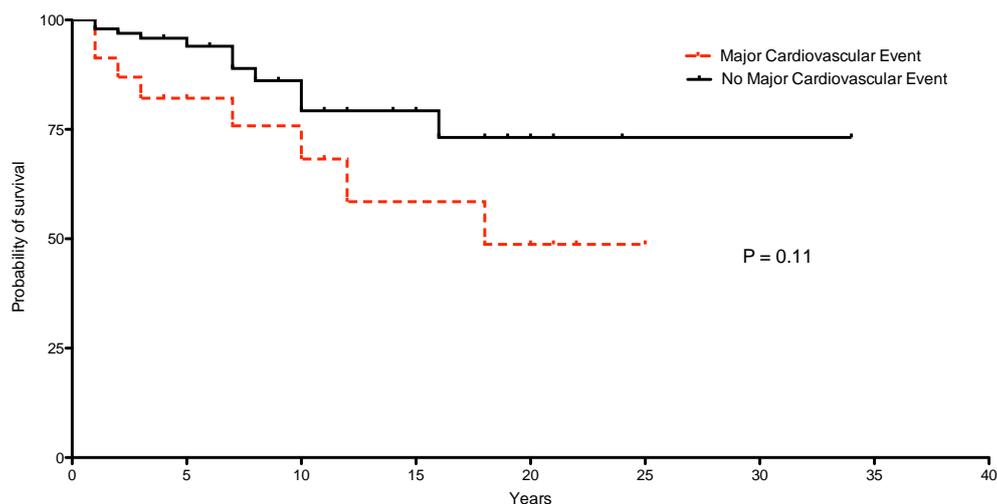
Neuf patients présentent un événement cardiovasculaire majeur (SCA, AVCi, AOMI) avant le diagnostic de leur VAA (6 (4.8%) AVCi, 2 (1.6) AOMI, 3 (2.4%) IDM). La répartition du SCA et de l'AVCi entre les groupes avec ou sans ECM est homogène. L'AOMI est

significativement plus présente dans le groupe des patients avec un événement cardiovasculaire majeur ($p=0,03$).

Le rôle de la spécificité ANCA n'a pas été un facteur influant dans la survenue ou non d'un ECM dans notre étude.

Que ce soit le traitement immunosuppresseur d'attaque ou l'exposition aux différents traitements immunosuppresseurs au cours du suivi de la maladie, la répartition entre les 2 groupes était globalement homogène. Après étude statistique, aucune thérapeutique n'a été mise en évidence comme pouvant influencer la survenue d'un ECM chez nos patients.

La figure 5 expose la probabilité de survie des patients VAA selon la présence ou non d'un ECM durant le suivi de la vascularite. Ces constatations ne sont pas statistiquement significatives mais la tendance semble orienter vers une surmortalité prématurée toutes causes des patients VAA avec un ECM comparativement à ceux n'ayant pas fait d'ECM. Cette probabilité de mortalité semble en particulier importante avant 5 ans de suivi de la VAA et après 10 ans de suivi.



No. At risk									
Avec ECM	23	12	8	6	3	0	0	0	0
Sans ECM	102	44	23	13	5	1	1	0	0

Figure 5 : Probabilité de survie dans la cohorte VAA en fonction de l'existence ou non d'un ECM

E. Comparaison de la population de vascularites associées aux ANCA avec la population

En comparant les taux de mortalité spécifiques à l'âge chez les patients atteints de VAA, aux taux de mortalité spécifiques à l'âge calculés dans la population générale de Midi-Pyrénées, nous constatons que dans toutes les bandes d'âges, les taux de mortalité sont nettement plus élevés chez les personnes VAA que la population générale de Midi-Pyrénées [87-89]. En utilisant la standardisation directe, le taux de mortalité ajusté par âge pour notre cohorte VAA est de 22,5 pour 1000 personnes-années et pour la population générale de Midi-Pyrénées de 10,2 pour 1000 personnes-années. Cela indique que la mortalité pour les patients atteints VAA est une fois et demi plus élevée que dans la population générale, indépendamment des différences d'âges entre les deux populations (CMF de 1.56, IC95% 1.02-2.39).

Le taux d'incidence ajusté à l'âge pour l'apparition d'un SCA dans la cohorte VAA est de 8,5 pour 1000 personnes-années et pour la population générale de 2,2 pour 1000 personnes-années en utilisant le registre des syndromes coronariens aigus de Midi-Pyrénées comme référence [88-90]. Cela indique que l'incidence des SCA pour les patients atteints de

VAA est deux fois plus élevée que dans la population générale, indépendamment des différences d'âges entre les deux populations (CMF de 1,96; IC 95% 0,88 -4,36).

Le taux d'incidence ajusté en fonction de l'âge pour l'accident vasculaire cérébral ischémique dans la cohorte VAA est de 10,2 pour 1000-personnes-années et pour la population générale de 1,9 par 1000 personnes-années en utilisant le registre Dijon Stroke comme référence [91]. Cela indique que l'incidence des AVCi chez les patients atteints de VAA est trois fois plus élevée que dans la population générale, indépendamment des différences d'âges entre les deux populations (CMF de 3,36 ; IC 95% 1,75 -6,46).

F. Facteurs prédictifs d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA.

Les facteurs prédictifs retrouvés après l'analyse multivariée de COX sont regroupés dans le Tableau 3.

L'exposition au tabac est le meilleur facteur prédictif indépendant d'ECM et de SCA chez les patients VAA (HRa = 2,7, IC95% 1,07-6,66, p = 0,04 et HRa = 8,8, IC95% 2,12-36,56, p = 0,003 respectivement).

L'exposition aux antiagrégants plaquettaires au diagnostic de VAA (HRa = 6.8) est indépendamment associée à l'apparition d'un ECM alors que l'exposition à l'azathioprine (HRa = 0.4) est inversement associée à l'apparition d'un ECM.

Un antécédent de maladie coronarienne ischémique avant le diagnostic de VAA est fortement associé au risque de refaire un SCA/IDM (HRa 10.3; 95% CI 1.02 to 104.5, p=0.003). A contrario, une poussée ORL de la vascularite (HRa 0.12) est un facteur prédictif protecteur d'un SCA/IDM indépendant dans cette cohorte.

Nous n'avons pas trouvé de facteurs prédictifs, statistiquement significatif, associés avec la survenue d'un AVCi dans cette cohorte.

L'exposition aux statines avant le diagnostic de VAA n'a pas d'influence sur la survenue d'un ECM, SCA, ou AVCi. Les taux de créatinine au diagnostic ou à 1 an du diagnostic n'ont pas d'influence sur la survenue d'un ECM, SCA, ou AVCi.

L'âge supérieur à 62 ans pourrait avoir une tendance à être un facteur prédictif d'ECM ou d'AVCi mais ne ressort pas comme statistiquement significatif.

Tableau 3. Facteurs indépendants associés avec un premier ECM, SCA/IDM ou AVCi chez 125 VAA (analyse de COX multivariée par procédure de régression par étape)

	Hazard Ratio Ajusté	IC95%	P valeur
<i>Évènement cardiovasculaire majeur</i>			
- Age supérieur à 62 ans	2.0	[0.85–4.90]	0.11
- Exposition au tabac	2.7	[1.07–6.66]	0.036
- Antiagrégants plaquettaires au diagnostic de VAA	6.8	[2.57–18.13]	0.0001
- Exposition à l'Azathioprine	0.4	[0.16–0.91]	0.03
<i>Maladie coronarienne ischémique</i>			
- Exposition au tabac	8.8	[2.12–36.56]	0.003
- ATCD de maladies coronariennes ischémiques	10.3	[1.02–104.5]	0.048
- Poussée ORL de la VAA	0.12	[0.03–0.57]	0.007
<i>Accident vasculaire cérébraux ischémiques</i>			
- Age supérieur à 62 ans	1.6	[0.37–6.51]	0.54
- Sexe masculin	1.03	[0.27–3.86]	0.97
- Poussée du système nerveux central de la VAA	3.9	[0.71–21.1]	0.12

IC: intervalle de confiance, VAA: vascularite associée aux ANCA, ATCD : antécédent, ORL : otorhinolaryngologique

VI. Discussion

A l'issu de ce travail, nous rapportons une incidence élevée de SCA et d'AVC ischémiques chez les patients VAA de 8,5 pour 1000 patients-années et 10,2 pour 1000 patients-années respectivement. L'incidence du SCA et de l'AVC ischémique sont 2 fois et 3 fois plus élevées que dans la population générale. Notre étude est l'une des premières à montrer que les AVCi sont d'importantes complications des VAA de façon statistiquement significative. L'exposition au tabac et des antécédents de SCA avant le diagnostic de la vascularite associées aux ANCA sont fortement associés au risque de survenue de SCA durant le suivi de la vascularite (HRa 8.8; IC95% 2.12-36.56, p=0.003 et HRa 10.3; IC95% 1.02-104.5, p=0.003, respectivement). Au contraire, l'atteinte ORL est un facteur protecteur de SCA au cours du suivi (HRa 0,12). Nous n'avons pas trouvé de facteurs significativement associés à un sur-risque d'AVC ischémique dans notre cohorte. L'incidence des ECM est à 27,8 pour 1000 personnes-années. Les facteurs influençant la survenue d'un ECM est l'exposition au tabac (HRa 2,7 ; IC95% 1,07-6,66 ; p=0,036) et l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires au diagnostic de la VAA (HRa 6,8; IC95% 2,57-18,13 ; p=0,0001). Au contraire l'exposition à l'azathioprine est un facteur prédictif protecteur (HRa 0,4; IC95 0,16-0,91 ; p=0,03). Nos patients atteints de VAA ont un et demi fois plus de risques de décès que la population générale, indépendamment des différences d'âge entre les 2 populations (CMF 1.56; IC95% 1.02-2.39). Le taux de mortalité ajusté à l'âge dans la cohorte est dans cette étude de 22,5 pour 1000 personnes-années.

A la vue de ces résultats, il est possible de confronter nos données, aux connaissances disponibles dans la littérature scientifique.

A. Données de la littérature sur l'incidence des événements cardiovasculaires globaux dans les vascularites associées aux ANCA.

L'incidence des événements cardiovasculaires majeurs dans notre étude est de 27,8 pour 1000 patients/années et celles des SCA et d'AVCi de 8,5 pour 1000 patients-années et 10,2 pour 1000 patients-années respectivement. Ces incidences élevées ont déjà été rapportées dans des études antérieures.

En 2009, dans l'étude de Morgan *et al.*, chez 131 patients atteints de vascularites associées aux ANCA avec un suivi médian de 3,4 ans, 23 événements cardiovasculaires ont été recensés dont 3 AVC et 4 IDM et 2 AOMI, soit une incidence globale de 17.6% ; presque 2 fois moins que nos constatations [82]. En comparaison l'étude de Salibury *et al.* avec une incidence des SCA à 587 pour 100 000 patients-années et d'AVCi à 414 pour 100 000 patients-années présente une incidence plus forte [81].

Ces disparités peuvent être liées à des différences sur la définition portée aux atteintes cardiovasculaires étudiées, à la population étudiée ou au temps de suivi des cohortes. Nous nous sommes intéressés à une cohorte de population du Sud-Ouest français, où les facteurs de risques cardiovasculaires des individus sont différents de ceux des populations nord-américaines et européennes. Par exemple, dans l'étude de Morgan *et al.*, les antécédents cardiovasculaires avant le diagnostic de VAA ne sont pas clairement détaillés, et l'on ignore la gravité initiale des vascularites.

Selon Suppiah *et al.*, dans les 5 ans suivant le diagnostic de GPA ou MPA, 14% des 535 patients feront un ECM. Dans notre étude, avec un suivi moyen plus long, 29.3% des patients ont eu un ECM. Ces différences d'incidences sont en partie liées aux différences de designs entre les 2 études. En effet, l'étude de Suppiah *et al.* reprend les données des patients des 4 principales études thérapeutiques randomisées de l'EUVAS (MEPEX, CYCAZAREM, CYCLOPS, NORAM) bien différentes entre elles, de la cohorte WGET, ou de notre étude non thérapeutique [92].

Plus récemment en 2016, Avina-Zubieta *et al.* chez 504 GPA avec une incidence du critère combiné IDM et d'AVC ischémique à 18,97 pour 1000 personnes-années, 11,7 pour 1000 personnes-années pour les IDM et 8,9 pour 1000 personnes-années pour les AVCi, ont des données comparables à notre étude [71].

Le délai d'apparition moyen des ECM est dans notre étude de 63,6 mois, soit après 5 ans d'évolution de la VAA. Nos résultats concordent avec les données de la littérature qui font des événements cardiovasculaires, des événements qui concourent plus à la mortalité tardive, au moins après la première année [3,4]. Le suivi plus long de notre étude semble également plus pertinent pour évaluer l'apparition des événements cardiovasculaires.

Sur une étude de long terme de registres d'hospitalisations aux USA, Wallace *et al.* ne retrouvent pas de baisse du taux d'hospitalisations pour des motifs cardio-cérébro-vasculaires chez les VAA entre 1993 et 2011 (11,8 % et 1,1% en 1993 contre 11,2 % et 2,1% en 2011 ($p=0,5$ et $p=0,9$)). Cela conforte un peu plus l'impact de santé publique de ce risque cardiovasculaire dans cette population [93].

B. Données de la littérature sur l'incidence des événements cardiovasculaires, selon la localisation vasculaire, dans les vascularites associées aux ANCA

1. Syndrome coronarien aigu

L'augmentation de l'incidence des SCA dans les VAA, en particulier la GPA, est rapportée dans des études antérieures. Dans notre étude, nous constatons une augmentation de l'incidence de SCA avec un CMF = 1,96 (IC95%: 0,88-4,36).

Un sur-risque plus faible est signalé dans une étude canadienne de GPA et retrouve un RR à 1,86 (1,05-3,31) dans les 5 ans suivant le diagnostic GPA [71]. Dans une étude Danoise de 2009, sur 293 patients, le ratio d'incidence pour les IDM entre la population de patients VAA (ayant présentés un IDM) et la population danoise contrôle (patients ayant présentés un IDM) est lui plus élevé à 2,5. [73].

Dans cette étude danoise, Faurshou *et al.*, observent une stratification non linéaire du risque d'IDM avec le temps. Le sur-risque d'IDM est multiplié par 3.6 fois dans les 5 premières années de la maladie (OR 3,6 IC95% 2,0-5,9) et multiplié par 2.2 après 10 ans d'évolution (OR 2,2 IC95% 1.3-3.4) [73]. Cela est similaire aux résultats de Suppiah *et al.* [91] qui signalent un risque accru de 3,7 fois au cours des premiers 5 ans après le diagnostic de GPA. Plus récemment, Avina-Zubieta *et al.* retrouvent [71] un risque relatif plus élevé dans la première année (RR 1,91 IC95% 0,68-5,34) qui diminue progressivement jusqu'à la 5^{ème} année à 1,50 (IC95% 0,76-2,97). Dans notre étude, le risque relatif est sensiblement identique et n'a pas été calculé par périodes de temps. Le délai moyen d'apparition des IDM est de 100,8 mois soit 8,4 ans.

L'incidence des IDM dans notre étude est de 8,5 IDM pour 1000 patients/année. Elle est sensiblement comparable à celle de Avina-Zubieta *et al.* retrouvant chez 504 GPA une incidence d'IDM a 11,72 pour 1000 personnes-années [71] statistiquement supérieure à l'incidence dans la population non GPA issue de vie réelle (5,23 pour 1000 personnes-années). Ceci se confirme si on ajuste sur l'âge ou le sexe, confirmant les résultats de notre étude.

Nos résultats n'ont cependant pas atteint une signification statistique pour l'IDM. Cela pourrait être expliqué car nous n'avons pas une puissance statistique importante dans cette petite cohorte ; mais aussi que notre cohorte provient du sud-ouest de la France, où le risque cardiovasculaire de la population diffère de celui des populations d'Amérique du Nord ou du nord de l'Europe.

Néanmoins, notre étude semble être la première à identifier l'existence de la poussée ORL de la VAA comme un facteur de protection de la survenue de SCA durant le suivi. Comme le décrit le Five Factor Score revisité [94], l'implication de l'atteinte ORL est associée à plus de rechutes, mais à une meilleure évolution de la vascularite [95]. Cela pourrait s'expliquer par une maladie inflammatoire « moins » grave avec moins d'atteintes rénales, responsable de moins de complications cardiovasculaires.

2. Accident vasculaire cérébral ischémique

Bien que la VAA puisse toucher le système nerveux central [74,96], le risque d'accident vasculaire cérébral associé à cette maladie n'est pas bien caractérisé.

En 2017, Gonzalez-Suarez *et al.* retrouvent sur les IRM et TEP TDM de 23 patients avec une VAA (dont 13 patients avec des manifestations cliniques neurologiques périphériques ou centrales), 7 patients avec des signes iconographiques d'hypo-perfusions ischémiques focales (41,2%) et 2 avec des signes d'hypo-perfusions diffuses (11,8%) [56].

L'hypothèse physiopathologique serait qu'il existe un certain degré de dysfonction endothéliale à l'origine de la maladie des petits vaisseaux cérébraux. Cela entraîne une

perméabilité accrue de la barrière cérébrale avec les espaces péri-vasculaires dilatés, conduisant à des infarctus lacunaires asymptomatiques, et des microbleeds [97].

Deux études récentes ont évalué le risque d'AVCi dans les VAA. Elles n'ont pas montré un risque augmenté statistiquement significatif par rapport aux patients contrôles appariés (RR = 1,5 (IC95% 0,78-2,89) [71], et RR 1,4 (IC95% 0,3-5,7)) avant 2 ans de suivi et qui n'est toujours pas statistiquement significatif après 2 ans de suivi (RR 1,4 (IC95% 0,6 - 3,3)) [98].

Notre étude est la première à trouver un risque statistiquement plus élevé d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques dans une cohorte VAA, alors que jusqu'alors, il n'avait été trouvé qu'une tendance à un sur-risque. C'est l'une des principales constatations de notre étude, qui corroborent également avec l'augmentation globale du risque d'ECM dans cette population. Nous n'avons pu retrouver cependant de facteurs prédictifs associés, comme dans les études précédemment publiées. Cela est probablement dû à la qualité de la définition de l'AVC ischémique dans les différentes études et des diagnostics difficiles réalisés chez les patients.

C. Données de la littérature sur les facteurs prédictifs des événements cardiovasculaires globaux dans les vascularites associées aux ANCA.

Nous retrouvons des facteurs prédictifs attendus concernant le risque de SCA comme l'exposition au tabac ou les antécédents de maladies coronariennes avant le diagnostic. L'étude de Morgan *et al.* retrouvent également entre autres, ces deux mêmes facteurs prédictifs (l'antécédent de maladie cardiovasculaire (HR = 4 IC95% 1,7-9,8), et exposition au tabac (HR = 3,9 IC95% 1,5-10)) [82]

Malgré un HR ajusté à 2, l'âge supérieur à 62 ans ne sort pas comme significativement associé à une augmentation de l'incidence des ECM dans notre étude (OR = 2,0 IC95% 0,85- 4,90). Cela est peut-être lié au seuil d'âge choisi.

Concernant les facteurs prédictifs d'IDM décrits dans la littérature, l'étude de Faurchou *et al.* de 2009, retrouve un âge supérieur à 50 ans au diagnostic, le sexe masculin,

et la dose cumulée importante de cyclophosphamide comme associés significativement à une augmentation d'incidence des IDM chez les patients VAA [73]. Il ressort de notre étude que l'exposition au cyclophosphamide en traitement d'induction ou durant le suivi n'est pas un facteur prédictif d'IDM ou ECM.

Dans l'étude de Suppiah *et al.*, les facteurs prédictifs d'événements cardiovasculaires majeurs dans les 5 premières années suivant le diagnostic de VAA sont l'âge plus avancé (OR = 1,45, IC95% 1,11-1,90), et l'hypertension artérielle diastolique (OR = 1,97, IC95% 0,98-3,95). La présence de l'ANCA anti-PR3 semble associée à un risque cardiovasculaire réduit par rapport à l'ANCA anti-MPO ou à un statut ANCA négatif (OR = 0,39, IC95% 0,20-0,74) après ajustement des patients sur l'âge, le DFG et l'existence d'une HTA. Le sexe, l'IMC, le tabagisme, le score BVAS au diagnostic et le diabète ne sont pas associés à des événements CV. En miroir, le statut ANCA anti-MPO augmente le risque cardiovasculaire. [91]. L'étude de Suppiah *et al.* a permis grâce à ces conclusions de réaliser un algorithme d'évaluation approximative du risque d'évènements cardiovasculaires dans les 5 premières années après le diagnostic de VAA, à partir du statut ANCA anti-PR3 positif. [92] (Figure 6)

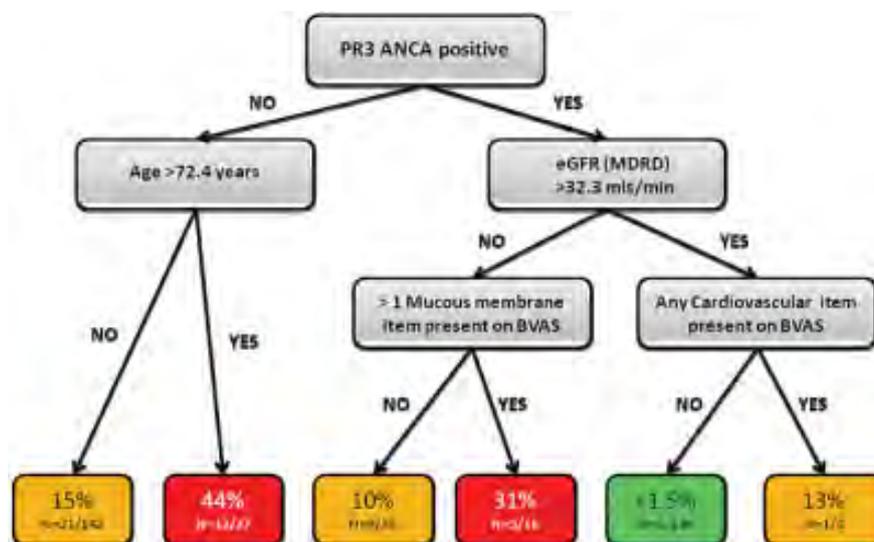


Figure 6: Arbre d'interprétation du risque cardiovasculaire supposé dans les 5 premières années après le diagnostic de VAA en fonction de la présence d'ANCA anti-PR3 positif (d'après Suppiah et al .[92])

La myéloperoxydase (MPO) est une enzyme produite par les leucocytes qui génère des lipoprotéines oxydées type HDL. Les taux plasmatiques élevés de la myéloperoxydase

ont été mis en relation avec un état pro-thrombotique, et la néo-formation de plaques athéroscléroses souples (instables) et une insuffisance de vasoconstriction. Un taux élevé de MPO dans le sérum est associé à un plus grand risque cardiovasculaire global (HRa = 1,91, IC95%: 1,27-2,85) et au risque combiné d'IDM/AVCi/ou décès de causes cardiovasculaires (HRa = 1,74, IC95% 1,12-2,70) [99].

Dans notre étude nous n'avons pu montrer de relation entre la spécificité ANCA et le risque cardiovasculaire. D'autres études sont également dans ce cas [82]. Nous manquons probablement de puissance pour pouvoir confirmer une relation si elle existe.

Comme nous l'avons vu plus haut, aucune étude n'a à ce jour décrit de facteurs prédictifs d'AVCi dans les VAA.

D. Données de la littérature sur la mortalité cardiovasculaire dans les vascularites associées aux ANCA.

Cette étude montre que les patients atteints de VAA continuent d'avoir une mortalité légèrement supérieure à celle d'une population générale malgré les progrès du diagnostic et du traitement au cours des dernières années [83,11] (Tableau 4).

Cependant, ce taux de mortalité diminue régulièrement. L'explication est probablement multifactorielle, liée à l'évolution des stratégies de gestion de la maladie telles que le traitement immunosuppresseur précoce, l'augmentation de la disponibilité des échanges plasmatiques, les directives de vaccinations mises à jour ou l'antibioprophylaxie précoce, et la disponibilité croissante d'outils diagnostiques améliorés pour l'identification de la maladie ou des infections [74, 93].

L'analyse comparant 3 cohortes allemandes de VAA réparties sur 40 ans en est le reflet. Le ratio de mortalité a en effet considérablement baissé au cours du temps (cohorte 1966-1993 : ratio de mortalité standard = 2,1 ; cohorte 1994-1998 : ratio de mortalité standard = 1,41 et cohorte 1999-2002 : ratio de mortalité standard = 1,03 [74].

Tableau 4 : Principales données sur la mortalité globale dans les études de cohortes VAA

Auteurs	Référence	Année de publication	Population étudiée	Taux de mortalité	Ratio de mortalité par rapport à la population de référence	Suivi moyen
Matteson et al	[101]	1996	GPA	36,4%	4,7 ± 0,65	5 ans
Reinhold-Keller et al	[102]	2000	GPA	14%	5,45 (IC95% 1,97-15,02)	5,6 ans
Koldingsnes et al	[72]	2002	GPA	23,2%	NA	4,7 ans
Bligny et al	[95]	2004	GPA	27%	NA	4,5 ans
Rihova et al	[103]	2005	VAA avec atteinte rénale	31 %	NA	7,5 ans
Little et al	[4]	2009	GPA, GEPA, MPA	10,7%	NA	1 ans
Flossman et al	[3]	2011	GPA, GEPA, MPA	25%	2,6 (IC95% 2,2-3,1)	5,2 ans
Suppiah et al	[92]	2011	GPA et MPA	190 pour 100 000p/années	NA	NA
Schirmer et al	[96]	2016	MPA	17,4%	1,4 IC95% 0,91 – 2,07	6 ans
Wallace et al	[93]	2017	GPA	5,4%	NA	18 ans
Mukhtyar et al	[5]	2017	GPA	NA	3,8 (IC95% 2,6-5,6)	NA
Pearce et al	[100]	2017	GPA	58,6 pour 1000 p/années 21,6%	3,6 (IC95% 2,19-4,56)	1 an

Notre estimation de la mortalité est parmi les plus faibles rapportées dans cette maladie, mais elle est conforme aux études antérieures des centres de références tertiaires. Suppiah *et al.*, qui regroupent les données des 4 plus grosses études du groupe de l'EUVAS, retrouvent un taux de mortalité cardiovasculaire annuel standardisé pour l'âge de 3.7 fois celui attendu dans la population générale (32 décès sur 535 patients) [92]. Ce qui est plus élevé que dans notre étude mais la population étudiée est plus hétérogène.

Alors pour mieux comprendre les chiffres de mortalité des VAA, proposés dans la littérature, nous devons probablement l'appréhender en la dichotomisant en mortalité précoce et tardive.

Ce sont les travaux de Flossman *et al.* [3] et Little *et al.*, [4] qui regroupent les données de 4 essais thérapeutiques européens sur les VAA (NORAM, CYCAZAREM, MEPEX, CYCLOPS). Flossman *et al.* réalisent une étude de mortalité à long terme avec un suivi de 5,2 ans en moyenne, quand Little *et al.* réalisent une étude de mortalité précoce dans la première année. Flossman *et al.* retrouvent un ratio de mortalité à 2,6 par rapport à la population générale. [3]. La probabilité de mortalité dans la première année est quant à elle de 11,1% selon Little *et al.* [4].

Les causes de mortalité dans la première année sont infectieuses (48% pour Flossman *et al.*), liées à l'activité de la vascularite (19% pour Flossman *et al.*, 14% pour Little *et al.*), ou liées aux effets secondaires du traitement (59% pour Little *et al.*). La mortalité après la première année est ensuite plus cardiovasculaire (26%), carcinologique (22%) et infectieuse (20%).

Toujours selon les données de Little *et al.*, le taux d'événements cardio/cérébrovasculaires mortels est de 3,7 épisodes / 100 patients-années (IC95% 2,24 à 5,82). Les épisodes cardiovasculaires participent moins à la mortalité précoce des vascularites que les infections, la perte de débit de filtration glomérulaire (DFG) ou la leucopénie [4].

Dans l'étude de Pearce *et al.*, le taux de mortalité est de 58,6 pour 1000 personnes-années. Il n'est pas influencé par le genre, mais augmente avec l'âge au diagnostic de VAA.

La mortalité la première année est de 13,6%. L'étude du groupe de l'EUVAS retrouve comme nous l'avons vu des chiffres similaires (11,1%) [100]. A contrario dans sa cohorte de MPA, Schirmer *et al.* ne retrouvent une mortalité à 1 an que de 1,4%. Cela est peut-être lié à la moindre sévérité des MPA et la meilleure évolution sous traitement par rapport aux GPA. [95]. Notre étude retrouve une mortalité de 5% à 1 an qui semble adaptée.

Concernant les chiffres de la mortalité à long terme, à 10 ans, la survie des GPA est selon Koldingsnes *et al.* de 75% en particulier grâce aux traitements immunosuppresseurs. [72]. Notre étude retrouve une survie à 10 ans similaire (77%).

Sur une étude de long terme de registre d'hospitalisations aux USA, entre 1993 et 2011, la mortalité intra hospitalière des VAA a baissé de 9,1 à 2,5 %. Cette baisse de la mortalité intra-hospitalière des VAA est deux fois plus importante que la baisse du taux global d'hospitalisations aux USA. Il n'y a pas de diminution du taux de mortalité intra hospitalière pour causes cardio-cérébro-vasculaires (10,8 % et 4,1% en 1993 et 14,9% et 3,2% en 2011 ($p=0,7$ et $p=0,9$)). [93]

E. Impact des comorbidités cardiovasculaires traditionnelles sur la morbi-mortalité dans les vascularites associées aux ANCA

Il nous semble important de connaître l'impact des comorbidités cardiovasculaires avant le diagnostic de VAA, sur la mortalité durant le suivi de la VAA. De nombreuses études présentent des résultats qui sont ajustés à la présence de ces facteurs de risques cardiovasculaires traditionnels (hypertension artérielle, surpoids, âge avancé, sexe masculin, hérédité cardiovasculaire, tabagisme, dyslipidémie, diabète...) permettant ainsi d'effacer les facteurs de confusion possibles.

Nous n'avons retrouvé aucune différence statistique significative entre les antécédents cardiovasculaires avant le diagnostic de VAA et la survenue d'un ECM au cours du suivi de la maladie.

Faurschou *et al.* se sont intéressés à cette problématique dans une cohorte de 308 GPA suivies sur 5,8 ans en moyenne. Les comorbidités cardiovasculaires au diagnostic de

VAA étaient définies par le calcul du Charlson Comorbidity Index (CCI). Dans cette étude, le CCI médian pour les patients GPA est de 2. Les patients GPA qui ont un $CCI \geq 1$, ont plus de risques de mourir toutes causes confondues, que ceux avec un $CCI = 0$ (soit un risque cardiovasculaire faible) durant les 2 premières années (ratio de mortalité ajusté = 3,4 IC95% 1,6-7). Cependant, ce risque n'existe plus après 2 ans de suivi (ratio de mortalité ajusté = 1,3 IC95% 0,7-2,6) [105].

Morgan *et al.* retrouvent également ces mêmes facteurs de risques traditionnels en lien avec un sur-risque cardiovasculaire au cours du suivi de la VAA : ATCD de maladies cardiovasculaires (HR= 4), exposition au tabac (HR = 3,9), âge avancé (HR = 1,4). Dans cette étude, le sous-groupe de patients sans ATCD cardiovasculaire avant le diagnostic de la VAA présente néanmoins toujours un sur-risque cardiovasculaire 2,4 fois plus élevé par rapport à une population de référence avec une maladie rénale chronique (HR = 2,4 IC95% 1,001 - 5,834). Cette étude ne retrouve pas d'association avec l'exposition (avant le traitement de la VAA) à l'aspirine ou aux antiagrégants plaquettaires type Clopidogrel. [82]

Notre étude s'inscrit dans cette continuité de constatations. En effet, parmi les facteurs prédictifs d'ECM, IDM ou AVCi, nous retrouvons des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels comme l'âge avancé, l'exposition au tabac, le sexe masculin ou les ATCD de maladies coronariennes ischémiques ; certains avec un lien très fort. Nous avons donc identifié des facteurs de risque dont certains sont potentiellement modifiables qui influencent la morbidité cardiovasculaire dans les VAA.

F. Forces et Limites de l'étude

1. Forces

À notre connaissance, c'est la première étude qui a comparé la population générale et une cohorte hospitalière, en utilisant la méthode comparative de mortalité / morbidité, pour affirmer l'incidence des ECM dans une cohorte française de la VAA.

Notre méthode a utilisé des taux normalisés directement par âges. Le CMF est calculé en fonction de la population standard et il est avantageux que les poids des sous-

groupes d'âges utilisés ne dépendent pas de la caractéristique de la population étudiée, puis permettent de réduire les influences des différences d'âges.

Notre étude utilise une méthodologie rigoureuse bien que l'étude soit rétrospective en utilisant des critères d'inclusion et de définitions de la VAA acceptés par la communauté scientifique et récents. Les critères diagnostics des SCA/IDM, AVCi et AOMI reposent sur les dernières conférences de consensus internationales.

Chaque dossier est étudié pour s'assurer du respect des critères diagnostics. Nous avons ainsi limité le risque de faux positif ou de surestimation de nos cas. Nos résultats finaux semblent concorder avec les résultats de la littérature actuelle.

Cette année, une communication orale présentée au Congrès de l'EULAR de Madrid 2017 présentant une méta analyse regroupant 7 études sur l'incidence et la prévalence des événements cardiovasculaires dans les VAA (soit 14 098 patients), semble confirmer nos résultats. Cependant, compte tenu des différences de populations étudiées et des critères de jugement, l'analyse n'est pas statistiquement significative entre autres pour les AVCi. Les patients VAA ont un sur-risque d'ECM de 1,65 (IC95%, 1,23-2,22), de 1,60 (IC95%, 1,39-1,84) pour les IDM et de 1,20 (IC95%, 0,98-1,48) pour les AVCi. Ils n'ont pas trouvé d'études qui abordaient séparément le risque de maladies artérielles périphériques. Aucune hétérogénéité n'a été observée dans leurs estimations. [106]

À notre connaissance, c'est l'un des plus longs suivis d'une étude de cohorte VAA jamais réalisée. Seulement sept études antérieures signalent un suivi de plus de 7 ans [6, 73, 74, 101-103, 107], dont 5 ont été publiées avant 2000. Un long suivi est adapté pour permettre de voir l'apparition des ECM.

2) Limites

Notre étude n'est pas exempte de limites. La principale limite de cette étude est le manque de puissance, qui limite toutes les études sur les maladies rares.

Elle est rétrospective et uni centrique sur une population locale de Midi Pyrénées, sélectionnée à partir d'une cohorte purement hospitalière. Notre population ne tend pas être un reflet exact et extrapolable à l'ensemble des VAA. Cependant, notre cohorte par ses caractéristiques clinico-biologiques est comparable aux cohortes publiées souvent nationales ou continentales, issues de pays avec une incidence de facteurs de risque cardiovasculaire dans la population différente.

Elle comprend une cohorte de patients issus de 5 services dont les pratiques médicales pourraient être diverses en particulier, un de médecine interne Gériatrique où la population est âgée et un de néphrologie où l'on peut penser que l'atteinte clinique de la vascularite des patients est plus sévère. La répartition des atteintes cliniques est cependant homogène dans notre étude entre les 2 groupes. Cette répartition est comparable à la littérature avec en particulier un BVAS moyen à 8.2 au diagnostic. De plus, l'atteinte rénale au diagnostic ou au cours du suivi, évaluée par la mesure de la créatinine et le DFG, n'a pas montré son association avec la survenue d'un ECM.

Nous avons choisi de n'étudier que les MPA et les GPA car les GEPA ont un risque cardiovasculaire spécifique lié en partie à l'infiltration tissulaire des éosinophiles dans le myocarde [73].

Notre hôpital est un centre de compétence pour les vascularites. Par conséquent, un biais de sélection peut avoir eu lieu, puisqu'il nous est confié des patients VAA de toute la région Midi-Pyrénées, en particulier les patients les plus graves.

Ce biais de sélection est également induit par l'inclusion des patients à partir du logiciel médical du CHU de Toulouse et des dossiers patients. Nous n'avons peut-être pas toute l'exhaustivité pour la sélection de ces patients VAA du CHU. Nous avons donc tenu à n'inclure que les patients dont le diagnostic de VAA respecte les critères de Chapel Hill 2012. La lecture des dossiers médicaux après la sélection par le codage diagnostique initial permet de limiter ce biais.

Il en est de même pour le recueil des événements cardiovasculaires qui pourrait faire l'objet d'un biais d'information ou de mémorisation. L'incidence élevée de ECM dans notre

population peut être due à des diagnostics en excès. Pour limiter ce biais, nous avons tâché à bien définir les différents événements cardiovasculaires avec les critères internationaux actuels. Les résultats d'incidences de ces ECM restent assez comparables aux chiffres de la littérature grâce à ces précautions de définitions et à l'appel des médecins généralistes pour s'assurer de la survenue d'un ECM.

La mortalité est un critère objectif. Nous avons interrogé l'ensemble des médecins ayant fait partie de la prise en charge des patients pour connaître des événements cardiovasculaires qui auraient pu être pris en charge hors du CHU, ou un décès. Nous avons donc ainsi limité les biais de mémorisation.

Comme dans d'autres études observationnelles, des facteurs de confusion inconnus ou non mesurés pourraient encore affecter nos résultats.

VII. Conclusion de l'étude

Nous présentons les résultats d'une cohorte française avec un suivi long qui permettent de se rendre compte de l'importance de la morbidité cardiovasculaire dans les VAA et de la mortalité de cette pathologie.

L'incidence des événements cardiovasculaires est élevée chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA. Lorsqu'ils ont présenté un événement cardiovasculaire majeur, les patients atteints de vascularites associées aux ANCA ont de plus un sur-risque de mortalité toutes causes confondues non négligeable.

Notre étude confirme les données de la littérature. Nous apportons également un éclairage pour la première fois statistiquement significatif concernant le sur-risque d'AVC ischémique. Nous avons identifié dans cette étude, des facteurs solides prédictifs du risque cardiovasculaire, dont certains potentiellement modifiables.

Il nous semble donc nécessaire de proposer aux praticiens d'adapter nos pratiques professionnelles afin de prévenir les événements cardiovasculaires par le dépistage et la

correction des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels existants au moment du diagnostic de VAA ,comme ceux qui apparaîtraient durant le suivi. Il faut également s'assurer de la maîtrise rapide de l'activité de la vascularite.

Des études prospectives de l'évaluation, la prévention et la correction des facteurs de risques cardiovasculaires dans les VAA sont nécessaires pour valider nos résultats. C'est l'objectif de l'étude STATVAS en autres, actuellement en cours d'inclusion.

Au terme de ses cinq années d'internat je me permettrais de conclure sur une métaphore autour du vin ; un terroir et une culture qui me sont familières et précieuses.

Après ces 10 semestres, si j'étais un vin : je serais un vin rouge bien entendu. Je ne vous parlerai pas de ma robe ... je n'en porte que rarement ! Initialement mono-cépage du Bordelais, je suis devenue sans doute un « coupage » de cépages du Saint Emilionnais et de l'Entre-deux-mers, enrichie d'un cépage de Midi-Pyrénées. Ce dernier serait probablement du raisin Duras du Gaillacquois, (appellation du Tarn où j'ai pu passer 6 mois de stage). Je suis donc restée un vin de caractère, une femme de conviction. J'ai acquis plus de rondeurs c'est vrai avec le temps. Je suis tannique mais c'est ce qui fait ma force. En tout cas, je ne laisse jamais personne insensible. Je suis en tout point un assemblage, en effet, car je n'oublie pas que malgré mon amour et ma fidélité à la médecine interne, je n'en suis pas moins également mariée avec bonheur aux maladies infectieuses qui me le rendent bien.

Mes raisins ont eu la chance de murir au soleil, certainement dans les vignes du domaine perdu de Rangiroa en Polynésie, où j'ai appris, je l'espère, la douceur et la modestie qui me manquaient peut-être avant. Le viticulteur qu'est l'internat m'a façonné vers le meilleur, et je suis bien différente du vin de primeur qui est arrivé il y a 5 ans à Toulouse. Je reste un vin complexe mais je suis équilibrée, et je m'accorderai toujours à toutes les situations pour donner le meilleur de moi-même et rendre les gens plus heureux et en meilleure santé.

« Décanter », c'est une forme d'apologie de la patience pour le vin: c'est une valeur que j'espère avoir appris auprès des patients et qu'il me faut cultiver chaque jour.

Je ne suis sûrement pas le millésime du siècle mais j'espère être devenue un bon cru ! L'enseignement de mes maîtres m'a permis je le crois de « bien vieillir » et d'avoir aujourd'hui un bagage de connaissances solides. Je ne remercierai jamais assez le temps que mes aînés et mes co-internes ont pu me consacrer et qui fera de moi je l'espère, un bon confrère et un bon médecin pour les patients.

Comme les valeurs du vin, j'ai le partage et la générosité en étendard. Je suis un vin de convivialité, de soirées entre amis, et de moments de rigolade. La tendresse que j'ai

envers mes amis toulousains est aussi grosse qu'un Jeroboam. Pour m'apprécier, il faut me connaître et j'ose croire que les internistes, les infectiologues, les praticiens et équipes soignantes que j'ai rencontrés durant ces 5 ans, sont maintenant des initiés.

J'ai eu besoin d'un incroyable œnologue pour faire ma thèse. Grâce à Grégory, j'ai appris la rigueur d'un travail scientifique que nous voulions de qualité. Nous sommes revenus sans cesse à la tâche dans ce travail. Ce ne fut pas toujours facile, j'ai connu quelques intempéries et le Phylloxéra qui auraient pu gâcher mes vendanges. Mais je suis faite de vignes solides, enracinées profondément et j'ai une volonté farouche d'exister. Ce fut une expérience que j'ai eu beaucoup de plaisir à partager avec Grégory. Je n'aurais jamais trouvé un meilleur directeur de thèse pour valoriser mes qualités et gommer mes défauts. `

J'espère être un vin de garde qui va encore et toujours s'améliorer, apprendre avec le temps. Je remercie Laurent ALRIC et Laurent PRUDHOMME de la confiance dont ils m'honorent, en me choisissant pour travailler à leurs côtés dans quelques semaines. Je tâcherai de me montrer à la hauteur de leurs attentes, sans m'oxyder trop vite ! Je n'oublie pas l'équipe du SMIT, avec laquelle dans quelques années, j'aurai la chance d'écrire une autre page de mon histoire.


Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil
12/9/17 E. SERRANO
Professeur Laurent ALRIC
Médecine Interne
Fédération Digestive
Pavillon Dieulafoy (3e étage)
HOPITAL PURPAN
31059 TOULOUSE Cedex

VIII. Références Bibliographiques

1. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, et al Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004; 51: 92–99
2. Puéchal X. Vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires. *Revue du Rhumatisme* Vol 74, Issue 9, October 2007 824-832
3. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:488–94.
4. 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;69:1036–43.
5. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1004–10.
6. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116(6):488-98
7. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis-associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *N Engl J Med.* 2003;349:36-44
8. Pagnoux C et al Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008 Dec 25;359(26):2790-803.
9. Geetha D, Specks U, Stone JH et al. Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis Immune Tolerance Network Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Apr;26(4):976-85
10. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):211-20
11. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *The New England journal of medicine.* 2010;363(3):221-232.
12. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, et al. The Impact of Traditional Cardiovascular Risk Factors on Cardiovascular Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One* 2015;10:e0117952.
13. Bichile T, Petri M. Prevention and management of co-morbidities in SLE. *Presse Med* 2014;43: e187-e195

14. Mezalek Z, Harmouche H, Ammouri W et al. Athérosclérose au cours du lupus érythémateux systémique. *Presse Med* 2014;43:1034-47
15. Johnsson H, McInnes IB, Sattar N. Cardiovascular and metabolic risks in psoriasis and psoriatic arthritis: pragmatic clinical management based on available evidence. *Ann Rheum Dis* 2012;71:480–3.
16. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2013;80:29-33
17. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-97
18. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:929-34.
19. Symmons DP, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:399-408.
20. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1920-5.
21. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325-31
22. Soubrier M, Mathieu S, Dubost JJ, et al. Atheroma and systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2007;74:566-70.
23. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, et al. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1976 ;60 :221-225
24. Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N, et al. Mortality associated with systemic lupus erythematosus in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Sep;66(9):2503-11.
25. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus : comparison with the Framingham Study. *Em J Epidemiol*. 1997 ;145 :408-415
26. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2331)

27. Petri M, Spence D, Bone LR et al. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort : prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine* 1992 ;71 :291-302.
28. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Aug;43(1):77-95.
29. Holmqvist M, Simard JF, Asplund K, et al. Stroke in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of population-based cohort studies. *RMD Open.* 2015 Dec 16;1(1):e000168.
30. Alkaabi JK, Ho M, Levison R, et al. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:292–7.
31. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, et al. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:407–13. 2003;48:1833–40.)
32. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2399–406
33. Sherer, Y., Shoenfeld Y. 2006. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2: 99–106.)
34. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011;365:213–21.
35. Van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;40:389-97
36. Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM et al. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1014-26
37. Wong BW, Meredith A, Lin D, et al. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can J Cardiol.* 2012;28:631-41.
38. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, et al. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:513-23..
39. Narshi CB, Giles IP, Rahman A. The endothelium: an interface between autoimmunity and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus.* 2011 Jan; 20:5-13
40. Li J, Fu Q, Cui H, et al. Interferon- α priming promotes lipid uptake and macrophage-derived foam cell formation: a novel link between interferon- α and atherosclerosis in lupus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:492-502

41. Kerola AM, Kauppi MJ, Kerola T et al. How early in the course of rheumatoid arthritis does the excess cardiovascular risk appear? *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1606-15.
42. Sandoo A, Veldhuijzen van Zanten JJ et al. Vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2011 ;50:2125-39.)
43. Benhamou Y, Bellien J, Armengol G, et al. Évaluation de la fonction endothéliale au cours des maladies auto-immunes. *La Revue de médecine interne* 35 (2014) 512–523)
44. Nadaud S, Philippe M, Arnal JF, et al. Sustained increase in aortic endothelial nitric oxide synthase expression in vivo in a model of chronic high blood flow. *Circ Res* 1996;79:857–63.
45. Soltesz P, Der H, Kerekes G, et al. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2009;28:655–62.).
46. Duffau P, Seneschal J, Nicco C, et al. Platelet CD154 potentiates interferon- α secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus . *Sci Trans Med* 2010, 2, 47ra63.
47. Delmas Y, Viallard JF, Villeneuve J, et al. Med Le CD154 plaquettaire : Une nouvelle interface dans l'hémostase et la réaction inflammatoire *Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 825–831
48. Buchner K, Henn V, Grafe M, et al. CD40 ligand is selectively expressed on CD4+ T cells and platelets: implications for CD40-CD40L signalling in atherosclerosis. *J Pathol* 2003;201:288-95
49. Lievens D, Zerneck A, Seijkens T, et al. Platelet CD40L mediates thrombotic and inflammatory processes in atherosclerosis. *Blood*;116:4317-27.
50. De Leeuw K, Kallenberg C, Bijl M, et al. Accelerated atherosclerosis in patients with systemic autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:362–71
51. Mouthon L, Millet A, Régent A, et al. Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2012;41:996–1003.
52. Filer AD, Gardner-Medwin JM, Thambyrajah J, et al. Diffuse endothelial dysfunction is common to ANCA associated systemic vasculitis and polyarteritis nodosa. *Ann Rheum Dis* 2003;62:162–7.
53. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:258–64. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303567
54. Pagnoux C, Chironi G, Simon A, et al. Atherosclerosis in ANCA-associated vasculitides. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1107: 11–21).
55. Zaenker, M., et al. 2002. Accelerated atherosclerosis in Wegener's granulomatosis: a sonographic case–control study on intima media thickness. *Arthritis Rheum.* 46(Suppl): S185

56. González-Suárez I, Ríos-Blanco JJ, Arpa J, et al. Accelerated atherosclerosis in ANCA-associated vasculitis. *Acta Neurol Scand*. 2017 Jun 12.
57. Chironi G, Pagnoux C, Simon A, et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with small-vessel vasculitis. *Heart Br Card Soc* 2007;93:96–9.
58. Sangle SR, Davies RJ, Mora M, et al. Ankle- brachial pressure index: a simple tool for assessing cardiovascular risk in patients with systemic vasculitis)
59. Eardley KS, Smith SW, Cockwell P. Chemokines in vasculitis. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2009 Jun 1;1:26-35.
60. Monach PA, Tomasson G, Specks U et al. Circulating markers of vascular injury and angiogenesis in anti- neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2011;63:3988–97.
61. Filer, A.D., Gardner-Medwin J.M, Thambyrajah J, et al. 2003. Diffuse endothelial dysfunction is common to ANCA associated systemic vasculitis and polyarteritis nodosa. *Ann. Rheum. Dis.* 62: 162–167
62. Booth, A. D., Wallace S, McEniery CM, et al. "Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation." *Arthritis Rheum* (2004) 50(2): 581-8
63. Pagnoux C, Chironi G, Simon A, et al. Atherosclerosis in ANCA-associated vasculitides. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1107:11–21. doi:10.1196/annals.1381.002
64. Sebastian JK, Mahr AD, Ahmed SS, et al. Antiendothelial cell antibodies in patients with Wegener's granulomatosis: prevalence and correlation with disease activity and manifestations. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1027-31.
65. Tomasson G, Lavalley M, Tanriverdi K, et al. "Relationship between Markers of Platelet Activation and Inflammation with Disease Activity in Wegener's Granulomatosis." *The Journal of Rheumatology* 38, no. 6 (June 2011): 1048–54.
66. Maxwell SR, Moots RJ, Kendall MJ. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? *Postgrad Med J* 1994;70:863–70. doi:10.1136/pgmj.70.830.863
67. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96:23–43.
68. Girod JP, Brotman DJ. Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk? *Cardiovasc Res* 2004;64:217–26. doi:10.1016/j.cardiores.2004.07.006
69. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart Br Card Soc* 2004;90:859–65. doi:10.1136/hrt.2003.020180

70. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):480-489.)
71. Aviña-Zubieta J.A Mai A, Amiri N et al. « Risk of Myocardial Infarction and Stroke in Patients With Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): A Population-Based Study ». *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, N.J.) 68, n° 11 (Nov 2016): 2752-59
72. Koldingsnes W, Nossent H. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Oxf Engl* 2002;41:572–81.
73. Faurschou M, Mellekjaer L, Sorensen IJ et al. "Increased Morbidity from Ischemic Heart Disease in Patients with Wegener's Granulomatosis." *Arthritis and Rheumatism* 60, no. 4 (April 2009): 1187–92
74. Holle JU, Gross WL, Latza U, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 2011;63:257–66. doi:10.1002/art.27763
75. Tournamille JF, Rigal-Huguet F, Pathak A,. Cardiac effects of cytokines produced after rituximab infusion. *Bull Cancer*. 2005 Sep;92(9):769-71
76. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2793-806.
77. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR et al. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec 15;59(12):1821-4.
78. Kerekes G, Soltész P, Dér H et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009 Jun;28(6):705-10. doi: 10.1007/s10067-009-1095-1. Epub 2009 Mar 25.
79. Mathieu S, Pereira B, Couderc M et al. No significant changes in arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis after tumour necrosis factor alpha blockade treatment for 6 and 12 months. *Rheumatology*, Volume 52, Issue 1, 1 January 2013, Pages 204–209
80. Pego-Reigosa JM, Lu TY, Fontanillo MF et al. Long-term improvement of lipid profile in patients with refractory systemic lupus erythematosus treated with B-cell depletion therapy: a retrospective observational study. *Rheumatology* (Oxford). 2010 Apr;49(4):691-6.
81. Salisbury EM, McLaren JS, Jayne DRW et al. Incidence of non-fatal clinical coronary events in primary anca-associated systemic vasculitis. *RHEUMATOLOGY*,2003; 42, 135-135.

82. Morgan MD., Turnbull J, Selamet U, et al. "Increased Incidence of Cardiovascular Events in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides: A Matched-Pair Cohort Study." *Arthritis and Rheumatism* 60, no. 11 (November 2009): 3493–3500
83. Jennette, J.C., Falk R. J., Bacon P. A, et al. « 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides ». *Arthritis and Rheumatism* 65, n° 1 (janvier 2013): 1-11.)
84. Hazebroek, M.R., Kemna M.J., Schalla S., et al. « Prevalence and Prognostic Relevance of Cardiac Involvement in ANCA-Associated Vasculitis: Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis and Granulomatosis with Polyangiitis ». *International Journal of Cardiology* 199 (15 novembre 2015): 170-79).
85. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, et al. "Third Universal Definition of Myocardial Infarction." *European Heart Journal* 33, no. 20 (Oct 2012): 2551–67:
86. Sacco R.L Kasner SE, Broderick JP, et al. "An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 44, no. 7 (July 2013): 2064–89
87. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:1425–43.
88. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, et al. Incidence, recurrence, and case fatality rates for myocardial infarction in southwestern France, 1985 to 1993. *Heart Br Card Soc* 2000;84:171–5.
89. Wagner A, Arveiler D, Ruidavets JB, et al. Gender- and age-specific trends in coronary heart disease mortality in France from 2000 to 2007: results from the MONICA registers. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:117–22.
90. Bérard E, Bongard V, Dallongeville J, et al. Impact of cardiovascular risk factor control on long-term cardiovascular and all-cause mortality in the general population. *Ann Med* 2016;48:559–67.
91. Samson M, Jacquin A, Audia S, et al. Stroke associated with giant cell arteritis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:216–21.
92. 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 & Research* 63, n° 4 (April 2011): 588-96.
93. Wallace ZS, Lu N, Miloslavsky E, et al. Nationwide Trends in Hospitalizations and In-Hospital Mortality in Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res* 2017;69:915–21. doi:10.1002/acr.22976

94. 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;90:19–27. doi:10.1097/MD.0b013e318205a4c6
95. Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, et al. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum* 2004;51:83–91. doi:10.1002/art.20082
96. 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. *Rheumatol Oxf Engl* 2016;55:71–9. doi:10.1093/rheumatology/kev286
97. Rouhl RP, Damoiseaux JG, Lodder J, et al. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33:1800-1806
98. 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 Dec;66(12):1910-4.
99. Khine HW, Teiber JF, Haley RW, et al. Association of the serum myeloperoxidase/high-density lipoprotein particle ratio and incident cardiovascular events in a multi-ethnic population: Observations from the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis*. 2017 Jun 3;263:156-162.
100. Pearce FA, Grainge MJ, Lanyon PC, et al. The incidence, prevalence and mortality of granulomatosis with polyangiitis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatol Oxf Engl* 2017;56:589–96. doi:10.1093/rheumatology/kew413
101. 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.
102. 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. doi:10.1002/1529-0131(200005)43:5<1021:AID-ANR10>3.0.CO;2-J
103. Rihova Z, Jancova E, Merta M, et al. Long-term outcome of patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Blood Press Res* 2005;28:144–52. doi:10.1159/000085854
105. Faurischou M, Ahlström MG, Lindhardsen J, et al. Impact of pre-existing co-morbidities on mortality in granulomatosis with polyangiitis: a cohort study. *Rheumatol Oxf Engl* 2016;55:649–53. doi:10.1093/rheumatology/kev390
106. Houben E, Penne E, Voskuyl A, et al. FRI0309 Cardiovascular events in anca-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:604

107. Westman KWA, Selga D, Isberg P-E, et al. High proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) level measured by the capture enzyme-linked immunosorbent assay method is associated with decreased patient survival in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol JASN* 2003;14:2926–33

IX Annexes

Document 1 : Soumission de l'article scientifique en rapport avec ce travail dans la revue Annals of the Rheumatic Diseases

Annals of the Rheumatic Diseases

Annals of the
RHEUMATIC DISEASES
The Euler Journal

Risk of acute coronary artery disease, ischemic stroke and mortality in patients with ANCA-associated vasculitis

Journal:	<i>Annals of the Rheumatic Diseases</i>
Manuscript ID	Draft
Article Type:	Extended report
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Mourguet, Morgane; Université Toulouse III Paul Sabatier; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Service de Médecine Interne - CHU PURPAN Chauveau, Dominique; Université Toulouse III Paul Sabatier; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Département de néphrologie et transplantation d'organe, CHU RANGUEIL Faguer, Stanislas; Université Toulouse III Paul Sabatier; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Département de néphrologie et transplantation d'organe, CHU RANGUEIL Ruidavets, Jean-Bernard; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Laboratoire d'épidémiologie et santé communautaire - Unité INSERM UMR 1027, CHU PURPAN Béjot, Yannick; Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Département de Neurologie; Université de Bourgogne UFR des Sciences de Santé, Dijon Stroke Registry, EA4184, Department of Neurology Ribes, David; Université Toulouse III Paul Sabatier; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Département de néphrologie et transplantation d'organe, CHU RANGUEIL Huart, Antoine; Université Toulouse III Paul Sabatier; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Département de néphrologie et transplantation d'organe, CHU RANGUEIL Alric, Laurent; Université Toulouse III Paul Sabatier; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Service de Médecine Interne - CHU PURPAN Balardy, Laurent; Université Toulouse III Paul Sabatier; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Service de Médecine Interne et Oncologie Gériatrique - CHU PURPAN Astudillo, Leonardo; Université Toulouse III Paul Sabatier; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Service de Médecine Interne - CHU PURPAN Sailler, Laurent; Université Toulouse III Paul Sabatier; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Service de Médecine Interne - CHU PURPAN Pugnet, Grégory; Université Toulouse III Paul Sabatier; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Service de Médecine Interne - CHU PURPAN ADOUE, Daniel; Université Toulouse III Paul Sabatier; Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Service de Médecine Interne et Immunopathologie clinique, Institut Universitaire du Cancer Oncopôle CHU Toulouse

<https://mc.manuscriptcentral.com/ard>

Keywords:	Granulomatosis with polyangiitis, Cardiovascular Disease, Atherosclerosis, Systemic vasculitis
-----------	--

SCHOLARONE™
Manuscripts

Risk of acute coronary artery disease, ischemic stroke and mortality in patients with ANCA-associated vasculitis

M. Mourguet^(1,2), D. Chauveau^(1,3), S. Faguer^(1,3), JB. Ruidavets⁽⁴⁾, Y Béjot^(5,6), D. Ribes^(1,3), A. Huart^(1,3), L. Alric^(1,7), L. Balarçy^(1,8), L. Astudillo^(1,2), D. Adone^(1,9), L. Sailler^(1,2), G. Pugnoet^(1,2)

Affiliations :

- ¹ Université de Toulouse Paul Sabatier, Toulouse, France
- ² Service de Médecine Interne, CHU Toulouse Purpan, Toulouse, France
- ³ Département de néphrologie et transplantation d'organe, CHU Toulouse Rangueil, Toulouse, France
- ⁴ Laboratoire d'épidémiologie et santé communautaire – Unité INSERM UMR 1027, CHU Toulouse Purpan, Toulouse, France
- ⁵ Département de Neurologie, CHU Dijon Hôpital Le Bocage, Dijon, France
- ⁶ Dijon Stroke Registry, EA4184, Department of Neurology, University Hospital and Medical School of Dijon, University of Burgundy, France
- ⁷ Service de Médecine Interne, CHU Toulouse Purpan, Toulouse, France
- ⁸ Service de Médecine Interne et Oncologie Gériatrique, CHU Toulouse Purpan, Toulouse, France
- ⁹ Service de Médecine Interne et Immunopathologie clinique, Institut Universitaire du Cancer Oncopôle CHU Toulouse, Toulouse, France

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Corresponding author:

Morgane MOURGUET

Service de Médecine Interne, Bâtiment URM, CHU Toulouse Purpan, 1 place du Dr Joseph

Baylac, TSA40031, 31059 Toulouse, France

Electronic address: m.mourguet@gmail.com

Phone number: +33 (0)5 61 77 22 78

ABSTRACT

Objective:

The aim of our study was to assess major cardiovascular event (MCVE) incidence, predictors, and mortality in ANCA-associated vasculitis (AAV).

Methods:

We conducted a retrospective cohort study of all GPA or MPA, according to Chapel Hill Consensus Conference classification criteria, diagnosed between 1981 and 2015. MCVE was defined as acute coronary artery disease (CAD), or ischemic stroke, or peripheral vascular disease (PVD) requiring a revascularization procedure. We calculated the comparative morbidity/mortality figure (CMF) and we used Cox proportional hazards regression models to assess the risk of CAD, ischemic stroke associated with AAV, after adjusting for covariates.

Results:

125 patients, 99 GPA (79.2%) and 26 MPA (20.8%), were followed 88.4 ± 78.3 months. CAD incidence was two times higher than in the general population (CMF 1.96; 95% CI 0.88-4.36). Ischemic stroke incidence was three times higher than in the general population (CMF 3.36; 95% CI 1.75-6.46). Smoking habits and history of CAD were strongly associated with CAD occurrence (adjusted HR 8.8; 95% CI 2.12-36.56, and adjusted HR 10.3; 95% CI 1.02-104.5, respectively). ENT flare-up was an independent protective factor for CAD occurrence. We did not identify factors significantly associated with stroke occurrence. The age-adjusted mortality rate was 22.5 per 1000 person-years. Mortality in AAV was 1.5 times higher than in the general population (CMF 1.56; 95% CI 1.02-2.39).

Conclusion:

AAV have an increased risk of mortality and ischemic stroke, and a trend toward an increased

1
2
3 risk of CAD. Strict management of cardiovascular risk factors are warranted in this
4
5 population.
6
7 Key words: ANCA-associated vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, microscopic
8 polyangiitis, Coronary artery disease, ischemic stroke
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Key messages:

Patients with AAV have a three times more risk of ischemic stroke than in the general population.

Mortality in AAV patients is 1.5 times higher than in the general population.

Patients with AAV have a trend toward an increases risk of CAD (twice more), that in the general population.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Running title:

Cardiovascular events in ANCA-associated vasculitis

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

INTRODUCTION

ANCA-associated vasculitis (AAV) encompasses a group of auto-immune diseases, including granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EPGA) and pauci-immune glomerulonephritis that are characterized by inflammation and necrosis of small and medium-sized vessel[1]. Current treatment approaches have greatly improved the survival [2,3], however both morbidity and mortality are still significant [4], from persistent low-grade activity and permanent damage caused by the acute phase of vasculitis or its treatment, [5] disease relapses, and this increased risk is mainly due to cardiovascular complications.

As for other chronic systemic inflammatory diseases [6], premature and accelerated atherosclerosis has emerged during the last decade as an important facet of AAV. Experimental data showed that, in addition to lipid accumulation, arterial inflammation, attributable to Th1 and Th17 and resulting from increased cytokines production, were associated with accelerated subclinical atherosclerosis [7,8]. Epidemiological studies showed the higher frequency of subclinical atherosclerosis in patients with AAV [9–12]. Whereas the increased risk of cardiovascular diseases (CVD) is well established in other chronic systemic inflammatory diseases [13–16], the risk of CVD in patients with AAV is poorly known [17–20].

The aim of this study was to assess the incidence of the first major cardiovascular event and its predictors in a cohort of GPA and MPA patients.

MATERIALS AND METHODS

Study population

We conducted a retrospective review of medical records of all patients diagnosed with a small and medium-sized vessels vasculitis at Toulouse University Hospital, a tertiary referral center for systemic vasculitis, between 1981 and 2015. After thorough medical chart review, patients were included if they 1) met the classification criteria proposed by the 2012 Chapel Hill Consensus Conference [1] for GPA or MPA with histologically confirmed necrotizing vasculitis and/or ANCA-positive serum, 2) were more than 18 years of age, 3) had at least 1 year of follow-up, 4) had at least quarterly visits. Patients with EGPA were excluded since this condition has its own cardiovascular risks [2]. The data analyzed were collected as part of routine clinical care in accordance to Good Clinical Practice.

Data collection

Demographics (including age, gender and body weight), clinical data at diagnosis and assessment of AAV severity (Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS) [22], and biological data (including C-reactive protein (CRP), renal function expressed as serum baseline creatinine and estimated glomerular filtration rate ((eGFR) calculated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula) ANCA status (immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assay) were retrieved. Also, smoking habits (ever/never), cardiovascular heredity, cardiovascular history before AAV diagnosis, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and other cardiovascular risk factors were assessed. On follow-up, key clinical events (relapse, organ involvement or damage), biological data (including renal function one year after AAV occurrence expressed as serum creatinine and eGFR), and drug

exposure (including corticosteroid, immunosuppressant, rituximab, platelet aggregation inhibitor, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor, statins...) were collected. Long-term follow-up data were retrieved from medical charts or patients' physicians to determine survival.

Outcomes

Major cardiovascular event (MCVE) was defined as acute coronary artery disease (CAD), or ischemic stroke, or peripheral vascular disease (PVD) requiring a revascularization procedure

Acute coronary artery disease had to meet the following criteria, increase and/or decrease of a cardiac biomarker (cardiac troponin) with at least one value above the 99th percentile for GFR and at least one of the following events: 1) symptoms suggestive of cardiac ischemia, and/or 2) significant new (or presumed new) changes in the ST segment or T-wave or new left bundle-branch block, and/or 3) appearance of Q waves on an electrocardiogram, and/or 4) Imaging evidence of new myocardial damage or regional contractile abnormality, and/or 5) Identification of an intracoronary thrombus by angiography [23].

Ischemic stroke was defined as any clinical or radiological sign consistent with a sudden episode of neurological dysfunction caused by focal cerebral, medullary or retinal ischemia, with 1) a clinical evidence of focal cerebral, medullary or retinal ischemia based on persistent symptoms (≥ 24 hours) or until the time of death, with other causes excluded, or 2) an objective pathological imaging evidence of a focal ischemic lesion with defined vascular distribution [24].

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Peripheral vascular disease was defined as 1) peripheral arterial thrombosis defined as any other obstruction of an artery or an arterial branch by a blood clot following embolism or thrombus, with acute localized tissue ischemia or arterial stenosis, or 2) stage 2 or higher symptomatic PVD or acute lower limb ischemia, defined as arterial stenosis in the lower limbs with an ankle brachial index below 0.9 (when available), leading to pain during walking or discomfort in a limb (or its extremity) due to sudden lack of blood flow with skin circulation disorders, up to the ischemic rest pain stage [24] and requiring a revascularization procedure.

Finally, we collected occurrence of death, and its mechanisms: CAD, stroke, PVD or any other cause. We systematically called for each patient his/her referent AAV physician and/or General Practitioner to accurately assess vital status.

Statistical analysis

We compared the baseline characteristics of the MCVE group and no-MCVE group in the AAV cohort. Categorical variables were compared with the chi-squared test or Fisher exact test; equality of means in continuous variables was tested with the Wilcoxon test.

We identified incident CAD, ischemic stroke and PVD during the follow-up period and calculated the incidence rates per 1,000 person-years for each outcome, individually as well as together (i.e., as MCVE). Kaplan-Meier survival curves were plotted to determine probability of survival, proportion of survivors not experiencing MCVE, CAD or stroke.

Then we calculated the comparative morbidity figure (CMF) and 95% Confidence Interval (CI) for CAD and stroke. For the general population comparison, we used two validated prospective registry one from the same area for mortality and CAD: the Midi-Pyrénées county

mortality and acute CAD registries [25,26]. Since no stroke registry is available in the Toulouse area we used the Dijon stroke registry. This population-based registry complies with the criteria recommended for the running of 'ideal' stroke incidence studies [27]. Dijon is a city in eastern France. CMF is the ratio of the standardized incidence (or death) rate to the crude incidence (or death) rate in the standard population. CMF is a weighted average of age-specific cohort to standard rate ratios.

We also identified death from any cause during the follow-up period and calculated the crude all-cause mortality rates per 1,000 person-years. Then we calculated the comparative mortality figure (CMF) and 95% CI which compared the deaths to be expected in the registry population by ten-year stratum crude mortality rates in the cohort.

Finally, we used Cox proportional hazards regression models (backward-selection technique) to assess the risk of CAD, ischemic stroke or death associated with AAV, after adjusting for covariates (Table 1). Patients were censored in the following cases: 1) occurrence of the event of interest (cardiovascular event); when the patient had several events, only the first one was considered; 2) death; 3) lost to follow-up (non-death censored); 4) date of last follow-up (non-death censored). Hazard ratios (HR) and 95% CI were estimated. All *P* values were 2-sided. For all statistical analyses, *P* < 0.05 was considered significant. Statistical analysis was performed with SAS® 9.3 software.

RESULTS

Demographics and cardiovascular risk factors:

We identified 361 relevant medical records for the 1981-2015 period. One hundred twenty-five of these patients met the selection criteria for study inclusion (Fig. 1), 99 GPA (79,2%)

1
2
3 and 26 MPA (20.2%) with a mean follow-up of 88.4 ± 78.3 months. There were 65 males
4 (52%) and 60 females (48%). Mean age at disease onset was of 61.3 ± 15.7 years. Prior to
5 AAV recognition, 45 (36%) had high blood pressure, 20 (16%) had hyperlipidemia, 37
6 (29.6%) were smokers, 9 (7.2%) had diabetes mellitus, 6 (4.8%) had a history of ischemic
7 stroke, 2 (1.6%) had PAD and 3 (2.4%) had a history of CAD (Table 1).
8 At diagnosis mean BYAS was 8.8 ± 4.9 in the entire cohort. The diagnosis of vasculitis was
9 supported by histopathology in 83 patients (66.4%). Major AAV relapses occurred in 45
10 (36%) patients.

Incident major cardiovascular event:

11 During follow-up, 10 patients developed CAD, 9 suffered from an ischemic stroke and 11
12 developed PVD. None of these MCVE occurred during a disease flare. For the combined
13 outcome of CAD or stroke or PVD, the incident rate was evaluated at 27.8 per 1000 person-
14 years. Cumulative MCVE incidence at 1, 5 and 10 years were 7% (95% CI 4-9), 15% (95%
15 CI 12-19) and 23% (95% CI 18-28), respectively (Fig.2A).

16 As compared to general population included in the Midi-Pyrénées and Dijon registries, the
17 AAV cohort was associated with a higher incidence of CAD and stroke. Cumulative CAD
18 incidence at 1, 5 and 10 years were 2% (95% CI 1-4), 8% (95% CI 5-10) and 12% (95% CI 8-
19 18), respectively (Fig.2B). Using direct standardization, the age-adjusted incidence rate for
20 CAD in the AAV cohort was 8.5 per 1,000 person-years and 2.2 per 1,000 person-years in the
21 general population using the Midi-Pyrénées county CAD registry [28] as a reference. This
22 indicates that CAD incidence for AAV patients is twice that in the general population,
23 independent of age differences between the two populations (CMF=1.96; 95% CI 0.88 to
24 4.36).

25 Cumulative ischemic stroke incidence at 1, 5 and 10 years was 2% (95% CI 1% to 4%), 3%
26 (95% CI 2% to 5%) and 11% (95% CI 6% to 15%), respectively (Fig.2C). The age adjusted
27 incidence rate for ischemic stroke in the AAV cohort was 10.2 per 1,000 person-years and 1.9
28 per 1,000 person-years in the general population using the Dijon Stroke Registry [27] as a
29 reference. This indicates that ischemic stroke incidence for AAV patients is three times more
30 than in the general population, independent of age differences between the two populations
31 (CMF= 3.36; 95% CI 1.75 to 6.46).

Predictors of major cardiovascular event in patients the AAV cohort (Table 2)

32 Being a smoker at the time of AAV diagnosis was the best independent positive predictor of
33 MCVE and CAD (adjusted HR 2.7; 95% CI 1.07 to 6.66, $p=0.04$ and adjusted HR 8.8; 95CI
34 2.12 to 36.56, $p=0.003$ respectively). Platelet aggregation inhibitors exposure at AAV
35 diagnosis (adjusted HR 6.8) was independently associated with MCVE occurrence while
36 azathioprine exposure (adjusted HR 0.4) was inversely associated with MCVE occurrence.
37 History of CAD was strongly associated with CAD (adjusted HR 10.3; 95% CI 1.02 to 104.5,
38 $p=0.003$). ENT flare-up (adjusted HR 0.12) was an independent protective factor for CAD in
39 this AAV cohort.

40 We did not find any factors that were statistically significant associated with stroke
41 occurrence in our cohort. Statins exposure at AAV diagnosis did not have any impact in
42 MCVE, CAD or ischemic stroke occurrence.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Mortality in AAV

During the follow-up period, 21 AAV (17.6%) patients died. The causes of death were: fatal cardiovascular events in 23% (n=5), infections in 23% (n=5), cancer in 13% (n=3), disease-related causes in 9% (n=2), and other causes in 33% (n=7). Probability of over all survival at 1, 5 and 10 years was 95% (95% CI 93-97), 90% (95% CI 87-93) and 77% (95% CI 72-83), respectively (Fig. 3). Comparing age-specific mortality rates in AAV patients to age-specific mortality rates calculated in the general population of the Midi-Pyrénées county of southwest France, we found that the mortality rates in all age bands were substantially higher in AAV patients compared to the general population. Using direct standardization, the age-adjusted mortality rate for the AAV cohort was 22.5 per 1,000 person-years and 10.2 per 1,000 person-years for the general population. This indicates the mortality rate in AAV patients is 1.5 times higher than in the general population, independent of age differences between the two populations (CMF= 1.56; 95% CI 1.02 to 2.39).

DISCUSSION

The main findings of this study are as follows. First, ischemic stroke incidence in our AAV cohort was three times higher than in the general population. This study provides the first evidence that ischemic stroke is an important complication of AAV. Second, smoking habits and a history of CAD before AAV diagnosis were strongly associated with CAD occurrence during follow-up, while ENT flare-ups were associated with lower risk of any MCVE occurrence during the study period. Third, AAV patients had a 1.5 times greater mortality rate than the general population.

The incidence of overall cardiovascular events in our study was 27.8 per 1,000 person-years. Of the 131 AAV patients in Morgan's study, with a median follow-up of 3.4 years, 23

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

cardiovascular events occurred, which is almost twice our findings [18]. These differences could be related to the definition of the cardiovascular event, the studied population or the follow-up period and AAV severity. In comparison, the EUVAS study [19] with 535 AAV followed 5 years, and the Avina-Zubieta's study [20] with 504 GPA followed for 1,897 person-years patients, reported cardiovascular event incidences similar to our study.

An increased risk of incident CAD in AAV, especially for GPA, has been reported in previous studies. In Denmark, GPA patients experienced increased morbidity due to CAD by 3.6 fold at 5 years and 2.2 fold at 10 years after GPA diagnosis [17]. A milder increased risk was reported in a real-life population-based study in Canada (RR 1.86 (1.05-3.31)) in the 5 years following GPA diagnosis [20]. This is consistent with our findings, since CAD incidence in our cohort was close to Avina-Zubieta's study. We acknowledge that in spite a similar increase incidence of CAD with a CMF 1.96; 95% CI 0.88 to 4.36, this findings did not achieve statistical significance. This could be explained because our cohort was smaller and lacked the statistical power to preclude excess occurrence of CAD. Alternatively our cohort is from the South West of France, where the residents' cardiovascular risk for CAD differs from those of North-American and Northern European populations, known as the "French paradox" [29]. Furthermore, associated factors with MCVE or CAD occurrence in this study were not different from established cardiovascular risk factors or from those previously reported in AAV [17,18], nevertheless, to the best of our knowledge this the first study which identified ENT flare associated with a lower risk for CAD occurrence in AAV. As describe in the revisited five-factor score [30] ENT involvement is associated with more relapses but a better AAV outcome [31], this particular phenotype could be associated with a less severe systemic inflammation responsible for fewer CAD.

1
2
3 Although AAV can involve the central nervous system [32,33], the risk of stroke associated
4 with this disease is not well characterized. Two recent studies evaluated the risk of stroke and
5 did not find a significant increased risk in AAV patients [20,34]. Our study is the first to find
6 a statistically increased risk of stroke in an AAV cohort. This is one of the major findings of
7 our study, which corroborate as well the increase risk of CVD in this population.
8
9 Although the pathophysiology responsible for the enhanced risk of MCVE observed in the
10 present AAV cohort cannot be determined from our data, many potential reasons could be
11 raised in addition to the established cardiovascular risk factors. First, disease-specific factors:
12 (1) inflammation has been increasingly recognized as a cardiovascular risk factor and AAV
13 patients because of their chronic vascular inflammation should also bear an increased risk
14 [35]; (2) atherosclerosis is increasingly demonstrated to be an inflammatory process, and
15 studies have shown a relationship between markers of inflammation and surrogate markers of
16 atherosclerotic CVD like increased carotid intima-media thickness in AAV [11]; (3)
17 endothelial dysfunction has been shown in AAV [36]; (4) and impaired renal function, a key
18 feature of AAV, is also associated with higher cardiovascular risks [37]. Second, therapeutic
19 factors, mainly corticosteroids exposure, could be implicated. Since corticosteroids are
20 associated with an increased risk of cardiovascular events [38–42], this treatment may have
21 promoted a cardiovascular risk increase.
22
23 This study shows that AAV patients continue to have a slightly higher mortality [2,3].
24 However this mortality rate steadily declines, and its explanation is likely multifactorial,
25 related to evolving management strategies such as early AAV treatment, expanding
26 availability of plasma exchanges, updated vaccination guidelines or early antibiotic
27 prophylaxis, and the expanding availability of improved diagnostic tools for disease flare
28 identification or early infection detection. Our estimate of mortality is among the lowest

1 reported in AAV but it is consistent with recent studies from tertiary referral center where 1-
2 year mortality was between 1 to 7% [43,44] or European cohorts [32,45,46], while mortality-
3 rate often reached 10 to 17% [33,46–48].

Strengths

1 To our knowledge this is the first study that compared general-population and a hospital-
2 based cohort, using the comparative mortality/morbidity figure method, to assert CVD
3 incidence in a French AAV cohort. Our method used direct age standardized rates. CMF is
4 calculated with reference to the standard population and it is more accurate because age sub-
5 group weights used in the denominator do not depend on the characteristics of the study
6 population and then allows to reduce age differences influences.

1 Although this study was of retrospective design, the thorough medical chart review enables us
2 to use stringent criteria, based on the latest international consensus, to ensure CAD, ischemic
3 stroke and PVD diagnosis. We also systematically called for each patient his/her referent
4 AAV physician and/or General Practitioner to accurately assess vital status.

Limits

1 Our clinic is a tertiary referral center, consequently a referral bias may also have occurred.
2 However, major findings of this study, such as the increase mortality risk is in line with those
3 of recent population-based studies. MCVE or death identification may have been subject to
4 information or recall bias. In order to limit that inherent bias we interviewed all the physicians
5 involved in the patients' care of those lost to follow-up from our center to identified vital
6 status or MCVE occurred elsewhere.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44

CONCLUSION

Despite recent advances, AAV patients have a significantly increased risk of mortality and ischemic stroke, and a trend toward an increased risk of CAD. Further studies are required to validate these results. However, monitoring for these complications and attempts strict management of cardiovascular risk factors are warranted in this population as part of the long-term management of these conditions.

45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Acknowledgements :

Contributors:

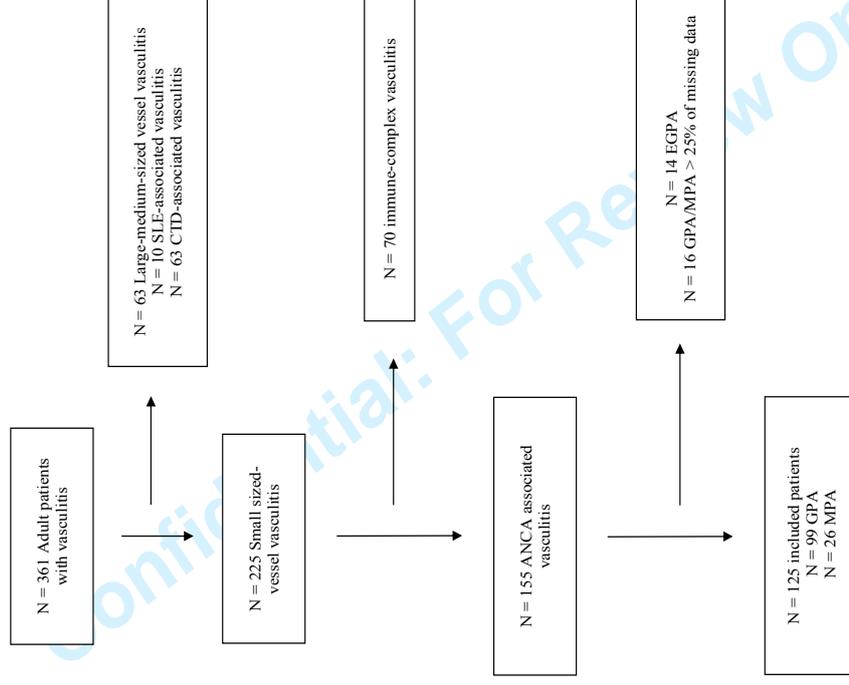
- 1) conceived and designed the study: MM, GP,
- 2) analyzed and interpreted the data: MM, GP
- 3) contributed reagents, materials, analysis tools or data: all authors
- 4) wrote the paper: MM, GP

Funding This study is academic, funded by Toulouse University Hospital.

Disclosures: The authors declare no conflict of interest for this work.

Ethics approval This study received approval and authorization from the *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés* (n°DR-2017-2097045v0).

Figure 1: Flow chart for inclusion of adult AAV patients from Toulouse University Hospital



SLE: Systemic lupus erythematosus; CTD: connective tissue disease; ANCA: antineutrophil cytoplasmic antibody; EGPA: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; GPA: Granulomatosis with polyangiitis; MPA: Microscopic polyangiitis

Table 1: Characteristics of the cohort at diagnosis of ANCA-associated vasculitis and 4 comparison according to occurrence of major cardiovascular event on follow up*

	All n=125	Without MCVE n=102	With MCVE n=23	P value
Age at diagnosis, mean ± SD, years	61.3 ±15.7	60.8 ±15.9	63.2 ±15.0	0.51
Male	66 (52)	52 (51)	13 (56.5)	0.63
Granulomatosis with polyangiitis	99 (79.2)	82 (82.4)	15 (65.2)	0.07
Mean follow-up ± SD, years	7.3 ±6.4	7.0 ±6.1	9.3 ±7.7	0.13
Comorbidity				
- Hypertension	78 (62.4)	62 (60.8)	16 (69.6)	0.43
- Diabetes mellitus	45 (36)	34 (33.3)	11 (47.8)	0.19
- Hyperlipidemia	9 (7.2)	7 (6.9)	2 (8.7)	0.76
- History of stroke	20 (16)	18 (17.7)	2 (8.7)	0.36
- Peripheral artery disease	6 (4.8)	4 (3.9)	2 (8.7)	0.30
- History of coronary artery disease	2 (1.6)	0	2 (8.7)	0.03
- Tobacco use	3 (2.4)	2 (2.0)	1 (4.4)	0.46
	37 (29.6)	26 (25.5)	11 (47.8)	0.03
Clinical AAV presentation at first flare				
- P-ANCA mean ± SD	8.8 ±4.9	8.9 ±5.0	8.4 ±5.2	0.67
- AAS mean ± SD	21 (16.8)	17 (16.7)	4 (17.4)	0.93
- Ashtenia	60 (48.0)	47 (46.1)	13 (56.5)	0.37
- Arthralgia	28 (22.4)	23 (22.6)	5 (21.7)	0.93
- Skin involvement	9 (7.2)	7 (6.9)	2 (8.7)	0.67
- ENT involvement	57 (45.6)	50 (49.0)	7 (30.4)	0.11
- Lung involvement	55 (44)	42 (41.2)	13 (56.5)	0.18
- GI involvement	7 (5.6)	6 (5.9)	1 (4.4)	0.77
- Kidney involvement	82 (65.6)	67 (65.7)	15 (65.2)	0.97
- Central neurologic symptoms	4 (3.2)	3 (2.9)	1 (4.4)	0.73
- Peripheral neurologic symptoms	29 (16)	17 (16.7)	3 (13.0)	0.97
- Ophthalmologic involvement	15 (12)	14 (13.7)	1 (4.4)	0.21
Clinical AAV involvement during follow-up				
- Arthralgia	34 (27.2)	29 (28.4)	5 (21.7)	0.51
- Skin involvement	12 (9.6)	10 (9.8)	2 (8.7)	0.87
- ENT involvement	69 (55.2)	59 (57.8)	10 (43.5)	0.21
- Lung involvement	59 (47.2)	45 (44.1)	14 (60.9)	0.15
- GI involvement	8 (6.4)	6 (5.9)	2 (8.7)	0.64
- Kidney involvement	93 (74.4)	73 (71.6)	20 (87.0)	0.13
- Central neurologic symptoms	4 (3.2)	3 (2.9)	2 (8.7)	0.23
- Peripheral neurologic symptoms	42 (33.6)	36 (35.3)	6 (26.1)	0.23
- Ophthalmologic involvement	21 (16.8)	18 (17.7)	3 (13.0)	0.76
Serum creatinine at AAV diagnosis, mean ± SD, µmol/L	227.1 ±191.2	230.8 ±200	208.8 ±143.9	0.17
Serum creatinine one year after AAV diagnosis, mean ± SD, µmol/L	163.5 ±154.6	163.9 ±118.6	160.4 ±89.1	0.07
Immunology profile				
- ANCA	123 (98.4)	100 (98.0)	23 (100)	0.50
- PR3	56 (44.8)	49 (48.0)	7 (30.4)	0.13
Pathological profile				
- Biopsy proven AAV	83 (66.5)	54 (53.1)	29 (125)	0.16
Medication use prior to AAV diagnosis				
- Angiotensin-converting enzyme inhibitor	12 (9.6)	9 (8.8)	3 (13.0)	0.53
- Statins	21 (16.8)	11 (10.8)	10 (43.5)	0.0002
- Platelet aggregation inhibitor	13 (10.4)	4 (3.9)	9 (39.1)	0.0001
First induction of remission treatment for AAV				
- Steroids	125 (98.4)	100 (98.0)	23 (100)	0.50
- Cyclophosphamide (PO or IV)	96 (76.8)	9 (7.6)	17 (73.9)	0.72
- Plasma exchange	26 (20.8)	19 (18.6)	7 (30.4)	0.21
- Azathioprine	6 (4.8)	5 (4.9)	1 (4.4)	0.91
- Dialysis	6 (4.8)	6 (5.9)	0	0.59
- Methotrexate	5 (4.0)	5 (4.9)	0	0.58

AAV treatment exposition during follow-up

- Steroids 125 (100)
- Cyclophosphamide 96 (84.8)
- Rituximab 24 (19.2)
- Plasma exchange 26 (20.8)
- Azathioprine 6 (4.8)
- Dialysis 6 (4.8)
- Methotrexate 5 (4.0)
- Intravenous immunoglobulin 14 (11.2)
- Renal transplantation 9 (7.2)

Mean number of relapses 7 (6.9)

Major relapses 7 (5.6)

Values are the number (percentage) unless otherwise indicated. MCVE: major cardiovascular event; SD: standard deviation; AAV: ANCA-associated vasculitis; ENT: ear nose throat; GI: gastro intestinal

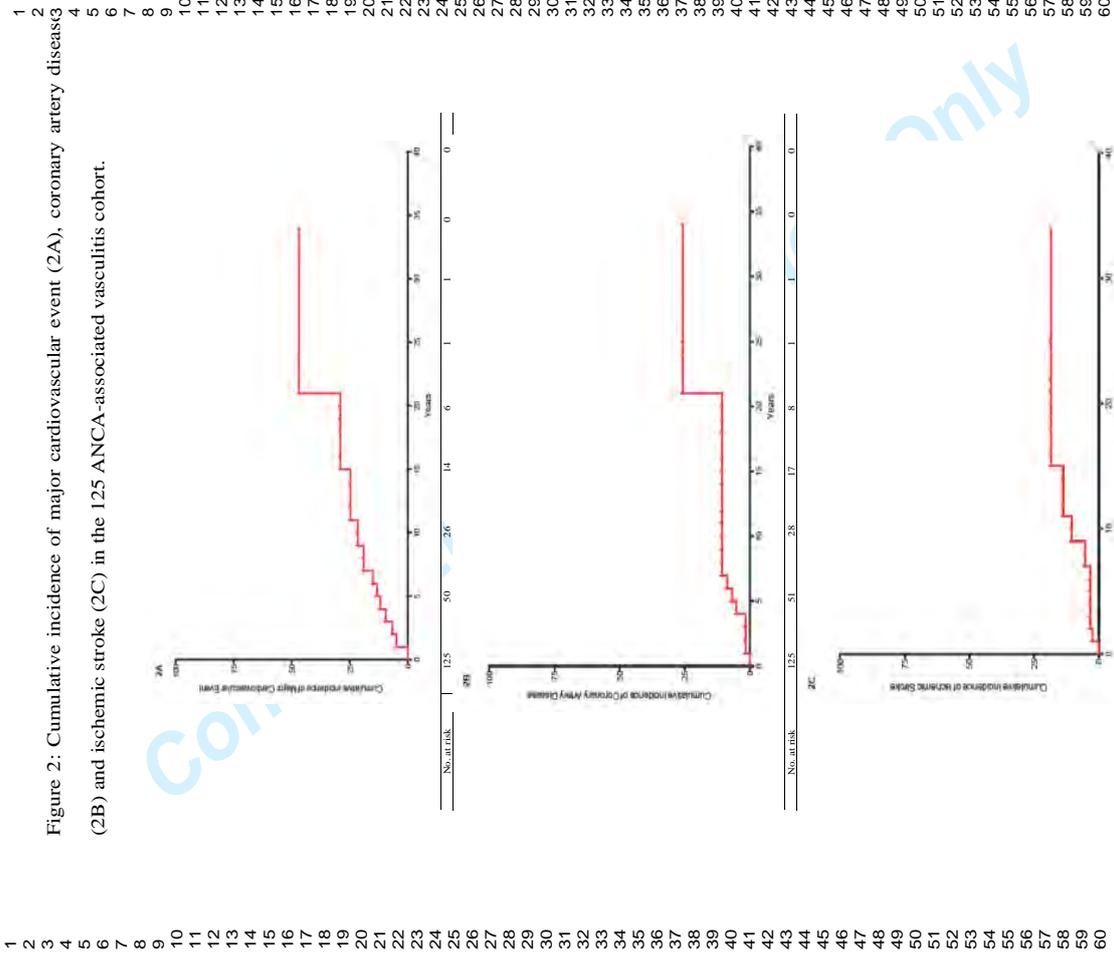


Figure 2: Cumulative incidence of major cardiovascular event (2A), coronary artery disease (2B) and ischemic stroke (2C) in the 125 ANCA-associated vasculitis cohort.

Table 2. Independent associated factors with first major cardiovascular event, coronary artery disease, or stroke occurrence in 125 ANCA-associated vasculitis patients (COX multivariate model stepwise descending procedure)

	Adjusted Hazard Ratio	95% CI	P value
<i>Major cardiovascular event occurrence</i>			
-Age over 62 years	2.0	[0.85–4.90]	0.11
-Smoking status, ever	2.7	[1.07–6.66]	0.036
-Platelet Aggregation Inhibitor at AAV diagnosis	6.8	[2.57–18.13]	0.0001
-Azathioprine exposure, ever	0.4	[0.16–0.91]	0.03
<i>Coronary artery disease occurrence</i>			
-Smoking status, ever	8.8	[2.12–36.56]	0.003
-History of coronary artery disease	10.3	[1.02–104.5]	0.048
-AAV ENT flare, ever	0.12	[0.03–0.57]	0.007
<i>Stroke occurrence</i>			
-Age over 62 years at AAV diagnosis	1.6	[0.37–6.51]	0.54
-Male	1.03	[0.27–3.86]	0.97
-CNS manifestation at AAV diagnosis	3.9	[0.71–21.1]	0.12

CI: confidence interval, AAV: ANCA associated vasculitis, CNS: central nervous system

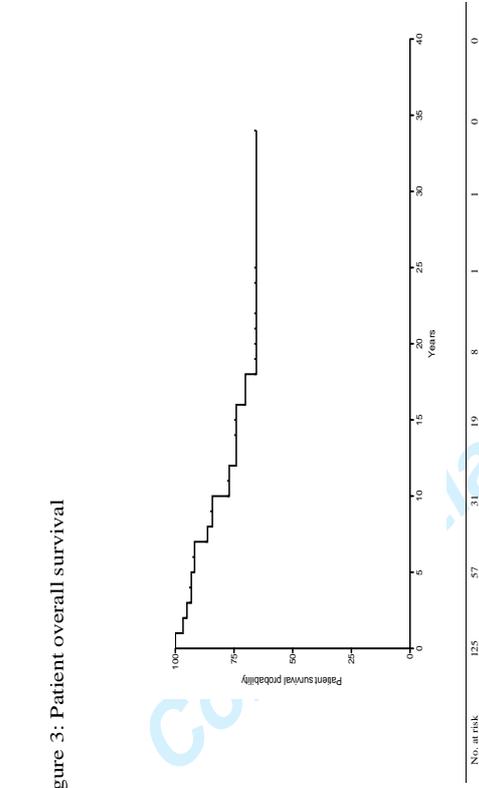


Figure 3: Patient overall survival

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;**65**:1-11. doi:10.1002/art.37715
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;**363**:221-32. doi:10.1056/NEJMoa0909905
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;**371**:1771-80. doi:10.1056/NEJMoa1404231
- Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008;**67**:1004-10. doi:10.1136/ard.2007.071936
- Seo P, Min Y-I, Holbrook JT, et al. Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Arthritis Rheum* 2005;**52**:2168-78. doi:10.1002/art.21117
- Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2008;**121**:S3-8. doi:10.1016/j.amjmed.2008.06.010
- Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;**35**:258-64. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303567
- Mazer SP, Rabbani LE. Evidence for C-reactive protein's role in (CRP) vascular disease: atherothrombosis, immuno-regulation and CRP. *J Thromb Thrombolysis* 2004;**17**:95-105. doi:10.1023/B:THRO.0000037664.77460.d8
- Chironi G, Pagnoux C, Simon A, et al. Increased prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with small-vessel vasculitis. *Heart Br Card Soc* 2007;**93**:96-9. doi:10.1136/hrt.2006.088443
- de Leeuw K, Sanders J-S, Stegeman C, et al. Accelerated atherosclerosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:753-9. doi:10.1136/ard.2004.029033
- Terrier B, Chironi G, Pagnoux C, et al. Factors associated with major cardiovascular events in patients with systemic necrotizing vasculitides: results of a longterm followup study. *J Rheumatol* 2014;**41**:723-9. doi:10.3899/jrheum.130882

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
- 12 Pagnoux C, Chironi G, Simon A, et al. Atherosclerosis in ANCA-associated vasculitides. *Ann N Y Acad Sci* 2007;**1107**:11–21. doi:10.1196/annals.1381.002
- 13 del Rincón ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;**44**:2737–45.
- 14 Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;**107**:1303–7.
- 15 Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;**145**:408–15.
- 16 Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;**42**:338–46. doi:10.1002/1529-0131(199902)42:2<338::AID-ANR17>3.0.CO;2-U
- 17 Fauschou M, Mellekjaer L, Sorensen JJ, et al. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2009;**60**:1187–92. doi:10.1002/art.24386
- 18 Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum* 2009;**60**:3493–500. doi:10.1002/art.24957
- 19 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* 2011;**63**:588–96. doi:10.1002/acr.20433
- 20 Aviña-Zubieta JA, Mai A, Amiri N, et al. Risk of Myocardial Infarction and Stroke in Patients With Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2016;**68**:2752–9. doi:10.1002/art.39762
- 21 Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S, et al. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Int J Cardiol* 2015;**199**:170–9. doi:10.1016/j.ijcard.2015.06.087
- 22 Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM Mon J Assoc Physicians* 1994;**87**:671–8.
- 23 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;**33**:2551–67. doi:10.1093/eurheartj/ehs184
- 24 Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
- recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;**127**:1425–43. doi:10.1161/CIR.0b013e31828b82aa
- 25 Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, et al. Incidence, recurrence, and case fatality rates for myocardial infarction in southwestern France, 1985 to 1993. *Heart Br Card Soc* 2000;**84**:171–5.
- 26 Wagner A, Arveiler D, Ruidavets JB, et al. Gender- and age-specific trends in coronary heart disease mortality in France from 2000 to 2007: results from the MONICA registers. *Eur J Prev Cardiol* 2014;**21**:117–22. doi:10.1177/2047487312452967
- 27 Samson M, Jacquin A, Audia S, et al. Stroke associated with giant cell arteritis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;**86**:216–21. doi:10.1136/jnnp-2014-307614
- 28 Bérard E, Bongard V, Dallongeville J, et al. Impact of cardiovascular risk factor control on long-term cardiovascular and all-cause mortality in the general population. *Ann Med* 2016;**48**:559–67. doi:10.1080/07853890.2016.1217035
- 29 Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet Lond Engl* 1992;**339**:1523–6.
- 30 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**:19–27. doi:10.1097/MD.0b013e318205a4c6
- 31 Bigny D, Mahr A, Toumelin PL, et al. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum* 2004;**51**:83–91. doi:10.1002/art.20082
- 32 Holle JU, Gross WL, Latza U, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 2011;**63**:257–66. doi:10.1002/art.27763
- 33 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. *Rheumatol Oxf Engl* 2016;**55**:71–9. doi:10.1093/rheumatology/kev286
- 34 Fauschou 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* 2014;**66**:1910–4. doi:10.1002/acr.22423
- 35 Mouthon L, Millet A, Régent A, et al. [Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983 2012;**41**:996–1003. doi:10.1016/j.lpm.2012.07.007

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
- 36 Filer AD, Gardner-Medwin JM, Thambyrajah J, *et al*. Diffuse endothelial dysfunction is common to ANCA associated systemic vasculitis and polyarteritis nodosa. *Ann Rheum Dis* 2003;**62**:162–7.
- 37 Rashidi A, Sehgal AR, Rahman M, *et al*. The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being equivalent risk factors for cardiovascular mortality in patients older than 65 years. *Am J Cardiol* 2008;**102**:1668–73. doi:10.1016/j.amjcard.2008.07.060
- 38 Maxwell SR, Moots RJ, Kendall MJ. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? *Postgrad Med J* 1994;**70**:863–70. doi:10.1136/pgmj.70.830.863
- 39 Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;**96**:23–43.
- 40 Girod JP, Brotman DJ. Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk? *Cardiovasc Res* 2004;**64**:217–26. doi:10.1016/j.cardiores.2004.07.006
- 41 Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, *et al*. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart Br Card Soc* 2004;**90**:859–65. doi:10.1136/hrt.2003.020180
- 42 Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;**141**:764–70.
- 43 Koldingsnes W, Nossent H. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Oxf Engl* 2002;**41**:572–81.
- 44 Wallace ZS, Lu N, Miloslavsky E, *et al*. Nationwide Trends in Hospitalizations and In-Hospital Mortality in Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res* 2017;**69**:915–21. doi:10.1002/acr.22976
- 45 Faurichou M, Ahlström MG, Lindhardtsen J, *et al*. Impact of pre-existing co-morbidities on mortality in granulomatosis with polyangiitis: a cohort study. *Rheumatol Oxf Engl* 2016;**55**:649–53. doi:10.1093/rheumatology/kev390
- 46 Pearce FA, Grainge MJ, Lanyon PC, *et al*. The incidence, prevalence and mortality of granulomatosis with polyangiitis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatol Oxf Engl* 2017;**56**:589–96. doi:10.1093/rheumatology/kew413
- 47 Flossmann O, Berden A, de Groot K, *et al*. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:488–94. doi:10.1136/ard.2010.137778
- 48 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**:1036–43. doi:10.1136/ard.2009.109389



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ÉTUDE DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE VASCULARITES ASSOCIÉES AUX ANCA. INCIDENCE, MORTALITÉ ET FACTEURS PRÉDICTIFS.

Toulouse, le 6 Octobre 2017

RESUME EN FRANÇAIS :

Objectif : Les thérapeutiques modernes ont amélioré la survie des vascularites associées aux ANCA (VAA). La morbidité cardiovasculaire reste très associée à cette maladie. Cette étude évalue l'incidence des événements cardiovasculaires, les facteurs prédictifs, et la mortalité dans la VAA.

Patients et méthode : 125 patients atteints de GPA ou MPA, sélectionnés de façon rétrospective au CHU de Toulouse entre 1981 et 2015. Les vascularites respectent les critères diagnostics de la conférence de consensus de Chapel Hill 2012. Les GEPA sont exclus. Un ECM est la survenue d'un SCA, d'un AVC ischémique ou d'une artériopathie périphérique nécessitant un geste de revascularisation.

Résultats : 99 GPA et 26 MPA sont suivies en moyenne 88.4 ± 78.3 mois. L'incidence des ECM est à 27,8 pour 1000 personnes-années (p-a), de 8,5 pour 1000 p-a et 10,2 pour 1000 p-a respectivement pour le SCA et l'AVC ischémique. L'incidence du SCA et de l'AVCi est 2 et 3 fois plus élevée que dans la population générale. L'exposition au tabac (HRa 2,7 ; IC95 1,07 à 6,66) et l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires au diagnostic de la VAA (HRa 6,8; IC95 2,57 à 18,13) influencent la survenue d'un ECM. L'exposition à l'azathioprine est un facteur prédictif protecteur (HRa 0,4; IC95 0,16 à 0,91). L'exposition au tabac et les antécédents de SCA sont associés au risque de SCA durant le suivi de la VAA (HRa 8,8; IC95% 2.12 à 36.56 et HRa 10.3; IC95% 1.02 à 104.5, respectivement). L'atteinte ORL est un facteur protecteur de SCA (HRa 0,12). Nous n'avons pas trouvé de facteurs significativement associés à l'AVC. 21 patients sont décédés (taux de mortalité ajusté à l'âge = 22,5 pour 1000 p-a). Les patients VAA ont un et demi fois plus de risques de décès que la population générale, indépendamment des différences d'âges entre les 2 populations (CMF 1.56; IC95 1.02 à 2.39).

Conclusion : Les patients atteints de VAA ont un sur-risque d'ECM par rapport à la population générale. Lorsqu'ils ont présenté un ECM, ils ont un risque de mortalité toutes causes confondues non négligeable. Il semble nécessaire de prévenir ces événements cardio-vasculaires par la correction des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels, et la maîtrise rapide de l'activité de la maladie.

TITRE EN ANGLAIS: Risk of acute coronary artery disease, ischemic stroke and mortality in patients with ANCA-associated vasculitis

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Vascularite associées aux ANCA, granulomatose avec polyangéite, micropolyangéite, maladies coronariennes, accidents vasculaires cérébraux ischémiques

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Grégory PUGNET