



UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESES 2023/TOU3/2020

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

GALY Sabrina

**LA GRANULOMATOSE AVEC POLYANGEITE :
GENERALITES, PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET
PRISE EN CHARGE AU COMPTOIR**

Date de soutenance : 13 avril 2023

Directeur de thèse : Mme COLACIOS Céline

JURY

Président : DE MAS MANSAT Véronique

1^{er} assesseur : ASTUDILLO, Leonardo

2^{ème} assesseur : COLACIOS, Céline

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 20 février 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique

Remerciements

A mes juges

A mon directeur de thèse, Madame Céline Colacios,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger et encadrer ma thèse tout au long de son élaboration. Merci pour votre bienveillance, votre disponibilité, votre dévouement, vos remarques et vos encouragements qui m'ont permis de mener à bien cette thèse.

Recevez le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon président du jury, Madame Véronique DE MAS MANSAT,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ma thèse.

Je tiens également à vous remercier pour les enseignements de qualité dont j'ai pu bénéficier, ainsi que pour toutes les notions essentielles que vous m'avez transmis durant ces années d'études et qui aujourd'hui me servent dans l'exercice de notre art.

A Monsieur Leonardo ASTUDILLO, Clinicien en médecine interne,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger dans le jury de cette thèse et de l'intérêt que vous portez à mon travail. Veuillez trouver dans ces lignes l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Aux personnels de la faculté et notamment à Madame Isabelle Algans,

Je vous remercie pour votre gentillesse et votre indéfectible soutien tout au long de ces études ; depuis le jour des résultats du concours, jusqu'au dernier jour de sixième année.

A ma famille,

A mes parents,

Merci est un mot bien trop faible pour vous témoigner toute ma reconnaissance. Une chose est sûre, c'est que sans vous je n'y serais jamais arrivée. Merci à vous deux de m'avoir supportée et soutenue durant ces années de stress

Votre amour, votre présence et vos encouragements ont toujours été le meilleur soutien.

Je vous remercie d'avoir toujours été là, dans chaque instant, d'avoir cru en moi et de m'avoir toujours soutenu dans mes études.

Vous rendre fiers a toujours été mon objectif principal, j'espère l'avoir atteint et je ne cesserai jamais de le poursuivre.

Merci pour votre éducation, votre amour quotidien, votre soutien et merci de m'avoir toujours apporté le meilleur.

À mon tour à travers ces lignes de vous témoigner mon amour et ma reconnaissance. J'ai de la chance de vous avoir et je suis heureuse de partager ces moments avec vous. Je vous aime.

A mon frère, ma belle-sœur, et mes neveux,

Je vous remercie pour toutes ces années de rigolades et de chamailleries, pour tous les moments passés ensemble depuis toujours.

Merci de nous avoir offerts Ethan et Jules, des amours de neveux qui illumine notre famille.

A mes grands-parents,

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris et apporté depuis toute petite.

Je vous remercie pour votre soutien inconditionnel et votre bienveillance depuis le début de mes études.

Une très grosse pensée pour mon papi Elie et ma mamie Mimi qui sont partis trop tôt. Je sais qu'ils doivent être fiers de là où ils sont, ils me manquent beaucoup et j'aurais aimé qu'ils soient là pour cette occasion.

A mon cousin et ma tante,

A mon courageux cousin qui a traversé la maladie durant de nombreux mois qui ont été compliqués. Je te souhaite le meilleur et plein de bonheur avec Léna.

Je vous remercie de partager ces beaux moments de la vie avec moi.

Une forte pensée pour mon tonton qui est parti beaucoup trop tôt et que j'aurai aimé connaître davantage.

A ma belle-famille, Céline, Sébastien et Kyllian,

Je vous remercie de m'avoir si bien accueilli dans votre famille. Merci pour votre gentillesse, votre bienveillance, vos encouragements et tous ces bons moments passés ensemble !

Et enfin merci à Lisa,

Je te remercie pour ton soutien et ta patience, merci de m'avoir supporté dans les bons moments comme dans les moments difficiles tout au long de la rédaction de cette thèse.

Merci pour ces moments merveilleux que tu me permets de vivre au quotidien. Merci pour le bonheur et l'amour que tu m'apporte et pour tous ces beaux projets que l'on a ensemble.

Merci de croire en moi et me supporter

Merci de partager ma vie.

Je t'aime

A mes amis,

Mes amis de Capdenac : Justine, Marina, Célia, Mathilde

Mes amis du lycée : Camille, Anaïs, Alice, Romane, Marine, Ophélie

Depuis tout petit pour certains, jusqu'à la faculté de pharmacie pour d'autres vous avez été des piliers pour moi et je suis heureuse d'avoir grandi et évolué avec vous. Je n'en serais jamais arrivée là sans vous donc merci de faire partie de ma vie, merci d'avoir été présents à chaque instant malgré la distance qui nous sépare et les années qui passent.

A mes amis du foot,

Je vous remercie pour tous ces moments passés avec vous, sportifs et autres. Merci pour toutes les émotions partagées. Tous ces moments m'ont permis de lâcher prise et de repartir les batteries rechargées le dimanche soir.

A toutes les équipes officinales qui m'ont accompagné durant mon parcours et notamment :

Mr Bouloc, Nathalie, Angelina, Corinne, Aurore, Agnès, Corinne, Céline, Fati, Stéphanie, Céline, Soraya, Elisa, Amélie, Emilie, Lucie, Lisa, Aurore.

Merci à vous tous pour votre gentillesse, votre bonne humeur, votre patience et pour votre partage de connaissances. Travailler à vos côtés a été un réel plaisir, vous m'avez fait aimer ce beau métier.

A mes amis de la fac, la « team officine »,

Je remercie mes amis avec qui j'ai partagé ces six années sur les bancs de la fac, Vous avez été des piliers infaillibles tout au long de ces études. Tous les moments partagés avec vous sont inoubliables. Ces études n'auraient pas été les mêmes sans vous.

Table des matières

Remerciements	4
Liste des figures	12
Liste des tableaux	13
Liste des abréviations	14
Introduction	17
I. La granulomatose avec polyangéite.....	20
1. Histoire	20
2. Étiologies	22
A. Facteurs environnementaux.....	22
B. Facteurs infectieux.....	23
C. Facteurs iatrogènes.....	27
D. Facteurs génétiques	29
3. Épidémiologie	33
A. Incidence et prévalence :.....	34
B. Gradient géographique.....	36
C. Variation en fonction de la population	38
D. Survie.....	42
E. Sex ratio homme/femme	42
F. Age	43
4. Place de la GPA parmi les différents types de vascularites	43
A. ACR.....	47
B. CHCC	48
C. Algorithme de l'Agence européenne des médicaments (EMA)	53
D. Critères de classification de la GPA de l'ACR/EULAR 2022	55
5. Physiopathologie	55

6.	Les différentes atteintes.....	64
A.	Atteintes ORL et trachéo-bronchiques	65
B.	Atteintes rénales.....	71
C.	Atteintes cutané-muqueuses :.....	72
D.	Atteintes neurologiques.....	72
E.	Atteintes ophtalmologiques	73
F.	Atteintes cardiovasculaires.....	74
G.	Atteintes gastro-intestinales/digestives	75
H.	Atteintes musculo-squelettiques :	76
I.	Atteintes uro-génitales et mammaires	76
J.	Les formes pédiatriques.....	77
7.	Examens et diagnostic	79
A.	ANCA.....	80
B.	Marqueurs biologiques	82
C.	Biopsie.....	82
D.	Examens	83
8.	Évaluation de la maladie.....	84
A.	Évaluation de l'activité de la maladie	85
B.	Évaluation des dommages liés à la maladie et aux traitements	86
C.	Évaluation de la qualité de vie	88
II.	Prise en charge de la GPA.....	92
1.	Formes limitées	95
A.	Cotrimoxazole	97
B.	Méthotrexate.....	98
2.	Formes systémiques	98
A.	Traitement d'attaque.....	99

B.	Traitement d'entretien	111
C.	Autres traitements.....	118
3.	Traitement des rechutes et des formes réfractaires	121
4.	Perspectives et possibles futurs traitements.....	122
5.	Traitements non pharmacologiques.....	125
A.	Place des échanges plasmatiques	125
B.	Traitement ORL local et chirurgical.....	127
6.	Évolution et pronostic	128
7.	Effets indésirables des médicaments	131
A.	Effets indésirables liés au rituximab	132
B.	Effets indésirables liés au cyclophosphamide.....	134
C.	Effets indésirables liés au méthotrexate.....	135
D.	Effets indésirables liés aux corticoïdes.....	138
8.	Mesures hygiéno-diététiques.....	139
9.	Mesures préventives médicamenteuses à la corticothérapie prolongée	143
III.	Rôle du pharmacien.....	156
1.	Professionnel de santé de proximité	156
2.	Accompagnement des patients.....	158
A.	Compréhension de la maladie	158
B.	Compréhension du traitement	160
C.	Dispensation	161
D.	Observance et adhésion thérapeutique.....	162
E.	Substitution.....	163
F.	Automédication	164
G.	Coopération interprofessionnelle	165
3.	Éducation thérapeutique du patient	166

A.	Définition	167
B.	Finalités de l'ETP	167
C.	A qui s'adresse l'ETP ?.....	168
D.	Intervenants dans l'ETP.....	169
E.	L'ETP chez les patients atteints de vascularites systémiques	170
4.	Association de patients	172
IV.	Conclusion et perspectives.....	175
V.	Bibliographie	177

Liste des figures

Figure 1 : Médicaments pouvant induire une VAA.....	28
Figure 2 : Mécanisme de régulation de l'activation des lymphocytes T.....	32
Figure 3 : Évolution des taux d'incidence annuels de la GPA signalés dans plusieurs pays et période à travers plusieurs études.....	36
Figure 4 : Évolution de l'incidence en fonction des populations.....	38
Figure 5 : Différence d'incidence en fonction de l'âge à Lugo en Espagne et à Norwich en Angleterre.....	43
Figure 6 : Anatomie de l'artère et de la veine.....	45
Figure 7 : Taille des vaisseaux atteints au cours des vascularites selon la CHCC.....	50
Figure 8 : Algorithme pour la classification des vascularites à ANCA et de la PAN.....	54
Figure 9 : Mécanismes pathogénétiques dans la GPA.....	60
Figure 10 : Voie alterne du complément dans la pathogénèse de la VAA.....	63
Figure 11 : Déformation du nez dite nez "en selle".....	66
Figure 12 : Vue endoscopique d'une sténose sous-glottique.....	68
Figure 13. Aspect des ANCA en immunofluorescence indirecte.....	80
Figure 14 : traitement des vascularites associées aux ANCA.....	94
Figure 15 : Représentation schématique des différentes stratégies thérapeutiques des formes systémiques de la GPA.....	94
Figure 16 : Schéma d'administration du rituximab.....	114
Figure 17 : durée du traitement d'entretien par rituximab.....	117
Figure 18 : Méthodologie de l'essai PEXIVAS.....	126
Figure 19 : Actions réalisées par l'association France Vascularites.....	174

Liste des tableaux

Tableau 1 : Incidence de la GPA	40
Tableau 2 : Prévalence de la GPA	41
Tableau 3 : Noms et définitions des vascularites adoptés par la conférence de consensus pour la nomenclature des vascularites systémiques à Chapel Hill en 1994.....	47
Tableau 4 : Classification des vascularites selon la nomenclature adoptée lors de la CHCC de 2012.....	51
Tableau 5 : Nouveaux critères de classification de la GPA de l'ACR/EULAR 2022	55
Tableau 6 : critères diagnostiques et de classification des vascularites primitives pédiatriques selon les recommandations EULAR/PRINTO/PRES.....	78
Tableau 7 : Posologie de corticoïdes dans les groupes "dose standard" et "dose réduite" au cours du protocole PEXIVAS	102
Tableau 8 : Exemple de thèmes et objectifs pédagogiques pour l'ETP des patients atteints de vascularites systémiques	171

Liste des abréviations

ACR : *American College of Rheumatology*

ACG : Artérite à cellules géantes

ALAT : Alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASAT : Aspartate aminotransférase

AVID : *ANCA-associated Vasculitis Index of Damage*

AZA : Azathioprine

BNP : Facteur natriurétique de type B

BVAS : *Birmingham vasculitis activity score*

CDA : *Combined Damage Assessment Index*

CHCC : *Chapel Hill Consensus Conference*

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellules présentatrices d'antigène

CPTS : Communautés Professionnelles Territoriales de Santé

CRP : Protéine C-réactive

CSP : Code de la santé publique

CSS : Syndrome de Churg-Strauss

CYC : Cyclophosphamide

DCVAS : *Diagnostic and Classification Criteria in VASculitis*

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DHFR : Dihydrofolate réductase

DMO : Densité minérale osseuse

DP : Dossier pharmaceutique

EDTA : Association Européenne de la Dialyse et de la Transplantation

ELK : Ear, Nose and Throat (ENT), Lungs and Kidneys

EMA : Agence européenne des médicaments

EPT : Échanges plasmatiques thérapeutiques

ERA : Association Européenne Rénale

ETP : Éducation thérapeutique du patient
EULAR : Ligue Européenne contre le rhumatisme
EUVAS : Groupe européen d'étude des vascularites
FFS : Five Factors Score
FH4 : Tétrahydrofolate
FSMR : Filières de Santé Maladies Rares
GEPA : Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
GFEV : Groupe français d'étude des vascularites
GPA : Granulomatose avec polyangéite
HAS : Haute autorité de santé
HLA : *Human Leucocyte Antigen*
HPV : Papillomavirus humains
HSP : Purpura de Henoch-Schönlein
HPST : Hôpital, patients, santé et territoire
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
IQOLA : *International Quality of Life Assessment*
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IRT : Insuffisance rénale terminale
ITL : Infection tuberculeuse latente
IV : Intraveineuse
LED : Lupus érythémateux disséminé
LEMP : Leucoencéphalopathie multifocale progressive
LH-RH : Hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires
MMF : Mycophénolate mofétil
MPO : Myéloperoxydase
NETs : Pièges extracellulaires des neutrophiles
NFS : Numération formule sanguine
OMERACT : *Outcomes Measures in Rheumatology*
OMS : Organisation mondiale de la santé
PAN : Périartérite noueuse
PAM : Polyangéite microscopique
PGA : *Physician Global Assessment*

PNMR : Plan National Maladies Rares

PNNS : Plan National Nutrition Santé

PR3 : protéinase 3

QDVLS : Qualité de vie liée à la santé

RCH : Rectocolite hémorragique

RTX : Rituximab

SCM : Score composite mental

SCP : Score composite physique

SGS : Sténose sous-glottique

TPMT : Thiopurine méthyltransférase

VAA : Vascularites avec ANCA

VDI : *Vasculitis Damage Index*

VHB : Virus Hépatite B

VHC : Virus Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VS : Vitesse de sédimentation

Introduction

La granulomatose avec polyangéite (GPA), anciennement et plus communément appelée granulomatose de Wegener ou maladie de Wegener est une vascularite systémique, nécrosante et granulomateuse affectant les vaisseaux de petits calibres. Elle se caractérise par une inflammation des vaisseaux sanguins associée à des granulomes péri- et extravasculaires et typiquement par la présence dans le sérum des patients d'autoanticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (cANCA), plus spécifiquement contre la protéinase 3 (PR3) (1). Les granulomes sont des amas de cellules immunitaires responsables de la réaction inflammatoire (lymphocytes, macrophages, plasmocytes, polynucléaires, ...).

Les manifestations cliniques les plus caractéristiques de la maladie sont les atteintes de la sphère ORL (obstruction nasale chronique, sinusite, rhinite hémorragique et/ou croûteuse, otite moyenne séreuse, hypoacousie et/ou déformation nasale en selle), l'atteinte pulmonaire et l'atteinte rénale avec des degrés de sévérité différents. L'acronyme ELK (Ear, Nose and Throat (ENT), Lungs and Kidneys) est classiquement utilisé pour décrire l'implication de la sphère ORL, des poumons et des reins (2). On observe également fréquemment des signes généraux de type asthénie, fièvre, arthralgies/myalgies, amaigrissement,

Il existe différentes formes de la maladie, les formes dites systémiques, et les formes limitées ainsi que des présentations atypiques de la maladie. Selon la forme de la maladie, on entreprendra une prise en charge thérapeutique plus ou moins différente.

Malgré l'absence de réel consensus sur la définition de ces deux formes de la maladie, on peut dire que les formes limitées de la GPA affectent principalement les organes de la sphère ORL, sans atteinte rénale, ni altération de l'état général, avec parfois une atteinte cutanée tandis que les formes systémiques de GPA incluent une atteinte rénale et/ou une hémorragie alvéolaire et/ou une atteinte d'un organe vital avec altération de l'état général (1,3).

Les formes limitées représentent 29% des cas de GPA. Les formes limitées semblent toucher une population plus jeune et plus féminine que pour les formes systémiques (4).

On peut donc différencier ces deux formes sur le plan clinique mais également biologique car les ANCA sont retrouvés dans plus de 90% des formes systémiques et dans 50 à 80% des formes limitées. Outre les différences cliniques et biologiques, on observe

également des différences au niveau physiopathologiques et histologiques. Les formes limitées sont plutôt granulomateuses avec une plus grande polarisation des lymphocytes Th1 et les formes systémiques présentent plutôt des signes cliniques de type vascularite avec une plus grande polarisation des lymphocytes Th2 (5).

L'évolution d'une forme limitée à une forme systémique est possible au cours de la maladie et vice-versa.

Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence est évaluée à 30 cas pour 1 000 000 habitants et l'incidence varie de 2 à 12 cas par million d'habitants par an (6).

Selon la définition européenne, les maladies sont dites rares lorsqu'elles touchent une personne sur 2000, soit 500 cas sur 1 000 000 personnes. Il existe un peu plus de 6000 maladies rares identifiées dans le monde dont 71,9% sont génétiques et 69,9% débutent dans l'enfance. Seules 149 des maladies rares représentent 80% des cas dans le monde. Le plus souvent, elles sont sévères, chroniques, d'évolution progressive et affectent considérablement la qualité de vie des personnes malades. Aujourd'hui, seule une personne atteinte d'une maladie rare sur 2 dispose d'un diagnostic précis, qui met en moyenne 5 ans à être posé pour plus d'1/4 des personnes. Cette errance diagnostique doit être combattue.

L'impasse diagnostique résulte de l'échec à définir la cause précise d'une maladie.

Ainsi ce sont plus de 3 millions de Français qui sont atteints par l'une de ces maladies, environ 25000 millions de personnes en Europe, et environ 300 millions de personnes dans le monde. Elles représentent un enjeu majeur de santé publique et appellent au développement de politiques de santé publique au niveau mondial et national. La France est un acteur majeur dans le domaine des maladies rares : elle est le 1er pays en Europe à avoir élaboré et mis en œuvre un plan national (7).

La GPA est une maladie grave, mortelle en l'absence de traitement. Cependant les thérapeutiques actuelles permettent la rémission dans la grande majorité des cas, mais les rechutes restent fréquentes.

Le cyclophosphamide (CYC) associé aux corticostéroïdes est le pilier du traitement de la GPA généralisée mais au fil des années les stratégies thérapeutiques évoluent.

La prise en charge pharmacologique comprend des traitements longs et lourds, pouvant entraîner de nombreux effets indésirables dont le pharmacien pourra analyser et prendre en charge certains de ces effets indésirables ou orienter les patients vers leur médecin traitant ou des spécialistes. Pour certains malades, l'importance des symptômes

ainsi que le traitement peuvent avoir un retentissement psychologique et social non négligeable. Le pharmacien, professionnel de santé de proximité devra être un acteur majeur dans l'accompagnement de ces patients, permettant tout d'abord un premier soutien psychologique, puis la prise en charge de certains effets indésirables et la délivrance de conseils associé à ces traitements. Il pourra également orienter les patients vers des spécialistes et/ou des associations de malades.

Le but de ce travail est de promouvoir et d'optimiser la prise en charge des patients atteints de maladies rares en général et plus particulièrement de la GPA, grâce à l'apport d'informations et de conseils permettant la prise en charge et la réduction d'effets indésirables, ainsi qu'une meilleure implication du patient dans son parcours de soins. J'ai choisi de parler tout particulièrement de cette maladie car mon cousin en est atteint et après en avoir parlé à de nombreux professionnels de santé, je me suis aperçue qu'il y avait un manque de connaissance pour pouvoir optimiser la prise en charge des patients atteints de maladies rares.

I. La granulomatose avec polyangéite

1. Histoire

Les premiers cas de GPA ont été décrit pour la première fois en 1931 par Heinz Klinger comme un cas inhabituel de périartérite noueuse (PAN) sous forme granulomateuse avec une atteinte des voies respiratoires supérieures dominante, des atteintes au niveau pulmonaire et rénale. Une biopsie effectuée a permis la découverte d'une lésion au niveau des voies respiratoires supérieures caractérisée comme inflammatoire, nécrosante et granulomateuse, ainsi qu'une glomérulonéphrite. Or, la PAN est une vascularite systémique nécrosante touchant les vaisseaux de moyen calibre et petit calibre, sans glomérulonéphrite, ni vascularite des artérioles, capillaires et veinules (8).

De 1936 à 1939, Friedrich Wegener anatomo-pathologiste allemand a publié deux articles présentant trois cas qui ont permis d'identifier une maladie bien caractérisée cliniquement et anatomopathologiquement, distincte de la périartérite noueuse et des autres maladies rhumatismales. Il découvrit la principale caractéristique de la pathologie, une inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins de petit calibre, qui a pour particularité d'être nécrosante mais aussi granulomateuse au niveau des voies aériennes inférieures et supérieures.

Il a été trouvé des rapports de cas similaires qui avaient été liés par erreur à la PAN dans d'autres cas, deux cas publiés en 1941 par Postal et Laans de Hambourg, un cas en 1944 par Lindsay aux Etats-unis (9), un cas par Ringertz en 1947 et un autre cas en 1948 par Johnsson (10).

En 1954, Fahey, Godman et Churg définirent de façon plus précise la maladie et proposèrent de la nommer « Granulomatose de Wegener » ou « maladie de Wegener ». Ils la caractérisent sur le plan histologique par l'association d'une vascularite nécrosante systémique, d'une granulomatose nécrosante des voies aériennes supérieures et/ou inférieures et d'une glomérulonéphrite (11,12), considérées comme la triade clinique classique de la forme systémique .

En 1966, Carrington et Liebow ont étudiés seize cas présentant des lésions pulmonaires et des lésions limitées ou absentes dans le reste du corps, sans glomérulonéphrite. Ils ont permis de découvrir l'existence de formes limitées de

granulomatose de Wegener dans lesquelles le pronostic était plus favorable que pour les formes systémiques avec la triade clinique classique (13).

En 1975, De Remee propose une classification « ELK » pour « Ear, nose, throat, Lung and Kidneys » permettant d'attribuer un score en fonction de la présence de lésions ou non au niveau ORL (E), pulmonaires (L), et/ou rénales (K) (14).

En 1985, *Van der Woude and all*, découvrent dans le sérum des patients atteints de la maladie de Wegener, des autoanticorps réagissant avec le cytoplasme des granulocytes et monocytes : ACPA (anticytoplasmic antibodies), maintenant appelés ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies) pour anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. La détection de ces anticorps est alors utilisée pour le diagnostic et l'évaluation de l'activité de la maladie (15).

En 1990, l'American College of Rheumatology (ACR) a établi une classification des principales vascularites systémiques fondées sur des critères cliniques, biologiques, et histologiques. La présence de deux des quatre critères suivants permet de classer la granulomatose de Wegener : inflammation nasale ou orale (ulcères buccaux douloureux ou indolores, écoulement nasal purulent ou sanglant), anomalies de la radiographie pulmonaires (nodules, cavités, infiltrats), sédiment urinaire anormal (hématurie microscopique), et inflammation granulomateuse à la biopsie (changement histologique montrant une inflammation granulomateuse dans la paroi d'une artère ou dans la zone péri-vasculaire ou extravasculaire) (16).

La nomenclature de Chapel Hill, établie en 1994 lors d'une conférence internationale de consensus a proposé une définition des vascularites basée sur les critères histologiques et les mécanismes pathogéniques en tenant compte du calibre des vaisseaux atteints. La GPA appartenant aux vascularites des vaisseaux de petit calibre (artères de petit calibre, artérioles, capillaires, veinules)

En raison des progrès dans la compréhension des vascularites, une autre conférence internationale de consensus de Chapel Hill a été convoquée en 2012 afin d'améliorer la nomenclature de 1994, modifier les noms, mieux préciser les définitions et ajouter des catégories de vascularites afin d'intégrer de nouvelles vascularites qui n'étaient pas incluses.

En 2010, suite à la découverte de la participation à la seconde guerre mondiale de Friedrich Wegener en tant que membre du parti nazi(17), l'ACR, l'American Society of Nephrology et la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) ont décidé de changer la

dénomination de la maladie en passant d'un éponyme honorifique à une nomenclature descriptive de la maladie : la granulomatose avec polyangéite (GPA) (18).

2. Étiologies

Bien que l'étiologie précise de la GPA n'ait pas encore été identifiée, plusieurs hypothèses ont été émises. La GPA est une maladie d'origine auto-immune(19), pouvant être déclenchée par des facteurs environnementaux, une infection, et/ou l'exposition à certains médicaments chez des individus pouvant présenter une susceptibilité génétique pour la GPA (2,20).

Ces facteurs peuvent déclencher une rupture de la tolérance immunitaire et le développement d'une auto-immunité avec activation lymphocytaire et production inappropriée d'auto-anticorps appelés ANCA qui conduisent à des lésions tissulaires et prédisposent aux rechutes de la maladie (21).

Les défenses immunitaires qui s'attaquent normalement aux éléments extérieurs étrangers (le non soi), s'attaquent aux cellules de l'organisme (le soi) comme si elles étaient étrangères. Dans la GPA, ce sont les vaisseaux sanguins qui sont la cible du système immunitaire.

A. Facteurs environnementaux

L'étude des facteurs environnementaux est difficile par la nécessité d'établir une relation temporelle entre l'exposition, la maladie et une relation de dose-effet (22).

L'exposition à la silice ou l'inhalation de poussière semblent impliquées, mais ils ne sont observés que chez 10% des patients atteints de la GPA (21,23,24). Cependant l'exposition à la silice semble être un facteur de risque environnemental pertinent, conférant un risque deux à quatorze fois plus élevé pour les patients atteints de GPA (26). Une étude a également permis de montrer de relation dose-effet de l'exposition à la silice (27).

Il a été mis en évidence des observations analogues avec de multiples maladies auto-immunes, tel que la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie ou encore le lupus érythémateux systémique en émettant comme hypothèse que la silice pourrait agir comme

un adjuvant dans la production d'auto-anticorps (20,26). Un adjuvant est une substance qui améliore ou potentialise une réponse immunitaire à un antigène.

Plusieurs études ont également suggéré que d'autres facteurs environnementaux seraient associés à la GPA tel que l'agriculture (cultures et bétail), les solvants organiques (28), l'inhalation de particules et de fumées, l'exposition aux pesticides (29), l'exposition aux métaux lourds notamment le mercure et les antécédents d'allergies (30).

Il a été observé une disparité de prévalence entre les zones urbaines et rurales, bien que ces données soient mitigées(31,32). Par exemple, dans une région rurale du Royaume-Uni, l'agriculture a été identifiée comme facteur de risque (28), impliquant l'exposition à la silice, aux solvants et les allergies comme facteurs pathogéniques potentiels.

Une étude a confirmé une relation entre l'exposition professionnelles à des composés contenant du silicium comme la poussière de grain (blé, riz, ...) et la GPA. Les céréales contiennent des niveaux élevés de silicium qui ont un effet protecteur pour ces dernières mais sont également connus comme pneumotoxines et néphrotoxines (33).

Le rôle des expositions professionnelles comme facteur de risque de la GPA entre en conflit avec une autre étude qui n'a montré aucune relation entre l'exposition professionnelle ou l'agriculture et la GPA (34). Des résultats contradictoires existent pour l'exposition aux métaux et aux fumées de soudage (28,33) comme pour l'exposition aux hydrocarbures et solvants professionnels (28,35).

B. Facteurs infectieux

Des études suggèrent que les infections peuvent jouer un rôle dans l'induction ou l'exacerbation des maladies auto-immunes. L'infection pourrait entraîner une réaction anormale des défenses immunitaires avec une activation non spécifique du système immunitaire (36).

Les infections (bactériennes, mycobactériennes, fongiques ou virales) des oreilles, du nez ou des voies respiratoires principalement semblent associées à l'initiation et à la rechute de la GPA (20,37).

La majorité des études décrivent une augmentation de l'incidence de la GPA en hiver (28,38,39), en revanche une étude a montré une incidence plus élevée en été (40) et une autre n'a montré aucune association avec les saisons (41). Une infection précéderait une

poussée dans 45% des cas et pourrait expliquer une prédominance saisonnière (hiver) (22,24,38).

Les patients atteints de GPA rapportent fréquemment des symptômes d'infection au niveau des voies aériennes supérieures avant l'apparition de la maladie ou de la rechute (43–46). Certains pathogènes infectieux, comme les mycobactéries ou les organismes fongiques, peuvent causer une inflammation granulomateuse au niveau des voies aériennes supérieures.

Les infections sont également connues comme facteurs déclencheurs et persistants dans plusieurs maladies auto-immunes, y compris les VAA.

Il semble que deux conditions doivent être réunies pour qu'une infection déclenche une VAA : d'abord une perte de tolérance aux auto-antigènes, c'est-à-dire une production continue d'ANCA et ces ANCA persistants doivent avoir un potentiel pathogène pour développer des lésions tissulaires caractéristiques de la VAA (21).

Il a été suggéré que des agents anti-infectieux pourraient jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie, ils pourraient provoquer une réponse auto-immune chez un hôte sensible notamment par le biais d'un mécanisme de mimétisme moléculaire (47,48). Les antigènes présentés par les pathogènes peuvent présenter des similitudes structurelles avec des antigènes du soi, pouvant favoriser des réactions croisées lors d'une infection, pouvant provoquer l'initiation et le maintien d'une réaction immunitaire chronique (49).

Staphylococcus aureus

Le portage nasal chronique de *Staphylococcus aureus* semble avoir la plus forte association avec la GPA, il constitue un facteur de poussées et de rechutes de la maladie (50,51). La prescription du cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) est ainsi utilisée en prévention des rechutes et peut permettre également d'induire la rémission dans les formes limitées de la GPA (21,36,50,52).

Le staphylocoque doré présent naturellement sur la peau et les fosses nasales, pourrait déclencher la maladie chez certaines personnes plus sensibles que d'autres. Il devient pathogène lorsque le système immunitaire s'affaiblit, lorsqu'il traverse les obstacles physiques comme la peau, ou encore lorsqu'il synthétise de nouvelles substances extracellulaires associées à des mécanismes de toxicité.

Plusieurs hypothèses existent pour expliquer le rôle de *Staphylococcus aureus* dans la GPA.

Staphylococcus aureus produit des superantigènes connus pour être de puissants activateurs non spécifiques des lymphocytes B et T, capable d'induire une prolifération cellulaire et une libération de cytokines (53,54), conduisant entre autres au développement de la vascularite (55). Les superantigènes sont des protéines aux propriétés antigéniques non conventionnelles puisqu'elles activent des familles entières de lymphocytes T sur la base non pas de leur spécificité antigénique mais sur leur seule appartenance à certaines familles V β du récepteur à l'antigène (TCR). Les superantigènes de *Staphylococcus aureus* comme la protéine A staphylococcique pourraient jouer un rôle dans la stimulation des cellules B auto-réactives productrices d'ANCA anti-PR3 dans les lésions granulomateuses des voies respiratoires (55). Il a été décrit chez les patients atteints de GPA par rapport aux témoins sains, une expansion de lymphocytes T exprimant des segments V β au niveau du TCR spécifique du superantigène de *Staphylococcus aureus*.

Les superantigènes dérivés de *Staphylococcus aureus* peuvent induire l'expansion des lymphocytes T CD4 producteurs d'IL-17 appelés Th17, de manière indépendante de la voie habituelle avec IL-23 (56–58). Cependant la production d'IL-23 par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) semble nécessaire pour maintenir les lymphocytes Th17 sur le site de l'inflammation, essentielles au développement de l'auto-immunité. Les lymphocytes Th17 sont des cellules inflammatoires très puissantes qui déclenchent et maintiennent l'inflammation tissulaire en recrutant d'autres cellules inflammatoires tout en générant un milieu résistant au contrôle des lymphocytes T régulateurs (Treg) (59,60). Les lymphocytes Treg participent à la tolérance immunitaire en régulant les lymphocytes T effecteurs par leur action immunosuppressive et permet de prévenir l'apparition de maladies auto-immunes.

Une infection chronique peut ainsi conduire à une inflammation chronique et une perte de tolérance du soi.

Une autre hypothèse est que *Staphylococcus aureus* pourrait directement amorcer les neutrophiles, ce qui conduirait à l'expression membranaire de PR3 (50). Les neutrophiles amorcés peuvent être activés par des auto-anticorps anti-PR3, entraînant un métabolisme oxydatif et une dégranulation des neutrophiles avec des lésions tissulaires (20).

Une autre supposition pour le rôle de *Staphylococcus aureus* dans la GPA concerne un mécanisme indirect de mimétisme moléculaire a été découvert, les patients atteints de GPA avaient des anticorps dirigés contre la protéine 3 complémentaire (PR3c), une protéine traduite à partir du brin anti-sens codant pour la PR3. Les peptides PR3c auraient des séquences homologues aux peptides de *Staphylococcus aureus* (21), suggérant que *Staphylococcus aureus* pourrait induire des ANCA anti-PR3, résultant d'une réponse immunitaire secondaire montée contre l'idiotype de ces anticorps anti-PR3c (61). Cependant ces données n'ont pas été confirmés dans une étude plus récente (62).

Il a également été découvert que des parties de la séquence de PR3c ont des similitudes avec des parties de la séquence du plasminogène, et des anticorps anti-plasminogène ont été détectés chez certains patients atteints de VAA, pouvant expliquer un risque accru d'événements thromboemboliques (63,64).

Les motifs cytosine-phosphate-guanine (CpG) sont des motifs moléculaires associés à des agents pathogènes appelés PAMP reconnu par des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires appelés PRR, les récepteurs de type Toll 9 (TLR9). Les oligodésoxynucléotides CpG sont de puissants stimulateurs du système immunitaire. Une étude a permis de montrer que les lymphocytes B présents chez les patients atteints de VAA sont capables de produire des ANCA en réponse à une stimulation de motifs moléculaires : les oligodésoxynucléotides CpG (65,66). Ces motifs moléculaires sont présents chez *Staphylococcus aureus*. Ces découvertes nous amènent à proposer que la stimulation des cellules B auto-réactives ANCA par des séquences d'ADN immunostimulatrices telles que CpG pendant l'infection peut fournir un lien entre l'infection et la vascularite associée aux ANCA.

Ce phénomène peut également fonctionner dans d'autres maladies auto-immunes médiées par des anticorps telles que les thyroïdites auto-immunes ou le syndrome des anticorps anti-phospholipides.

Le lien entre le portage nasal chronique de *Staphylococcus aureus* et la GPA a suscité beaucoup d'intérêt, mais il a été suggéré récemment que ce n'est pas un véritable agent causal mais plutôt un déclencheur de rechute (22).

Autres pathogènes

Un autre mimétisme moléculaire a été décrit chez des patients atteints de GPA touchant les reins entre une autre protéine des neutrophiles, la protéine membranaire associée au lysosome 2 (LAMP-2) et la protéine d'adhésion bactérienne FimH. Les patients avaient des ANCA dirigé contre LAMP-2 ainsi qu'une réaction croisée avec FimH. FimH est exprimée par les bactéries à Gram négatif comme *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* (67).

D'autres pathogènes ont été associés à la GPA comme *Mycobacterium avium* intracellulaire, parvovirus B19, et des champignons. Des rapports suggèrent que l'infection ou la réactivation du cytomégalovirus peut jouer un rôle dans l'exacerbation de la maladie, mais les preuves sont loin d'être claires (68).

C. Facteurs iatrogènes

Certains médicaments seraient responsables de certains cas de vascularites liées aux ANCA (VAA). Les principaux médicaments concernés sont les médicaments antithyroïdiens, notamment le propylthiouracile, le méthimazole, l'hydralazine (antihypertenseur vasodilatateur), la D-pénicillamine (antirhumatismal d'action lente), la minocycline (antibiotique de la famille des tétracyclines), la cocaïne frelatée au lévamisole (agent anti-helminthique), les anti-TNF, la sulfasalazine, et bien d'autres (38) (Figure 1).

Box 1 | Medications associated with drug-induced AAV

Antibiotics

- Cefotaxime
- Minocycline

Antithyroid drugs

- Benzylthiouracil
- Carbimazole
- Methimazole
- Propylthiouracil

Anti-tumor necrosis factor agents

- Adalimumab
- Etanercept
- Infliximab

Psychoactive agents

- Clozapine
- Thioridazine

Miscellaneous drugs

- Allopurinol
- D-Penicillamine
- Hydralazine
- Levamisole
- Phenytoin
- Sulfasalazine

Abbreviation: AAV, antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Permission obtained from John Wiley and Sons © Gao, Y. & Zhao, M. H. *Nephrology (Carlton)* **14**, 33–41 (2009).

FIGURE 1 : MÉDICAMENTS POUVANT INDUIRE UNE VAA (38)

Ces médicaments auraient des propriétés de stimulation des lymphocytes B polyclonaux pouvant induire la production d'ANCA. Cependant le mécanisme par lequel ces médicaments pourraient interférer dans la synthèse d'ANCA est incompris.

Plusieurs caractéristiques distinguent la VAA d'origine médicamenteuse de la VAA classique. La vascularite associée aux ANCA d'origine médicamenteuse coïncide avec l'initiation d'un médicament et disparaît généralement à l'arrêt du médicament mais chez certaines personnes prédisposées génétiquement, il peut être l'événement déclencheur de la VAA, nécessitant une thérapie immunosuppressive. Une nouvelle provocation avec le médicament suspecté n'est pas recommandée pour confirmer le diagnostic (32,65).

Les patients sont souvent plus jeunes pour les vascularites d'origine médicamenteuse et les manifestations cliniques sont majoritairement moins sévères.

L'épidémiologie de la vascularite d'origine médicamenteuse reflète l'utilisation de ces molécules dans la population par exemple, le propylthiouracile est très utilisé en Chine, la cocaïne associée au lévamisole est plutôt utilisée aux États-Unis (32,38).

Cependant le rôle des médicaments dans l'induction ou la cause des VAA n'est pas clairement démontré malgré de nombreuses études. La majorité des liens suggérés ne fournissent que des preuves minimales.

D. Facteurs génétiques

Les études d'associations génétiques ont pour but d'identifier un marqueur pour lequel un allèle est plus fréquent chez les sujets malades que chez les sujets sains.

L'identification d'associations génétiques avec la GPA est difficile en raison d'une faible prévalence, néanmoins des études ont permis la découverte de loci de susceptibilité. Des études rapportant la survenue de cas de GPA au sein d'une même famille ont été publiées (69,70). Des études d'associations génomiques ont montrées des associations fortes avec les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), le gène SERPINA1 et le gène PRTN3 (21,37).

CMH

La sensibilité aux maladies auto-immunes telle que la polyarthrite rhumatoïde, l'artérite à cellules géantes, la maladie de Behçet et la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire, est fortement influencée par les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) situé sur le bras court du chromosome 6 (22). Le CMH est un ensemble de gènes codant pour des glycoprotéines transmembranaires dont la fonction principale est de présenter les peptides antigéniques aux lymphocytes. Le CMH de l'Homme est appelé le système HLA (Human Leucocyte Antigen). Le système HLA est composé de trois ensembles de gènes, les gènes de classe I codant pour les molécules HLA-A, HLA-B, HLA-C, les gènes de classe II codant pour les molécules HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR ainsi que les gènes de classe III codant pour les composants du complément ainsi que pour le facteur de nécrose

tumorale (TNF). De nombreuses études ont suggéré que les allèles HLA étaient associées à la GPA notamment avec les allèles HLA-DPB1, les allèles HLA-DR1 et HLA-DR2 (21,36,45,46,71).

Alors que d'autres études n'ont montré aucune association entre les antigènes HLA et la GPA (36,72).

SERPINA 1

Le gène SERPINA 1 code l' α 1-antitrypsine qui est un inhibiteur de sérine protéinase dont la protéinase 3 est l'un de ses nombreux substrats. L'allèle normal est PiM (Pi pour protease inhibitor) et la plupart des personnes sont homozygotes PiMM. Parmi les nombreux polymorphismes de ce gène, les allèles PiZ et PiS sont responsables de la majorité des déficits en α 1-antitrypsine. Les homozygotes PiZZ présentent un déficit sévère tandis que les déficits modérés sont associés aux phénotypes PiSZ, PiSS et PiMZ. Toute protéine anormale aboutit à la formation de polymères retenus essentiellement dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes essentiellement. Des études ont montré une fréquence accrue d'hétérozygotie pour les allèles Z et S en association avec la GPA. L'hétérozygotie de l'allèle Z a été associée à un pronostic plus défavorable (plus d'organes impliqués, maladie plus progressive, taux de mortalité plus élevé), pouvant être dû au fait que les porteurs de l'allèle Z ont des taux accrus de polymères d' α 1-antitrypsine pro-inflammatoires circulant dans le sang (20,22). Des dépôts de ces polymères ont été retrouvés dans les échantillons de biopsie rénale de patients atteints de GPA active, et ces polymères pourraient amorcer l'activation des neutrophiles (73).

L' α 1-antitrypsine est le principal inhibiteur de PR3 et est en concurrence avec les ANCA pour la liaison au site catalytique PR3 (74). Ainsi un déficit en α 1-antitrypsine entraîne une concentration circulante élevée de PR3 non inhibée qui peut conduire à la production d'auto-anticorps. De plus l' α 1-antitrypsine inhibe d'autres enzymes neutrophiles protéolytiques et un déficit entraîne une augmentation des lésions tissulaires par les enzymes non inhibées.

Cependant les patients avec un phénotype anormal de l' α 1-antitrypsine peuvent avoir un taux normal dans le sang car il s'agit d'une protéine de phase aiguë. Les protéines de la phase aiguë sont les protéines reflétant l'inflammation aiguë, elles s'élèvent très rapidement au cours du processus inflammatoire ou après un traumatisme ou une infection. Le phénotypage de l' α 1-antitrypsine est donc recommandé chez les patients atteints de GPA pour identifier un risque d'aggravation.

PRTN3

Le gène PRTN3 code pour la protéinase 3 qui est l'autoantigène cible des ANCA dans la GPA (21,37). Huit SNP ont été identifiés dans la région des exons et du promoteur de PRTN3, mais leur fonction dans l'expression de PR3 n'est pas claire. Un SNP pour « single nucleotide polymorphism » ou polymorphisme d'un seul nucléotide est la variation d'une seule paire de bases du génome, entre individus de la même espèce, pouvant engendrer ou non des perturbations au niveau moléculaires, cellulaires et physiologiques. Une fréquence accrue d'un polymorphisme au niveau du promoteur (A564G) est retrouvée chez les patients atteints de GPA (1,21,75). La PR3 n'est pas stockée seulement dans les granules azurophiles des neutrophiles et libérée lors de l'activation des neutrophiles mais la PR3 peut être aussi exprimée à la surface des neutrophiles où elle peut être reconnue par les ANCA anti-PR3.

L'expression membranaire de PR3 varie selon les individus mais reste constante dans le temps et est génétiquement déterminée. Chez l'individu sain coexistent une sous-population de neutrophiles n'exprimant pas la PR3 membranaire et une sous-population l'exprimant fortement. Les patients atteints de GPA ont un pourcentage plus élevé de neutrophiles exprimant PR3 à la membrane et les patients atteints de GPA avec une forte expression de PR3 membranaire sont plus à risque de rechute que ceux avec une faible expression de PR3 membranaire (76–78). Une étude a montré que certains gènes HLA étaient responsables de l'influence génétique sur le pourcentage de PR3 membranaire (79).

CTLA-4

Une autre association a été suggérée avec l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4), exprimé principalement sur les lymphocytes T CD4 positifs (CD4+).

Les lymphocytes T sont activés à partir de deux signaux : le premier signal est permis via le récepteur des lymphocytes T (TCR), permettant la reconnaissance du complexe CMH-peptide et le deuxième signal appelé signal de co-stimulation est permis via la molécule CD28 présente sur le lymphocyte T et les molécules CD80 (B7-1) et CD86 (B7-2) présentes sur les cellules présentatrices d'antigènes.

Le CTLA-4 a un effet inhibiteur sur les lymphocytes T en se liant à CD80 (B7-1) et CD86 (B7-2) sur les cellules présentatrices d'antigène (CPA). CTLA-4 entre en compétition avec la

molécule de co-stimulation CD28, qui elle exerce un effet stimulant sur les lymphocytes T en se liant à CD80 et CD86 (Figure 2).

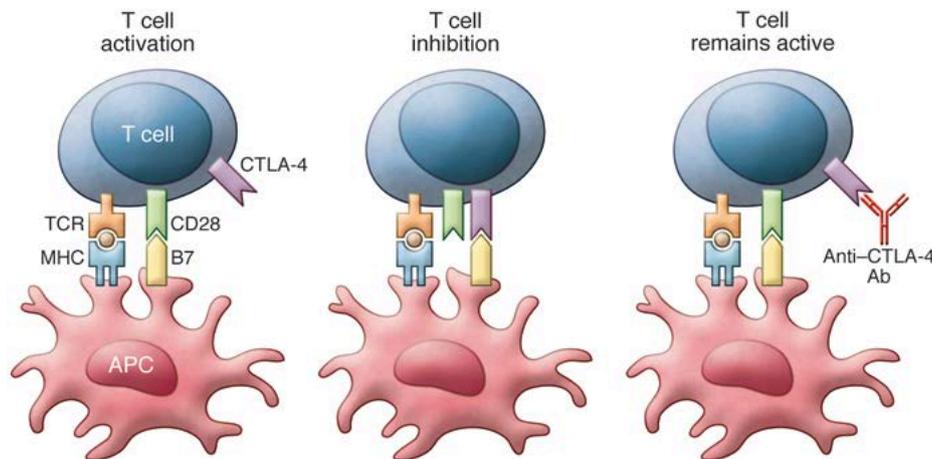


FIGURE 2 : MECANISME DE REGULATION DE L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T (80)

Si les lymphocytes T sont activés via le TCR et via la co-stimulation CD28, l'expression de CTLA4 est augmentée, en tant que mécanisme de régulation. Par ce mécanisme, CTLA-4 est censé maintenir l'auto-tolérance périphérique (81).

Les lymphocytes auto-réactifs les plus dangereux, car porteurs de récepteurs de très haute affinité pour les autoantigènes, sont en règle générale détruits dans les organes lymphoïdes centraux où ils sont produits : le thymus pour les lymphocytes T et la moelle osseuse pour les lymphocytes B. Il s'agit d'un phénomène de sélection négative impliquant une mort cellulaire par apoptose des lymphocytes auto-réactifs qui s'appelle la « tolérance centrale ». Ce phénomène est cependant loin d'être parfait car on retrouve des lymphocytes auto-réactifs à la périphérie. Il existe un autre mécanisme qu'on appelle « tolérance périphérique » qui permet de contrôler le potentiel pathogène des lymphocytes auto-réactifs ayant échappé au mécanisme de sélection négative.

Des niveaux élevés de CTLA-4 ont été trouvés dans la GPA, reflet de l'activation des lymphocytes T (82). CTLA-4 est codé par le gène CTLA-4, et les polymorphismes de CTLA-4 pouvant affecter de manière négative l'expression ou la fonction de CTLA-4, ont été associés à des maladies auto-immunes, y compris la GPA (83–85). Une méta-analyse de sept études a montré une susceptibilité accrue de de VAA et notamment de GPA associée aux polymorphismes CTLA-4 chez les patients européens (86).

PTPN22

Le polymorphisme de PTPN22 est également fortement associé à la GPA (85,87) ainsi qu'à d'autres maladies auto-immunes (diabète de type 1, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé ...). Le gène PTPN22 code pour une protéine tyrosine phosphatase exprimée dans les tissus lymphoïdes qui agit comme un régulateur négatif de la voie de signalisation TCR. Une surreprésentation du polymorphisme 620W de PTPN22 est associée à la GPA (1,88,89).

Autres gènes

D'autres gènes ont été décrits dans plusieurs études comme étant impliqués dans le développement de la GPA : l'antigène CD226 (21), l'interleukine-10 (IL-10) aux propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires avec un polymorphisme biallélique de la région promotrice de IL-10 associée à une libération réduite d'IL-10 (1,36), le récepteur soluble de l'interleukine 2 de haute affinité (IL-2RA) (21) ainsi que les récepteurs de type Iia (FcRIIa) et IIIb (FcRIIIb) des fragments Fc-gamma des immunoglobulines 1 et le TGF- β 1 (1).

Pour finir, les facteurs génétiques prédisposant à la GPA sont hétérogènes et susceptibles de différer d'un patient à l'autre.

Les différentes études génétiques ont permis d'identifier plusieurs associations statistiquement significatives avec les locus de gènes étudiés, cependant l'interprétation de ces résultats est souvent entravée par le manque d'effort de réplication ou de petites tailles d'échantillon.

L'existence d'une prédisposition génétique reste discutée, les formes familiales étant exceptionnelles (90) et les études controversées.

3. Épidémiologie

L'étude de l'épidémiologie des maladies rares comme les vascularites associées aux ANCA (VAA) pose des défis considérables. Le premier problème est la nécessité d'une définition claire de la maladie, qui peut évoluer au cours des années, avec une bonne différenciation des troubles similaires (diagnostic différentiel). Le second est la capture des

cas. Les vascularites sont rares et par conséquent, il faut une population importante pour pouvoir déterminer incidence et prévalence., la vérification en milieu hospitalier semble être appropriée.

La GPA est présente partout dans le monde, mais elle touche plus spécifiquement les populations d'origine européenne, surtout le nord de l'Europe (91) et l'Amérique du nord. En revanche, la GPA est très rare en Afrique subsaharienne (92).

L'épidémiologie des vascularites était mal documentée jusqu'en 1990 en raison d'un manque de critères de classification et de définition des vascularites. Les premières publications sur l'épidémiologie doivent être interprétées avec prudence, les classifications et les définitions des maladies ayant changé au cours des 25 dernières années. La situation s'est améliorée suite à l'élaboration des critères de l'American College of Rheumatology (ACR) en 1990 (16) et les définitions de la Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) en 1994 (93).

Les premières données épidémiologiques sur la GPA ont été faite dans le comté d'Olmstead aux États-Unis, pour la période 1976-1980 avec une incidence annuelle de 4 cas par million d'habitants (94).

La majorité des données proviennent d'Europe : Royaume-Uni, Espagne, France, Norvège, Suède et Allemagne et les données sur les populations non caucasiennes sont rares.

Il y a un manque de données épidémiologiques provenant des autres régions du monde (Amérique centrale, Amérique latine, Asie, Océanie, ...). Une étude a été réalisée en 2016 au Brésil montrant une prévalence de 5 cas par million d'habitants. (95).

La difficulté d'accès aux soins et/ou le manque d'accès aux tests ANCA dans les pays/régions à faible revenu peut entraîner une pénurie de données, un sous diagnostic et un sous-traitement.

A. Incidence et prévalence :

L'incidence annuelle globale varie entre 2 et 12 cas par million d'habitants selon les années et les régions analysées (1,24,92,96).

La prévalence de la GPA varie entre 20 et 150 cas par million d'habitants selon les régions du monde (1,91,92,96–98).

Les différences de prévalence peuvent être expliquées par des différences d'incidence, de survie, des différences méthodologiques et des différences au niveau des facteurs environnementaux (ethnicité, latitude, ...). De nombreuses études montrent que l'incidence augmente avec l'âge, de telle sorte que les taux de prévalence pourraient être affectés par les différences de répartition d'âge.

Plusieurs études ont montré une augmentation de l'incidence et de la prévalence depuis les années 1980 (Figure 3) (22).

La prévalence de la GPA a doublé dans le nord de l'Allemagne, passant de 58 à 98 cas par million d'habitants entre 1994 et 2006 (99). La prévalence de la GPA en Norvège est passée de 30,4 cas par million d'habitants en 1988 à 95,1 cas par million d'habitants en 1998 (100). En Suède, entre 1975 et 2000, l'incidence de la GPA est passée de 3 à 11,9 cas par million d'habitants (101).

Cette augmentation de l'incidence et de la prévalence peut s'expliquer par une incidence accrue réelle, une survie accrue, probablement dû à l'amélioration des schémas thérapeutiques (102), sans que l'on puisse exclure un biais, lié à une meilleure connaissance de la maladie, une meilleure identification des cas notamment avec l'introduction des dosages ANCA dans les années 1990, un diagnostic meilleur et plus précoce avec un traitement plus précoce entraînant une meilleure survie. Cependant l'incidence semble se stabiliser depuis les années 2000, ce qui semble suggérer que l'explication la plus probable est la sensibilisation accrue des médecins suite à l'introduction des tests ANCA.

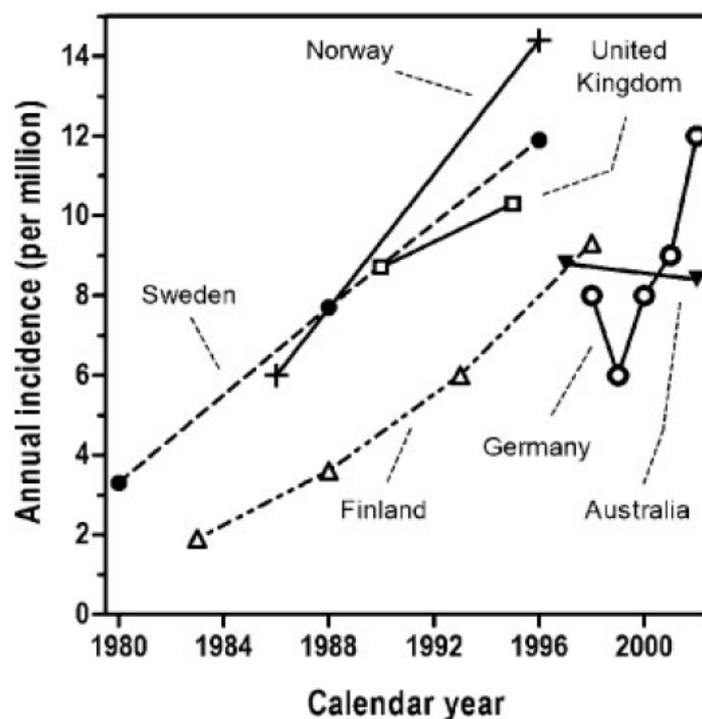


FIGURE 3 : ÉVOLUTION DES TAUX D'INCIDENCE ANNUELS DE LA GPA SIGNALÉS DANS PLUSIEURS PAYS ET PERIODE A TRAVERS PLUSIEURS ETUDES

La comparaison de l'incidence et de la prévalence dans les différentes régions suggère qu'il existe des variations géographiques. Ces différences peuvent venir de variations dans la distribution des facteurs environnementaux.

B. Gradient géographique

Il semble exister un gradient nord-sud, notamment en Europe, avec une incidence plus élevée dans les pays du nord que dans les pays méditerranéens (103,104).

Une étude réalisée dans les régions du Nord et du Sud de l'Allemagne a montré une prévalence respective de 58 et 42 cas par million d'habitants (105). Une étude comparative entre la Norvège, le Royaume-Uni et l'Espagne a montré que la GPA était plus courante dans le nord de l'Europe, avec une prévalence plus élevée en Norvège qu'en Espagne (104).

Une étude a été réalisée au Brésil montrant une prévalence de 5 cas par million d'habitants en 2016 (95).

La prévalence la plus élevée enregistrée est dans le sud de la Suède avec une prévalence de 160 cas par million d'habitants (91).

Lors d'une étude réalisée en Ile de France dans les années 2000 dans une zone urbaine multiethnique, la prévalence de la GPA a été estimée à 23,7 par million d'habitants. Il a été montré que la prévalence des vascularites était deux fois plus élevée pour les sujets d'ascendance européenne (104,7 cas par million d'habitants) que pour les non européens (52,5 cas par million d'habitants), et que la prévalence de la GPA était, elle, sept fois plus élevée chez les sujets d'ascendance européenne, ce qui pourrait prétendre à une susceptibilité génétique des Caucasiens. La population non européenne provenait du Maghreb, de l'Afrique subsaharienne, de l'Asie, des Caraïbes et représentait 28% de la population étudiée (106). Cette étude conforte l'hypothèse d'un gradient.

La répartition géographique de la GPA diminue avec la diminution de la latitude au nord et au sud de l'équateur. Dans les pays du nord de l'hémisphère Nord, l'incidence et/ou la prévalence est deux à sept fois plus élevée que celle du sud de l'Europe (100). Une observation similaire a été faite dans l'hémisphère Sud, avec une incidence trois fois plus élevée au sud par rapport au nord de la Nouvelle-Zélande (107). Il y aurait donc un gradient d'incidence décroissant du nord vers le sud dans l'hémisphère Nord et un gradient croissant dans l'hémisphère Sud. L'incidence est influencée par la latitude, car elle est plus faible lorsqu'on se rapproche de l'équateur (100,108).

La fréquence accrue de GPA dans les latitudes les plus élevées pourrait indiquer un rôle protecteur de l'exposition au soleil, éventuellement via des effets bénéfiques sur la production de vitamine D, bien qu'ils puissent également être expliqués par d'autres facteurs environnementaux, infectieux ou génétiques (109). Une étude a tenté de trouver le lien entre la maladie et le gradient latitudinal en examinant la relation entre le rayonnement ultraviolet ambiant et les données d'incidence de plusieurs études épidémiologiques internationales.

Une quantification de ce gradient a indiqué une augmentation significative de 3% de l'incidence de la GPA à chaque degré de latitude (109). Les rayons ultraviolets ont un effet au niveau de la peau, en permettant indirectement la synthèse de vitamine D qui a des effets bénéfiques sur le système immunitaire. Les rayons ultraviolets auraient également été corrélés avec d'autres maladies comme le lupus érythémateux disséminé (LED) ou d'autres maladies rhumatologiques inflammatoires (110). Il n'y a cependant pas d'étude mesurant la vitamine D chez les patients atteints de GPA et les témoins appariés (111).

C. Variation en fonction de la population

Zone rurale et zone urbaine

Les résultats de l'étude réalisée en France sont issus d'une population exclusivement urbaine. La faible prévalence de la GPA dans cette population urbaine peut suggérer d'éventuels facteurs de risque associés à l'environnement ou au mode de vie.

D'après une étude réalisée en Pologne entre 2011 et 2015, il y a plus de patients atteints de GPA dans les zones urbaines (67%) que dans les zones rurales (33%) (Figure 4)

Des observations similaires ont été reportées au nord de l'Allemagne (99).

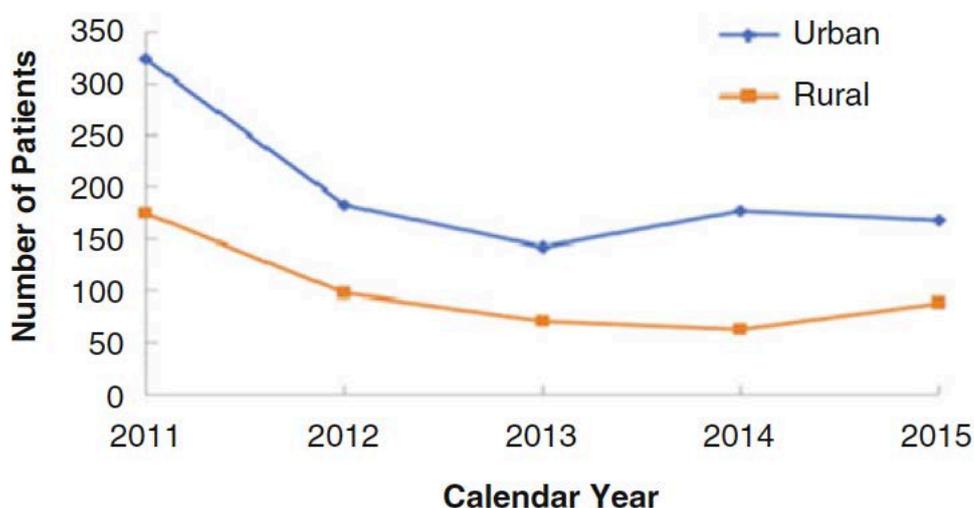


FIGURE 4 : ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE EN FONCTION DES POPULATIONS (112)

Ethnicité

Différentes études montrent des différences épidémiologiques en rapport avec l'origine ethnique. La disparité de l'incidence entre les ethnies est en outre étayée par des études examinant les populations multiethniques. Des études menées en France et aux États-Unis indiquent une incidence au moins deux fois plus élevée de GPA chez les populations blanches que dans les autres ethnies (31,98).

Les facteurs génétiques semblent importants, La GPA associée au PR3-ANCA est deux fois plus fréquente chez les populations d'origine européenne que chez les non européens

(asiatiques, africains, afro-américains, ...). En Nouvelle-Zélande, la GPA est deux à quatre fois plus fréquente chez les personnes d'ascendance européenne que chez les Maoris ou les Asiatiques de Nouvelle-Zélande (107). Comme vu précédemment dans une population multiethnique en France, la prévalence des vascularites était deux fois plus élevée chez les personnes d'origine européenne (107,4 cas par million d'habitants) que chez les non européens (52,5 cas par million d'habitants) et la prévalence de la GPA était sept fois plus élevé chez les personnes d'origines européennes (98).

Selon une étude aux États-Unis, la GPA est relativement rare chez les Afro-Américains (113).

Dans une étude de cohorte américaine, plus de 90% des patients atteints de GPA étaient de race blanche, tandis que seulement 4% étaient Afro-Américains, hispaniques ou Asiatiques (114).

La GPA affecte principalement les pays/régions dans lesquels la population est majoritairement d'origine européenne (32).

Les incidences et prévalences de la GPA dans diverses régions et périodes de temps sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

Lieu	Période	Incidence (Par million)	Sources
Allemagne, Schleswig-Holstein (nord)	1998-2002	8,6	(115)
Angleterre, Leicester	1980-1986	0,7	(116)
	1987-1989	2,8	(116)
Angleterre, Norwich	1988-1998	10,6	(104)
Angleterre, Norwich	1993-1997	10,3	(117)
Angleterre, Norwich	2005-2009	11,3	(118)
Angleterre	1990-2005	8,4	(102)
Espagne, Lugo	1988-1998	4,9	(103)
Espagne, Lugo	1988-2001	2,95	(119)
Finlande	1980-1985	1,9	(120)
	1986-1990	3,6	(120)

	1991-1995	6	(120)
	1996-2000	9,3	(120)
Italie, Reggio Emilia	1995-1999	1,7	(121)
Italie, Reggio Emilia	2005-2009	3,4	(121)
Lituanie, Vilnius	1990-1999	2,1	(122)
Norvège, Kristiansand	1992-1996	6,6	(123)
Norvège, Tromso	1984-1988	6	(100)
	1989-1993	7,5	(100)
	1994-1998	14,4	(100)
Norvège, Tromso	1988-1998	10,5	(104)
Pologne	2004-2010	4,9	(124)
Suède	1975-1985	3,3	(101)
	1986-1990	7,7	(101)
	1991-2000	11,9	(101)
Suède, Lund (sud)	1997-2006	9,8	(125)
Turquie, Edirne	1994-2013	4,8	(126)
Perou, Lima	1990-2004	0,5	(127)
Australie, Territoire de la capitale Australienne (Canberra) + sud-est Nouvelle-Galles-du-Sud	1995-1999	8,8	(128)
	2000-2004	8,4	(128)
Australie (sud)	2001-2005	11,2	(129)
Nouvelle-Zélande, Ile du nord	1999-2003	5,8	(107)
Nouvelle-Zélande, Ile du sud	1999-2003	25	(107)
Japon	2005-2009	2,1	(130)
Taiwan	1997-2008	0,37	(131)

TABEAU 1 : INCIDENCE DE LA GPA

Lieu	Période	Prévalence (Par million)	Sources
Allemagne (nord)	1994	58	(132)
Allemagne (nord)	2006	98	(99)
Allemagne (sud)	1994	42	(132)
Angleterre, Norwich	1997	63	(117)
Angleterre, Norwich	2008	146	(97)
Angleterre	1990	28,8	(102)
Angleterre	2005	64,8	(102)
Danemark	1977-2001	100	(133)
Espagne, Malaga	1994-2010	15,8	(134)
France, Paris	2000	23,7	(98)
Italie, Reggio Emilia	1999	17,8	(121)
Italie, Reggio Emilia	2009	34,3	(121)
Norvège (sud)	1996	53	(123)
Norvège, Tromso	1988	30,4	(100)
Norvège, Tromso	1998	95,1	(100)
Suède (sud)	2002	160	(91)
Etats-Unis	1986-1990	26	(31)
Etats-Unis, New York	1986-1990	32	(31)
Brésil	2016	5	(95)
Nouvelle-Zélande, Canterbury	1999-2003	152	(135)
Australie, Territoire de la capitale Australienne (Canberra) + sud-est Nouvelle- Galles-du-Sud	1995-1999	64,3	(128)
	2000-2004	95	(128)
Japon	1998	2,3	(130)

TABLEAU 2 : PREVALENCE DE LA GPA

D. Survie

A la découverte de la GPA, la durée moyenne de survie ne dépassait pas 6 mois chez les patients atteints en l'absence de traitement, alors qu'aujourd'hui, la survie médiane à 5 ans avoisine 80-90%.

La survie des patients atteints de GPA n'est pas significativement différente de celle de la population générale, avec des taux de survie stable à 5 et 10 ans de 90 % (99,136,137).

Le taux de survie à 1 an a été documenté à 94% en Pologne en 2018 (112), 92% dans une étude réalisé au Brésil en 2018 (95), 83% dans une étude suédoise en 2009 (125), 91% et un taux de survie à 10 ans de 62% dans une étude réalisé en Nouvelle-Zélande (138).

Selon la plus grande base de données des patients hospitalisés aux États-Unis, il a été reporté que les décès à l'hôpital chez les patients atteints de GPA sont passés de 9,1% à 2,5% entre 1993 et 2011 (139).

Les patients atteints de GPA ont un risque de décès multiplié par neuf au cours de la première année de la maladie attribué à une infection, une vascularite très active ou une insuffisance rénale. Le risque est bas entre la deuxième et la huitième année, mais quand même plus élevé que dans la population générale. Il y a une mortalité accrue à partir de la neuvième année qui reste inexpliquée selon *Luqmani et al (140)*.

Une étude réalisée au Royaume-Uni entre 1992 et 2013 suggère que la survie des patients s'est considérablement améliorée au cours des deux dernières décennies, confirmant les avantages des tendances récentes dans la prise en charge de la GPA et de ses complications (141).

E. Sex ratio homme/femme

La répartition par sexe est assez similaire, elle atteint aussi bien les hommes que les femmes (1,23,31,117), avec une légère prédominance masculine d'après certaines études (91,100).

Chez les enfants, la GPA est plus fréquente chez les filles (100,142).

Les formes limitées semblent plus fréquentes chez les femmes (4).

F. Age

La GPA peut toucher des sujets de tout âge, aussi bien l'enfant que le sujet âgé, mais l'âge moyen au moment du diagnostic se situe entre 40 et 60 ans (1,23,91,102). La GPA touche exceptionnellement avant l'âge de 15 ans avec une incidence de 0,3 cas par million (145).

Le pic d'incidence de la GPA varie selon les études entre 65 à 74 ans (100,102,117).

L'âge moyen au moment du diagnostic diffère suivant les régions/pays du monde, probablement en raison de différences dans les variables géographiques ou dans la méthodologie.

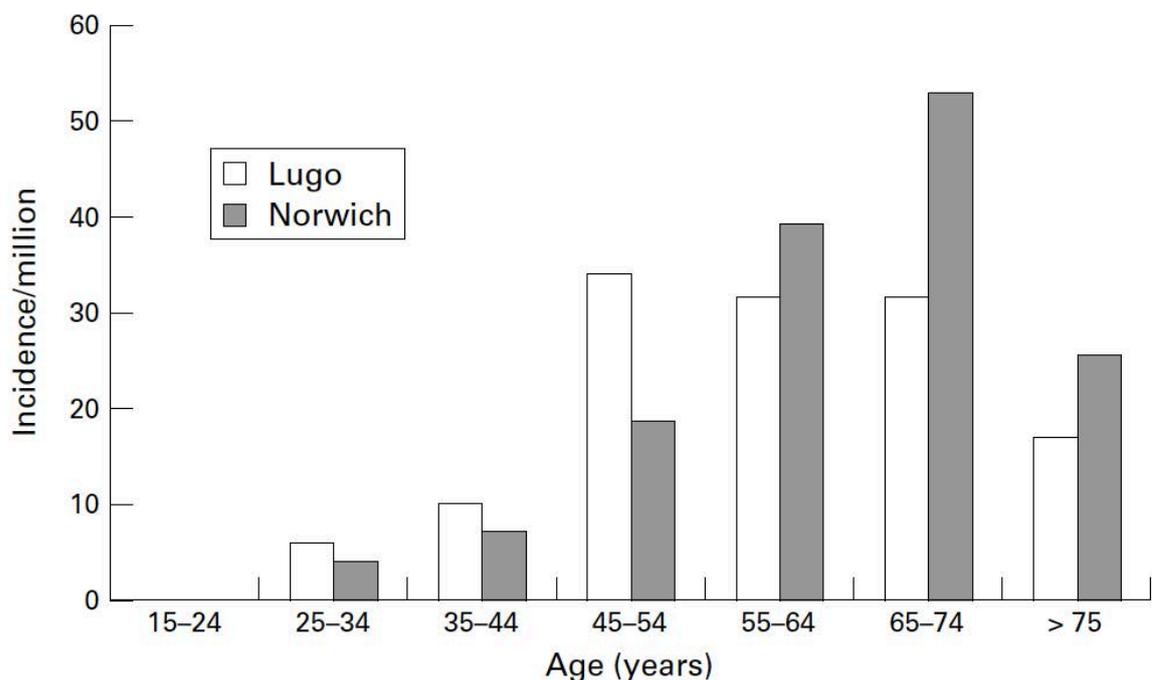


FIGURE 5 : DIFFERENCE D'INCIDENCE EN FONCTION DE L'AGE A LUGO EN ESPAGNE ET A NORWICH EN ANGLETERRE (103)

Il existe cependant des facteurs de confusion tels que l'intensité de la recherche des cas et l'exhaustivité de la capture des cas (106).

4. Place de la GPA parmi les différents types de vascularites

Les vascularites systémiques sont des maladies inflammatoires caractérisées par une inflammation des vaisseaux sanguins artériels, capillaires et veineux, conduisant à une

altération de la paroi des vaisseaux touchant l'ensemble des tuniques : l'endothélium, la média et/ou l'adventice.

Elles peuvent être localisées à un seul organe, avec une gravité clinique variable, mais sont souvent systémiques. Les vascularites systémiques constituent un groupe hétérogène de maladies au cours desquelles des manifestations graves peuvent survenir, inaugurales ou plus tardives, en rapport avec une poussée de la maladie ou un effet indésirable des traitements (8).

Les vaisseaux de tout type et de n'importe quel organe peuvent être affectés, ce qui entraîne une grande variété de signes et de symptômes.

Les vascularites sont idiopathiques, primitives ou secondaires à des infections, des pathologies auto-immunes, ou à l'utilisation de médicaments, de toxiques (cocaïne, ...) ou encore paranéoplasiques. Elles sont rares et leurs identifications et classification a soulevé de nombreux débats (146).

Les critères de classification, à ne pas confondre avec les critères diagnostiques, sont indispensables à la compréhension de cette famille de maladies. On classe les vascularites selon le calibre des vaisseaux atteints auquel on ajoute des éléments pathogéniques caractérisés par la présence ou l'absence d'anticorps ou de marqueurs d'infection. L'histologie permet d'établir le diagnostic de vascularite et sa nature mais n'est pas indispensable au diagnostic qui peut être posé sur l'association des signes cliniques et des éléments biologiques, immunologiques ou d'imagerie médicale (147).

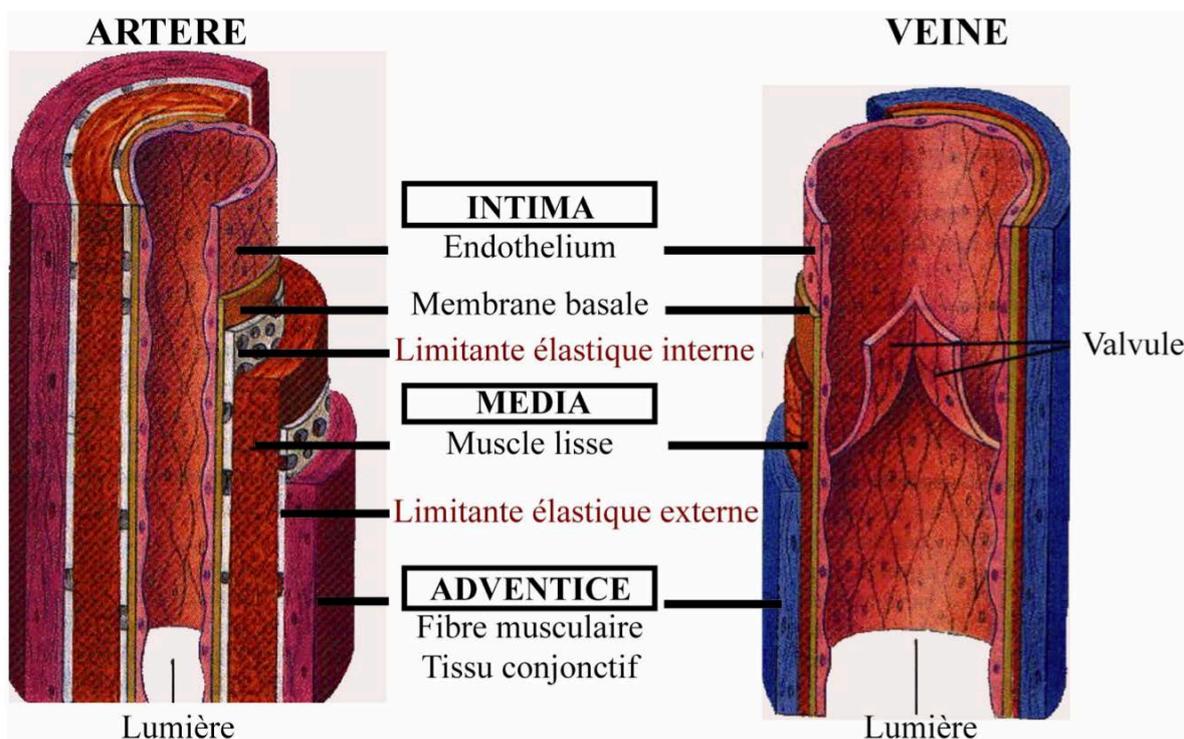


FIGURE 6 : ANATOMIE DE L'ARTERE ET DE LA VEINE (148)

Les vascularites sont complexes dans leur nature et leur évolution. L'objectif d'une classification est de regrouper des pathologies présentant des caractéristiques communes en plusieurs sous-groupes présentant d'éventuelles similitudes et des caractéristiques propres à chaque pathologie. Les critères de classification permettent de créer des groupes homogènes de patient afin de faciliter la réalisation d'études ainsi que d'aider au recrutement des patients dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Les classifications prennent en compte des critères cliniques et histologiques. Les critères histologiques comprennent le calibre des vaisseaux atteints (gros vaisseaux : aorte et ses branches de divisions ; vaisseaux de petit calibre : capillaires et vaisseaux pré- et post-capillaires ; vaisseaux de moyen calibre) et la nature de l'atteinte vasculaire (infiltrat inflammatoire, nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire ou granulome extravasculaire).

Plusieurs groupes ont établi des critères de classification des vascularites systémiques mais les plus connus restent les critères de classification de l'ACR et la nomenclature de Chapel Hill. La nomenclature de Chapel Hill est aujourd'hui le système de classification le plus communément utilisé chez l'adulte (8,147).

Cependant ni la nomenclature de Chapel Hill, ni les critères de l'ACR ne doivent être utilisés comme critères diagnostiques (149). Dans l'idéal, les critères de diagnostic doivent

être larges afin d'englober toutes les facettes d'une maladie donnée et de permettre l'identification de tous les patients atteints de cette maladie.

On distingue ainsi :

- Les vascularites des vaisseaux de gros calibre (aorte et ses branches de division), incluant l'artérite de Takayasu et l'artérite à cellules géantes ;
- Les vascularites des artères de moyen calibre (principales artères viscérales et leurs branches de division), incluant la péri-artérite noueuse et la maladie de Kawasaki ;
- Les vascularites des vaisseaux de petit calibre (artérioles, capillaires et veinules), comportant les vascularites associées aux ANCA et les vascularites par dépôts de complexes immuns, ces dernières regroupant les vascularites cryoglobulinémiques, les vascularites à immunoglobulines A (purpura rhumatoïde), les vascularites urticariennes hypocomplémentémiques (vascularite avec anticorps anti-C1q) et la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anciennement syndrome de Goodpasture).

Les vascularites associées aux ANCA (VAA) regroupent quant à elles la granulomatose avec polyangéite (GPA), anciennement maladie de Wegener, la polyangéite microscopique (PAM), et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPa), anciennement syndrome de Churg-Strauss (150).

La première vascularite fut décrite en 1866 par *Küssmaul et Maier* et était la périartérite noueuse (PAN). La PAN est restée pendant 85 ans la seule vascularite systémique et le seul nom donné aux maladies caractérisées par un processus d'inflammation vasculaire généralisée. La première ébauche de classification a été réalisée en 1952 par *P.M. Zeek* et comprenait : les vascularites d'hypersensibilité, l'angéite allergique et granulomateuse (Churg-Strauss), la vascularite rhumatoïde, la PAN et l'artérite temporale (151). Au fur et à mesure de l'amélioration des connaissances cliniques, biologiques et histopathologiques, des systèmes de classification se sont succédés.

Les vascularites ont été progressivement caractérisées selon la taille des vaisseaux atteints jusqu'à ce que *Segovia et al* (152) fassent de cette caractéristique le pilier d'un système de nomenclature .

En 1990, l'American college of Rheumatology (ACR) a établi une classification des principales vascularites systémiques fondée sur des critères cliniques, biologiques et histologiques.

En 1994, la nomenclature de Chapel Hill s'est imposée comme le système de classification de référence en classant les vascularites en fonction de la taille des vaisseaux atteints. La nomenclature de Chapel Hill a été révisée en 2012 par vingt-huit médecins de disciplines multiples et variées (anatomopathologistes, néphrologues, pneumologues, rhumatologues, ...), intégrant de nouvelles vascularites et des outils diagnostiques, à savoir la recherche des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Ce type de classification est simple et permet d'aider le médecin dans le choix des examens d'imagerie à demander ou des tissus à biopsier pour renforcer le diagnostic d'une forme donnée de vascularite.

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

TABLEAU 3 : NOMS ET DEFINITIONS DES VASCULARITES ADOPTES PAR LA CONFERENCE DE CONSENSUS POUR LA NOMENCLATURE DES VASCULARITES SYSTEMIQUES A CHAPEL HILL EN 1994 (153)

A. ACR

Les critères ACR ont été élaborés en 1990 sur la base de données cliniques et épidémiologiques (154–156). Les critères de classifications de sept vascularites (ACG, GEPA, GPA, maladie de Takayasu, PAN, vascularite à IgA et vascularite d'hypersensibilité) ont été développés dans l'optique de distinguer chaque vascularite distinctement à partir de données

cliniques de patients ayant un diagnostic de vascularite établi par un comité d'experts. Les critères ACR de l'artérite à cellules géantes (ACG) (157), de la maladie de Takayasu (158), de la GPA (16) ou de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) ou syndrome de Churg-Strauss (CSS) (159) sont largement utilisés, en revanche les critères de la périartérite noueuse (PAN), de la vascularite à IgA et de la vascularite d'hypersensibilité n'ont pas prouvé d'intérêt pratique (160,161).

Cependant, les critères ACR n'incluent pas la PAM et les ANCA. L'absence de PAM dans les critères a entraîné une faible discrimination entre la PAM et la GPA.

Les critères ACR sont utilisés en excès à visée diagnostique pour pallier à des situations où la documentation histologique de vascularite n'est pas obtenue ou pour éviter une biopsie.

Les critères de classification de l'ACR pour la GPA ont été développés en comparant 85 patients atteints de la GPA avec 722 patients atteints d'autres vascularites. Quatre critères ont été retenus : sédiment urinaire anormal (présence de cylindres urinaires ou de plus de cinq globules rouges par champ), anomalies de la radiographie pulmonaire (nodules, cavités ou infiltrats), inflammation orale ou nasale (ulcères buccaux, écoulement nasal, croûtes nasales, épistaxis) et inflammation granulomateuse à la biopsie. La présence de deux ou plus de ces quatre critères est associée à une sensibilité de 88,2% et une spécificité de 92,0%.

D'autres variables qui peuvent être spécifiques de la GPA ne sont pas incluses dans les critères ACR. Par exemple, la déformation du nez en selle est un signe très spécifique de la GPA (162) mais la sensibilité est trop faible (événement trop rare). La déformation du nez en selle représente l'inflammation et l'effondrement du cartilage nasal. Un autre exemple avec la présence d'ANCA mais les tests ANCA n'étaient pas encore disponibles lors de l'élaboration des critères ACR (160,163,164).

B. CHCC

La Conférence internationale de consensus de Chapel Hill (CHCC) a établi des définitions caractérisant les principales vascularites. Ce travail a regroupé des experts de multiples spécialités, dont des anatomopathologistes. Il a introduit la polyangéite microscopique, qui restait méconnue des critères de l'ACR et tient compte de la généralisation

de l'utilisation des ANCA qui permet de mieux individualiser les différentes vascularites sans toutefois faire des ANCA un critère obligatoire ou pathognomique (153).

La CHCC est basée principalement sur la taille des vaisseaux préférentiellement atteints dans le processus inflammatoire, mais comprend d'autres sous-niveaux de catégorisation basée sur des données épidémiologiques (par exemple avec l'âge de début pour séparer les vascularites de gros vaisseaux : artérites à cellules géantes et maladie de Takayasu), biologiques (présence d'ANCA, cryoprécipité...) ou physiopathologiques (caractère primitif ou secondaire de la vascularite). Les vascularites secondaires regroupent un ensemble hétérogène de maladies pour lesquelles une cause ou un facteur d'exposition déclenchant une vascularite a été identifiée. Les vascularites secondaires regroupent les causes infectieuses (PAN induite par le virus de l'hépatite B (VHB), vascularite cryoglobulinémique induite par le virus de l'hépatite C (VHC), ...), médicamenteuses, toxique (cocaïne, ...), les maladies systémiques (vascularite rhumatoïde, vascularite satellite de lupus érythémateux systémique, ...) ainsi que les cancers solides ou hématologiques.

Les objectifs de la première Conférence internationale de consensus de Chapel Hill sur la nomenclature des vascularites systémiques (CHCC1994) étaient de parvenir à un consensus sur les noms des formes les plus courantes de vascularite et de construire une définition spécifique pour chacune.

En 2012, en raison des progrès dans la compréhension de la vascularite, des experts de différentes disciplines se sont réunis pour la deuxième fois à Chapel Hill et se sont accordés sur une nouvelle nomenclature (165) (Figure 7).

La Conférence de Consensus de Chapel Hill de 2012 a substitué les éponymes, introduit de nouveaux termes et groupes de pathologies qui reflètent mieux les mécanismes physiopathologiques impliqués. Par exemple, la granulomatose de Wegener est devenue la granulomatose avec polyangéite, la maladie de Horton est devenue l'artérite à cellules géantes et le syndrome de Churg-Strauss est devenue la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPa). En parallèle, il y a eu une révolution thérapeutique. Deux grandes études randomisées multicentriques montrent que le rituximab (RTX), anticorps monoclonal anti-CD20 éliminant sélectivement les lymphocytes B, est non inférieur au cyclophosphamide (CYC) pour induire la rémission des VAA et est supérieur lors des rechutes.

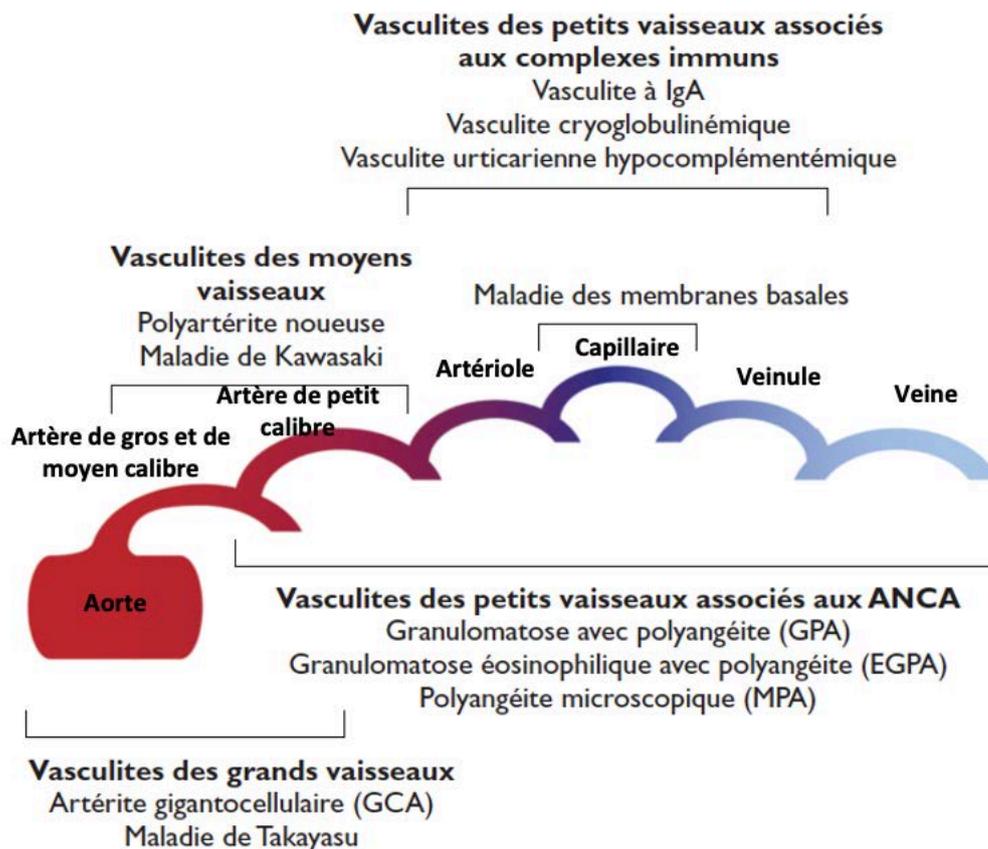


FIGURE 7 : TAILLE DES VAISSEAUX ATTEINTS AU COURS DES VASCULARITES SELON LA CHCC

La révision de la CHCC publiée en 2012 introduit la notion de « vascularites de taille de vaisseau variable » comprenant la maladie de Behçet et le syndrome de Cogan qui étaient écartées des classifications antérieures (165).

Jusqu'en 2012, les ANCA étaient considérés comme un simple outil diagnostique mais sont aujourd'hui intégrés à la démarche de classification. Dans le groupe des vascularites associées aux ANCA, les maladies sont séparées selon des critères phénotypiques cliniques (GPA, PAM, GEPA) et selon le type d'ANCA retrouvé (ANCA dirigé contre la protéinase 3 (anti-PR3) ou ANCA dirigés contre la myéloperoxydase (anti-MPO)).

Selon les critères de Chapel Hill révisés en 2012 (tableau 4), la GPA est définie comme une « inflammation nécrosante et granulomateuse touchant les voies respiratoires supérieures et inférieures, et une vascularite nécrosante touchant de façon prédominante les vaisseaux de petit et moyen calibre (c'est-à-dire les capillaires, les veinules, les artérioles, les artères et les veines). La glomérulonéphrite est fréquente » mais pas essentielle à la classification. La classification précise également qu'il n'est pas nécessaire de prouver histologiquement l'inflammation granulomateuse mais peut être prédit par des études non

invasives. Chez certains patients la combinaison des signes cliniques et la présence d'ANCA peut être suffisant pour poser le diagnostic et initier le traitement (166,167). Il est quand même préférable d'avoir une preuve histologique. L'histologie rénale est intéressante dans le fait que c'est un facteur pronostique qui détermine l'approche thérapeutique, en particulier pour l'administration d'échange plasmatique.

Noms	Définitions de la nomenclature de Chapel Hill
Vascularites des vaisseaux de gros calibre	Vascularite touchant les artères de gros calibre, plus souvent que les autres vascularites. Les artères sont l'aorte et ses branches principales. Tout calibre d'artère est concerné
Artérite de Takayasu	Artérite, souvent granulomateuse, touchant de façon prédominante l'aorte et ses branches principales. Le début des signes survient habituellement avant l'âge de 50 ans
Artérite à cellules géantes	Artérite, souvent granulomateuse, touchant de façon prédominante l'aorte et ses branches principales, avec une prédilection pour les branches des artères carotides et vertébrales. L'artère temporale est habituellement touchée. Le début des signes se situe habituellement après 50 ans et est souvent associé à une pseudopolyarthrite rhizomélique
Vascularites des vaisseaux de moyen calibre	Vascularites touchant de façon prédominante les artères de moyen calibre définies comme les principales artères viscérales et leurs branches. Toutes les tailles d'artère peuvent être concernées. Des anévrismes inflammatoires et des sténoses sont habituelles
Périartérite noueuse	Vascularite nécrosante des artères de moyen calibre ou des petites artères, sans glomérulonéphrite ou vascularites des artérioles, des capillaires ou des veinules. Elles ne sont pas associées aux ANCA
Maladie de Kawasaki	Artérite associée à un syndrome ganglionnaire et cunatéomuqueux, prédominant sur les artères de moyen calibre et les petites artères. Les artères coronaires sont souvent intéressées. L'aorte et les gros vaisseaux peuvent être touchés. Habituellement, la maladie survient chez les petits et grands enfants
Vascularites des vaisseaux de petit calibre	Vascularites touchant de façon prédominante les vaisseaux de petit calibre, définis comme les artères intraparenchymateuses, les artérioles, les capillaires et les veinules. Les vaisseaux de moyen calibre peuvent être affectés
Vascularites associées aux ANCA	Artérites nécrosantes sans ou avec peu de dépôts de complexes immuns, affectant de façon prédominante les petites artères (c'est-à-dire les capillaires, les veinules, les artérioles et les petites artères), associées avec des MPO-ANCA ou des PR3-ANCA. Tous les patients n'ont pas d'ANCA. On doit désigner les ANCA par un préfixe indiquant leur réactivité, comme PR3-ANCA, MPO-ANCA, ANCA-négatif
Polyangéite microscopique	Vascularite nécrosante, avec peu ou pas de dépôts de complexes immuns, prédominant au niveau des vaisseaux de petit calibre (par exemple, capillaires, veinules ou artérioles). L'artérite nécrosante touche les artères de petite taille et des vaisseaux de moyen calibre peuvent être touchés. Une glomérulonéphrite nécrosante est très habituelle. Une capillarite pulmonaire survient souvent. Il n'y a pas de granulome inflammatoire
Granulomatoses avec polyangéite (Wegener)	Une inflammation nécrosante et granulomateuse touche les voies aériennes supérieures et inférieures, et une vascularite nécrosante touche de façon prédominante les vaisseaux de petit et de moyen calibre (c'est-à-dire capillaires, veinules, artérioles, artères et veines). Une glomérulonéphrite nécrosante est habituelle
Granulomatoses éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)	Une granulomatoses inflammatoire éosinophilique et nécrosante touche souvent le tractus respiratoire et une vascularite nécrosante touche de façon prédominante les artères de petit et de moyen calibre. Elle est associée à un asthme et une hyperéosinophilie. Les ANCA sont plus fréquents lorsqu'une glomérulonéphrite est présente
Vascularites à complexes immuns	Vascularites avec une atteinte modérée ou marquée de la paroi vasculaire avec dépôts d'immunoglobulines et/ou de fractions du complément touchant de façon prédominante des vaisseaux de petit calibre (capillaires, veinules, artérioles et petites artères). Une glomérulonéphrite est fréquente.
Maladie à anticorps antimembrane basale glomérulaire	Vascularite touchant les capillaires glomérulaires et/ou pulmonaires, avec dépôt d'anticorps antimembrane basale glomérulaire. L'atteinte pulmonaire est responsable d'hémorragies pulmonaires et d'atteinte rénale caractérisée par une glomérulonéphrite nécrosante à croissants
Vascularite cryoglobulinémique	Vascularite avec dépôt de complexes immuns de cryoglobuline touchant les vaisseaux de petits calibres (surtout les capillaires, les veinules ou les artérioles) et associée à une cryoglobuline circulante. La peau, les glomérules et les nerfs périphériques sont souvent concernés
Vascularite à IgA (Henoch-Schönlein)	Vascularite avec des dépôts de complexes immuns à prédominance d'IgA1, touchant les petits vaisseaux (de façon prédominante les capillaires, les veinules ou les artérioles). La vascularite touche la peau, le tube digestif, et cause fréquemment une atteinte articulaire. Une glomérulonéphrite, indiscernable de la néphropathie à IgA peut survenir
Vascularite urticarienne hypocomplémentémique (vascularite anti-C1q)	Vascularite s'accompagnant d'urticaire, d'hypocomplémentémie, et touchant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles) et associée à un dépôt d'anticorps anti-C1q. Une glomérulonéphrite, une arthrite, une arthrite, une maladie pulmonaire obstructive et une inflammation oculaire sont habituelles
Vascularites des vaisseaux de taille variable	Vascularite sans atteinte prédominante d'une catégorie de vaisseaux (petit, moyen ou grand) ou de type (artères, veines et capillaires)
Maladie de Behçet	Vascularite survenant chez les patients ayant une maladie de Behçet, pouvant toucher les artères et les veines. La maladie de Behçet est caractérisée par des aphtes buccaux et génitaux récurrents, une atteinte cutanée, oculaire, gastro-intestinale, et/ou une atteinte du système nerveux central inflammatoire. Une vascularite des vaisseaux de petit calibre, une thromboangéite, une thrombose, une artérite et des anévrismes artériels peuvent survenir
Syndrome de Cogan	Vascularite survenant chez les patients ayant un syndrome de Cogan. Ce syndrome est caractérisé par une atteinte oculaire inflammatoire, incluant une kératite interstitielle, une baisse de l'acuité auditive, une uvéite, une épisclérite et une atteinte de l'oreille interne, incluant une baisse de l'acuité auditive d'origine nerveuse et une dysfonction vestibulaire. Les manifestations vasculaires peuvent comprendre une artérite (touchant les artères de petite, moyenne et grande taille), une aortite, des anévrismes de l'aorte et une valvulopathie aortique et mitrale
Vascularite touchant un seul organe	Vascularite touchant les artères de tout calibre ou les veines de toute taille localisées à un seul organe, sans élément permettant d'indiquer s'il s'agit d'une localisation initiale d'une maladie systémique. L'organe touché et le type de vaisseau doivent être inclus dans le nom de la maladie (par exemple, vascularite cutanée des petits vaisseaux, artérite testiculaire, vascularite du système nerveux central). La distribution des vascularites peut être uni- ou multifocale (diffuse) au sein d'un organe. Pour quelques patients, qui souffrent initialement d'une vascularite limitée à un seul organe, cela peut évoluer sur le plan systémique, conduisant à redéfinir les cas comme étant une manifestation initiale d'une vascularite systémique (par exemple, vascularite cutanée évoluant vers une périartérite noueuse, etc.)
Vascularite associée à une maladie systémique	Vascularite associée à une maladie systémique ou pouvant en être secondaire. Le nom (diagnostic) doit être précédé de la maladie systémique en cause (par exemple, polyarthrite rhumatoïde, vascularite lupique, etc.)
Vascularite associée à une étiologie probable	Vascularite associée à une probable cause spécifique. Le nom (diagnostic) doit être associé à un préfixe indiquant la spécificité de l'association (par exemple, polyangéite microscopique associée à la prise d'hydralazine-a, vascularite associée au virus de l'hépatite B, vascularite cryoglobulinémique associée au virus de l'hépatite C)

TABLEAU 4 : CLASSIFICATION DES VASCULARITES SELON LA NOMENCLATURE ADOPTÉE LORS DE LA CHCC DE 2012

Cette classification présente néanmoins quelques inconvénients et limites. Tout d'abord le choix entre vascularite primitives ou vascularites secondaires. Bien que cela puisse paraître contradictoire, une même maladie peut être classée comme primitive ou secondaire selon qu'elle soit liée ou non à une cause ou facteur déclenchant identifié.

Une autre critique peut être faite sur le fait que la CHCC soit basée principalement sur des données histologiques. Bien qu'une preuve histologique soit le plus souvent souhaitable dans les vascularites, celle-ci n'est pas toujours disponible et pour certaines pathologies (GEPA, maladie de Kawasaki ou maladie de Behçet) ou formes de vascularites (formes limitées de GPA ou artérite à cellules géantes (ACG) avec atteinte isolée de l'aorte), l'absence de documentation histologique est fréquente.

Les données histologiques ne sont pas forcément spécifiques d'un type de vascularite.

Par exemple, la présence de cellules géantes polynucléées est très évocatrice d'ACG, mais elles sont aussi retrouvées dans certaines maladies comme la maladie de Takayasu (168) et même de PAN (169).

Pour finir, une autre critique concernant l'idée de classer les vascularites en fonction de la taille des vaisseaux atteints de manière préférentielle qui est peut-être trop réductrice puisque chaque vascularite peut possiblement toucher n'importe quel calibre de vaisseau (165). L'ACG qui fait partie des vascularites des gros vaisseaux peut présenter une atteinte ophtalmique qui conduit souvent au diagnostic et témoigne d'une atteinte de l'artère ciliaire postérieure ou de l'artère centrale de la rétine qui sont de petit calibre. A l'inverse, une vascularite touchant les vaisseaux de petite taille peut aussi toucher l'artère temporale et mimer la présentation clinique céphalique d'une ACG (170).

La notion de « vascularites limitées à un seul organe » a été défini par la CHCC de 2012.

Elle désigne l'atteinte d'un seul organe (peau, système nerveux périphérique ou central, muscle, tube digestif, ...) par le processus inflammatoire vasculaire, sans argument pour une vascularite systémique. Ces vascularites peuvent être accessibles à un traitement chirurgical. Attention cependant à ne pas confondre entre les vascularites limitées à un seul organe et les formes limitées de vascularites systémiques (forme ORL de la GPA par exemple) qui peuvent évoluer vers une forme systémique. Il est difficile voire impossible de prédire si une vascularite se manifestant de manière localisée correspond ou non aux prémices d'une vascularite ultérieurement systémique. Ainsi, la classification en vascularité limitée à un seul

organe ne peut se faire que de manière rétrospective après un suivi minimal fixé à 6 mois (165,171).

C. Algorithme de l'Agence européenne des médicaments (EMA)

L'algorithme de l'Agence européenne des médicaments (EMA), également connu sous le nom de « critères de Watts » (172), reprend des éléments issus des critères de l'ACR et des définitions de la nomenclature de Chapel Hill avec pour objectif d'harmoniser les principes de classification de la PAN et des trois vascularites à anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (Figure 8) (153,172). La polyangéite microscopique, qui ne dispose pas de critère ACR, mais définie distinctement de la PAN par la nomenclature de Chapel Hill, possède un moyen de classification fiable grâce à cet algorithme. Les critères d'entrées sont clairs et nécessaires afin d'éviter l'inclusion de patients souffrant d'autres affections. Cet algorithme est utilisé pour les études épidémiologiques dans le but de classer les ces quatre vascularites pour en permettre la comparaison sans faire de confusion.

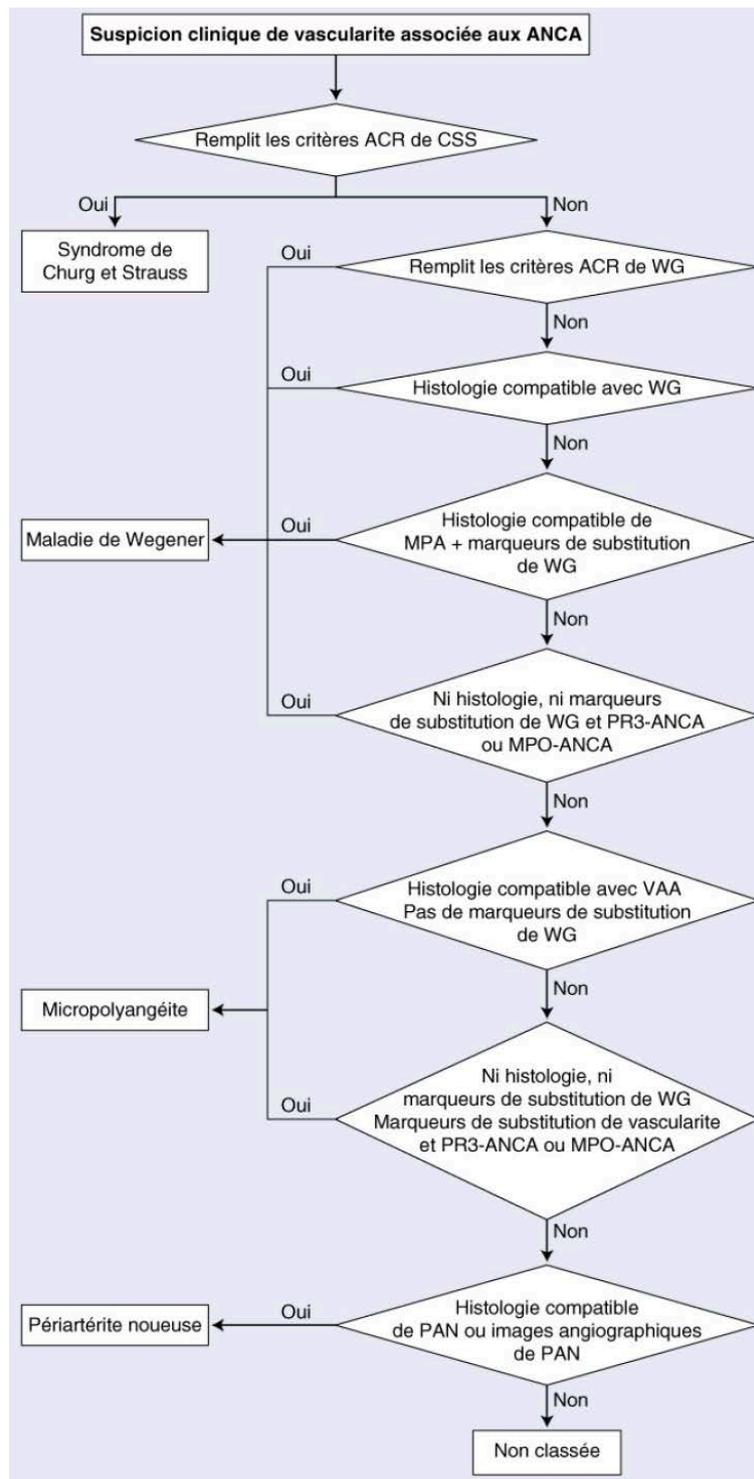


FIGURE 8 : ALGORITHME POUR LA CLASSIFICATION DES VASCULARITES A ANCA ET DE LA PAN

D. Critères de classification de la GPA de l'ACR/EULAR 2022

Un projet nommé « Diagnostic and Classification Criteria in VASculitis (DCVAS) soutenu par l'EULAR et l'ACR a vu le jour, afin de permettre d'améliorer les critères de classification actuellement en vigueur, de développer et valider des critères de diagnostic.

Les nouveaux critères de classification de la granulomatose avec polyangéite (GPA) de l'ACR/EULAR 2022 démontrent de solides caractéristiques de performance et sont validés pour une utilisation dans la recherche (tableau 5) (173). Un patient avec un diagnostic de vascularite des petits ou moyens vaisseaux peut être classé comme ayant une GPA si le score cumulé est de 5 ou plus.

Critères de classification	Points
Atteinte nasale : épistaxis, croûte nasale, congestion naso-sinusienne	+ 3 points
Atteinte cartilagineuse	+ 2 points
Surdité de transmission ou sensorielle	+ 1 point
Présence de c-ANCA ou d'ANCA anti-PR3	+ 5 points
Nodule pulmonaire, masse ou cavité sur l'imagerie thoracique	+ 2 points
Granulome ou cellules géantes à la biopsie	+ 2 points
Inflammation ou congestion des sinus nasaux/paranasaux à l'imagerie	+ 1 point
Glomérulonéphrite pauci-immune	+ 1 point
Présence de p-ANCA ou d'anticorps anti-MPO	- 1 point
Taux d'éosinophiles ≥ 1 G/L	- 4 points

TABLEAU 5 : NOUVEAUX CRITERES DE CLASSIFICATION DE LA GPA DE L'ACR/EULAR 2022

5. Physiopathologie

Depuis la découverte des ANCA, il y a eu une avancée majeure sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients atteints de VAA, mais également, ils ont permis d'améliorer la classification des vascularites (CHCC) et d'aider à la compréhension de la

pathogénie. Les VAA sont des maladies auto-immunes (MAI), elles remplissent les critères de Witebsky, à savoir :

- Présence d'autoanticorps spécifiques : ANCA anti-PR3 et ANCA anti-MPO, ainsi que des lymphocytes T spécifiques de ces mêmes autotantigènes (174)
- Les autoantigènes sont clairement définis : PR3 et MPO (175,176)
- Il existe des modèles animaux de VAA (177)
- Le transfert des effecteurs à un animal sain confère la maladie

Comme pour toute MAI, la manifestation clinique de la maladie dépend de l'interaction entre des facteurs environnementaux, des facteurs génétiques et le système immunitaire défaillant de la personne malade.

La physiopathologie des vascularites est complexe, et a suscité des efforts de recherche importants. Elle met en jeu un dialogue entre les différentes cellules du système immunitaire (lymphocytes T (LT), lymphocytes B (LB), cellules dendritiques (CD), cellules présentatrices d'antigènes (CPA)), les cellules de l'inflammation (neutrophiles, monocytes, macrophages) et les cellules résidentes (cellules endothéliales (CE), fibroblastes).

Les mécanismes pathogéniques de la GPA ne sont pas complètement connus même s'ils sont aujourd'hui mieux compris.

Les VAA sont caractérisées par une inflammation endothéliale micro-vasculaire menant à une inflammation extravasculaire avec des lésions progressives, des destructions de tissus, de la fibrose, et de la perte de fonction. La GPA se développe par la perte de tolérance des LT et LB à l'une des deux protéines de neutrophiles : MPO ou PR3 préférentiellement. Plus précisément, la perte de tolérance entraîne le développement des LT et des LB autoréactifs, ainsi que les ANCA, auto-anticorps qui activent les neutrophiles amorcés.

L'hypothèse principale proposée ce jour pour tenter d'expliquer la GPA implique en premier lieu l'activation des cellules présentatrices d'antigène (CPA) par une infection, des composants bactériens tels que les dérivés de *Staphylococcus aureus* (superantigènes et peptidoglycane), ce qui induit la stimulation et la prolifération des lymphocytes Th17 par l'IL-23, qui produisent l'IL-17 et activent les macrophages. Les macrophages sécrètent eux-mêmes des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-1 β (IL-1 β) et le facteur de nécrose tumorale (TNF- α), ce qui entraîne l'amorçage des neutrophiles et provoque la translocation de la protéinase 3 à leur surface et sa libération dans la circulation. La PR3 libérée par les

neutrophiles activés ou mourants peuvent également se lier directement aux cellules endothéliales (178). Cela peut entraîner l'apoptose des cellules endothéliales et la formation localisée de complexes immuns avec les ANCA circulants (179). Il a été documenté dans les lésions cutanées vasculitiques précoces et dans les lésions rénales, de faible dépôt de complexes immuns, pouvant induire localement une activation du complément (180,181).

Il est important de noter que malgré que les neutrophiles soient les cellules effectrices dominantes des lésions aiguës, les monocytes contiennent également de la MPO et de la PR3 à un moindre niveau et peuvent être activés par les ANCA.

Les neutrophiles peuvent être amorcés par des signaux pro-inflammatoires tels que le facteur de nécrose tumorale (TNF- α), l'interleukine 8 (IL-8), le facteur de croissance transformant-beta (TGF- β), le lipopolysaccharide (LPS), IL-1, le système du complément par la liaison de C5a à son récepteur (C5aR) sur les neutrophiles et la signalisation du récepteur Toll-like (TLR). Les TLR sont exprimés sur plusieurs types cellulaires, notamment les neutrophiles, les monocytes et les cellules endothéliales microvasculaires. L'engagement des TLR par des motifs moléculaires associés à des agents pathogènes (PAMP) ou dans une inflammation par des motifs moléculaires associés à des dommages (DAMP) active les neutrophiles et l'endothélium. Un rôle important de l'activation de la voie alterne du complément dans l'induction de la maladie a été établi et il a été démontré que les interactions des récepteur C5aR avec C5a sont des amorces importantes des neutrophiles pour l'activation par les ANCA (182).

Les LT spécifiques de l'auto-antigène s'activent et se différencient en LT auxiliaires (Th), qui coopèrent avec les LB pour induire leur différenciation en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines (ANCA) et en cellules mémoires.

Les PR3 libérés dans la circulation sont pris en charge par les CPA qui les présentent aux LT auxiliaires. Les LT auxiliaires aident les LB à produire des ANCA anti-PR3 qui interagissent avec PR3 à la surface des neutrophiles amorcés qui roulent sur l'endothélium.

Les neutrophiles sont activés et deviennent fermement adhésifs à l'endothélium.

L'activation des neutrophiles conduit à la production de pièges extracellulaires (NETs), l'activation de la NADPH-oxydase avec la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO ou ROS), qui produit une explosion oxydative, à la translocation de PR3 et MPO à la membrane et libération dans la circulation et à la dégranulation des neutrophiles avec libération de protéases et autres enzymes lytiques induisant des lésions de vascularite par une action

directe ou par le biais de complexes immuns formés entre les ANCA et les enzymes fixés sur les cellules endothéliales. Les régions variables F(ab')₂ des ANCA sont capables à elles seules de déclencher la synthèse des ERO mais l'activation des neutrophiles nécessite également la liaison du fragment constant (Fc) des ANCA aux récepteurs Fc exprimés à la surface des neutrophiles (FcγRIIa et FcγRIIb) (183,184).

Les LT auxiliaires se différencient également en lymphocytes T mémoires effecteurs (TEM) qui interagissent avec l'endothélium et participent à la formation de granulome, entraînant une vascularite granulomateuse.

L'expression de mPR3 sur les neutrophiles apoptotiques semble retarder leur clairance phagocytaire par les macrophages, agissant ainsi comme un mécanisme inhibiteur de la résolution de l'inflammation.

Cependant des études *in vitro* ont suggéré que les ANCA modifient la clairance des cellules apoptotiques. L'opsonisation des neutrophiles apoptotiques exprimant la PR3 et/ou la MPO à leurs surfaces, par l'ANCA améliore la clairance par les macrophages mais déclenche également la production accrue de cytokines pro-inflammatoires et l'activation d'autres neutrophiles, ce qui peut contribuer à l'inflammation chronique (185).

Les neutrophiles amorcés et activés par les ANCA se localisent dans les cellules endothéliales de la microcirculation des reins et des voies respiratoires essentiellement mais également dans d'autres tissus vulnérables.

Le recrutement est médié par des molécules d'adhésions (sélectine, LFA-1, ...) et des chimiokines.

L'expression des molécules d'adhésion sur les neutrophiles est induite par l'activation des neutrophiles par les ANCA et la présence de cytokines et permet leurs adhésions aux cellules endothéliales, ce qui favorise la diapédèse des neutrophiles, évènement important dans l'apparition des lésions (186–190). Les molécules d'adhésion sur les neutrophiles sont des intégrines (LFA-1 et VLA-4) et leurs ligands sur les cellules endothéliales sont des molécules de la superfamille des immunoglobulines (ICAM-1 et VCAM-1).

La liaison de l'ANCA aux neutrophiles amorcés induit la production et la libération de cytokines chimiotactiques, notamment, IL-1, MCP-1 et IL-8 (191–193). Ces cytokines attirent d'autres neutrophiles et monocytes sur le site de l'inflammation. Ainsi lorsque la libération de cytokines induites par l'ANCA se produit à l'interface endothéliale, le gradient chimiotactique

normal qui attire les neutrophiles dans les tissus est perdu. Cela provoque une accumulation de neutrophiles activés au niveau de la paroi du vaisseau et causent plus de lésions.

Les neutrophiles adhérents induisent les lésions endothéliales par plusieurs mécanismes.

La libération des enzymes contenus dans les granules azurophiles ainsi que la libération de radicaux oxygénés sont susceptibles d'induire des lésions inflammatoires nécrosante de la paroi vasculaire. La cathepsine G, l'élastase et la protéinase 3 peuvent induire des lésions vasculaires, notamment par protéolyse de l'endothélium. La MPO peut également être responsable de lésions tissulaires et glomérulaires, secondaires aux effets toxiques de ses produits, les ions hypochlorites et les radicaux chloramines.

Les mécanismes de lésions extravasculaire comprennent l'extravasation de leucocytes inflammatoires et la formation d'agrégats de LB qui peuvent présenter des antigènes aux LT, produire des cytokines pro-inflammatoires et produire des ANCA. Les CD résidentes et recrutées dans les tissus présentent des antigènes, et les macrophages résidents et recrutés dans les tissus sont pro-inflammatoires et pro-fibrotiques. Ces macrophages libèrent le CD163 soluble (sCD163), qui est un biomarqueur potentiel de l'activité de la maladie. Les leucocytes dans les granulomes contribuent aux lésions inflammatoires.

Les LT effecteurs reconnaissent les antigènes, ce qui entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires et un recrutement supplémentaire de LT effecteurs. Ces réponses entraînent des lésions endothéliales.

La pathogénèse des VAA a été explorée avec des tests *in vitro* et *in vivo* dans des modèles animaux et des études humaines. Bien que les vaisseaux glomérulaires et pulmonaires soient particulièrement vulnérables, il existe peu de preuves qui indique pourquoi certains sites vasculaires sont atteints préférentiellement. La réponse aux lésions, ainsi que l'ampleur de la destruction et/ou de la fibrose des tissus, est probablement subordonnée aux caractéristiques du tissu affecté et de l'intensité et de la chronicité de l'inflammation vasculaire locale.

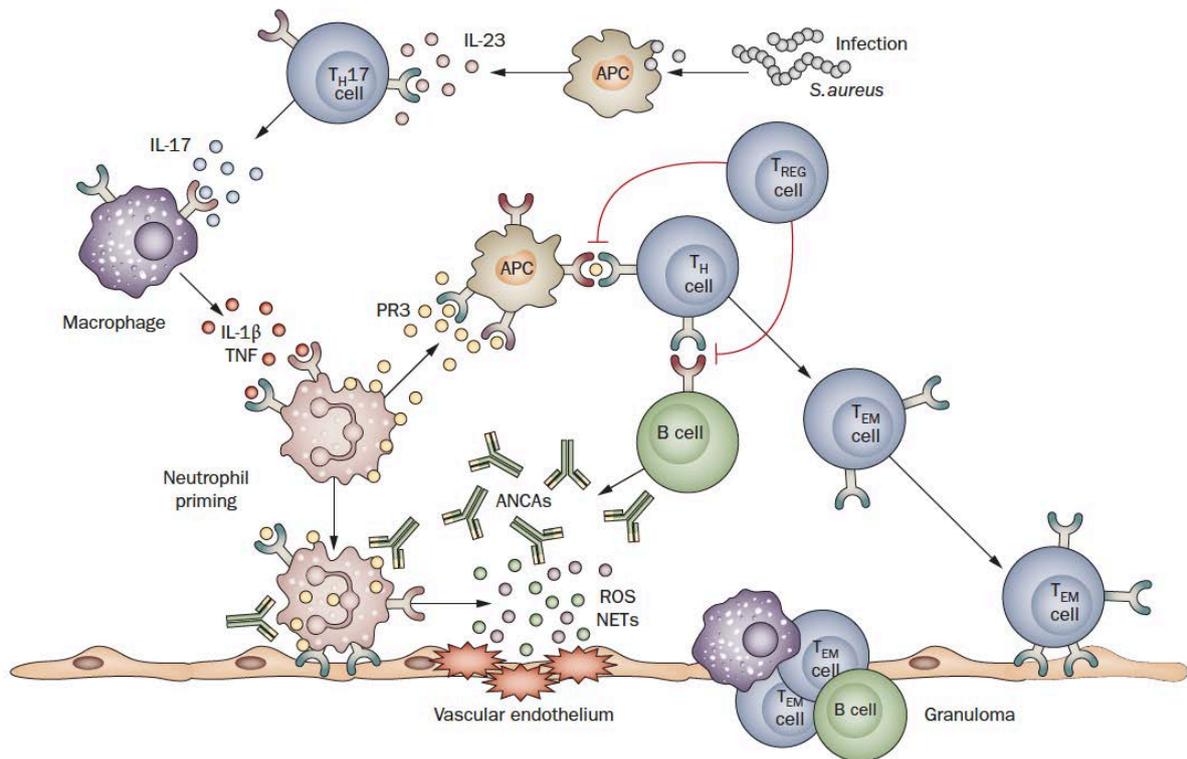


FIGURE 9 : MECANISMES PATHOGENETIQUES DANS LA GPA (20)

Rôle de PR3

L'expression de PR3 à la membrane des neutrophiles (mPR3) est génétiquement déterminée (76).

Chez l'individu sain coexistent une sous-population de neutrophiles n'exprimant pas le PR3 membranaire et une sous-population l'exprimant fortement. Il a été démontré que les patients atteints de GPA ont une proportion de neutrophiles exprimant la PR3 membranaire plus élevée que chez les individus sains (77). Un niveau élevé de neutrophiles exprimant mPR3 est associée à une augmentation du taux de rechute (77,78,194).

Les mécanismes permettant l'expression de la PR3 membranaire ne sont pas entièrement compris.

LT régulateurs dans la VAA

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) sont des inhibiteurs importants de l'activation des LT, en maintenant la tolérance périphérique et en régulant à la baisse les réponses immunitaires aux antigènes et auto-antigènes. Un défaut fonctionnel des Treg circulants a été

observé chez des patients atteints de GPA en rémission (195,196). Une autre étude a démontré qu'un défaut numérique et fonctionnel dans les Treg spécifiques de PR3 se produit chez les patients atteints de GPA, que le pourcentage de Treg est inversement proportionnel au taux de rechute de la maladie, ainsi que les patients avec un nombre réduit de Tregs nécessitent un traitement plus prolongé pour obtenir une rémission. (197).

Dans la VAA, la suppression immunitaire défectueuse des Tregs peut contribuer à l'activation persistante des cellules immunitaires et au développement d'une inflammation auto-immune chronique. La plupart des recherches sur la régulation immunitaire dans la VAA se sont concentrées sur la fonction et/ou la fréquence altérée des Tregs. La plupart des études s'accordent sur le fait que la suppression immunitaire médiée par les Treg est altérée dans la VAA. Cependant une certaine controverse existe quant à savoir si ce défaut est causé par des défauts numériques, fonctionnels ou les deux.

Rôle du complément

La caractéristique histopathologique des glomérulonéphrites associée aux ANCA est dite : pauci-immune. Cela signifie que les parois des capillaires glomérulaires contiennent peu d'immunoglobulines de dépôt et/ou de complément dans les VAA. Il a été supposé que le système du complément n'était pas impliqué dans la pathogénèse des VAA. Cependant des dépôts de complexe immuns et de compléments, principalement C3, ont été retrouvés dans les lésions cutanées, ainsi que dans les premières lésions de biopsie rénale des patients atteints de VAA (198). Il a été détecté l'expression de C3 au niveau glomérulaire dans environ un tiers des échantillons de biopsie rénale des patients atteints de glomérulonéphrite associée aux ANCA (199). Une autre étude a enquêté sur les différents composants du complément dans les échantillons de biopsies rénales de patients atteints de glomérulonéphrite pauci-immune associée aux ANCA anti-MPO (200). Les composants du complément : complexe d'attaque membranaire, C3b et facteur B ont été retrouvés dans tous les échantillons de biopsies analysés. En revanche, C4b n'a pas été détecté dans les biopsies rénales. Ces résultats suggèrent que la voie alterne du système du complément est impliquée dans les dommages rénaux dans les VAA pauci-immune (201).

Les données observées avec les modèles animaux suggèrent que l'activation du système du complément via la voie alterne est essentielle dans la pathogénèse des VAA.

Dans un modèle de souris avec VAA, l'épuisement du complément peut complètement bloquer le développement de la vascularite (202). Dans ce modèle, les souris déficientes en C4 ont développé une glomérulonéphrite associée aux ANCA, tandis que les souris déficientes en C5 ou en facteur B ont été protégées contre le développement des vascularites (202).

Dans une autre étude, les souris recevant un anticorps monoclonal inhibiteur de C5 avant l'induction de la maladie étaient protégées de la glomérulonéphrite induite par les IgG anti-MPO (203).

Schreiber et al (204) ont axé une étude in vitro sur le rôle de C5a et du récepteur C5a (C5aR) dans le développement des VAA. Les surnageants des neutrophiles activés par l'ANCA ont activé le système du complément, conduisant à la production de C5a.

C5a amorce les neutrophiles pour l'explosion respiratoire induite par les ANCA. En plus d'amorcer les neutrophiles, le C5a améliore la rétention des neutrophiles dans la microcirculation et favorise la reconnaissance des antigènes par les LT en activant les CD.

Le blocage du C5aR des neutrophiles prévient l'amorçage du neutrophile, qui est un prérequis à l'explosion respiratoire induite par les ANCA. C5a et le C5aR des neutrophiles peuvent composer une boucle d'amplification pour l'activation des neutrophiles médiée par l'ANCA.

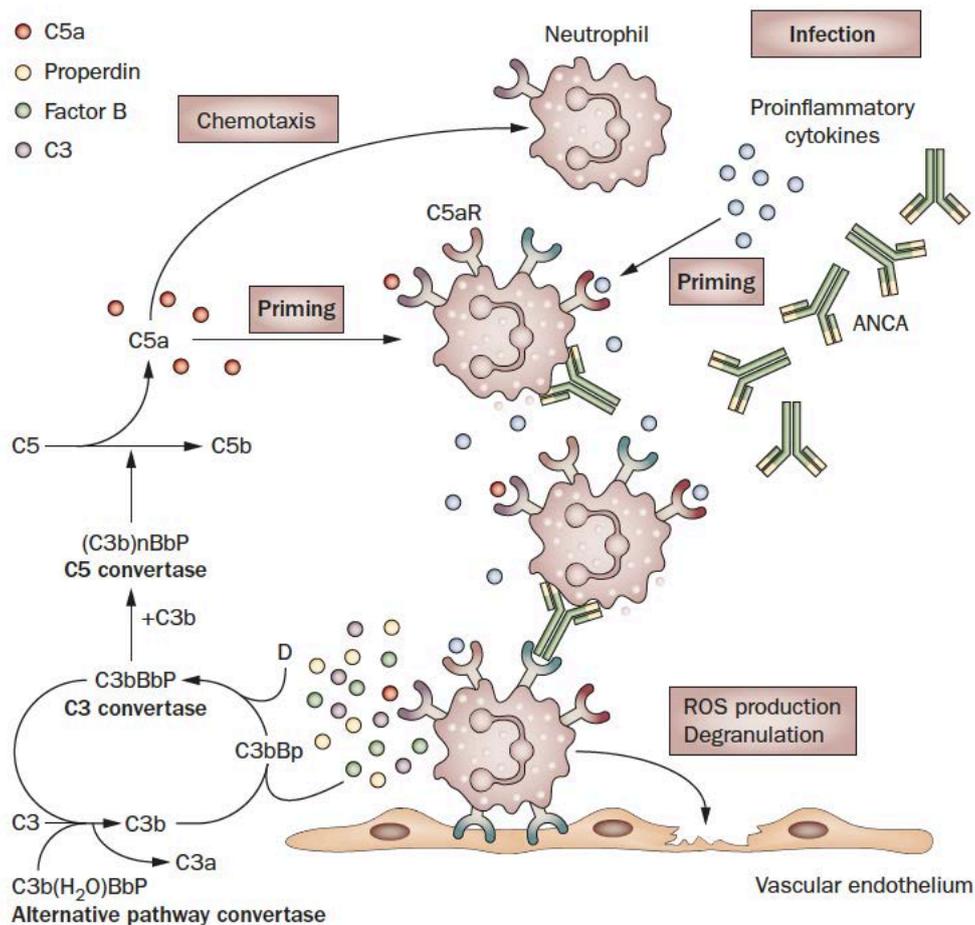


FIGURE 10 : VOIE ALTERNE DU COMPLEMENT DANS LA PATHOGENESE DE LA VAA (20)

Formation du granulome

Les granulomes sont un aspect important de la présentation clinique dans la GPA. Dans les formes limitées, les granulomes sont généralement les seules lésions, touchant la face, les poumons et/ou les sinus. Les granulomes comprennent des lymphocytes : LT et LB, des CPA, des macrophages et des cellules géantes multinucléées. (205). Des LT spécifiques ont été identifiés chez les patients atteints de VAA.

Pour expliquer la présence d'un granulome dans la GPA, une hypothèse a été avancée (174). Le clivage protéolytique du récepteur membranaire des cellules dendritiques : PAR2 par la PR3 relarguée par les PNN activés aboutirait à la maturation des cellules dendritiques qui stimuleraient les lymphocytes T CD4⁺ spécifiques de la PR3, orientant la réponse immunitaire vers la voie Th1 favorable à la formation d'un granulome (206).

6. Les différentes atteintes

Toutes les formes de VAA peuvent présenter des manifestations cliniques liées à des lésions vasculaires des petits vaisseaux et à un dysfonctionnement de n'importe quel organe (207). Plusieurs organes et tissus sont affectés dans la VAA mais à des fréquences différentes selon la maladie.

La GPA associe des lésions de vascularite et des lésions granulomateuses, avec une importance variable selon les patients, expliquant la possibilité de voir des présentations différentes selon les patients (150).

Les patients atteints de GPA présentent généralement des symptômes non spécifiques de maladie systémique généralisée, notamment de la fièvre, des malaises, une perte de poids, une asthénie, des arthralgies et des myalgies (1,23,150,162).

La GPA implique souvent les voies respiratoires supérieures, les poumons et les reins, mais il a été rapporté que d'autres organes pourraient être affectés.

Les premières plaintes, qui sont également les raisons les plus courantes de consulter un médecin, sont généralement liées à des problèmes des voies respiratoires supérieures, notamment des douleurs aux sinus, un écoulement nasal purulent, une épistaxis, une ulcération nasale et une otite moyenne séreuse. La présence de signes cliniques tels qu'une otite suppurée, une mastoïdite, une anomalie du nez en selle et une perte auditive doit alerter le médecin pour une GPA (208).

La GPA peut présenter un large éventail de symptômes initiaux : fièvre, asthénie, malaise, perte de poids, maux de tête, rhinorrhée persistante, ulcères buccaux et/ou nasaux, mal de gorge, enrouement, perte auditive, otite, écoulement nasal sanglant et/ou purulent (209,210), toux, dyspnée, perte visuelle (211), arthrite, arthralgies, myalgies, neuropathie périphérique (212,213), douleurs abdominales, diarrhée sanglante et saignement vaginal (214).

Des modifications vasculaires peuvent être observées dans d'autres tissus moins courants tels que la peau, le système nerveux central, les yeux, le cœur, le système gastro-intestinal, le système musculo-squelettique, le système endocrinien (hypophyse, thyroïde, ...), le sein, la rate, et le système uro-génital (215–217).

Les formes localisées sont habituellement liées à des manifestations qualifiées de « granulomateuse », menaçant moins le pronostic vital mais plutôt le pronostic fonctionnel, et

rechutant plus fréquemment ou pour lesquelles l'obtention d'une rémission complète peut être difficile. Les formes systémiques sont plutôt liées à des manifestations dites « vascularitiques » avec des atteintes sévères d'organe, comme une atteinte rénale au premier plan, une hémorragie intra-alvéolaire ou une mononeuropathie multiple. Ces formes systémiques sont initialement plus sévères mais semblent moins rechuter .

A. Atteintes ORL et trachéo-bronchiques

Les atteintes ORL sont très fréquentes et sont présentes dans 70 à 100% des cas au diagnostic. Elles sont caractérisées par des lésions inflammatoires, nécrosantes et granulomateuses (37,150). Les symptômes sont souvent diagnostiqués à tort comme causes infectieuses ou allergiques (218).

Les chondrites (nasales, auriculaires ou trachéales) sont très caractéristiques de la GPA.

Des nodules pulmonaires cavitaires peuvent être présents.

Il a été observé des manifestations pseudo-tumorales de la GPA, notamment au niveau facial avec des tuméfactions rétro-orbitaires à l'origine d'exophtalmie, d'atteinte du nerf optique, des glandes lacrymales, mais aussi des destructions parfois invalidantes, notamment au niveau du palais (93).

L'atteinte naso-sinusienne est la manifestation la plus courante de la GPA, la caractéristique la plus courante de la maladie, et peut être le seul signe dans les formes limitées. Les rhinites croûteuses sont très fréquentes, souvent associées à des sinusites chroniques. Les patients peuvent se plaindre d'écoulements nasaux persistants et purulents, d'épistaxis, de croûtes nasales, d'ulcérations nasales, d'obstruction nasale avec hyposmie (diminution de l'odorat) ou anosmie (altération de l'odorat), d'épiphora (écoulement anormal et excessif des larmes) causée par l'atteinte du canal naso-lacrymal et du sac lacrymal, de lésions granulomateuses nasales, d'effondrement de l'arrête nasale et de sinusites (1,219,220). Les lésions chroniques peuvent entraîner une perte des fonctions physiologiques et immunologiques normales de la muqueuse (immunité muqueuse).

La perte de la muqueuse nasale et des fonctions d'humidification/lubrification peut provoquer une sécheresse, des croûtes et une épistaxis, même en l'absence de maladie active.

Les infections récurrentes du nez, des sinus et des canaux lacrymo-nasaux sont courantes et peuvent être dues à la perte de la fonction barrière, à la sténose/occlusion des canaux et à un déficit immunitaire local. Une inflammation ou des infections chroniques et récurrentes peuvent entraîner à la destruction et à la néo-ossification des structures sinusiennes. L'occlusion du/des sinus peut nécessiter une chirurgie des sinus pour retirer le tissu inflammatoire purulent ou prolifératif et faciliter le drainage. Les lésions cartilagineuses à type de polychondrite atrophiante provoquent des perforations de la cloison nasale et une déformation nasale avec un aspect en forme de nez « en selle » ou « en pied de marmite » (figure 11), ce qui peut entraîner des conséquences fonctionnelles et esthétiques importantes. La lyse osseuse sinusienne peut atteindre le cadre orbitaire et s'accompagner du développement de pseudotumeurs inflammatoires granulomateuses, responsables d'exophtalmie et/ou d'ophtalmoplégie. On peut également observés de gros ulcères nasaux et/ou buccaux.

Les biopsies des lésions nasales et/ou sinusiennes peuvent apporter, dans environ la moitié des cas, une confirmation histologique de granulomatose de Wegener, à condition d'être multiples et suffisamment profondes (221).



FIGURE 11 : DEFORMATION DU NEZ DITE NEZ “EN SELLE” (222)

L'atteinte orale de la GPA survient chez environ 6% à 13% des patients (220) et la bouche peut être le site initial de présentation clinique (223). Les manifestations orales de la GPA comprennent l'ulcération buccale de la muqueuse buccale et/ou linguale, du plancher buccal, du pharynx postérieur, des amygdales et des nodules de la muqueuse labiale (224).

D'autres caractéristiques comprennent un retard de cicatrisation des plaies d'extraction, une nécrose linguale (225), une ostéonécrose du palais, des fistules oro-antrales, un gonflement et une desquamation des lèvres et une hypertrophie des glandes salivaires (226).

Les gencives, en particulier la région antérieure supérieure, sont le site oral habituel d'atteinte de la GPA. La gingivite décrite comme une « gingivite à la fraise » est une manifestation rare mais caractéristique de la GPA (227). Cela se manifeste par des papilles inter-dentaires élargies et érythémateuses. La gencive affectée peut être de couleur rouge à violette, avoir des pétéchies et/ou un aspect granuleux avec des lésions ponctuées jaunes, ressemblant à une fraise trop mûre (228,229). L'hyperplasie gingivale est considérée par certains auteurs comme une caractéristique diagnostique de la GPA. Des douleurs gingivales et des saignements sont présents de manière variable. Dans la GPA, l'atteinte gingivale commence généralement par une atteinte localisée des zones inter-dentaires et peut s'étendre à l'ensemble des surfaces gingivales buccales et/ou linguales (230). L'ulcération, l'ostéomyélite (inflammation et destruction des os dues à des bactéries, des mycobactéries ou des champignons) et la nécrose de l'os sous-jacent peuvent survenir avec la mobilité et la perte des dents qui s'ensuivent (231). D'autres sites intra-oraux qui sont rarement touchés comprennent la langue, le palais et les lèvres. L'ulcération de la muqueuse palatine et la destruction inflammatoire sont rares, mais peuvent survenir comme une extension vers le bas de la GPA à partir du nez et de la cloison nasale (232). L'ulcération linguale avec nécrose a été signalée comme un signe de présentation de la GPA (225). L'atteinte labiale peut donner des masses nodulaires non douloureuses avec des bords indistincts donnant lieu à un gonflement labial (233).

L'atteinte des principales glandes salivaires est rare et se produit généralement en association avec d'autres caractéristiques de la maladie des voies respiratoires supérieures et inférieures (234). La maladie des glandes salivaires de la GPA peut se manifester par une hypertrophie unilatérale ou bilatérale d'une ou plusieurs des glandes principales, des sueurs nocturnes et des arthralgies. Une paralysie du nerf facial peut survenir en cas d'atteinte de la glande parotide. L'imagerie par résonance magnétique ou l'examen échographique de la glande salivaire peuvent mettre en évidence une hypertrophie diffuse et hétérogène de la glande avec de petites zones de nécrose centrale (210).

La maladie obstructive des voies aériennes supérieures se manifeste sous la forme d'une sténose sous-glottique ou trachéale (219) (Figure 12).

La sténose sous-glottique (SGS) affecte environ un quart des patients et peut entraîner une insuffisance respiratoire. Elle peut être asymptomatique jusqu'à l'apparition d'une sténose trachéale de 50% et doit être envisagée dans le cadre d'une dyspnée en l'absence de maladie pulmonaire active. Elle impose parfois des interventions chirurgicales urgentes.

Au niveau du larynx et de la trachée, les lésions sont plus rares mais avec un pronostic plus sévère car les granulomes peuvent être sténosants à l'origine de dyspnée pouvant nécessiter des gestes chirurgicaux de dilatation laryngée ou trachéale voire une trachéotomie.



FIGURE 12 : VUE ENDOSCOPIQUE D'UNE STENOSE SOUS-GLOTTIQUE (218)

Les manifestations otologiques comprennent des lésions à type de polychondrite atrophiante au niveau du pavillon de l'oreille, des atteintes de l'oreille moyenne avec surdité de transmission suite à des otites séreuses fréquentes et moins souvent des surdités de perception (235).

L'atteinte auditive peut être détectée chez 25 à 40% des patients au moment du diagnostic de la GPA. Les atteintes auditives comprennent une otite moyenne avec épanchement, une otite moyenne chronique suppurée, une perte auditive neurosensorielle et des vertiges secondaires à une vascularite cochléaire. La perte auditive est cependant le plus susceptible d'être secondaire à une obstruction de la trompe d'Eustache causée par la formation de granulomes ou une inflammation nasopharyngée autour de l'ouverture de la

trompe (236,237). Une paralysie faciale due à une atteinte de l'oreille moyenne est possible (238). Les lésions auriculaires externes sont rares, mais une chondrite du pavillon de l'oreille, une otite externe et la formation de granulomes sur la membrane tympanique ont été observées.

L'otite moyenne chronique peut entraîner une perforation de la membrane tympanique et/ou un épaissement ou une fusion des osselets provoquant une perte auditive. La surdité de perception (transformation des vibrations en activité nerveuse perturbée) et la surdité de transmission (anomalie dans conduction des vibrations de l'air) entraînent une morbidité auditive.

L'atteinte pulmonaire est très fréquente au cours de la GPA et implique environ 85% des patients.

La GPA implique généralement le parenchyme pulmonaire et les bronches, et rarement la plèvre (213).

L'inflammation pulmonaire granulomateuse nécrosante donne lieu à une variété de symptômes non spécifiques tels que la toux (généralement non productive), la fièvre, l'hémoptysie, la dyspnée, la douleur thoracique (239), le collapsus pulmonaire et l'infection post-obstructive (209). Les autres manifestations des voies respiratoires inférieures comprennent : l'essoufflement, la respiration sifflante, l'obstruction des petites voies aériennes, le stridor, la détresse respiratoire, les nodules pulmonaires, les lésions pulmonaires cavitaires, les épanchements pleuraux, la pleurésie, les infiltrats pulmonaires et les hémorragies pulmonaires, dues à la capillarite alvéolaire et à l'insuffisance respiratoire (240).

La caractéristique la plus courante de la maladie pulmonaire est la présence radiologique de nodules uni ou bilatéraux, uniques ou multiples (généralement moins de 10), avec ou sans cavitation, de 0,5 à 10 cm de diamètre. La plupart de ces nodules sont excavés (239). L'atteinte nodulaire est présente chez plus de 70% des patients atteints de maladie pulmonaire, (209), tandis que la maladie cavitaire est observée chez 35 à 50% des patients présentant une atteinte pulmonaire (241).

Des atélectasies ou collapsus segmentaires ou lobaires et des adénopathies hilaires et médiastinales peuvent également survenir (209).

Les nodules ne sont pas spécifiques, et la biopsie est souvent nécessaire pour éliminer un diagnostic différentiel, en particulier un cancer broncho-pulmonaire ou une tuberculose.

Des infiltrats pulmonaires uni ou bilatéraux sont observés chez 30 à 50% des patients (114).

L'atteinte pleurale est signalée chez jusqu'à 50% des personnes atteintes de GPA (239,242). Il se compose principalement d'un épanchement pleural et d'un épaissement, bien qu'un pneumothorax et des fistules broncho-pleurales puissent rarement survenir (242).

L'hémorragie alvéolaire se présente fréquemment sous la forme d'une insuffisance respiratoire aiguë et est la raison la plus courante d'admission en unité de soins intensifs chez les patients atteints de GPA (243).

Elle peut être le mode de révélation de la maladie ou survenir plus tardivement à l'occasion d'une rechute (114).

Les hémorragies intra-alvéolaires peuvent être limitées à quelques crachats hémoptoïques de faible abondance ou être plus massives, responsable d'un état de choc avec insuffisance respiratoire aiguë et anémie.

La fibroscopie bronchique peut mettre en évidence des sténoses, et le lavage broncho-alvéolaire peut apporter ou confirmer le diagnostic d'hémorragie alvéolaire. Les biopsies pulmonaires orientées sur les lésions nodulaires ne sont souvent possibles que par voie chirurgicale, mais ont une très bonne rentabilité diagnostique, confirmant histologiquement la vascularite dans 91% des cas (114).

Actuellement en pleine pandémie de COVID-19, il est particulièrement important d'établir un diagnostic précis et rapide pour empêcher la propagation de l'infection et améliorer le pronostic clinique afin d'éviter une morbidité et une mortalité supplémentaire, chez les personnes atteintes d'affections pulmonaires telles que la GPA.

Le test RT-PCR et le scanner thoracique sont les deux principaux outils diagnostique pour l'évaluation des patients suspectés d'avoir la COVID-19. La présence d'opacités périphériques bilatérales en verre dépoli est considérée comme typique dans la pneumonie à COVID-19. Cependant, lorsque le COVID-19 est superposé à une pathologie pulmonaire antérieure, telle que la GPA, les résultats du scanner thoracique peuvent se chevaucher, ce qui rend le diagnostic difficile. Les caractéristiques radiologiques de la COVID-19 ne sont pas spécifiques et peuvent être observées dans de nombreuses autres affections pulmonaires, y compris la GPA. Une attention méticuleuse à la présentation clinique récente et aux antécédents médicaux, ainsi que la réalisation de test RT-PCR peut résoudre le problème (244).

B. Atteintes rénales

L'atteinte rénale se présente habituellement sous la forme d'une glomérulonéphrite à progression rapide avec hématurie, protéinurie (supérieure à 1 g/24 heures), dégradation de la fonction rénale et hypertension. Une néphrite interstitielle sans atteinte glomérulaire peut survenir mais moins fréquemment.

Au moment du diagnostic, 20% des patients ont une atteinte rénale et environ 80% des patients finissent par développer une glomérulonéphrite avec diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG), le plus souvent dans les deux premières années suivant l'apparition de la maladie (114,162).

L'atteinte rénale représente la majeure partie de la mortalité associée à la GPA. La glomérulonéphrite est souvent asymptomatique jusqu'à l'apparition d'une insuffisance rénale avancée. Il est donc important d'apporter une surveillance régulière de la fonction rénale dès le diagnostic de GPA.

La lésion caractéristique au niveau des reins est une nécrose segmentaire des anses capillaires glomérulaires avec peu ou pas de dépôt d'immunoglobuline ou de complément, appelée glomérulonéphrite focale, segmentaire, nécrosante, en croissant « pauci-immune » (23,32,37,68,227).

Les lésions glomérulaires s'accompagnent souvent d'une inflammation des petites artères et d'un infiltrat interstitiel autour des lésions nécrotiques, des glomérules ou des vaisseaux sanguins, ressemblant à un granulome et les cellules géantes multinucléées sont rarement observées.

La GPA peut également produire des lésions de masse dans plusieurs endroits du corps, y compris le rein. La biopsie est alors nécessaire pour faire la distinction entre le carcinome rénal et les malignités rénales moins courantes.

Le DFG au diagnostic est significativement et indépendamment lié à la mortalité (245).

La ponction biopsie rénale est réalisée à la fois pour le diagnostic et le pronostic car le nombre de glomérules normaux à la biopsie est un facteur pronostique important. La présence et l'importance des lésions cicatricielles et sclérosantes sont de moins bon pronostic (150,246).

C. Atteintes cutanéomuqueuses :

Une atteinte dermatologique survient chez 40 à 50% des patients atteints de GPA (251). Le purpura touchant les membres inférieurs est la manifestation la plus fréquente. Comme pour les autres manifestations cliniques de la GPA, l'atteinte cutanée présente un large éventail de manifestations qui incluent des ulcères des bras et des jambes, purpura, pétéchies, des lésions mimant des verrues au niveau du coude (pouvant imiter la polyarthrite rhumatoïde), des infarctus digitaux des doigts et orteils, papules, urticaires, nodules sous-cutanés sensibles, vésicules, lésions de type pyodermite gangrenosum, ecchymoses et plaques croûteuses (252). Des papules et des plaques érythémateuses peuvent apparaître sur le visage et une alopécie peut survenir pendant la phase active de la maladie, à la suite d'une vascularite des vaisseaux du cuir chevelu (1,23,226).

Les plaies à cicatrisation lente comme les ulcères de jambe et de pied, sont une complication connue de plusieurs maladies inflammatoires auto-immunes, dont la GPA qui nécessite un traitement par corticostéroïdes qui influencent négativement toutes les phases de la cicatrisation des plaies et doit être une préoccupation majeure (255).

Les biopsies cutanées retrouvent souvent une vascularite leucocytoclasique des petits vaisseaux en cas de purpura, et parfois une vascularite nécrosante des vaisseaux du derme superficiel, profond et/ou sous-cutanés. Un infiltrat vasculaire ou extravasculaire granulomateux peut être retrouvé, au sein des lésions papulaires ou nodulaires principalement (254).

Des lésions de la muqueuse endobuccale sont observées chez 10 à 50% des patients à type d'ulcérations ou d'aphtes persistants, ou encore d'hypertrophie gingivale "framboisée" très évocatrice de granulomatose de Wegener (23). Les ulcérations des muqueuses génitales sont plus rares.

D. Atteintes neurologiques

L'atteinte du système nerveux est observée chez environ un tiers des patients (23,149,259).

Le système nerveux périphérique est typiquement affecté par une mononeuropathie multiple due à une vascularite focale des vasa nervorum (32,257), mais peut également être affecté par une neuropathie périphérique sensitive et/ou motrice, une polynévrite, une

atteinte des nerfs crâniens uni ou bilatérale (principalement le II : optique, VI : abducens et VII : facial), une ophtalmoplégie (37,68).

Une souffrance musculaire, secondaire, est retrouvée dans moins de 1% des cas à l'exploration électromyographique (256).

L'atteinte du système nerveux central est beaucoup plus rare (6 à 13%), et plus tardive que l'atteinte périphérique (259,264) et peut être causée par des neuropathies crâniennes uniques ou multiples, des dépôts granulomateux, des accidents vasculaires cérébraux (AVC), des cérébrites, des convulsions, des lésions vasculaires intracérébrales, l'extension de lésions granulomateuses sinusiennes (150,248,262). La pachyméningite est la manifestation la plus évocatrice (227). Ces atteintes du système nerveux peuvent se traduire cliniquement par des céphalées, un syndrome méningé, un déficit sensitivomoteur, une hémiparésie ou hémiplégie par accident ischémique ou plus rarement hémorragique, ou une comitialité.

L'extension de granulomes au niveau des sinus peut entraîner des lésions de l'hypophyse antérieure pouvant engendrer un diabète insipide, une thyroïdite, une hyperprolactinémie, un panhypopituitarisme ou une compression du chiasma optique. Des atteintes plus basses situées ont aussi été décrites, avec un syndrome de la queue de cheval. (256,261,263).

E. Atteintes ophtalmologiques

L'atteinte ophtalmologique est présente dans 20 à 60% des cas de GPA (23,230,268).

Deux mécanismes peuvent être impliqués : la formation d'un granulome inflammatoire orbitaire ou une compression du nerf optique ou deuxième mécanisme possible : présence de vascularites. Ces atteintes peuvent entraîner une exophtalmie, une obstruction des voies lacrymales, une épisclérite, une sclérite, une conjonctivite, une uvéite, une kératite ulcéranse périphérique, une vascularite rétinienne, une névrite optique ischémique, une thrombose artérielle ou veineuse rétinienne, des exsudats rétiniens, des hémorragies rétiniennes, une atteinte des glandes lacrymales (dacryoadénite, dacryocystite), un xanthélasma, la vision floue, la cécité, et des masses granulomateuses (230,269).

L'atteinte ophtalmique peut être la seule expression clinique dans certaines formes très limitées de la GPA ou elle peut également être la manifestation clinique initiale de la maladie (269).

L'atteinte de l'orbite dans la GPA est plus rare mais peut être évocatrice de la maladie, surtout lorsqu'elle se présente sous la forme d'une pseudotumeur rétro-orbitaire granulomateuse ou d'une dacryoadénite (269,270). L'atteinte de l'orbite peut être primaire ou secondaire à une inflammation des sinus, une extension locale d'une lésion granulomateuse ORL, méningée et elle se manifeste généralement par une exophtalmie inflammatoire, qui peut être associée ou non à une ophtalmoplégie.

Les lésions orbitaires occupant de l'espace peuvent provoquer un dysfonctionnement des muscles extra-oculaires conduisant à une diplopie et parfois, peuvent entraîner une ischémie du nerf optique et la cécité.

L'exophtalmie est un signe clinique pertinent chez le patient suspecté de GPA, car associé à une atteinte des voies aériennes supérieures ou inférieures ou à une glomérulonéphrite, est fortement évocatrice d'un diagnostic de GPA (114).

L'évaluation de l'atteinte orbitaire chez les patients suspectés de GPA est réalisée par tomodensitométrie ou scanner et/ou par imagerie par résonance magnétique (IRM).

Dans les cas douteux, une biopsie orbitaire peut être effectuée pour différencier la GPA d'autres causes d'inflammation orbitaire (271).

L'apparition d'une poussée ophtalmologique motive généralement un changement thérapeutique. Les poussées affectant la vue sont généralement traitées par un bolus de cyclophosphamide et des corticoïdes. Ce traitement est généralement efficace pour permettre d'améliorer ou rétablir l'acuité visuelle, sauf en cas de neuropathie optique.

F. Atteintes cardiovasculaires

L'atteinte cardiaque au cours de la GPA est rare et rarement symptomatique, mais associée à une morbidité et une mortalité accrue (272–274).

L'atteinte cardiaque peut être la conséquence de la vascularite ou de l'atteinte granulomateuse, et doit être si possible confirmée par une analyse anatomopathologique. La présence d'une cardiopathie même infra-clinique est un facteur de mauvais pronostic.

Les manifestations cardiovasculaires de la GPA sont très hétérogènes, allant des manifestations infra-cliniques à l'insuffisance cardiaque terminale. Elles comprennent une vascularite des petits vaisseaux, une maladie vasculaire occlusive, une péricardite, une

myocardite, une endocardite ou une valvulite, des épanchements péricardiques, une cardiomyopathie, une cardiopathie valvulaire, une cardiopathie ischémique, une tamponnade péricardique, des troubles de la conduction, un infarctus du myocarde et une insuffisance cardiaque. L'atteinte granulomateuse des tissus de conduction peut entraîner des blocs auriculoventriculaires ou des blocs de branche, qui peuvent nécessiter la pose d'un pacemaker ? L'IRM cardiaque permet de faire le diagnostic des formes silencieuses de myocardite, mais l'impact thérapeutique et pronostique reste encore à démontrer (219,273–276).

Le statut PR3-ANCA+ est associé à un risque cardiovasculaire réduit par rapport au statut MPO-ANCA+ ou ANCA- (277).

Au cours de la GPA, il existe un risque accru d'accidents veineux thromboemboliques dans les sites typiques de la maladie ainsi que dans des sites atypiques, multiplié par 20 par rapport à la population générale, en particulier durant la maladie active (64,282).

Cependant, les données disponibles à ce jour ne permettent pas de recommander une anticoagulation préventive systématique chez ces patients.

Ces événements thromboemboliques sont favorisés par le dysfonctionnement du système immunitaire et de la coagulation, par l'inflammation vasculaire et systémique, et également par la réduction de la mobilité liée à la maladie.

Les atteintes thromboemboliques des artères de gros calibre sont rares. Cependant quelques cas d'anévrismes de l'aorte, des artères sous-clavières, hépatiques, poplitées et rénales, ont été signalés. Il existe par ailleurs un risque d'athérosclérose accélérée au cours de la granulomatose de Wegener, liée notamment à la prise prolongée de corticoïdes (280).

G. Atteintes gastro-intestinales/digestives

L'atteinte gastro-intestinale au cours de la GPA est rare (1,23).

Les caractéristiques les plus courantes sont des douleurs abdominales, des saignements rectaux, des nausées et une diarrhée à mucus sanguinolent, bien qu'une nécrose ischémique intestinale étendue, une perforation intestinale, une gastrite, des hémorragies digestives, une péritonite, une colite et un abcès péri-rectal puissent survenir (1,281–283). La perforation intestinale est une complication rare et potentiellement mortelle de la GPA (284).

Au cours de la GPA, on peut aussi constater des iléocolites, des anorectites ou des gastrites granulomateuses, vis-à-vis desquelles le diagnostic différentiel avec une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique (RCH) peut être difficile. Les biopsies digestives effectuées par voie endoscopique ne sont pas dénuées de risque chez ces patients, et ne mettent en évidence des lésions de vascularite que chez 10 à 50% des patients atteints de GPA (285).

Des atteintes de la vésicule biliaire, du pancréas, du foie et/ou de l'appendice ont été décrites à plusieurs reprises (289). Cliniquement et biologiquement, l'atteinte hépatique demeure toutefois silencieuse dans la plupart des cas.

L'atteinte splénique dans la GPA est rare. Les manifestations peuvent inclure de la fièvre, des douleurs dans l'hypochondre gauche, des nausées et une splénomégalie ; les caractéristiques spléniques peuvent refléter une vascularite, une rupture, un infarctus, une nécrose et/ou une altération de la fonction splénique (382–385).

H. Atteintes musculo-squelettiques :

Des myalgies et/ou arthralgies affectant les genoux, les hanches, les poignets et les chevilles sont observées chez deux tiers des patients atteints de la GPA (230).

La polyarthrite peut être le symptôme initial prédominant avant le développement d'autres signes cliniques typiques de la GPA, imitant la polyarthrite rhumatoïde (PR). Le facteur rhumatoïde est fréquemment positif et peut conduire à un faux diagnostic de PR si les troubles musculo-squelettiques dominant le tableau clinique. Cela peut être particulièrement trompeur en présence d'une sclérite active. Cependant l'arthrite est rare et n'est généralement pas destructrice et ne provoque pas de déformation contrairement à la PR. Les atteintes asymétriques et les douleurs monoarticulaires sont rares. (227).

I. Atteintes uro-génitales et mammaires

Les manifestations uro-génitales sont beaucoup plus rares et sont décrites principalement chez l'homme. L'atteinte du système urogénital masculin survient chez environ 10% des patients (214) et affecte principalement la prostate (1). Ils peuvent être à la fois une caractéristique de la maladie ou survenir lors d'une rechute. Ces manifestations

peuvent inclure une prostatite, une orchite, une épидидymite, une urétrite, une sténose urétérale ou une ulcération du pénis (296).

Des cas de mastite, d'atteinte mammaire et de localisations utérines ont également été décrits (215).

Plusieurs cas de GPA apparue ou aggravée à l'occasion d'une grossesse, en post-partum ou post-abortum ont été rapportés (296), mais également des grossesses menées à terme sans aucun traitement particulier ni complication chez des patientes traitées par le passé pour une GPA. Le risque d'aggravation ou de rechute de la GPA a été estimé à 25% si la maladie est en rémission au début de la grossesse, et à 40% dans les cas où la maladie présente des signes d'activité (297).

L'atteinte du col de l'utérus dans la GPA est extrêmement rare et survient généralement en cas de rechute (214). Cela se manifeste par des saignements vaginaux ou des pertes causées par une érosion de la muqueuse cervicale ou par des saignements post-ménopausiques (298). L'examen colposcopique du col de l'utérus peut mettre en évidence une ulcération et une nécrose avec saignement facile (299).

L'atteinte mammaire survient chez 2 à 3% des patientes. L'atteinte mammaire se manifeste par une variété de caractéristiques qui incluent des nodules palpables simples ou multiples (avec ou sans fixation de la peau sus-jacente), une ulcération cutanée, des masses mammaires, un épaissement de la peau du sein, une rétraction du mamelon et/ou une décharge du mamelon (300). Presque tous les patients présentant une atteinte mammaire étaient des femmes. La mammographie du sein peut montrer des masses uniques ou multiples non calcifiées, tandis que la tomodensitométrie peut révéler des lésions nodulaires.

L'échographie peut indiquer de multiples lésions solides hypoéchogènes, certaines peuvent cependant être des zones de nécrose (303).

J. Les formes pédiatriques

En raison des particularités des vascularites infantiles et de ses différences observées par rapport aux vascularites chez l'adulte, un groupe de travail a décidé d'évaluer l'applicabilité des critères de la vascularite de l'adulte chez l'enfant en vue de déterminer si

un critère de classification nouveau ou modifié devrait être développé pour les enfants. C'est ainsi qu'en 2008, un groupe de travail comprenant : la Société européenne de rhumatologie pédiatrique (PRES), la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) et l'Organisation internationale pour les essais thérapeutiques en rhumatologie pédiatrique (PRINTO) a élaboré des critères de classification pour quatre vascularites primitives pédiatriques : la vascularite à IgA, la GPA, la PAN et l'artérite de Takayasu.

La plupart des vascularites de l'adulte peuvent être observées chez l'enfant, mais certaines (maladie de Horton) n'existent pas ou ont une évolution différente. Certaines vascularites portent le même nom chez l'enfant et chez l'adulte mais ne regroupe pas toujours le même tableau clinique. L'histologie est semblable mais la clinique et l'évolution sont bien souvent différentes. C'est le cas de la périartérite noueuse de l'enfant qui est différente de celle de l'adulte. Les signes cutanés récidivants, l'évolution plus prolongée, la fréquence plus faible de certaines atteintes systémiques, des rechutes plus fréquentes et une sensibilité à certains médicaments (comme les immunoglobulines) sont des arguments pour classer différemment les formes pédiatriques et les formes de l'adulte. Une classification spécifique a été développée (tableau 6) (302).

<p>Purpura rhumatoïde Purpura vasculaire (non lié à une thrombopénie) avec prédominance aux membres inférieurs et au moins l'un des 4 critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - douleurs abdominales - arthrites ou arthralgies - atteinte rénale - histologie typique <p>Ou purpura vasculaire sans prédominance déclive mais avec histologie typique incluant la présence d'IgA</p> <p>Périartérite noueuse pédiatrique Maladie inflammatoire systémique avec anomalies caractéristiques histologiques (vascularite nécrosante des vaisseaux de moyen ou petit calibre) ou angiographiques ^a (anévrismes, sténoses ou occlusions sur des artères de moyen ou petit calibre) et au moins un critère additionnel parmi les 5 suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - atteinte cutanée de vascularite - myalgies, muscles tendus - hypertension artérielle - neuropathie périphérique - atteinte rénale (protéinurie ou hématurie ou insuffisance rénale) <p>Vascularite à ANCA de type maladie de Wegener pédiatrique Le diagnostic peut être retenu en présence d'au moins 3 des 6 critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - granulome inflammatoire au niveau de la paroi d'une artère ou périvasculaire, ou en dehors d'un vaisseau - atteinte du tractus respiratoire supérieur - sténoses laryngo-trachéo-bronchiques - atteinte pulmonaire sur radiographie ou scanner montrant des nodules, des cavités ou des infiltrats fixes - positivité des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles - atteinte rénale avec protéinurie, hématurie, ou atteinte histologique pauci-immune nécrosante <p>Maladie de Takayasu pédiatrique Présence d'une anomalie angiographique ^a de l'aorte ou de l'une de ses principales branches, ou des artères pulmonaires à type d'anévrismes, dilatations, rétrécissements, occlusions ou épaississements de la paroi artérielle, non liés à une dysplasie fibromusculaire ou autres causes similaires, avec une atteinte typiquement focale ou segmentaire Présence d'au moins 1 des 5 critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - abolition/diminution de pouls périphérique ou claudication - asymétries de tension artérielle des 4 membres - bruits auscultatoires vasculaires - hypertension artérielle - syndrome inflammatoire biologique
--

EULAR : European League Against Rheumatism ; PRINTO : Paediatric Rheumatology International Trials Organisation ; PRES : Paediatric Rheumatology European Society ; ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

^a Angiographie conventionnelle préférable pour le diagnostic de périartérite noueuse mais la documentation d'une anomalie par angio-imagerie par résonance magnétique ou angioscanner est acceptée, également pour la maladie de Takayasu.

TABLEAU 6 : CRITERES DIAGNOSTIQUES ET DE CLASSIFICATION DES VASCULARITES PRIMITIVES PEDIATRIQUES SELON LES RECOMMANDATIONS EULAR/PRINTO/PRES

La granulomatose de Wegener est très exceptionnelle chez l'enfant. Les enfants atteints de VAA peuvent développer des manifestations cliniques similaires à celle des adultes. Les manifestations ORL, rénales et pulmonaires sont le plus souvent retrouvées (303).

Cependant certaines manifestations peuvent être plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes et inversement. Les taux d'atteinte rénale sont semblables mais la myalgie et les atteintes neurologiques sont moins fréquentes chez les enfants. Les déformations nasales et les sténoses sous-glottiques sont plus fréquentes que chez l'adulte (304).

Il a également été observé que les enfants étaient plus susceptibles d'avoir de la fièvre au début de la maladie par rapport aux adultes (305).

Le pronostic global est assez comparable, mais avec une morbidité toutefois importante, liée à la maladie et aux effets secondaires des traitements. Les enfants sont plus susceptibles de rechuter que les adultes et accumulent plus souvent des séquelles, notamment ORL (309).

7. Examens et diagnostic

Les premiers signes cliniques sont souvent non spécifiques et c'est leur association qui conduit à suspecter le diagnostic.

La GPA peut rester non diagnostiquée pendant des mois voire des années du fait de la rareté de la maladie et de l'existence de pathologies qui miment la vascularite. Le diagnostic doit être revu régulièrement, notamment quand il n'y a pas de réponses au traitement.

Le diagnostic de la GPA repose essentiellement sur la combinaison de signes cliniques et la détection quasi-constante d'auto-anticorps c-ANCA anti-PR3 dans le sérum du patient.

Dans l'idéal, il est préférable d'y apporter une preuve histologique avec la biopsie d'un organe atteint (2).

Le diagnostic est très important car c'est une maladie rare à haut risque de complications potentiellement mortelles en l'absence de traitement. Un diagnostic précoce entraîne un traitement précoce permettant la prévention de la progression de la maladie avec le développement d'autres complications.

Malgré une meilleure compréhension de la maladie, le diagnostic reste tardif dans beaucoup de cas pour plusieurs raisons dont le manque de connaissance des médecins

généralistes, la faible prévalence dans la population et/ou la présence de signes non spécifiques, notamment ceux pouvant faire penser à une infection.

Pour faire le diagnostic de GPA, les médecins peuvent s'appuyer sur plusieurs «critères», tel que les critères de classification de l'ACR (16), les définitions claires fournies par la mise à jour de la Conférence de consensus de Chapel Hill (165), ainsi que l'algorithme de l'Agence européenne des médicaments, également connu sous le nom de « critères de Watts » (172).

A. ANCA

La détection des ANCA est effectuée par immunofluorescence indirecte (IFI) et permet la détection de trois types de répartition de fluorescence. Une répartition cytoplasmique classique (cANCA), une répartition périnucléaire (pANCA) et une répartition atypique (xANCA) (Figure 13).

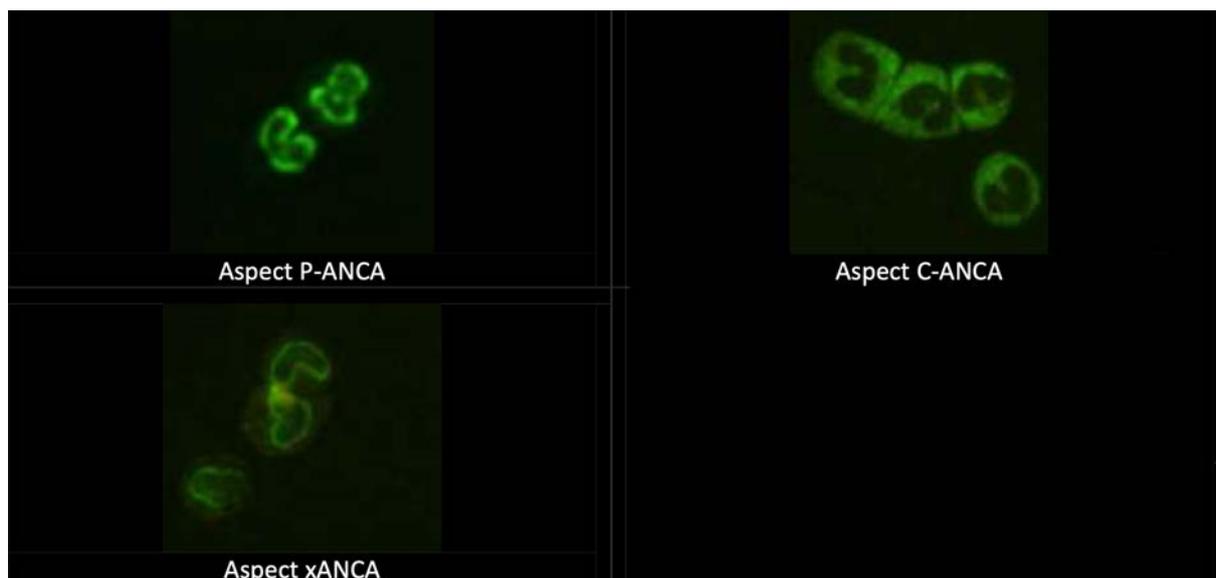


FIGURE 13. ASPECT DES ANCA EN IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE (150)

Il a été démontré que les autoanticorps des sérums des patients atteints de la GPA produisaient en IFI une répartition cytoplasmique de type c-ANCA(15,308–311). La présence et le titre des cANCA sont corrélés à l'activité de la maladie (311).

La détection par ELISA a permis d'identifier les antigènes cibles des ANCA. Les antigènes sont des enzymes contenus dans les granules primaires ou secondaires des granulocytes neutrophiles et dans les lysosomes des monocytes. La principale cible des c-

ANCA étant la protéinase 3 (PR3), initialement nommée p29, p29b, AG27, myéloblastine et « autoantigène de Wegener » avant la caractérisation définitive, tandis que la principale cible des p-ANCA est la myéloperoxydase (MPO) (314).

Les c-ANCA avec une spécificité antigénique pour la PR3 (PR3 ANCA) sont un marqueur sérologique très sensible de la GPA et permet de mesurer l'activité de la maladie (163).

Les ANCA sont des marqueurs qui soutiennent la classification et le diagnostic de GPA.

Les ANCA sont retrouvés chez plus de 95% des patients atteints d'une forme systémique de GPA. Ce pourcentage est toutefois plus faible dans les formes limitées de la maladie (60%) et la négativité de ce marqueur ne doit pas faire écarter le diagnostic de GPA.

En ce qui concerne le type d'ANCA et leur spécificité antigénique, il est désormais établi qu'il existe des GPA avec p-ANCA anti-MPO mais que celles-ci ne représentent pas plus de 10% des vascularites répondant aux critères de GPA selon la classification de l'ACR (1).

Les tests spécifiques pour la détection des anti-MPO et PR3 sont variables selon les centres mais reposent principalement sur l'ELISA, la fluorimétrie en flux ou le dot blot. Un consensus international a proposé en 2017 que les tests ciblés sur l'antigène, plus sensibles et spécifiques que l'IFI, soient utilisés comme méthode de dépistage en première intention pour les patients suspects de vascularites associées aux ANCA (24).

La surveillance du titre d'auto-anticorps par Elisa est parfois utilisée comme marqueur d'activité de la maladie et élément de suivi pour détecter précocement une rechute, même si ce point fait encore l'objet de controverses (315). L'absence de ces auto-anticorps en phase de rémission n'autorise pas à prédire l'absence de rechute mais il faut savoir également que ces auto-anticorps restent détectables à des taux élevés chez environ 40% des patients au stade de rémission et cela pendant plusieurs années (316).

La reprise ou l'intensification du traitement basé sur les ANCA seuls n'est pas recommandées.

La standardisation des tests fait défaut et tous les pays n'ont pas facilement accès à des tests de haute qualité. Des études montrent que les différences cliniques entre les VAA à PR3 et les VAA à MPO sont plus importantes que celles entre GPA et PAM (46), indiquant que d'un point de vue pathogénique, la spécificité antigénique est importante.

B. Marqueurs biologiques

La phase active de la maladie se caractérise par la présence d'un syndrome inflammatoire avec une augmentation de la protéine C-réactive (CRP) (114,318), une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) (327).

Les marqueurs de phase aiguë, la CRP et la VS, sont d'une utilité limitée pour évaluer l'activité de la maladie en raison de leur manque de spécificité.

On observe également une anémie inflammatoire, une hyperleucocytose à polynucléaire, une thrombocytose (319), ainsi que parfois une hyperéosinophilie transitoire modérée (10% des cas) (12,136,321).

Quelques études ont été effectuées sur le dosage des cytokines au cours de la maladie.

Elles ont révélé une augmentation du taux d'interféron alpha et d'IL-2. Il y aurait une corrélation entre l'évolutivité de la maladie et le taux sérique du récepteur soluble de l'IL-2.

En effet, les rechutes cliniques de la maladie pourraient être précédées d'une augmentation du taux de ce récepteur (322).

De même, les chercheurs ont émis plusieurs hypothèses concernant l'évolution des taux de plusieurs marqueurs. L'augmentation du taux de thrombomoduline plasmatique semblerait en corrélation avec une extension des lésions vasculaires au cours de la phase active de la maladie (323).

De plus, l'activité de la maladie semble corrélée à l'augmentation du taux de néoptérine sérique sécrétée par les macrophages (324).

D'autres biomarqueurs de l'activité de la maladie, y compris le CD163 soluble dans l'urine, sont en cours d'évaluation pour une utilisation dans l'évaluation de l'activité de la maladie, mais attendent la validation pour une utilisation clinique de routine (334).

C. Biopsie

Les biopsies des tissus atteints par la maladie qui permettent d'orienter les médecins en sachant que la GPA se caractérise par une inflammation granulomateuse nécrosante des vaisseaux sanguins. Les biopsies les plus fréquemment effectuées sont celles des poumons,

des voies aériennes supérieures et des reins (320). Une biopsie nasale peut fournir la preuve de GPA. Cependant il est très rare qu'une de ces biopsies rassemble l'ensemble de la triade caractéristique (inflammation granulomateuse et nécrosante), c'est pour cela qu'il est parfois nécessaire d'effectuer plusieurs prélèvements. Il peut être très difficile d'avoir la preuve histologique de GPA, c'est pour cela qu'il est nécessaire d'associer les signes cliniques, la présence d'ANCA et les biopsies pour orienter le diagnostic.

Le souhait d'obtenir une preuve histologique est parfois contrebalancé par le risque inhérent au geste biopsique.

La thoracotomie qui permet la biopsie pulmonaire, révèle très souvent une vascularite granulomateuse. C'est le prélèvement le plus sûr pour effectuer le diagnostic.

Les biopsies pulmonaires par thoracotomie, plus invasives que les biopsies transbronchiques par fibroscopie pulmonaire, fournissent un rendement diagnostique plus élevé (80).

Lors du diagnostic de la GPA, en cas d'atteinte rénale (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale), il est souhaitable d'effectuer une biopsie rénale qui peut permettre de confirmer le diagnostic de GPA, en montrant une glomérulonéphrite nécrosante à croissants extracapillaires, pauci-immune. La biopsie rénale peut également être utilisée pour diagnostiquer une rechute, établir le degré de chronicité de la néphrite et, dans les maladies chroniques, peut être utile pour déterminer si l'insuffisance rénale et la protéinurie sont liées à une vascularite active ou à des dommages irréversibles.

La biopsie rénale permet de préciser le pronostic rénal, notamment grâce aux classifications proposées par Berden et al (327), distinguant les formes focales, à croissants, mixtes ou scléreuses et Brix et al(328), quantifiant la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire et le pourcentage de glomérules normaux.

D. Examens

Des examens radiologiques (radiographie du thorax, tomodensitométrie du thorax et des sinus, IRM, angio-IRM cérébrale, artériographie cérébrale, échographie abdominopelvienne, etc.), de même que les examens endoscopiques sont prescrits en fonction des manifestations cliniques propres à chaque patient.

Un électromyogramme pourra être réalisé pour confirmer ou écarter une neuropathie périphérique. Un audiogramme devrait être réalisé à titre systématique pour tous les patients présentant des troubles de l'audition, sachant que de nombreux patients présentent une hypoacousie de transmission (33% des patients) et/ou neurosensorielle de perception (47%) (329).

Une radiographie pulmonaire permet de disséquer la pathologie sous-jacente chez les patients présentant des symptômes pulmonaires, bien que la tomodensitométrie ait une sensibilité plus élevée pour détecter les nodules pulmonaires, les cavités et les opacités alvéolaires ainsi que les masses dans l'espace rétro-orbitaire, les sinus paranasaux et les mastoïdes (330). Les agents de contraste iodés ne sont pas nécessaires pour ces études. Un scanner thoracique à haute résolution peut être utile pour détecter une pneumonie interstitielle. Bien que les techniques d'imageries avancées soient utiles pour détecter des manifestations de la GPA, elles peuvent ne pas être largement disponibles ou ne peuvent être disponibles que comme outils de recherche.

8. Évaluation de la maladie

Les patients atteints de GPA devraient avoir accès à des médecins spécialistes ayant une expertise dans la prise en charge complexe des vascularites, idéalement dans un contexte multidisciplinaire. Si nécessaire, l'orientation précoce vers des spécialistes expérimentés dans l'évaluation de systèmes d'organes spécifiques impliqués dans la GPA peut améliorer la qualité de l'évaluation de la maladie. La gestion des patients dans un centre dédié à la vascularite ou en collaboration avec celui-ci offre la possibilité de participer à des essais cliniques.

L'évaluation de la maladie dans la GPA devraient cibler l'activité, les dommages, le pronostic et la fonction ou la qualité de vie.

Comme dans la plupart des maladies systémiques inflammatoires chroniques, des échelles et scores de sévérité de la vascularite ont été développées et validés. Ces scores sont essentiels pour déterminer le degré d'activité de la maladie et suivre l'efficacité des traitements. Différents scores sont utilisés dont ceux appréciant l'activité de la maladie (Birmingham vasculitis activity score (BVAS)) (331) et ceux qui permettent de mesurer les

séquelles chroniques liées soit à la vascularite, soit aux traitements (Vasculitis Damage Index (332). Plus récemment et de plus en plus, les questionnaires sur la qualité de vie sont intégrés dans les essais et la pratique clinique afin d'intégrer complètement le patient dans son parcours de soins.

Les recommandations internationales recommandent l'évaluation régulière de ces scores, notamment dans tous les essais thérapeutiques réalisés dans le domaine des vascularites.

A. Évaluation de l'activité de la maladie

Le Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) est approuvé et validé par le groupe Outcomes Measures in Rheumatology (OMERACT) et EULAR en tant que mesure clés des résultats pour enregistrer l'activité et les dommages de la maladie, respectivement, dans les essais cliniques.

Le BVAS a vu 3 versions se succéder. Il a été proposé en 1994 par *Luqmani et al* (331), il a ensuite été révisé en 1997 (version 2) par *Luqmani et al* (333) puis révisé en 2009 (version 3 : BVASv.3) par *Mukhtyar et al.* (334). Le BVAS et ses révisions sont de loin les mesures les plus largement acceptées et utilisées pour évaluer l'activité de la maladie.

Le BVAS comprend une liste de 56 items regroupés en dix systèmes d'organes (un général, huit spécifiques et un ouvert, et est utilisé en recherche clinique pour évaluer l'activité de la maladie, la rémission, la réponse au traitement et les poussées. Les signes récents correspondent à des signes nouveaux survenus ou s'étant aggravés au cours des 28 derniers jours. Les signes persistants correspondent à des signes témoignant d'une vascularite toujours active mais présente depuis plus de 28 jours. Un item est retenu si la cause du symptôme est bien la vascularite à l'exclusion de toute autre cause. Les états pathologiques de la maladie active, de la rémission et de la maladie réfractaire sont définis comme suit : un score BVAS de 0 représente une rémission, un score ≥ 1 représente une maladie active et/ou une maladie réfractaire qui est une maladie active malgré le traitement.

Des définitions consensuelles ont été recommandées par la Ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) pour les états d'activité de la maladie, y compris la rémission, la

réponse, la maladie réfractaire et la rechute, qui peuvent être utiles pour les essais et les études cliniques (335).

La plupart des items sont basés sur l'anamnèse et l'examen clinique, mais certains nécessitent des investigations supplémentaires.

Le BVAS pour la granulomatose de Wegener (BVAS/WG) est une modification du BVAS spécialement conçu pour être utilisé dans les études de la GPA. L'utilisation de BVAS/WG a été validée et a été le principal outil de mesure des résultats dans 2 essais multicentriques majeurs sur la VAA : WGET et RAVE (336–338).

Testé dans des exercices de simulation et chez des patients réels, le BVAS/WG était bien corrélé avec l'évaluation globale du médecin (Physician Global Assessment (PGA)), avec le BVASv.2, ainsi qu'avec une mesure d'activité plus ancienne (Vasculitis Activity Index (VAI)), et était sensible au changement et avait une bonne fiabilité inter- et intra-observateur (339,340).

B. Évaluation des dommages liés à la maladie et aux traitements

Le *Vasculitis Damage Index* (VDI) est approuvé et validé par le groupe OMERACT et EULAR en tant que mesure clés des résultats pour évaluer les dommages causés par la maladie, mais aussi par les traitements, dans les essais cliniques.

Le VDI a été développé pour standardiser l'évaluation des dommages chez les patients atteints de vascularite systémique (332), il prédit le risque de mortalité et note dix systèmes : le système musculo-squelettique, le système cutané, le système oculaire, le système ORL, le système pulmonaire, le système cardiovasculaire, le système périphérique vasculaire, le système gastro-intestinal, le système rénal et le système neuropsychiatrique.

Le VDI se compose de 64 items de dommages sélectionnés par consensus d'experts comme représentatifs des dommages développés par les patients atteints de vascularite systémique. Compte tenu de l'expression diverse des dommages qui peuvent affecter les patients atteints de vascularite systémique, le VDI permet de s'assurer que les éléments de dommages sont uniformément collectés dans tous les centres.

Les scores VDI après un an de maladie sont en corrélation à la fois avec les événements indésirables graves et le nombre de poussées au cours de l'année précédente (334). Le VDI à un an a une valeur prédictive : pour un VDI de 0, on enregistre 0,47 poussée et 0,57 effet secondaire dans l'année alors qu'avec un VDI de 4 on passe respectivement à 1,48 poussée et 3,24 effets secondaires (341). La probabilité de développer des effets secondaires irréversibles est donc proportionnelle au VDI dès le début de l'histoire clinique (342).

Il a été démontré que les dommages mesurés par le VDI prédisent à la fois la mortalité et l'accumulation de dommages futurs.

Un score ≥ 5 , à 6 mois dans une cohorte de diverses vascularites a montré un risque de mortalité plus élevé à 2 ans (332).

Cependant l'application du VDI a soulevé la possibilité qu'il ne soit pas adapté pour mesurer toutes les formes de dommages, en particulier ceux spécifiques à la VAA.

Par conséquent, des chercheurs des États-Unis et de l'Union Européenne (UE) ont créés en 2005, le *ANCA-associated Vasculitis Index of Damage* (AVID) comme une première étape vers un nouvel instrument d'évaluation des dommages pour ces maladies. AVID regroupent une soixantaine de critères répartis en onze atteintes d'organes sélectionnés pour refléter les types de dommages subis par les patients atteints de GPA et de polyangéite microscopique. Les items ont été sélectionnés par avis d'experts et complétés par des données d'essais cliniques. Il a été démontré que AVID détecte plus de formes de dommages chez les patients atteints de VAA que le VDI (341).

Cependant, étant donné que les efforts pour développer AVID se chevauchaient avec les efforts européens pour réviser le VDI, le groupe OMERACT a décidé d'unir les efforts avec le développement d'un indice combiné d'évaluation des dommages, le *Combined Damage Assessment Index* (CDA), afin d'éviter la création de plusieurs mesures de résultats qui se chevauchent. Le CDA serait particulièrement adapté à la VAA, mais aussi potentiellement applicable à d'autres vascularites des petits et moyens vaisseaux.

En cours de développement, le CDA n'est pas encore prêt pour une utilisation en routine. La version provisoire actuelle, comparée au VDI dans une étude transversale, était plus sensible pour détecter les dommages, mais était plus complexe et prenait du temps (343).

La critique faite au VDI et à l'AVID porte sur leur manque de pondération alors qu'intuitivement on perçoit que certaines séquelles ont un retentissement plus important sur la qualité de vie des patients (342).

C. Évaluation de la qualité de vie

Une étude a permis de mettre en évidence que les patients atteints de VAA présentaient des niveaux de qualité de vie physique et mental nettement inférieurs à ceux des témoins sains dans la population générale (344). Il est reconnu que l'appréciation du patient diffère de celle du médecin qui le prend en charge, les patients se plaignent principalement de la fatigue, des douleurs, de la faiblesse musculaire, de la prise de poids, de la rhinite et de l'anxiété, alors que certains indicateurs à plus forte valeur prédictive de morbidité tels que l'insuffisance rénale ou la nécessité d'une oxygénothérapie sont des paramètres seulement relevés par les médecins (345). Les patients et les médecins considèrent tous deux que la prise de poids liée au traitement par glucocorticoïdes est une préoccupation majeure mais les patients citent les effets sur l'apparence dont le « visage lunaire » très préoccupants alors que pour les médecins, le risque d'infection est plus préoccupant. Les glucocorticoïdes à forte dose font partie intégrante du traitement, mais ils ont de multiples effets toxiques, y compris sur des domaines de qualité de vie tels que la santé mentale (346), qui devraient être évalués à l'aide, par exemple, du Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) (347). Le GTI permet d'évaluer la morbidité liée aux GC et la capacité d'épargne des GC des autres thérapies.

La plupart des études sur la qualité de vie chez les patients atteints de VAA ont utilisé des questionnaires génériques, tels que l'enquête de santé abrégée à 36 éléments (SF-36) et le questionnaire EuroQol-5 (EQ-5D), qui peuvent ne pas capturer les problèmes spécifiques aux VAA.

EQ-5D est une famille d'instruments pour décrire et évaluer la santé. Le questionnaire EQ-5D-5L est une échelle de qualité de vie européenne. Il est composé d'une première partie avec les questions dit « système descriptif EQ-5D », complété d'une échelle visuelle analogique, dénommée « EQ-5D VAS ». Elle consiste en une ligne de 20 cm, graduée de 0 à 100, où le patient doit indiquer comment il évalue son état de santé actuel, 0 étant le pire

état possible et 100 le meilleur. Il a été développé dans les années 1990 par un groupe européen EuroQol. Ce questionnaire a été validé par un grand nombre de pays (plus de 100 versions linguistiques existent). Il a d'abord été conçu pour être complémentaire à d'autres mesures de la qualité de vie liée à la santé (QdVLS), mais il est actuellement de plus en plus utilisé comme un instrument indépendant. Il comporte cinq dimensions de la qualité de vie : la mobilité, l'autonomie de la personne, l'impact sur les activités courantes, la douleur et la gêne, l'anxiété et la dépression.

Le SF-36 est une mesure générique largement utilisée et auto administrée par le patient pour évaluer la qualité de vie liée à la santé (QdVLS) dans la population générale (348,349). Ce questionnaire n'est donc pas spécifique d'une maladie. Ce questionnaire a été traduit en français, et dans d'autres langues, dans le cadre d'une collaboration internationale (IQOLA - International Quality of Life Assessment Project).

Aujourd'hui, la SF-36 est l'instrument générique la plus couramment utilisée pour mesurer la qualité de vie . La SF-36 a été publiée en 1992 par Ware et Sherbourne, et a été perfectionnée et validée en 1993 et 1994. En 1996, la version 2.0 de la SF-36 (SF-36v2) a été présentée pour corriger les lacunes identifiées dans la version originale et est maintenant considérée comme « la version internationale » de la SF-36 (350).

Le questionnaire SF-36 est constitué de 36 questions qui concernent les quatre dernières semaines précédant l'interrogation, réparties en 8 dimensions : l'activité physique, la vie et les relations avec les autres, les douleurs physiques, la santé perçue, la vitalité, les limitations dues à l'état psychique, les limitations dues à l'état physique, la santé psychique. Ces 8 dimensions permettent de mesurer deux scores résumés de la qualité de vie des individus : le score composite physique (SCP) et le score composite mental (SCM).

Jusqu'à récemment, la performance du SF-36 n'avait pas été formellement évaluée en tant que mesure de résultat dans la VAA alors que la pratique clinique et les données des essais démontrent systématiquement que la QdVLS est altérée chez les patients atteints de VAA.

Les expériences subjectives des patients sont importantes, en particulier dans la prise de décisions thérapeutiques, et doivent être inclus dans le processus de mesure des résultats. Le SF-36 est désormais inclus dans presque tous les essais cliniques sur la vascularite et est le principal instrument « patient-reported outcomes » (PRO) ou « résultats rapportés par les

patients » (PROMs) à être utilisé dans la vascularite, aucun questionnaire PRO spécifique à la vascularite n'a été validé.

Le groupe de travail OMERACT sur les vascularites a fait progresser le développement d'un questionnaire PRO spécifique aux vascularites. Un projet d'instrument a été élaboré pour permettre aux patients d'identifier et de classer les charges liées à la vascularite (345). Parmi les nombreux résultats, la fatigue et la réduction du niveau d'énergie, la douleur et les symptômes musculo-squelettiques étaient considérés comme les charges les plus importantes dans la vascularite. Les manifestations associées à des lésions organiques graves ont été notées plus faiblement. Les points de vue des patients sur les effets de la vascularite différaient considérablement des évaluations des médecins. Il a été démontré une distinction entre les patients en rémission et ceux avec une maladie.

Le groupe de travail OMERACT Vasculitis (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) a développé un outil de 29 items sur les résultats rapportés par les patients, le questionnaire AAV-PRO (351,352), qui couvre six domaines (symptômes spécifiques à un organe, symptômes systémiques, effets indésirables du traitement, effets sociaux et émotionnels, préoccupations sur l'avenir et la fonction physique), à la suite d'entretiens qualitatifs avec des patients pour saisir pleinement le point de vue du patient. L'AAV-PRO est en cours d'intégration dans des essais contrôlés randomisés en cours.

Les altérations de la qualité de vie sont le résultat de multiples facteurs, non seulement d'une maladie inflammatoire active mais aussi de dommages causés par la maladie (facteurs psychosociaux, dysfonctionnement squelettique), mais aussi des dommages liés aux traitements (344).

Des niveaux élevés et persistants de fatigue qui ne changent pas après le traitement sont survenus chez certains patients dans une analyse du questionnaire SF-36 des études MYCYC et RITUXIVAS (353).

Comme la qualité de vie diffère pour chaque patient, la mesure de la qualité de vie peut également être utile pour développer des approches de traitement plus personnalisées.

Des études visant à déterminer si l'activité physique améliore la fatigue chez les patients atteints de VAA sont en cours (354).

Il est important de rappeler la mauvaise valeur prédictive du suivi des ANCA. Il est aujourd'hui admis au niveau international que le traitement ne doit pas être adapté ou modifié en fonction de la seule réapparition ou de la variation du titre des ANCA. Ce n'est que la combinaison d'arguments cliniques et paracliniques qui permet de faire le diagnostic de rechute. La persistance des ANCA sous traitement, lors du passage au traitement d'entretien chez un patient en rémission clinique complète, était associée à un taux de rechute de 86% contre 20% chez les patients devenus ANCA-négatifs après le traitement d'attaque (355).

II. Prise en charge de la GPA

De nombreux patients atteints de vascularite associée aux anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles (VAA) ont des délais importants avant le diagnostic et peuvent avoir subi des hospitalisations graves et des lésions organiques au moment où ils sont diagnostiqués. Il est important de noter que la GPA est généralement une maladie chronique à vie qui nécessitera une vigilance constante. Ces dernières années, il y a eu de grand progrès dans la prise en charge des VAA. On est passé d'une époque où la maladie était mortelle à maintenant essayer de prévenir les effets secondaires à long terme des traitements.

Cependant, ces médicaments ont peu ou pas d'impact sur la fatigue et la douleur causées par la maladie, symptômes pouvant être ressentis par les patients étant en rémission. Des traitements pour les symptômes qui ont un impact majeur sur la qualité de vie, tels que la fatigue et la douleur, et qui restent souvent sans réponse, sont nécessaires. Une plus grande participation des patients à l'établissement des priorités de traitement aidera à attirer l'attention sur les besoins non satisfaits en matière de qualité de vie.

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence et/ou de compétence. Le médecin généraliste et des médecins de nombreuses spécialités peuvent intervenir en fonction des signes cliniques (rhumathologues, néphrologues, pneumologues, neurologues, ophtalmologues, ORL, gastro-entérologues, ORL, cardiologues, ...), ainsi que d'autres professions paramédicales (psychologues, ergothérapeutes, diététiciens, kinésithérapeutes...) et sociales (auxiliaires de vie, ...).

Le traitement doit être débuté le plus tôt possible. L'objectif du traitement est d'obtenir une rémission la plus précoce possible, limiter et réduire le risque de séquelles liées à la maladie, diminuer le risque de rechutes, limiter les effets indésirables liés aux traitements, de maintenir l'insertion socioprofessionnelle et/ou scolaire ou y permettre un retour rapide et améliorer la qualité de vie des patients.

Le traitement est choisi en fonction des recommandations les plus récentes et adapté à chaque patient afin d'optimiser la prise en charge.

Le traitement est adapté en fonction de la sévérité et de l'étendue de la maladie (forme limitée vs forme systémique), du risque de rechute, des comorbidités du patient, ainsi que de

l'état physiologique du patient (âge, fonction rénale, ...). L'âge est un élément important à prendre en compte, notamment lors du choix du traitement immunosuppresseur, puisque plusieurs études ont démontré que la forte mortalité des patients de plus de 65 ans était en grande partie due aux effets secondaires des immunosuppresseurs (356,357).

Au cours des vascularites, un âge supérieur à 65 ans définit les « sujets âgés ». Le risque infectieux est plus élevé chez les sujets âgés de plus de 65 ans recevant une forte corticothérapie et un immunosuppresseur conventionnel. Cependant aucune donnée de littérature ne permet de recommander le rituximab ou cyclophosphamide chez les plus de 65 ans.

D'après les recommandations de l'EULAR de 2009, les formes systémiques sont caractérisées par : une altération franche de l'état général, une atteinte rénale, une hémorragie alvéolaire importante et évolutive et/ou l'atteinte d'un ou plusieurs autres organes. Les formes limitées, sont quant à elles caractérisées par une atteinte restreinte aux voies respiratoires hautes et/ou basses (atteinte ORL et/ou pulmonaire sans hémorragie alvéolaire), sans atteinte rénale ni cutanée, sans altération de l'état général et qui n'engagent pas le pronostic vital (environ 30% des cas de GPA).

En 2009, la Ligue Européenne contre le rhumatisme (EULAR), a publié des recommandations concernant la prise en charge des vascularites associées aux ANCA. Ces recommandations ont été mises à jour en 2015 en collaboration avec l'Association Européenne Rénale et l'Association Européenne de la Dialyse et de la Transplantation (ERA-EDTA). Pour le traitement d'attaque d'une maladie sévère, les recommandations de EULAR/ERA-EDTA préconisent comme traitement une association de glucocorticoïdes et de cyclophosphamide ou de rituximab.

Le traitement des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) a évolué de manière importante au cours des dernières années, notamment depuis la démonstration de l'efficacité du rituximab dans le traitement d'attaque (RAVE) et d'entretien (MAINRITSAN) de la GPA et de la PAM (358).

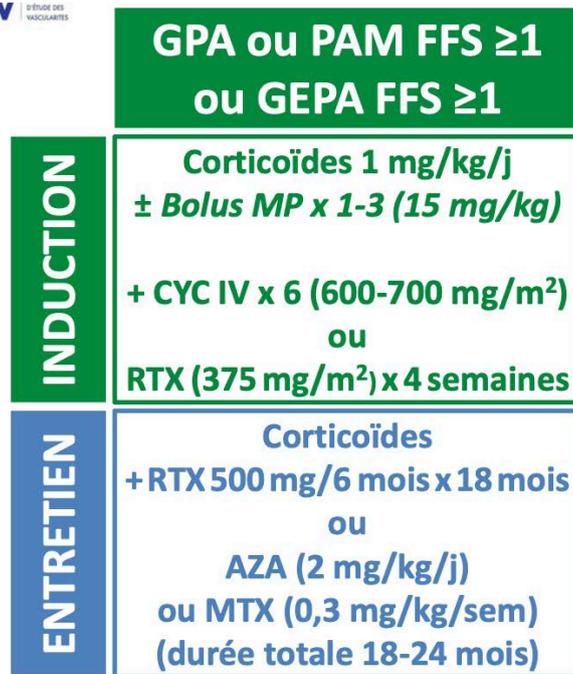


FIGURE 14 : TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA (24)

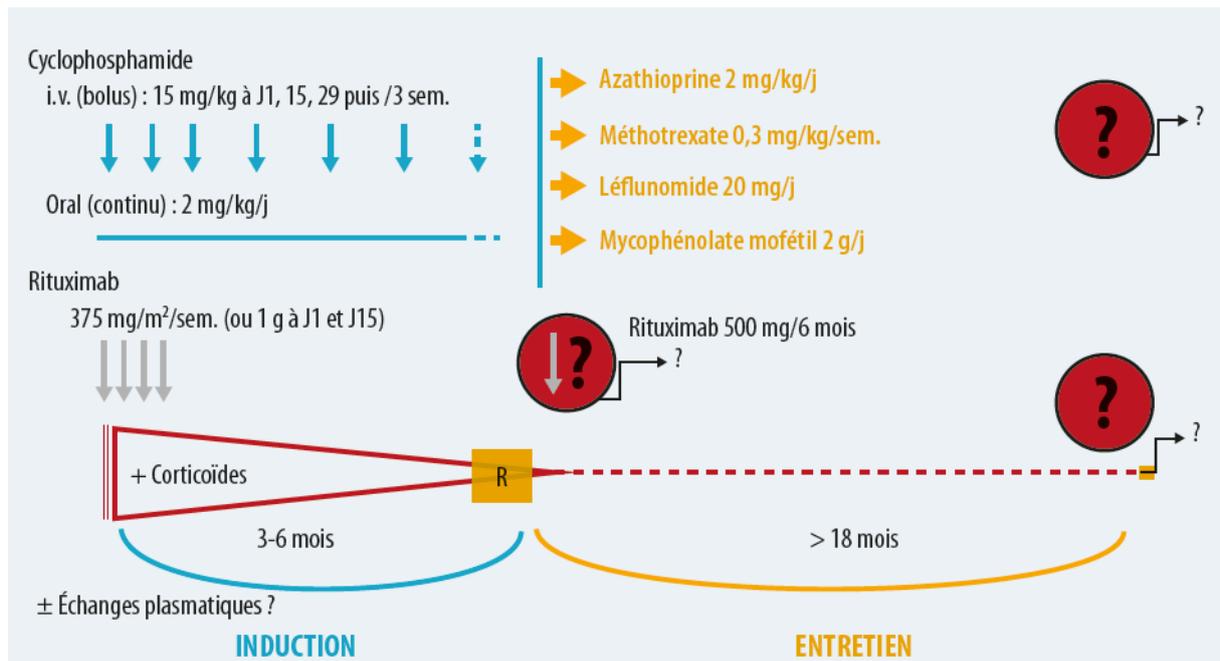


FIGURE 15 : : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES DIFFERENTES STRATEGIES THERAPEUTIQUES DES FORMES SYSTEMIQUES DE LA GPA (359)

Dans le cadre des maladies rares, une prescription hors AMM peut être faite, si elle est fondée sur des recommandations de sociétés savantes ou de groupes d'experts de la maladie. Ces prescriptions font l'objet d'une évaluation dans le cadre de cohortes prospectives ou rétrospectives. La prescription hors AMM s'effectue sous la responsabilité du

prescripteur et de manière générale après réunion de concertation multi-disciplinaire.

1. Formes limitées

Les formes limitées de la GPA n'engagent pas le pronostic vital du patient et peuvent être traitées de manière moins agressive. Elles sont fréquemment limitées à des atteintes ORL et représente 30% des cas de GPA au diagnostic (360).

Un traitement plus léger est préféré pour les formes limitées de GPA, principalement ORL. (361). De très rares patients atteints de forme ORL pures, sont traités avec succès par le cotrimoxazole (triméthoprime 160 mg + sulfaméthoxazole 800 mg), à raison de 2 comprimés par jour, seul ou en association aux corticoïdes. La durée de prescription est de plusieurs mois voire années. Il n'y actuellement pas de critère d'arrêt du traitement. Cependant il existe un risque d'effets secondaires graves, notamment cutanés, qui doit être pris en compte.

En raison d'une progression fréquente de la maladie, ce traitement peut être relayé par un traitement immunosuppresseur.

Pour les formes secondairement progressives ou limitées mais justifiant d'un traitement plus « agressif » que le cotrimoxazole, le traitement associe une corticothérapie avec un immunosuppresseur.

Dans ces formes, la corticothérapie est débutée à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, sans dépasser 60 mg/kg/jour. L'administration de bolus de méthylprednisolone est exceptionnelle dans les formes limitées.

Après un traitement de 3 semaines de glucocorticoïdes, ils sont diminués progressivement. Il n'existe pas de schéma de décroissance validé au niveau international. Il varie de 6 mois (protocoles nord-américains) à 18–24 mois (protocoles européens). On propose en France de suivre, un schéma de décroissance dont les points de repère essentiels sont environ 20 mg/j à 3 mois, 10 mg/j à 6 mois et 5 mg/j à un an d'équivalent prednisone.

L'immunosuppresseur préférentiellement utilisé est le méthotrexate (à la dose de 0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou sous-cutanée), mais le cyclophosphamide ou le rituximab peuvent également être utilisés si besoin.

D'après l'étude NORAM, le méthotrexate en association avec les corticoïdes, permet

d'obtenir la rémission des formes limitées, sans atteinte rénale, aussi souvent et rapidement que le cyclophosphamide, avec moins de complications infectieuses mais avec un taux de rechute plus élevé (362). L'utilisation du CYC est associée à un moindre risque de rechute ultérieur mais son utilisation semble excessive dans les formes limitées aux vu des risques auxquels il expose : complications infectieuses et néoplasiques tardives, infertilité,

C'est pour cela que si le méthotrexate est efficace, il doit être poursuivi pendant plusieurs années voire à vie. La durée optimale de traitement chez les patients avec une forme limitée n'est pas déterminée. La progression vers une forme systémique ou les rechutes sont fréquentes.

Des récentes recommandations européennes mentionnent aussi le mycophénolate mofétil comme une option possible, cependant les rechutes sont fréquentes (363).

L'abatacept est en cours d'évaluation pour les formes limitées et à rechute de GPA (NCT02108860) après des résultats encourageants d'une étude effectuée sur 20 patients (364). L'abatacept est une protéine recombinante humaine composée des domaines extracellulaires de CTLA-4 fusionnés aux fragments Fc modifiés d'une IgG humaine qui permet d'inactiver les lymphocytes T car il entre en compétition avec CD28 pour la liaison aux molécules CD80 et CD86

Actuellement, le rituximab est une alternative au cyclophosphamide pour le traitement de la GPA et n'a pas les mêmes risques de complications néoplasiques et d'infertilité mais il est plus onéreux et son utilisation pour les formes limitées reste à évaluer (337).

En 2013, les recommandations du GFEV précisait que le cyclophosphamide devait être utilisé en première intention et quant à l'utilisation du rituximab, il ne pouvait pas être recommandé en première intention chez les patients ayant des manifestations granulomateuses au premier plan, en particulier les masses orbitaires, menaçant le pronostic vital ou fonctionnel. A ce jour, il est difficile de recommander une stratégie plutôt qu'une autre et le traitement de première intention devrait peut-être être discuté au cas par cas en fonction de la spécificité de l'ANCA, de l'extension radiologique et des caractéristiques histologiques.

Après la rémission d'une forme limitée de GPA, le traitement d'entretien est la poursuite du même traitement.

A. Cotrimoxazole

Le rôle le plus important du triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) est de prévenir la pneumonie due à *Pneumocystis jiroveci*, une complication du traitement immunosuppresseur (363,365).

Plusieurs cas de pneumocystoses ont été rapportés au cours du traitement des VAA traitées par rituximab (337,366). Une étude rétrospective récente a montré une diminution significative des infections sévères, toutes origines confondues, chez les patients traités par rituximab lorsqu'ils recevaient parallèlement du cotrimoxazole en traitement préventif (367).

Le cotrimoxazole est recommandé quotidiennement à dose préventive (400/80 mg) chez tous les patients traités par rituximab. La dose doit être adaptée à la fonction rénale.

Attention l'association du méthotrexate et du cotrimoxazole est déconseillée car elle augmente les risques de toxicité hématologique. Si elle est prescrite, elle doit l'être avec une extrême prudence et avec une surveillance étroite. Dans cette situation, il est préférable de proposer des aérosols de 300 mg de pentamidine tous les 21–28 jours voire de l'atovaquone (750 mg x 2/jour) en prévention de la pneumocystose plutôt que le sulfaméthoxazole/triméthoprime.

En plus de la prophylaxie des pneumocystoses et de l'éventuelle efficacité transitoire sur les formes limitées de GPA, le cotrimoxazole aurait peut-être un rôle dans le maintien des rémissions. Dans une courte étude randomisée contrôlée en double aveugle, l'administration de 2 comprimés de Bactrim Forte par jour pendant 2 ans a permis de diminuer de façon significative le taux de rechute par rapport à celle d'un placebo chez des patients en rémission complète (368).

Il a également été démontré que des infections telles que *Staphylococcus aureus* augmentent le risque de rechute chez les patients atteints de GPA (369,370) et plusieurs petites études de cohorte ont montré que l'utilisation du cotrimoxazole était bénéfique pour réduire le taux de rechute chez les patients atteints de GPA (370,371).

B. Méthotrexate

La dose hebdomadaire de méthotrexate est de 0,3 mg/kg/semaine. Son efficacité est inférieure à celle du cyclophosphamide. Même si le méthotrexate est proposé pour diminuer les effets indésirables iatrogènes, il est également responsable d'effets secondaires : toxicité hépatique, pneumonie d'hypersensibilité, hypoplasie médullaire transitoire, etc.

En traitement d'attaque des formes limitées ainsi que dans certaines rechutes, le méthotrexate représente une alternative au cyclophosphamide. Des résultats encourageants avaient ainsi été rapportés dans des études ouvertes (372,373). Une seule étude contrôlée a testé l'administration de 12 mois de méthotrexate ou de cyclophosphamide, en plus de la corticothérapie, chez des patients atteints de vascularite ANCA + sans atteinte vitale (362). A 6 mois, il n'a pas été noté de différence dans la fréquence de mise en rémission. Par contre, les patients ont rechuté plus souvent sous méthotrexate que sous cyclophosphamide. Cette étude confirme l'intérêt de ne pas interrompre l'immunosuppression à 12 mois et qu'un certain nombre de patients répondent au méthotrexate seul. Néanmoins, cette stratégie ne se conçoit que dans certaines GPA peu sévères initialement, à fonction rénale normale ou sub-normale, et avec une surveillance particulièrement attentive.

2. Formes systémiques

Le traitement des formes systémiques de la GPA implique une approche en deux étapes. Le traitement d'attaque a pour objectif la mise en rémission du patient qui est obtenue entre 3 et 6 mois dans la majorité des cas. Dès que la rémission est obtenue, le traitement d'entretien (24 à 48 mois) moins toxique est débuté et a pour objectif de maintenir la rémission et de prévenir le risque de rechute.

Dans les formes systémiques, il a été démontré que les glucocorticoïdes, lorsqu'ils sont prescrits seuls, ne permettent pas d'obtenir et de maintenir la rémission (287). Les premières observations de rémission prolongée et de guérison ont été obtenues lorsque le cyclophosphamide était associé à la corticothérapie (114). Cette combinaison était considérée comme étant le "gold standard". Néanmoins, les rechutes surviennent chez plus de la moitié des patients recevant un traitement prolongé et le contrôle de l'affection nécessite un traitement long, dont la durée totale est parfois difficile à définir. Une des conséquences est la survenue d'effets secondaires fréquents et sévères. Hoffman et coll. ont démontré que le

risque de survenue d'un cancer vésical était multiplié par 33, le risque de lymphome par 11, et celui de tumeur solide par 2,4 avec les anciens protocoles prolongés de cyclophosphamide per os (114).

A. Traitement d'attaque

Les formes systémiques sont caractérisées par l'atteinte d'un ou plusieurs organes majeurs, et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Dans ces formes, le traitement est plus agressif et comprend une association de corticoïde et d'immunosuppresseur (cyclophosphamide ou rituximab).

Le traitement combinant un corticoïde et le cyclophosphamide était considéré comme le « gold standard » jusqu'en 2010, année où le rituximab a démontré sa non-infériorité.

Plusieurs traitements peuvent être mis en place, selon les formes cliniques et l'état de la fonction rénale.

L'association du cyclophosphamide et du rituximab peut être utilisée dans certaines situations :

- Chez les patients ne répondant pas ou répondant de façon incomplète, aux immunosuppresseurs cytotoxiques, ou au rituximab, utilisés seuls,
- Quand un bénéfice de la combinaison, comparativement à l'utilisation des molécules seules est attendu, comme dans le cas d'une vascularite sévère, rapidement progressive, menaçant le pronostic vital ou une fonction vitale, afin d'obtenir le plus rapidement possible le contrôle de la vascularite

En cas d'associations thérapeutiques, une attention particulière doit être portée à la survenue d'infections, et la prophylaxie des infections doit être systématiquement envisagée.

Le cyclophosphamide peut être administré par voie intraveineuse ou par voie orale.

Ces deux modes d'administration sont comparables en termes d'obtention de la rémission. En revanche, la dose cumulée de cyclophosphamide est plus importante par voie orale, et semble associée à plus d'infections, mais sur le long terme à un moindre taux de rechute (374,375).

Le RTX est une alternative au CYC pour l'induction de la rémission chez les patients atteints de GPA systémiques. L'étude RAVE a démontré sa non infériorité par rapport au CYC

pour obtenir la rémission à 6 mois avec des taux d'effets indésirables, notamment infectieux similaires (337). Les patients en rechute ont plus répondu au RTX qu'au CYC. Une étude suggère que les patients avec ANCA-PR3 répondent mieux au RTX que ceux avec ANCA-MPO (à 18 mois, la différence est moins significative) (376,377).

L'emploi du RTX est préférable chez les jeunes patients en âge de procréer car le CYC peut engendrer des problèmes de fertilité et chez ceux ayant déjà reçu de fortes doses cumulées de CYC dû au risque accru de cancers, notamment de la vessie (la dose supérieure limite « de précaution » souvent mentionnée dans les recommandations est de 25g) (378,379).

a. Corticoïdes

Il n'y a pas de consensus sur le meilleur régime de réduction progressive ou sur la durée de la corticothérapie.

La corticothérapie fait l'objet de nombreuses controverses sur le schéma posologique le mieux adapté. Le traitement initial comprend habituellement une corticothérapie débutée à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, plafonnée, sauf exception, à 80 mg par jour. Ce traitement est parfois précédé de bolus intraveineux de méthylprednisolone pendant 1 à 3 jours consécutifs, à la dose de 7,5 à 15 mg/kg/jour (sans dépasser 1 gramme/bolus), dans les formes sévères, selon la gravité et l'état cardio-vasculaire du patient. Cette modalité thérapeutique est à réserver aux situations cliniques nécessitant l'obtention d'une réponse thérapeutique rapide.

Après un traitement initial de trois semaines, les corticoïdes doivent être diminués progressivement mais les habitudes thérapeutiques varient selon les médecins et les pays. Il n'existe pas de schéma de décroissance validé au niveau international.

En France, la tradition, plus que le résultat d'études contrôlées, consistait à traiter avec des doses relativement élevées de prednisone. Les études américaines essayent de viser un sevrage cortisonique à 6 mois (336,337). Le groupe européen d'étude des vascularites (EUVAS) recommande des doses et durées intermédiaires à celles employées dans les études américaines ou françaises (380).

Objectivement, les résultats cliniques sont comparables, quel que soit le mode de

décroissance de la corticothérapie mais le risque iatrogène incite aujourd'hui à réduire au maximum les doses de corticoïdes. En pratique, il est souhaitable dès la fin du premier mois de réduire massivement la dose de corticoïdes puis de diminuer progressivement la posologie pour une durée totale de 18 à 24 mois de traitement. Les points de repère essentiels de la corticothérapie sont : environ 20 mg/j à 3 mois, 10 mg/j à 6 mois et 5 mg/j à un an (24).

L'étude PEXIVAS, essai randomisé contrôlé, a évalué une corticothérapie allégée en cas d'atteinte rénale ou d'hémorragie alvéolaire chez plus de 700 patients atteints de vascularite associée aux ANCA (en plus de l'évaluation des échanges plasmatiques). Cette étude a montré la non infériorité du bras allégé de corticoïdes (tableau 7) pour le contrôle de la vascularite évalué sur un critère composite associant décès ou évolution vers l'insuffisance rénale définitive (26% des patients dans le groupe « dose standard » et 28% des patients dans le groupe « dose réduite ») (381). Par contre, le taux d'infections sévères était significativement réduit à 1 an chez les patients ayant reçu une corticothérapie allégée. Depuis cette étude, on a tendance à diminuer encore la dose cumulative des corticoïdes, même si les résultats avec un plus grand recul sur le contrôle de la vascularite seront importants à considérer.

Semaine	Groupe dose standard			Groupe dose réduite		
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
	Bolus	Bolus	Bolus	Bolus	Bolus	Bolus
1	50	60	75	50	60	75
2	50	60	75	25	30	40
3-4	40	50	60	20	25	30
5-6	30	40	50	15	20	25
7-8	25	30	40	12.5	15	20
9-10	20	25	30	10	12.5	15
11-12	15	20	25	7.5	10	12.5
13-14	12.5	15	20	6	7.5	10
15-16	10	10	15	5	5	7.5
17-18	10	10	15	5	5	7.5
19-20	7.5	7.5	10	5	5	5
21-22	7.5	7.5	7.5	5	5	5
23-52	5	5	5	5	5	5
>52	Pratique du centre			Pratique du centre		

TABLEAU 7 : POSOLOGIE DE CORTICOÏDES DANS LES GROUPES "DOSE STANDARD" ET "DOSE REDUITE" AU COURS DU PROTOCOLE PEXIVAS (24)

Une étude suggère de prolonger l'administration de prednisone à faible dose (5 mg/j) au-delà de 12 mois, afin de prévenir les rechutes (382).

Une étude française (MAINEPSAN) est en cours afin de tenter de préciser la durée optimale de la corticothérapie (NCT03290456).

b. Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est un agent alkylant de la famille des moutardes azotés (oxazaphosphorines).

Il agit par interaction directe avec l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alkyles. Cela provoque la formation de ponts intra-brins ou inter-brins entre deux guanines, entraînant une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN et donc une destruction cellulaire.

Il agit principalement sur les cellules se divisant rapidement, dont les lymphocytes B

et les neutrophiles, d'où l'effet immunosuppresseur (383,384).

Le CYC est le gold standard du traitement de la GPA depuis plusieurs décennies, à la fois dans le traitement d'attaque et d'entretien.

La preuve de l'efficacité du CYC a été prouvée dans de nombreuses études.

La première étude sur l'utilisation du cyclophosphamide dans le traitement des VAA a été publiée en 1973 (385). Il s'agissait d'un essai observationnel prospectif dans une cohorte de 18 patients traités par 1 à 2 mg/kg par jour de cyclophosphamide oral en association avec des corticoïdes. Le taux de mortalité était de 17%, avec deux patients décédés de la maladie et un de causes non liées. En 1983, Fauci et al ont publié une nouvelle expérience avec l'utilisation de cyclophosphamide à faible dose chez les patients atteints de GPA (162). Il s'agissait également d'une étude prospective et les patients étaient traités par du cyclophosphamide oral (2 mg/kg/jour) et de la prednisone (1 mg/kg/jour). Le cyclophosphamide a été diminué une fois que les patients étaient cliniquement en rémission complète depuis un an. Les corticoïdes ont été réduits après un à deux mois à 60 mg tous les deux jours, puis à 20 mg tous les deux jours sur une période de six mois. La rémission était de 93% et seuls six patients sont décédés des suites de la maladie. Le suivi était en moyenne de 51 mois. Dans cette cohorte, 11 patients avaient été initialement mis sous azathioprine avant de changer pour un traitement d'attaque par le cyclophosphamide. Dix des 11 patients n'ont pas obtenu de rémission sous azathioprine et présentaient un dysfonctionnement progressif du système organique principalement une détérioration de la fonction rénale. C'est pourquoi nous n'utilisons pas aujourd'hui l'azathioprine comme traitement d'attaque.

Hoffmann et al ont publié une cohorte plus importante dans laquelle ils ont examiné 180 patients sur 24 ans (365). Ils ont constaté que malgré le succès thérapeutique du cyclophosphamide, il y a une préoccupation importante concernant la toxicité d'un traitement prolongé de cyclophosphamide. Le risque de cancer de la vessie et de lymphomes sont multipliés par 33 et 11 respectivement, ce qui encourage la recherche d'autres schéma thérapeutique.

D'autres recherches ont montré que plus la dose cumulée de cyclophosphamide est élevée, plus le risque de malignité et d'infertilité associées est élevé (379,386). Un des efforts pour atténuer ce risque comprend le passage du cyclophosphamide oral quotidien au cyclophosphamide IV pulsé. L'essai CYCLOPS publié en 2009 mené par l'EUVAS a démontré

que l'induction par le cyclophosphamide IV était tout aussi efficace avec une dose cumulée beaucoup plus faible (387). Cet essai en non-aveugle a été mené dans 42 centres en Europe et a recruté 149 patients atteints de VAA nouvellement diagnostiqués avec une atteinte rénale.

Les patients étaient exclus s'ils souffraient d'une maladie menaçant le pronostic vital. Les patients ont reçu du cyclophosphamide pulsé (15 mg/kg) toutes les deux semaines pour trois doses, puis toutes les trois semaines. Les patients du groupe témoin ont reçu 2 mg/kg/jour de cyclophosphamide oral. Les deux groupes ont reçu de la prednisone par voie orale. Le cyclophosphamide a été poursuivi pendant trois mois après la rémission. Après la fin du traitement par cyclophosphamide, les patients ont été traités par de l'azathioprine comme traitement d'entretien.

Il n'y a pas eu de différence dans le nombre de patients ayant obtenu une rémission dans les deux groupes ou dans le délai de rémission. En termes de rechute, 13 patients (17%) du groupe cyclophosphamide pulsé et 6 (8%) du groupe cyclophosphamide oral ont rechuté.

Cette différence n'était pas statistiquement significative. Le suivi à long terme de cette étude n'a pas montré de différence dans les événements indésirables, mais les patients n'ont été suivis que pendant une moyenne de 4,3 ans, ce qui n'est probablement pas assez long pour évaluer une différence de risque de malignité (375).

Les patients qui ont reçu du cyclophosphamide par voie intraveineuse ont reçu une dose cumulée plus faible et ont eu moins d'épisodes de leucopénie mais ce traitement est toujours associé à des effets secondaires importants tels que l'infertilité, les infections, les lésions de la vessie et le cancer (341,388).

Le suivi à long terme de CYCLOPS a montré que bien que le groupe cyclophosphamide oral présentait un risque plus faible de rechute, vraisemblablement lié à la dose cumulée plus élevée, cela ne s'est pas traduit par des différences de survie rénale ou globale. Il convient donc de développer une stratégie centrée sur les traitements de maintien de la rémission

Le cyclophosphamide est utilisé en traitement d'attaque, en association avec les corticoïdes. La forme orale est prescrite à raison de 2 mg par kilo par jour (114) et peut être adaptée à la réponse thérapeutique, à la survenue d'effets secondaires et à l'âge.

En ce qui concerne la posologie de la forme intraveineuse, elle est adaptée selon l'âge du patient et la fonction rénale comme suit :

- Chez les patients avec une fonction rénale normale et âgés de moins de 65 ans : cyclophosphamide en bolus par voie IV prescrit à la dose de 0,6 g/m² à J1, J15 et J29,

puis 0,7 g/m² tous les 21 jours pour totaliser 6 bolus.

- Chez les patients dont le DFG est <30 ml/min et âgés de moins de 65 ans : cyclophosphamide en bolus par voie IV prescrit à la dose de 0,5 g/m² à J1, J15 et J29, puis tous les 21 jours pour totaliser 6 bolus
- Chez les patients âgés de plus de 65 ans, quelle que soit la fonction rénale : cyclophosphamide en bolus par voie IV prescrit à la dose de 0,5 g à dose fixe à J1, J15 et J29, puis tous les 21 jours pour totaliser 6 bolus. L'intérêt de ce schéma a été démontré dans l'essai prospectif CORTAGE, procurant une efficacité comparable au traitement conventionnel mais avec une meilleure tolérance.

En cas de rémission incomplète, 3 bolus supplémentaires peuvent être réalisés, selon le même schéma (24).

A la suite du traitement d'attaque par cyclophosphamide, un traitement d'entretien doit être débuté entre 2 et 4 semaines après le dernier bolus de cyclophosphamide, quel que soit le traitement d'entretien choisi.

La durée optimale du traitement d'attaque avec le cyclophosphamide est incertaine. Une étude a montré que le traitement pouvait être interrompu dès la rémission obtenue et l'azathioprine pouvait alors être débuté en traitement d'entretien (380). Le taux de rechute est comparable que le traitement d'entretien commence dès la rémission obtenue ou plus tard, si l'on continue la cyclophosphamide 1 an de plus après avoir obtenu la rémission (15,5% vs 13,7%). Cependant le suivi au long terme démontre que le taux de rechute est légèrement plus élevé chez les patients ayant stoppé le cyclophosphamide dès la rémission obtenue. Au lieu de rallonger la durée du traitement par cyclophosphamide et donc le risque d'effets indésirables, il est plutôt recommandé pour limiter le taux de rechutes ultérieures, d'utiliser un traitement d'entretien plus efficace que l'azathioprine.

c. Rituximab

Du fait de la nature récidivante de la GPA et de la toxicité associée à la dose cumulative de cyclophosphamide, il y a eu une incitation croissante pour explorer des thérapies plus sûres, ciblant des voies cellulaires et moléculaires spécifiques impliquées dans la réponse auto-immune.

Deux essais contrôlés randomisés : RAVE et RITUXVAS, ont évalué l'utilisation du rituximab, un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, pour l'induction de la rémission

dans le GPA et la PAM.

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique qui se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 localisé sur les prélymphocyte B et les lymphocytes B matures, et induit la déplétion de ces derniers (389,390). Dans la GPA, l'activation des cellules B et les niveaux de facteur d'activation des cellules B sont corrélés avec l'activité de la maladie. (391).

Le lymphocyte B joue un rôle important dans la physiopathologie de la GPA. Il intervient dans la production des anticorps et dans la présentation des auto-antigènes aux lymphocytes T naïfs. Il intervient dans la production de cytokines pro-inflammatoires. Il est également l'un des constituants du granulome formé au cours de cette pathologie.

Les études préliminaires concernaient des patients atteints de GPA réfractaires dans 3/4 des cas (392). Elles ont toutes donné des résultats positifs sauf une (393). Une mise en rémission complète a ainsi été rapportée chez 75-83% des patients traités (394,395).

Deux études prospectives multicentriques contrôlées (RAVE et RITUXVAS) ont comparé le rituximab au cyclophosphamide, en traitement d'attaque, associé à une corticothérapie conventionnelle.

L'essai RAVE a permis de randomiser 197 patients atteints de VAA pour recevoir soit du rituximab (375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines ; n = 99) soit du cyclophosphamide oral (2 mg/kg/jour ; n = 98) pour l'induction de la rémission.

Le critère d'évaluation principal était la rémission de la maladie sans utilisation de prednisone à 6 mois. Les auteurs ont noté que 64% des patients du bras rituximab et 53% des patients du bras contrôle répondaient au critère d'évaluation principal ($p = 0,001$). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes au niveau des événements indésirables (décès, cancer, infection) à six mois. Les auteurs ont constaté que le rituximab était plus efficace que le cyclophosphamide pour l'induction de la maladie récurrente (67% dans le bras rituximab contre 42% dans le groupe contrôle, $p = 0,01$) (376).

En analyse de sous-groupe, l'essai RAVE a démontré que le rituximab était supérieur au cyclophosphamide pour l'induction de la rémission chez les patients atteints d'ANCA PR3-positif. Il a également démontré que le rituximab était aussi efficace que le cyclophosphamide

chez les patients atteints d'insuffisance rénale majeure ou d'hémorragie alvéolaire diffuse. (337,376). L'étude RAVE a marqué un réel tournant dans le traitement d'attaque de la GPA et de la PAM en proposant le rituximab comme une alternative au cyclophosphamide (376).

L'essai RITUXVAS n'a recruté que les patients atteints de GPA ou PAM nouvellement diagnostiqués avec une maladie rénale plus grave, y compris les patients nécessitant une dialyse. Une rémission complète à 12 mois a été obtenue chez 76% des patients traités par le rituximab et chez 82% des patients traités par cyclophosphamide (différence non significative) (394).

Dans les deux essais, le rituximab était non inférieur au cyclophosphamide pour l'induction de la rémission, avec des taux comparables d'événements indésirables.

En association avec la corticothérapie, le rituximab a bouleversé le traitement des GPA, surtout des formes réfractaires ou avec rechutes.

L'essai-pivot RAVE publié en 2010 a permis d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) en mars 2013 pour le rituximab en traitement d'attaque de la GPA. Il est indiqué pour le traitement des patients atteints de GPA et de PAM, sévères et actives, en association aux corticoïdes, en perfusions de 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines consécutives (4 perfusions à une semaine d'intervalle).

En 2016, des lignes directrices sur la prise en charge des VAA ont été publiées par l'ERA et l'EUVAS (363). Le consensus était que le cyclophosphamide et le rituximab étaient relativement comparables pour le traitement des VAA.

Le rituximab en traitement d'attaque est administré en perfusion à la dose de 375 mg/m² à J1, J7, J14 et J21, après la prémédication réalisée avant chaque perfusion. En traitement d'entretien, le rituximab est administré en perfusion de 500 mg de rituximab à J1 et à J15, puis tous les 6 mois pendant une durée de 18 mois (soit 5 perfusions) à 48 mois. Contrairement au CYC, il n'y a pas besoin d'adapter la dose en fonction de l'âge ou de la fonction rénale.

Le rituximab n'a pas été évalué spécifiquement dans des études prospectives chez les plus de 65 ans mais les études rétrospectives montrent une bonne tolérance. Le schéma recommandé pour les plus de 65 ans et donc le même que celui pour les moins de 65 ans (24).

Dans plusieurs études rétrospectives, un schéma d'administration de 1 g à J1 et J15 (comme celui utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde) a été utilisé sans événement indésirable particulier, ni infériorité évidente. Ce schéma de 2 perfusions n'a pas été validé pour le traitement d'attaque des vascularites associées aux ANCA (392).

Le schéma administrant 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines consécutives reste le seul schéma validé et donc recommandé.

Lorsque le rituximab est administré à des patients subissant une plasmaphérèse, il est important de se rappeler qu'il y a une élimination considérable de rituximab par plasmaphérèse. Il n'y a pas de lignes directrices concernant le moment optimal d'administration du rituximab après un échange plasmatique. Dans l'essai PEXIVAS, les échanges plasmatiques ont été interrompus pendant 48 heures après la dose initiale de rituximab.

En cas de maladie non contrôlée par le rituximab, le GFEV recommande d'utiliser le cyclophosphamide par voie intraveineuse.

Le cyclophosphamide par voie orale n'est à envisager qu'en cas de maladie non contrôlée par le rituximab et cyclophosphamide par voie IV.

Les rechutes survenant dans les 4 à 6 mois suivant la précédente perfusion de rituximab alors que la déplétion en lymphocytes B persiste peut amener à discuter de l'inefficacité du rituximab. Les rechutes survenant plus tardivement sont souvent liées à une repopulation en lymphocyte B. La mesure des lymphocytes B CD19⁺ dans le sang périphérique est utile pour identifier ces 2 situations. Certains auteurs suggèrent de ne parler de résistance au rituximab qu'après la réalisation d'au moins deux cures de rituximab. Des patients non répondeurs à une première cure de rituximab peuvent obtenir une rémission après une seconde cure (396).

En cas de rechute à distance de la première série de perfusions, une analyse post-hoc de l'essai RAVE comparant le cyclophosphamide et le rituximab en traitement d'attaque, suggère qu'un nouveau traitement par le rituximab est aussi efficace, permettant d'obtenir une rémission complète dans 88% des cas.

d. Méthotrexate

Le mécanisme d'action du méthotrexate dans la GPA n'est pas encore élucidé et repose sur un certain nombre d'hypothèses dont des effets immunosuppresseurs et/ou anti-inflammatoires (397).

L'effet immunosuppresseur du méthotrexate se caractérise par une inhibition de la prolifération et de la différenciation des lymphocytes T mais aussi par la diminution de la synthèse des immunoglobulines : IgG, IgM et IgA.

L'effet anti-inflammatoire se caractérise par l'inhibition du chimiotactisme et de l'adhérence des polynucléaires neutrophiles, et de l'activation des macrophages. Le méthotrexate a également un effet sur les cytokines pro-inflammatoires en inhibant l'activité de l'IL-1 et l'IL-6 et par augmentation de l'expression génique de l'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire.

Le méthotrexate peut être utilisé comme traitement d'attaque chez les patients atteints de GPA limitée (essentiellement à la sphère ORL), sans atteinte rénale (363).

Sous méthotrexate, des rémissions complètes ont été obtenues dans 59 à 88% des cas. Des rechutes tardives ont été notées dans 36 à 66% des cas, généralement après l'arrêt du méthotrexate. Dans ces cas, la réintroduction du méthotrexate associé aux corticoïdes a majoritairement induit des rémissions. Les taux de mortalité à 5 ans avec le méthotrexate restent faibles (3,7 à 14%).

En 2005, De Groot et al ont publié les résultats de l'essai NORAM, un essai contrôlé randomisé prospectif sans insu comparant le méthotrexate au cyclophosphamide oral comme traitement d'attaque des VAA (362).

Les patients étaient exclus s'ils avaient une créatinine supérieure à 150 $\mu\text{mol/L}$ ou des manifestations d'organes critiques. Le groupe témoin a été traité avec une dose standard de cyclophosphamide (2 mg/kg/jour) et le groupe méthotrexate a reçu 20 à 25 mg par voie orale une fois par semaine. Le méthotrexate a été arrêté à 12 mois. L'étude a révélé que chez 100 patients, les taux de rémission dans le bras méthotrexate étaient non inférieurs à ceux du cyclophosphamide à six mois. La rémission chez les patients recevant du méthotrexate était retardée chez les patients présentant une maladie plus étendue ($p = 0,04$) ou une atteinte

pulmonaire ($p = 0,03$). À 18 mois, plus de patients du bras méthotrexate ont rechuté (méthotrexate 69,5%, cyclophosphamide 46,5%, $p = 0,023$). Le suivi à long terme (moyenne de six ans) de ces patients a montré que le cyclophosphamide était supérieur en termes de rechutes et avait moins d'exposition aux corticoïdes (398).

Dans les vascularites, le méthotrexate est habituellement prescrit à la dose de 0,3 mg/kg/semaine, par voie orale ou sous-cutanée, associée aux corticoïdes (372,399).

Si la tolérance clinique et biologique est satisfaisante, la dose pourra être augmentée à 20 puis 25 mg/semaine pour atteindre cette dose au bout de 4 à 6 semaines, dose qui sera maintenue jusqu'à la fin du traitement.

Lorsque la phase de sevrage du méthotrexate est débutée, une décroissance du méthotrexate de 5 mg tous les mois est possible en fin de traitement, avant son arrêt.

Le rein est la principale voie d'élimination du méthotrexate donc la toxicité du méthotrexate est accrue en présence d'une insuffisance rénale (384).

L'utilisation du méthotrexate est déconseillée si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min, et la dose doit être réduite (de 7,5 à 20 mg/semaine) si le débit de filtration glomérulaire est compris entre 30 et 60 ml/min.

e. Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil (MMF) est une prodrogue de l'acide mycophénolique.

L'acide mycophénolique est un « puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH). Il inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse de novo des nucléotides guanine. Étant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse de novo des purines, et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques « de suppléance », l'acide mycophénolique a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules » (400).

La première grande étude publiée sur le mycophénolate en tant qu'agent d'induction était un essai clinique monocentrique non aveugle en Chine en 2008 (401). Les auteurs ont randomisé 35 patients pour recevoir soit du mycophénolate (oral quotidien) soit du

cyclophosphamide (perfusion IV mensuelle) pendant six mois. À six mois, il y avait un taux de rémission plus élevé dans le groupe mycophénolate mais cela n'était pas statistiquement significatif.

L'étude MYCYC est la plus grande étude à ce jour sur le mycophénolate dans la VAA (402). Il s'agissait d'un essai européen, randomisé, multicentrique, ouvert ayant inclus 140 patients atteints de VAA nouvellement diagnostiqués et qui n'avaient pas un pronostic vital engagé ou un DFG < à 15 ml/min. Les patients ont été randomisés entre le mycophénolate mofétil à la dose de 2 à 3 grammes par jour, et le cyclophosphamide administré sous forme de bolus IV (6 à 10). Lorsque la rémission était obtenue entre 3 et 6 mois, un relais par azathioprine était réalisé dans les 2 bras.

Les résultats montrent que le mycophénolate mofétil est non-inférieur au cyclophosphamide pour l'induction de la rémission mais est suivi d'un taux de rechute plus important, en particulier chez les patients ayant des ANCA anti-PR3 à l'induction du traitement.

Le MMF n'est pas indiqué en première ligne comme traitement d'attaque, ni surtout en entretien, mais reste une alternative possible si aucun des autres traitements ne peut être utilisé, dans des situations très particulières, après avis d'un centre de référence ou de compétence.

B. Traitement d'entretien

A la fin du traitement d'attaque, la vascularite doit être réévaluée à la recherche de signes d'activité, afin de ne pas envisager de passer au traitement d'entretien si la vascularite est toujours active.

La prévention des rechutes est primordiale pour maintenir la qualité de vie des patients et prévenir la morbidité et la mortalité liées à la maladie et au traitement. L'utilisation de l'immunosuppression d'entretien pour la prévention des rechutes après une rémission réussie est un standard dans la GPA.

La seule exception à cette règle serait les patients dialysés avec une vascularite à limitation rénale qui ne répondent pas au traitement d'attaque et qui ont atteint une insuffisance rénale. Ceci est justifié parce que les patients atteints de VAA avec une insuffisance rénale ont des taux plus faibles de rechute de vascularite et un risque d'infection

plus élevé. L'intérêt du traitement d'entretien est donc controversé. Un essai thérapeutique est actuellement en cours (essai MASTER-ANCA) pour évaluer la balance bénéfice-risque du traitement d'entretien dans cette population (403).

Chez les patients avec une GPA systémique, le traitement d'entretien est débuté 2 à 4 semaines après le dernier bolus de cyclophosphamide, dans les jours qui suivent la dernière prise orale de cyclophosphamide, ou 4 à 6 mois après la dernière perfusion de rituximab.

Plusieurs options sont possibles, notamment en fonction des caractéristiques du patient. Parmi les traitements d'entretien disponibles, on retrouve l'azathioprine (2mg/kg/j par voie orale avec un maximum de 200 mg/j), le méthotrexate (0,3 mg/kg par semaine, avec un maximum de 25 mg/semaine par voie orale ou sous-cutanée), le rituximab, le léflunomide et le mycophénolate mofétil. Le cotrimoxazole peut être également utilisé en traitement d'entretien chez les patients avec une forme limitée de GPA touchant les voies respiratoires supérieures, seul ou en association avec un immunosuppresseur (52,361).

Des essais contrôlés randomisés ont confirmé l'efficacité des agents épargnant le cyclophosphamide pour le maintien de la rémission dans les VAA.

Dans l'essai CYCAZAREM, les patients atteints de VAA ayant obtenu une rémission avec du cyclophosphamide oral ont été randomisés pour continuer le traitement par cyclophosphamide ou passer à l'azathioprine à 6 mois. À 18 mois, les taux de rechute étaient similaires (380). Ainsi la durée d'exposition au cyclophosphamide peut être réduite et l'azathioprine peut être instauré en traitement d'entretien.

L'étude WEGENT a montré que l'efficacité et l'innocuité du méthotrexate et de l'azathioprine sont comparables chez les patients avec une GPA (404). Après 12 mois de traitement d'entretien et un suivi de 29 mois, le taux de rechute est similaire et non négligeable (33% avec le MTX et 36% avec l'AZA).

L'azathioprine est préférable chez les patients avec une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 50 mL/min) et chez les jeunes patientes envisageant une grossesse prochaine (405).

Le méthotrexate et l'azathioprine sont des traitements immunosuppresseurs

d'entretien dit « conventionnels ». C'étaient des molécules de choix pour la prévention des rechutes, elles ont été utilisées pendant des décennies jusqu'à la publication de l'essai MAINRITSAN en 2014.

L'essai MAINRITSAN (366) a comparé l'azathioprine au rituximab pour le maintien de la rémission après un traitement d'attaque par corticoïdes et cyclophosphamide chez les patients atteints de GPA (76% des patients) et de PAM. Cet essai a démontré la supériorité du rituximab par rapport à l'azathioprine avec un taux de rechute à 28 mois de 5% pour le bras rituximab et de 29% dans le bras azathioprine

Depuis les résultats de l'essai MAINRITSAN, le rituximab représente le traitement d'entretien de choix pour la prévention des rechutes.

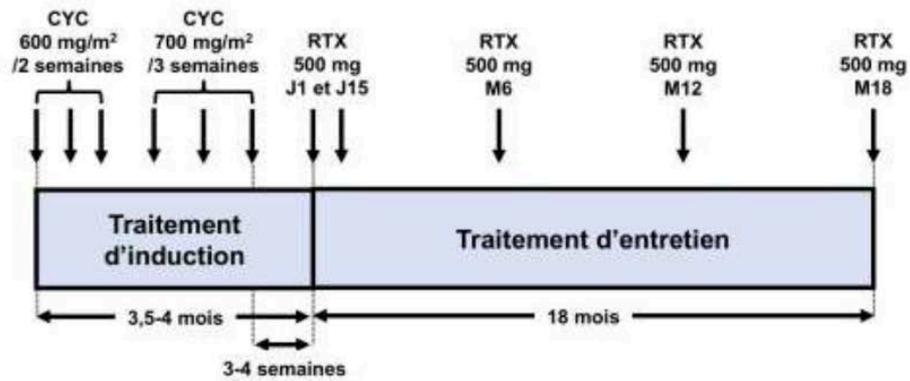
Suite aux résultats de l'essai MAINRITSAN, la FDA a donné la 19 octobre 2018 et l'EMA le 15 novembre 2018 une autorisation de mise sur le marché du rituximab « en traitement de suivi de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique en rémission », avec le schéma et les doses issues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

En fonction du traitement d'attaque choisi, la première perfusion du traitement d'entretien par rituximab débute habituellement (Figure 16) :

- Dans le mois suivant le dernier bolus de cyclophosphamide administré en traitement d'attaque
- 4 à 6 mois après la première perfusion du traitement d'attaque pour le rituximab

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

Induction par cyclophosphamide et entretien par rituximab



Induction et entretien par rituximab

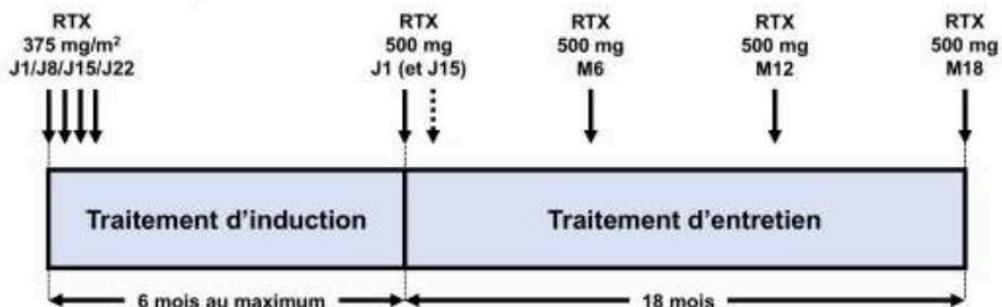


FIGURE 16 : SCHEMA D'ADMINISTRATION DU RITUXIMAB

Il est important de noter que tous les essais sur les traitements d'entretien des VAA à ce jour ont comparé différents régimes d'entretien chez les patients traités par cyclophosphamide en traitement d'attaque de la rémission (406).

L'essai RITAZAREM (407) aborde ce problème en comparant le rituximab (1 000 mg tous les 4 mois pendant 2 ans) en traitement d'entretien conventionnel et l'azathioprine chez les patients atteints de VAA récidivante qui ont reçu du rituximab en traitement d'attaque.

Malgré les stratégies de traitement d'entretien guidées par des essais contrôlés randomisés au cours des deux dernières décennies, la durée optimale du traitement d'entretien est encore débattue. Le suivi à long terme des essais de traitement d'entretien a montré des taux de rechute plus élevés après l'arrêt du traitement immunosuppresseur.

La durée habituellement conseillée du traitement d'entretien était de 18 à 24 mois, mais l'étude REMAIN conduite par l'EUVAS a récemment montré la supériorité d'un traitement d'entretien de 4 ans comparativement à un traitement de 2 ans. Les résultats de cette étude ont montré une diminution significative des rechutes majeures et mineures et

une meilleure survie rénale dans le groupe qui a reçu le traitement pendant 48 mois (408).

Une étude rétrospective de la Cleveland Clinic a montré que les patients atteints de GPA traités par l'azathioprine ou le méthotrexate pendant plus de 36 mois avaient un risque relatif de rechute inférieur à ceux qui avaient reçu un traitement pendant 18 à 36 mois (66% vs 29%). Cette étude a apporté un soutien pertinent sur l'utilisation d'un traitement d'entretien plus long (409).

Pour les VAA, lors de la détermination de la durée du traitement d'entretien, les facteurs de risque de rechute sont des éléments importants à prendre en compte. Les facteurs qui augmentent le risque de rechute comprennent la GPA, la présence d'ANCA anti-PR3, la créatinémie supérieure à 200 $\mu\text{mol/L}$, l'atteinte ORL, l'atteinte pulmonaire, et l'atteinte cardiaque (et le portage nasal chronique du staphylocoque doré). Une rechute antérieure est le principal facteur associé à une rechute (24,410).

Malgré ces résultats et ceux d'autres études qui rapportent des réductions similaires du taux de rechute, le rituximab n'est pas encore approuvé dans plusieurs pays (États-Unis, Canada, ...) comme traitement d'entretien pour la GPA. Le rituximab est toutefois mentionné au même niveau que l'azathioprine ou le méthotrexate parmi les options possibles de traitement d'entretien dans les dernières recommandations européenne EULAR/ERA-EDTA (363).

a. Azathioprine

L'azathioprine est un immunosuppresseur cytotoxique qui fait partie du groupe des antimétabolites interférant avec la synthèse et le métabolisme des purines.

L'azathioprine inhibe la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques et inhibe la synthèse de l'ADN et de l'ARN, ce qui entraîne une lymphopénie avec réduction des lymphocytes B et T, ainsi qu'une modification de la production et de la fonction des monocytes.

L'azathioprine est administrée par voie orale à la dose de 2 mg/kg/jour, sans dépasser 200 mg/j et en arrondissant à la dose multiple de 25 mg supérieure (par exemple, pour un

patient de 80 kg, la dose sera de 175 mg/j). Cette dose peut être augmentée à 3 mg/kg/j par le médecin en cas de réponse partielle à 2 mg/kg/j. Cependant aucune étude a prouvé une meilleure efficacité de l'azathioprine à la dose de 3 mg/kg/j. A l'inverse, le médecin peut diminuer la dose quotidienne de 25 mg à 50 mg en cas d'effet indésirable mineur afin d'améliorer la tolérance digestive ou hématologique du traitement. Si cela ne suffit pas et/ou si l'effet indésirable constaté est grave d'emblée, le traitement devra être définitivement interrompu.

b. Méthotrexate

Le méthotrexate représente aussi une alternative classique comme traitement d'entretien après obtention d'une rémission (405,411,412). Le méthotrexate permet de maintenir la rémission dans plus de 80% des cas (411) mais les rechutes après l'arrêt s'observent encore chez plus de la moitié des patients (412). Dans un essai randomisé contrôlé, l'azathioprine et le méthotrexate ont montré une efficacité comparable en traitement d'entretien pendant 12 mois, après mise en rémission obtenue par corticothérapie et bolus de cyclophosphamide, avec un sevrage de la corticothérapie à 29 mois (405). Les résultats sont aussi comparables après 10 ans de suivi (404).

c. Rituximab

Les données de suivi sur cinq ans de l'essai MAINRITSAN ont été publiées en 2018 (410).

Les taux de survie sans rechute majeure étaient de 71,9% dans le groupe rituximab et de 49,4% dans le groupe azathioprine ($p = 0,009$) et il n'y avait aucune différence dans la dose cumulée de corticoïdes à 60 mois entre les deux groupes.

L'essai MAINRITSAN 2 a comparé une dose fixe de rituximab (500 mg aux jours 0 et 14 et aux mois 6, 12 et 18) à une posologie adaptée à la réapparition des lymphocytes B CD19 ou aux titres d'ANCA (406). À 28 mois, il n'y avait pas de différence de rechute ou d'événements indésirables entre les 2 groupes, mais le nombre médian de perfusions était réduit dans le groupe personnalisé (3 vs 5). En l'absence de données de suivi à plus long-terme, le schéma «

administration à la demande » n'est pour l'instant pas validé comme première option thérapeutique d'entretien (406).

L'approche selon les besoins comprenait la vérification des ANCA et du nombre de lymphocytes CD19 tous les trois mois. Si les ANCA devenaient positifs ou augmentaient, ou si le nombre de lymphocytes CD19 dépassait $0/\text{mm}^3$, le rituximab était administré.

L'essai MAINRITSAN3 a comparé l'administration de 4 perfusions supplémentaires de rituximab à 6 mois d'intervalle et des perfusions de placebo, après l'administration de rituximab d'entretien pendant 18 mois. Cet essai montre que la poursuite du rituximab permettait d'obtenir une diminution des taux de rechute, sans augmenter la fréquence des effets indésirables grave.

Le conseil scientifique du GFEV a proposé des recommandations pour la prise en charge des vascularites à ANCA suite à la publication des résultats de l'essai MAINRITSAN 3 (Figure 17) (413). L'essai MAINRITSAN 3 a montré la supériorité d'un traitement d'entretien par rituximab de 4 ans comparativement à 2 ans au cours de la GPA

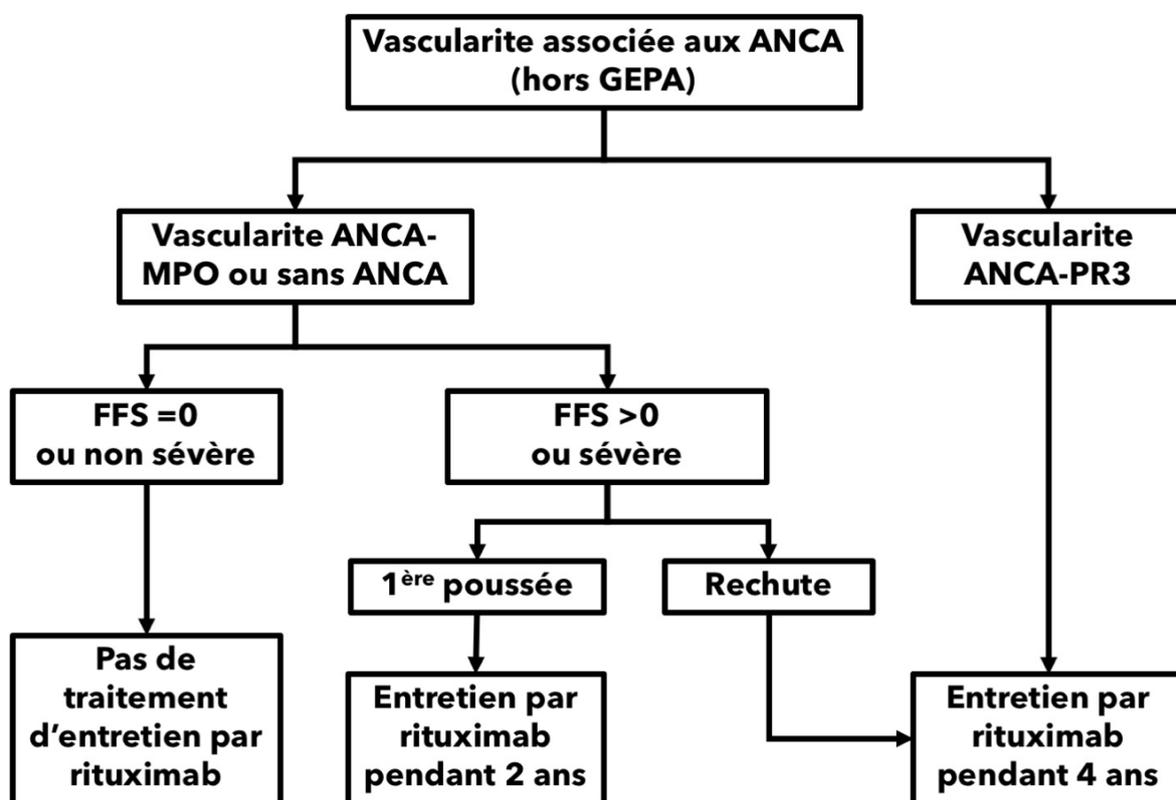


FIGURE 17 : DUREE DU TRAITEMENT D'ENTRETIEN PAR RITUXIMAB (413)

L'analyse de la balance bénéfique/risque devra être évaluée au cas par cas, en prenant compte de l'âge du patient et de ses comorbidités.

C. Autres traitements

a. Léflunomide

Le léflunomide est un immunosuppresseur, qui a été utilisé comme traitement d'entretien dans de petites cohortes de GPA, mais les données sont limitées à des essais non randomisés. C'est un inhibiteur de l'enzyme dihydroorotate déshydrogénase (DHODH), qui est une enzyme clé de la voie de biosynthèse de novo des pyrimidines.

En 2007, Metzler et al ont publié un essai contrôlé de 54 patients atteints de GPA qui ont été randomisés après un traitement d'attaque au cyclophosphamide, par du léflunomide (30 mg/jour) ou du méthotrexate (20 mg/semaine). Le léflunomide était plus efficace que le méthotrexate pour prévenir les rechutes, mais associés à plus d'effets indésirables (hypertension artérielle, neuropathies périphériques sensitives, leucopénie, ...) (414). La dose de léflunomide utilisée était plus élevée que celle traditionnellement utilisée dans d'autres maladies rhumatismales, ce qui pourrait expliquer la fréquence des effets secondaires. Il n'y a pas eu d'essais plus importants pour confirmer ces résultats.

b. Anticorps monoclonaux et autres biothérapies

Des anticorps monoclonaux et/ou autres biothérapies ciblant le TNF- α (essentiellement l'infliximab) ou CD80/CD86 (essentiellement l'abatacept) ont été évalués dans un nombre très limité de cas, et généralement avec des essais non randomisés. De ce fait, ils ne sont pas recommandés en traitement d'attaque de la GPA.

Les inhibiteurs du TNF- α ont été utilisés pour traiter la GPA, souvent dans des cas réfractaires (336,415–417).

L'infliximab a parfois été utilisé en traitement d'attaque bref des GPA réfractaires, après échec d'un traitement conventionnel, sans immunosuppresseur associé. Une rémission est obtenue avec l'infliximab dans plus de 80% des cas dans les études ouvertes ayant inclus

au total 35 patients atteints de GPA en échec thérapeutique (395,415,418,419). Une étude pilote conduite par le GFEV a comparé l'infliximab par rapport au rituximab, associé à un traitement corticoïde et immunosuppresseur considéré comme maximal, dans des formes de GPA réfractaires. Cette étude a montré un meilleur taux de rémission avec le rituximab, mais l'infliximab a cependant démontré une efficacité partielle ou totale, de courte durée chez moins de 50% des cas (420).

L'infliximab peut être exceptionnellement utilisé dans certaines formes de GPA chez les patients n'ayant pas répondu aux traitements validés comme le cyclophosphamide, le rituximab et le méthotrexate. Il peut être prescrit au cas par cas, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire et avis d'un centre de compétence ou de référence.

Dans un essai contrôlé, 180 patients atteints de GPA ont été randomisés pour recevoir de l'éta nercept ou un placebo en plus du traitement conventionnel par corticoïdes et cyclophosphamide ou méthotrexate. L'éta nercept n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire et au contraire des cancers sont survenus pendant le suivi de l'étude chez les patients atteints de GPA (336).

Ces biomédicaments ne sont pas actuellement validés au cours de la GPA et des autres vascularites. Leur prescription doit obligatoirement être discutée avec un centre de référence ou de compétence par le médecin prescripteur.

Jusqu'à ce que des données supplémentaires soient disponibles, les inhibiteurs du TNF n'ont pas de rôle principal dans le traitement de la GPA, bien que l'infliximab puisse être considéré comme un traitement de sauvetage chez les patients en échec du traitement conventionnel et du rituximab.

c. Immunoglobulines

Les immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) ont plusieurs fonctions dont la régulation de la fonction des lymphocytes T, le blocage des récepteurs Fc, la prévention de la liaison des composants activés du complément C3b et C4b, la modulation de la production de cytokines et la neutralisation des auto-anticorps (421). La prescription d'IgIV à forte dose (2,0 mg/kg toutes les 4 semaines) s'est avérée efficace dans plusieurs troubles auto-immuns et inflammatoires (421).

La prescription d'IgIV à dose immunomodulatrice (1 à 2 g/kg/cure) en associations aux autres traitements conventionnels peut parfois être envisagée dans les VAA réfractaires aux traitements conventionnels.

Ce traitement peut être utile pour passer un cap lors d'une complication infectieuse, chez certains patients avec une vascularite active et une sévère immunodépression et chez les femmes enceintes.

Néanmoins, un certain nombre de malades rechutent à l'arrêt des perfusions limitant l'intérêt de cette thérapeutique, qui est dans l'ensemble bien tolérée.

Actuellement, une pénurie importante d'IgIV en France et dans de nombreux autres pays, conduit à réserver ce traitement aux malades qui ont une indication validée et des besoins prioritaires. Les tensions d'approvisionnement sont dues à une diminution des capacités d'approvisionnement des laboratoires, expliqués par la baisse au niveau mondial de la collecte de sang et de plasma dans le contexte de la Covid-19.

L'ANSM a publié des recommandations de hiérarchisation des indications des IgIV (422,423).

Dans ce contexte, les VAA en rechute, résistantes ou intolérantes aux traitements conventionnels ne sont pas considérées comme prioritaires. Leur utilisation (hors AMM) doit être discutée avec un centre de référence et/ou de compétence.

Le rituximab induit une diminution du taux de gammaglobulines sériques et, en particulier, des IgM. La baisse profonde et durable des immunoglobulines peut favoriser la survenue d'infections. Néanmoins, il n'est pas démontré que la baisse des immunoglobulines est un facteur de risque infectieux chez les patients atteints de VAA traitées par rituximab.

Il n'est donc pas recommandé de prescrire en systématique des immunoglobulines à dose substitutive en prophylaxie des infections, même en cas d'hypogammaglobulinémie.

D'après les recommandations de l'ANSM, l'utilisation des IgIV à dose substitutive n'est possible qu'en cas de VAA avec un déficit immunitaire secondaire symptomatique répondant aux critères suivants : défaut de production d'anticorps avec dosage pondéral des IgG < 4 g/L, associé à des infections répétées nécessitant une hospitalisation, après échec d'une

antibiothérapie prophylactique par amoxicilline ou cotrimoxazole et après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Avant le traitement, les taux d'immunoglobulines sériques doivent être mesurés car les patients présentant un déficit sélectif en IgA peuvent développer une réaction anaphylactique après avoir reçu des IgIV ou une hyperglobulinémie préexistante peut s'aggraver et entraîner un état d'hyperviscosité (363).

Bien qu'il soit probable que les IgIV puissent jouer un rôle chez certains patients atteints de VAA récalcitrantes au traitement standard, les données soutenant l'efficacité des IgIV ne sont pas convaincantes.

3. Traitement des rechutes et des formes réfractaires

L'avis d'un centre de référence ou de compétence est nécessaire en cas de formes réfractaires, ainsi qu'en cas de rechute survenant au cours ou rapidement après le traitement de première ligne, de contre-indication aux immunosuppresseurs employés classiquement en première ligne, de rechutes multiples, de discussion d'une alternative thérapeutique par immunoglobulines polyvalentes, échanges plasmatiques thérapeutiques, anticorps monoclonaux ou autres biomédicaments.

D'après les résultats de l'étude RAVE, les patients qui présentent une rechute à l'issue du traitement de la première poussée de la vascularite doivent être traités préférentiellement, sauf contre-indication, par du rituximab à la posologie de 375 mg/m²/semaine pour 4 semaines consécutives.

Dans les formes en rechute avec insuffisance rénale sévère (DFG < 15 ml/min), un schéma combinant le rituximab, associé à du cyclophosphamide peut être envisagé afin de diminuer la dose cumulée de cyclophosphamide, mais son utilisation en première intention n'est pas conseillée (24).

Selon les recommandations de l'EULAR (363), les formes réfractaires sont définies par :

- Une vascularite active sans diminution de l'activité après 4 semaines de traitement,
- Une absence de réponse définie par une réduction de moins de 50% du score d'activité de la vascularite (BVAS), après 6 semaines de traitement,

- Une vascularite active persistante touchant au moins un organe vital ou 3 sites mineurs, après plus de 12 semaines de traitement.

Les formes trachéo-bronchiques sont des formes sévères et réfractaires. Les centres de référence et de compétence doivent s'allier afin d'essayer de prendre les meilleures décisions.

Pour les sténoses sous-glottiques, le traitement doit être lourd : corticoïdes et immunosuppresseur (cyclophosphamide préférentiellement) et souvent un geste endobronchique (dilatation et injection locale de corticoïdes) réalisé par une équipe entraînée.

Les masses orbitaires sont également des formes sévères et réfractaires aux traitements.

Depuis 2013, le cyclophosphamide est recommandé pour ces formes réfractaires (392,393) mais une étude rétrospective récente réalisée en France (424) démontre que le rituximab est non inférieur au cyclophosphamide voir supérieur. Il est difficile aujourd'hui de recommander une stratégie plus qu'une autre.

D'après les recommandations de l'EULAR, le cyclophosphamide par voie orale est également efficace, à la dose habituelle de 2 mg/kg/jour (dose maximale 200 mg/j), mais plus toxique car la dose cumulée est plus élevée. La voie orale est réservée aux situations d'échec du cyclophosphamide par voie IV et du rituximab, c'est à dire en 3ème ligne.

Pour les patients qui n'obtiennent pas de rémission et ont une faible activité persistante, un traitement adjuvant par immunoglobuline intraveineuse (IgIV) peut aider les patients à atteindre la rémission (363).

4. Perspectives et possibles futurs traitements

Le pronostic et la survie globale des patients atteints de GPA sont largement meilleurs qu'il y a 20-30 ans. Il n'existe cependant pas de traitement permettant une guérison complète et définitive. Les rechutes sont fréquentes et les séquelles dues à la maladie et/ou aux traitements demeurent non négligeables chez certains patients.

Dans l'idéal, il serait souhaitable d'individualiser les traitements en fonction des caractéristiques de chaque patient, de certains facteurs génétiques, et/ou de biomarqueurs,

sensibles et spécifiques, qui restent encore à identifier.

De plus en plus d'études sont en cours ou à venir avec des effectifs de patients plus grands, et des soutiens pharmaceutiques financiers ou logistiques croissants. De nouvelles molécules sont à l'étude, déjà étudiées pour traiter d'autres maladies, mais aussi certaines étudiées pour la GPA ou la PAM seulement.

Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la GPA permettrait d'exploiter d'autres pistes thérapeutiques.

Les patients ne meurent plus couramment de la maladie, il faut donc maintenant chercher à réduire la mortalité due aux effets secondaires du traitement.

Les corticoïdes ont longtemps été le pilier du traitement des patients atteints de VAA, mais les données concernant la posologie et la durée du traitement sont insuffisantes.

La mortalité et la morbidité importantes associées aux corticoïdes doivent être prises en compte. Des études ont montré que l'infection est la principale cause de décès au cours de la première année de traitement des VAA (140). Les autres complications associées aux corticoïdes comprennent souvent l'hypertension, le diabète, l'ostéoporose, l'ulcère peptique et la cataracte. Il est difficile d'équilibrer le contrôle de la maladie avec le risque d'infection étant donné que les patients les plus malades ont le plus besoin d'immunosuppression, ce qui les expose au risque d'infection le plus élevé. Un domaine de grand intérêt pour tenter de résoudre ce problème consiste à trouver des approches qui réduisent ou éliminent l'utilisation de corticoïdes.

L'étude PEXIVAS, vu précédemment, a montré la non infériorité du bras allégé de corticoïdes pour le contrôle de la vascularite en terme de décès ou d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (381). Par contre, le taux d'infections sévères était significativement réduit à 1 an chez les patients ayant reçu une corticothérapie allégée.

Depuis cette étude, on a tendance à diminuer encore la dose cumulative des corticoïdes, même si les résultats avec un plus grand recul sur le contrôle de la vascularite seront importants à considérer.

La durée du traitement par corticoïdes en phase d'entretien est une question qui reste à traiter en profondeur.

Une étude française (MAINESPAN) est en cours afin de tenter de préciser la durée optimale de la corticothérapie (NCT03290456) (425).

L'essai TAPIR est une autre étude qui tente d'aborder la question de la durée de la corticothérapie. Il s'agit d'une étude multicentrique ouverte comparant la poursuite de six mois supplémentaires de corticoïdes à faible dose (5 mg) à l'arrêt complet des glucocorticoïdes chez des patients atteints de GPA en rémission qui justifiaient une administration de 20 mg/jour ou plus au cours des 12 derniers mois. Le critère de jugement principal est le nombre de patients nécessitant une augmentation de la dose de stéroïdes en raison d'une poussée (NCT01933724) (426).

Un essai randomisé, multicentrique (LoVAS) a comparé une faible dose de prednisolone (0,5 mg/kg/jour) plus rituximab (375 mg/m²/semaine, 4 doses) (n = 70) à des doses élevées de prednisolone (1 mg/kg/jour) plus rituximab (n = 70) pour l'induction de la rémission dans la vascularite associée aux ANCA (427). Parmi les 140 patients qui ont été randomisés, 81 étaient des femmes, l'âge médian était de 73 ans et 134 patients ont terminés l'essai. À 6 mois, l'obtention de la rémission était similaire dans les deux bras. Dans le groupe à dose réduite 21 événements indésirables graves sont survenus chez 13 patients et dans le groupe à forte dose 41 événements indésirables graves sont survenus chez 24 patients.

Sept infections graves sont survenues chez 5 patients du groupe à dose réduite (7,2%), tandis que 20 infections graves sont survenues chez 13 patients du groupe à forte dose (20,0%).

D'autres traitements sont en cours d'étude comme le CCX168 (Avacopan®), qui est une petite molécule inhibant spécifiquement le récepteur du C5a et qui pourrait être utilisé comme agent d'épargne des glucocorticoïdes pour les patients atteints de VAA. L'avacopan a fait l'objet d'études démontrant une non-infériorité du CCX168 par rapport à la corticothérapie en association au cyclophosphamide ou au rituximab (428), ainsi qu'un bon profil de tolérance. L'essai ADVOCATE (622) a comparé un traitement par CCX168 pendant 52 semaines à la corticothérapie pendant 20 semaines, en combinaison avec du cyclophosphamide (suivi d'azathioprine) ou du rituximab (sans perfusion d'entretien) pour le traitement d'attaque de la GPA et de la PAM. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit de l'avacopan par voie orale à la dose de 30 mg deux fois par jour ou de la prednisone par voie orale selon un schéma rapidement dégressif. L'avacopan s'est révélé non inférieur mais non supérieur à la prednisone en ce qui concerne la rémission à la semaine 26, et supérieur à la prednisone en ce qui concerne la rémission à la semaine 52. Il est encore trop tôt pour

recommander l'utilisation de l'Avacopan en traitement d'attaque des VAA.

Plus d'études sont nécessaires afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme, mais cette étude inaugure une nouvelle ère d'expansion de l'arsenal thérapeutique pour le traitement des VAA.

L'étude MASTER-ANCA (NCT03323476) (403), en cours (phase 3) est une étude prospective, randomisée comparant la non initiation ou l'arrêt du traitement d'entretien (groupe expérimental) à l'initiation ou la poursuite du traitement d'entretien (groupe contrôle) chez les patients atteints de VAA en insuffisance rénale terminale (IRT).

Les patients atteints de VAA avec IRT pourraient avoir un bénéfice à arrêter les traitements immunosuppresseurs sur le plan des complications infectieuses, sans augmenter le risque de rechute de leur maladie.

L'objectif de l'étude est de démontrer la supériorité de l'arrêt des traitements immunosuppresseurs chez les patients en IRT avec une vascularite à ANCA en termes de survie sans événement grave (rechute majeure de la vascularite, épisode infectieux sévère, décès) à 24 mois.

5. Traitements non pharmacologiques

A. Place des échanges plasmatiques

L'élimination des ANCA et d'autres médiateurs inflammatoires pourrait favoriser une inversion plus précoce de la réponse immunologique et minimiser les lésions tissulaires.

L'intérêt et la place des échanges plasmatiques en cas d'hémorragie alvéolaire et/ou d'atteinte rénale sévère demeurent controversés et reposent essentiellement sur des études rétrospectives.

L'étude MEPEX (430) a comparé le rôle des échanges plasmatiques thérapeutiques (EPT) en tant que traitement adjuvant au cyclophosphamide et aux corticoïdes oraux chez les patients atteints d'une vascularite associée aux ANCA nouvellement diagnostiquée avec une insuffisance rénale sévère. Les EPT ont démontré leur supériorité comparativement aux bolus de méthylprednisolone sur la survie rénale à 12 mois, mais pas sur la survie globale.

Cependant le suivi à long-terme des patients inclus dans l'essai MEPEX n'a pas montré de bénéfice à long-terme sur la mortalité et/ou la survenue d'une insuffisance rénale chronique terminale (431). Dans cette étude, il était réalisé 7 échanges plasmatiques (60 ml/kg) en 14 jours.

L'étude internationale PEXIVAS est un essai randomisé contrôlé, évaluant en première intention l'intérêt des échanges plasmatiques en cas d'atteinte rénale ou d'hémorragie alvéolaire chez 704 patients atteints de vascularite associée aux ANCA, dont les résultats ont été présentés en congrès mais pas encore publiés. Parmi les patients inclus dans l'étude, 98% des patients avaient une insuffisance rénale et 27% présentaient une hémorragie alvéolaire, dont 8-9% étaient sévères.

Les patients étaient répartis aléatoirement soit dans le bras avec échange plasmatique (7 échanges de 60 mL/kg sur 14 jours) soit dans le bras contrôle sans échange, puis recevaient des bolus de méthylprednisolone (1,5 à 3g), et étaient ensuite répartis aléatoirement soit dans un groupe recevant des corticoïdes à dose standard soit dans un groupe recevant des corticoïdes à dose réduite d'environ 60% (figure 18).

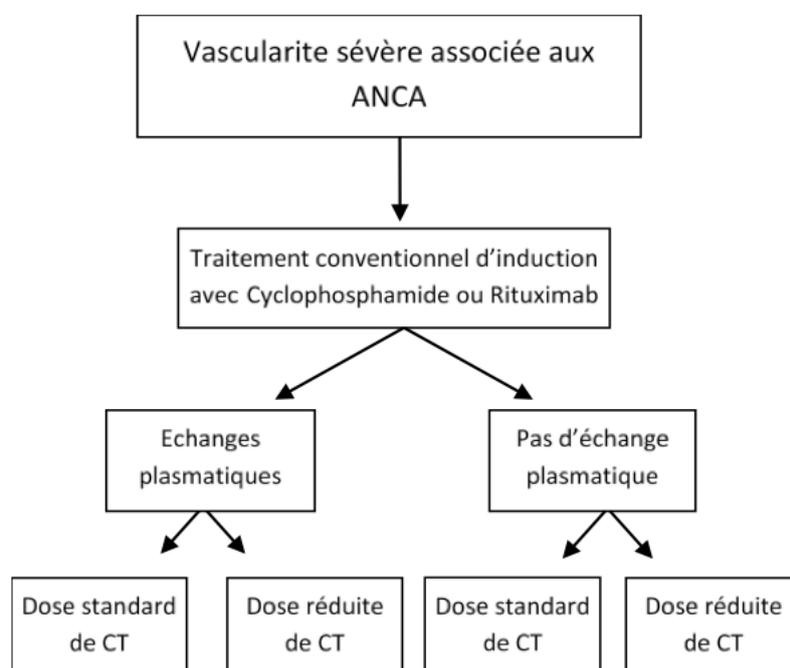


FIGURE 18 : METHODOLOGIE DE L'ESSAI PEXIVAS

En résumé, l'étude PEXIVAS n'a pas montré de bénéfice des échanges plasmatiques sur la mortalité et/ou la survenue d'une insuffisance rénale chronique (381). L'analyse des patients ayant une hémorragie alvéolaire semblait cependant montrer un signal en faveur des

échanges plasmatiques mais l'effectif était réduit. Depuis les résultats de cette étude, on a tendance à ne proposer les échanges que dans les formes sévères réfractaires à un traitement médical bien conduit (en seconde intention), ou en cas d'hémorragie intra-alvéolaire massive (patient nécessitant une ventilation mécanique). Cette étude a également permis de comparer deux schémas de décroissance des corticoïdes.

Une méta-analyse de 9 essais incluant 1060 participants, dont l'essai PEXIVAS, a été publiée (432). Comme précédemment, il n'y avait pas d'effet bénéfique des EPT sur la mortalité à 12 mois toutes causes confondues. Les EPT étaient néanmoins associés à une réduction du risque d'insuffisance rénale terminale à 12 mois mais augmentaient en revanche le risque d'infections sévères à 12 mois.

Le conseil scientifique du GFEV recommande que l'utilisation des EPT doit désormais être réduite, mais on ne peut exclure leur intérêt chez certains patients, après discussion au cas par cas avec un centre de référence et/ou de compétence (433):

- Chez les patients avec une hémorragie alvéolaire sévère ;
- Chez les patients avec une aggravation persistante de leur insuffisance rénale malgré le traitement conventionnel par corticoïdes associées au cyclophosphamide ou au rituximab ;
- Chez les patients avec une glomérulonéphrite rapidement progressive et/ou une hémorragie alvéolaire sans diagnostic de certitude, au moins jusqu'au résultat de la recherche d'anticorps anti-MBG et/ou du diagnostic de certitude.

Il est recommandé que les perfusions de cyclophosphamide ou de rituximab soient réalisées après l'échange plasmatique afin de diminuer le risque d'épuration du médicament lors des échanges plasmatiques.

B. Traitement ORL local et chirurgical

Les patients atteints de GPA systémique avec une atteinte ORL peuvent bénéficier en plus des traitements d'attaque et d'entretien, de traitements locaux et chirurgicaux comme par exemple, les irrigations nasales avec une solution saline, les corticoïdes inhalés et/ou en nébulisation. Pour les patients avec un nez « en selle », une reconstruction chirurgicale nasale peut être proposée lorsque la maladie est quiescente (434). Une myringotomie et/ou la mise en place de drains transtympaniques peut être proposée pour les otites séreuses à répétition

ou chronique (435).

Les sténoses sous-glottiques peu sévères peuvent répondre au traitement par corticoïdes et immunosuppresseur ainsi qu'aux corticoïdes inhalés. Les cas les plus graves nécessitent une intervention chirurgicale locale avec dilatation endoscopique et injections de corticoïdes au niveau des lésions, et parfois une trachéotomie (définitive ou temporaire) suivie ou non d'une reconstruction laryngée (626,627).

6. Évolution et pronostic

La GPA est une vascularite grave dont l'évolution sans traitement conduit constamment au décès. De nos jours, et avec les thérapies disponibles, la rémission peut être obtenue dans plus de 80% des cas et le taux de mortalité globale à 5 ans a diminué à 10-15%.

Toutefois, les rechutes sont très fréquentes et sont quasiment inévitables en l'absence de traitement d'entretien qui visent à maintenir la rémission. Cependant, même avec un traitement d'entretien, le taux de survie sans rechute ne dépasse pas 42-57% à 5 ans (438,439).

La fréquence de ces rechutes justifie un traitement lourd et prolongé qui explique l'importance des complications iatrogènes dans le pronostic de la maladie.

De nos jours, la mortalité est d'ailleurs plus souvent secondaire aux effets secondaires des traitements qu'à la maladie elle-même.

Le risque de rechute de la vascularite est difficile à évaluer en pratique clinique. Il a été clairement démontré que la présence d'ANCA anti-PR3 est associée à un risque de rechute plus sévère en comparaison avec les ANCA anti-MPO (344).

Une étude récente (442) a publié que le risque de récurrence dans la GPA était liée à trois facteurs :

- Le traitement immunosuppresseur : ainsi le risque de récurrence est moindre quand les patients ont reçu une dose cumulée de cyclophosphamide supérieure à 10 g dans les 6 premiers mois, quand la corticothérapie a été maintenue à > 20 mg/ jour de prednisone durant les 3 premiers mois de traitement, quand les traitement de fond comporte un immunosuppresseur et le cotrimoxazole ;
- La présence d'ANCA au diagnostic confère un risque accru de récurrence ultérieure de la maladie. L'augmentation de leur titre, d'un facteur > 4, précède souvent (mais pas toujours) une rechute de la GPA ;

- Les organes touchés par la première poussée peuvent aider à prédire le risque de récurrence. Ainsi, l'atteinte myocardique initiale ou l'atteinte pulmonaire augmentent le risque de rechute, alors que l'atteinte glomérulaire initiale sévère, responsable d'une dysfonction rénale chronique, diminue ce risque .

En terme de survie globale, il semble que l'existence d'une insuffisance rénale (définie dans une étude par un taux de créatinine > 160 µmol/l), ainsi que l'âge (> 50–52 ans) soient de mauvais pronostic (263,340).

La présence d'une atteinte rénale est l'un des éléments prédictifs les plus forts, comme dans toutes les vascularites à ANCA (32), les patients en dialyse chronique ayant une mortalité de plus de 20% à 1 an du diagnostic initial. L'atteinte rénale dans la GPA est un facteur pronostique qui détermine à la fois le pronostic rénal fonctionnel et le pronostic vital de la maladie. Le DFG initial est le meilleur facteur pronostique (23).

Des scientifiques ont établi un score pronostique appelé Five Factors Score (FFS).

Le FFS est un score développé par *Guillevin et al* en 1996, utilisé pour évaluer le pronostic au moment du diagnostic.

Il est composé de 5 critères : protéinurie > 1g/24h, créatine sérique > 140 µmol/L, atteinte du système nerveux central (SNC), atteinte gastro-intestinale et atteinte cardiaque (cardiomyopathie). Il a été validé pour la PAM et la GEPA mais pas pour la GPA (340). Le GFEV a modifié le FFS en 2009 afin de l'adapter aux 4 vascularites nécrosantes systémiques : la GPA, la GEPA, la PAN et la PAM. L'atteinte du SNC et la protéinurie > 1g/24h ont été supprimés et remplacés par l'âge > 65 ans et l'absence de signes ORL (leurs présences étant protecteurs) pour la GPA et la GEPA.

Le FFS révisé de 2009 comprend donc quatre facteurs associés à un mauvais pronostic : un âge supérieur à 65 ans, une atteinte rénale définie par une créatinémie > 150 µmol/L, une atteinte gastro-intestinale sévère, une cardiomyopathie spécifique, où chacun se voit attribuer +1 point et un cinquième facteur : les manifestations ORL qui sont associés à un meilleur pronostic, c'est-à-dire que l'absence de manifestations ORL se voit attribuer + 1 point.

Le FFS est égal à zéro si le patient ne présente aucun de ces 5 facteurs défavorables et par conséquent, la mortalité est de 9% à 5 ans. Si un de ces facteurs est présent, le FFS est

égal à 1 et la mortalité est de 21% à 5 ans. Lorsque au moins deux facteurs sont présents, la mortalité est de 40% à 5 ans (356).

Le FFS 2009 est l'un des scores les plus simples à utiliser par les médecins pour prédire le pronostic de leurs patients atteints de vascularites systémiques nécrosantes. Ce score permet d'apporter une aide au médecin quant au choix de la thérapeutique la plus appropriée.

Avec le FFS de 1996 les patients avec un FFS = 0 pouvaient recevoir des glucocorticoïdes seuls comme traitement de première intention. Pour la GPA, le schéma thérapeutique combiné immunosuppresseurs et glucocorticoïdes est universellement accepté, conférant ainsi probablement moins d'utilité à la FFS 2009 pour les choix thérapeutiques.

Les atteintes gastro-intestinales sévères comprennent la perforation intestinale, l'hémorragie et la pancréatite. L'appendicite ou la cholécystite ne sont pas intégrées dans le score. Une cardiomyopathie spécifique correspond à la présence de symptômes cliniques (par exemple, œdème pulmonaire), excluant les paramètres biologiques.

L'existence de rechutes antérieures est également un facteur de mauvais pronostic (50).

Enfin, le risque relatif de rechute est multiplié par 7 chez les patients porteurs chroniques de *Staphylococcus aureus* dans leurs fosses nasales (50). La prophylaxie est recommandée contre la pneumocystose pulmonaire. En conséquence, l'utilisation à long terme du cotrimoxazole (triméthoprime 160 mg–sulfaméthoxazole 800 mg) est recommandée chez les patients atteints de GPA (23).

Les facteurs pronostiques pourraient être liés aux mécanismes physiopathologiques de la maladie : bon pronostic pour les formes à prédominance granulomateuse et mauvais pronostic pour les formes à prédominance vasculaire (438).

Les séquelles sont définies comme des lésions irréversibles qui ne sont pas dues à l'activité de la vascularite ni à une activité persistante à minima.

Les malades ont fréquemment des séquelles ORL avec la persistance de croûtes nasales et d'épistaxis alors que la vascularite est contrôlée par ailleurs. La surdité est une

séquelle invalidante de la maladie. L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est la complication redoutée des atteintes rénales sévères ou répétées. Certains auteurs rapportent une prévalence de l'insuffisance rénale terminale atteignant 23% après 10 ans de suivi (442).

L'évolution vers la dialyse est prédite par la fonction rénale au diagnostic et par l'étendue des lésions histologiques lors de la biopsie rénale initiale (448,449), qui revêt un rôle pronostique important en plus de son rôle diagnostique. Une classification histopathologique des lésions glomérulaires associées aux ANCA a été proposée en 2010 (327), permettant de classer les patients en 4 classes histologiques (focale, extracapillaire, mixte et scléreuse), selon des critères simples. Cette classification est hautement prédictive de l'évolution néphrologique, puisqu'à 1 an de la biopsie, la survie rénale dans ces 4 groupes est respectivement de 93%, 84%, 69% et 50%.

Au cours de la GPA, les principales causes de décès à court terme sont l'infection (en particulier, *Pneumocystis carinii*) et les conséquences de l'insuffisance rénale (140). Les infections sont l'un des effets secondaires directs du traitement immunosuppresseurs. A long terme, les décès sont plutôt associés aux pathologies cardiovasculaires ou néoplasiques (lymphomes et tumeurs solides, cystopathies sous cyclophosphamide). La prophylaxie des infections est justifiée. Elle est obligatoire pour la pneumocystose pulmonaire mais pas pour les autres infections, mais doit être adaptée au risque infectieux potentiel (tuberculose, ...).

7. Effets indésirables des médicaments

La survie des patients atteints de GPA s'est grandement améliorée depuis l'utilisation du cyclophosphamide pour le traitement d'attaque.

Malgré cela, la mortalité des patients reste 2 à 3 fois supérieure à celle de la population générale selon l'âge et le sexe. Les effets secondaires du traitement immunosuppresseur représentent la majorité de la mortalité précoce chez les patients atteints de VAA : les infections à court terme, les maladies cardiovasculaires et les tumeurs malignes à long terme.

La survenue parfois très tardive de certains effets indésirables potentiels des traitements immunosuppresseurs (jusqu'à 20 ans après) impose une surveillance clinique régulière à vie, et des examens paracliniques réguliers qui peuvent être orientés en fonction de l'apparition de signes cliniques.

Il s'agit en particulier des risques de cancer de la vessie associé à l'utilisation du cyclophosphamide, de syndromes myélodysplasiques et d'hémopathie maligne associée à la prise prolongée des immunosuppresseurs, mais aussi, par exemple, des risques cardiovasculaires en partie liés à la corticothérapie prolongée.

Avant de commencer un traitement immunosuppresseur, un dépistage du virus de l'hépatite B, du virus de l'hépatite C, du VIH, de la tuberculose latente et de la strongyloïdose est recommandé. Les patients doivent être vaccinés avec les vaccins inactivés contre le pneumocoque, la grippe et le VHB, mais doivent éviter les vaccins vivants atténués (Dengue, Fièvre jaune, Rougeole, oreillons, rubéole, Rotavirus, Vaccin oral contre la poliomyélite, Varicelle, Zona, BCG).

A. Effets indésirables liés au rituximab

Les effets indésirables immédiats du rituximab sont une réaction immuno-alergique avec de la fièvre, éruptions cutanées, frissons, hypertension artérielle, maux de tête. C'est pour cela que la première perfusion se fait en hospitalisation ainsi que chaque perfusion réalisée alors que les lymphocytes B sont remontés. En prévention, 60 minutes avant chaque perfusion de rituximab, il est administré au patient de la méthylprednisolone (Solumédrol®) : 100 mg dans un flacon de 50 cc de G5 % à passer en 10 min, du paracétamol :1 gramme en IV directe, et un anti-histaminique, la dexchlorphéniramine (Polaramine®) : 5 mg en IV directe (SOURCES : PND5).

Les effets indésirables tardifs sont les infections, l'hypogammaglobulinémie, la neutropénie, la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) due à une infection par le JC virus et la réactivation de l'hépatite B chez les patients ayant eu une hépatite B.

Dans les essais RAVE et RITUXVAS (337,394), une infection sévère a été décrite chez 7% et 18%, respectivement, et étonnamment n'a pas été réduite par rapport au bras cyclophosphamide, probablement en raison des corticoïdes à forte dose dans les deux groupes.

Dans la plupart des cas, l'hypogammaglobulinémie est légère en grande partie en raison de l'établissement de plasmocytes à longue durée de vie résistants au rituximab et capables de maintenir le pool d'IgG.

Une hypogammaglobulinémie sévère (moins de 3 à 4 g/L) survient chez une minorité de patients, mais des patients souffrent d'infections récurrentes nécessitant l'utilisation d'immunoglobuline intraveineuse.

Un faible taux initial d'immunoglobulines, une exposition antérieure au cyclophosphamide et une corticothérapie sont reconnus comme des facteurs de risque d'hypogammaglobulinémie induite par le rituximab. Les taux d'immunoglobuline doivent être vérifiés au départ et avant chaque perfusion de rituximab (450,451).

La neutropénie d'apparition tardive est un effet indésirable rare du rituximab qui se manifeste par une neutropénie brutale et souvent sévère. Elle survient généralement 2 à 6 mois après la dernière dose de rituximab et guérit spontanément, mais peut prendre plusieurs mois. Elle est généralement asymptomatique, mais le filgrastim peut être envisagé lorsqu'il est associé à une infection.

La leucoencéphalopathie multifocale progressive est une complication très rare du traitement par le rituximab qui peut être plus fréquente chez les patients exposés à d'autres agents immunosuppresseurs. Il s'agit d'une infection rare du cerveau causée par le virus JC et qui est favorisée par l'intensité de l'immunosuppression. Les patients présentent des troubles cognitifs et neurologiques qui s'aggravent rapidement et entraîne dans la plupart des cas le décès du patient dans les 9 mois (452).

La réactivation du virus de l'hépatite B et les poussées hépatiques chez les patients positifs au virus de l'hépatite C sont observées chez les patients traités par rituximab.

Du fait de ses effets indésirables, l'utilisation du rituximab implique quelques précautions dont (24) :

- Un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être réalisé chez tous les patients avant l'initiation d'un traitement (453).
- La mise en place d'une contraception dans l'année suivant le traitement (absence de données à long terme sur le fœtus) et ceux jusqu'à 12 mois après la dernière perfusion de rituximab.
- L'introduction du cotrimoxazole en prophylaxie (400 mg/80 mg) pour la prévention à

Pneumocystis jiroveci pendant toute la durée du traitement et dans les mois qui suivent, jusqu'à la reconstitution immunitaire. La dose doit être adaptée à la fonction rénale. En cas d'allergie, les aérosols de pentamidine ou l'atovaquone peuvent être proposés.

- Une prophylaxie des manifestations herpétiques ou du zona par du valaciclovir n'est pas systématiquement recommandée. Elle peut être proposée en cas d'herpès récurrent ou invalidant.
- En cas de symptômes neurologiques ou de troubles cognitifs nouveaux, une IRM cérébrale et une ponction lombaire à la recherche du virus JC doivent être effectuées. Le virus JC est responsable d'une infection du cerveau : la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) entraînant une démyélinisation du SNC, des déficits neurologiques et la mort dans les 9 mois.
- Les vaccinations contre la grippe saisonnière et les pneumocoques doivent être réalisées un mois avant le début du traitement. En cas de contre-indication à la vaccination, la vaccination de l'entourage peut être recommandée.

B. Effets indésirables liés au cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est associé à de multiples effets indésirables graves dont certains peuvent survenir très tôt (suppression de la moelle osseuse, infection, cystite hémorragique et infertilité), mais d'autres peuvent survenir 10 ans ou plus après la fin du traitement (tumeur maligne).

La leucopénie est corrélée au risque d'infection, et une numération globulaire complète doit être vérifiée toutes les 2 semaines pendant le traitement par cyclophosphamide oral, et la dose doit être ajustée pour maintenir un nombre de leucocytes $> 3,5 \times 10^9$ cellules/L. Pour les patients recevant du cyclophosphamide par voie intraveineuse, une numération globulaire complète doit être vérifiée 10 à 14 jours après chaque injection. Les patients recevant du cyclophosphamide par voie intraveineuse peuvent également recevoir du mesna (Uromitexan®) pour protéger la vessie de la toxicité de l'acroléine (métabolite toxique du cyclophosphamide éliminé par voie rénale) entraînant une cystite hémorragique (454,455).

Le cyclophosphamide peut affecter la fonction gonadique, il interfère avec l'ovogénèse et la spermatogénèse pouvant être à l'origine d'une stérilité pour les deux sexes.

L'apparition d'une stérilité semble dépendre de la dose de cyclophosphamide, de la durée du traitement et de l'âge des patients à l'initiation du traitement. Cette stérilité induite

peut être irréversible chez certains patients. Il faut informer le patient de ces risques et évoquer la possibilité de conservation des gamètes avant l'initiation du traitement.

Pour la femme, le risque d'insuffisance ovarienne primaire est lié à la dose cumulée de cyclophosphamide. La suppression ovarienne avec des agonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) comme le leuprolide (Eligard®, Enantone®), la goséreline (Zoladex®), et la triptoréline (Decapeptyl®, Gonapeptyl®, Salvacyl®) sont souvent utilisées pour la protection, mais l'efficacité est débattue. Les agonistes de la GnRH arrêtent temporairement la production d'œstrogènes et de progestérone par les ovaires et pourraient aussi aider à préserver la fonction ovarienne. C'est pour cela que pour les femmes en âge de procréer, il est préférable d'utiliser le rituximab. Chez l'homme, le risque d'azoospermie permanente augmente avec la dose cumulée et la cryoconservation du sperme doit être envisagée avant l'initiation du traitement .

Le cyclophosphamide est également associé à une incidence accrue de tumeurs malignes (généralement cancer de la peau, tumeurs malignes myéloïdes et cancer de la vessie).

Du fait de ces effets indésirables, quelques précautions sont à prendre lors de la prise d'un traitement par cyclophosphamide :

- Utiliser des méthodes de contraception efficaces (préservatifs et une autre méthode) pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après la dernière prise pour l'homme et jusqu'à un an après la dernière prise pour les femmes.
- Pas d'exposition au soleil prolongé et utiliser une crème solaire SPF 50+
- Prise du traitement le matin et importance d'une bonne hydratation pour maintenir le bon fonctionnement du rein et limiter le risque de cystite hémorragique. Une eau alcaline est recommandée type Vichy St Yorre.
- Contacter rapidement le médecin en cas d'anurie, hématurie, douleur vésicale ou signes d'infections (fièvre, toux, maux de gorge, frissons, brûlures urinaires, ...)
- Des prises de sang doivent être réalisées régulièrement afin de vérifier la NFS, ainsi que les fonctions hépatiques et rénales.

C. Effets indésirables liés au méthotrexate

Une supplémentation en acide folique à la dose de 10 mg/semaine, 48 heures après la prise du méthotrexate, est nécessaire pour diminuer la toxicité potentielle, en particulier au niveau des muqueuses et du foie, et améliorer le taux de maintenance thérapeutique. On

utilise préférentiellement l'acide folinique car pour que l'acide folique soit efficace, il doit rentrer en compétition avec le méthotrexate comme substrat de la dihydrofolate réductase pour être réduit en une forme biologiquement active. L'acide folinique est un folate déjà réduit (forme active).

Bien que le méthotrexate soit généralement bien toléré à faibles doses, une toxicité grave et prévisible des organes, y compris la myélosuppression, la mucite, l'hépatotoxicité et les lésions rénales, peut survenir en raison d'interactions médicamenteuses ou de changements de la fonction rénale ou hépatique. Cette toxicité peut être rapide et potentiellement mortelle, même chez les patients prenant des doses orales aussi faibles que 5 à 25 mg de méthotrexate par semaine (459).

Comme le méthotrexate, le cotrimoxazole est un inhibiteur du métabolisme des acides folique et peut augmenter les risques suppression de la moelle osseuse. Le cotrimoxazole est également connu pour diminuer l'excrétion rénale du méthotrexate et donc augmenter les concentrations sanguines du méthotrexate. Cela peut augmenter le risque et/ou la gravité des effets secondaires comme les nausées, les vomissements, la diarrhée, les plaies buccales, les ulcères, la perte de cheveux, les problèmes hépatiques et rénaux et suppression de la moelle osseuse.

Lorsqu'il est utilisé en combinaison, le potentiel de toxicité est important (460). Cette association est déconseillée et doit être évitée dans la mesure du possible.

Dans cette situation, il est préférable de proposer des aérosols de 300 mg de pentamidine tous les 21–28 jours voire de l'atovaquone (750 mg x 2/jour) en prévention de la pneumocystose plutôt que le cotrimoxazole.

Il n'est pas certains que des augmentations des taux de méthotrexate libre se produisent également avec des doses prophylactiques de cotrimoxazole. Certaines études suggèrent que les doses prophylactiques pourraient ne pas retarder la clairance du méthotrexate. La surveillance de la numération formule sanguine complète est recommandée (461).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le méthotrexate aux doses habituellement utilisées pour le traitement de la GPA mettent rarement en jeu le pronostic vital, contrairement aux posologies élevées utilisées dans le traitement des cancers et sont le

plus souvent réversibles. Néanmoins, des atteintes hépatiques (élévation des transaminases), pulmonaires et médullaires (leucopénie, thrombopénie) potentiellement mortelles peuvent être observées avec l'utilisation du méthotrexate aussi bien à posologie faible qu'élévée.

Les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées), la fatigue et les malaises sont les effets secondaires les plus courants. Ceux-ci durent habituellement de 24 à 48 heures et s'améliorent généralement avec le temps, à mesure que le corps s'habitue au médicament. Parmi les autres effets secondaires, on peut noter des maux de tête, la perte de cheveux, des plaies ou des ulcérations buccales, ou encore une sensibilité accrue au soleil (462,463).

La toxicité pulmonaire peut se manifester par des symptômes aigus ou chroniques et elle est plus fréquente au cours de la première année de traitement (464). Une partie de la difficulté à distinguer la toxicité pulmonaire directe du méthotrexate d'une infection est liée aux symptômes non spécifiques présentés par les patients notamment une toux, et une dyspnée, avec ou sans fièvre (465). D'autre part, la GPA également se manifester par une atteinte pulmonaire qui rend plus difficile l'évaluation du risque précis de complications liées à l'utilisation de méthotrexate. Il n'existe pas de recommandations concernant la poursuite ou l'arrêt d'un traitement de méthotrexate en cas d'infection. Certains auteurs suggèrent que le méthotrexate peut être poursuivi en cas d'infection légère (infection virale), ne nécessitant pas d'antibiotiques, alors qu'il devrait être interrompu si le recours aux antibiotiques devient nécessaire (466).

En lien avec l'actualité, et en l'absence d'informations suffisantes sur le risque qu'engendrent les immunosuppresseurs en cas d'infection par le SARS-CoV2 (COVID-19), la ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) recommande de ne pas interrompre ou diminuer le traitement en l'absence de symptômes évocateurs d'une infection à SARS-CoV2 (COVID-19) ou en l'absence de notion de contagion, d'autant plus qu'un arrêt brutal peut aggraver une maladie sous-jacente. En revanche, la présence de symptômes évocateurs d'infection (fièvre, symptômes respiratoires) ou un contact proche avec une personne infectée nécessitent de consulter un médecin.

Les symptômes d'une infection pulmonaire à SARS-CoV2 peuvent être difficiles à distinguer d'une toxicité pulmonaire du méthotrexate.

Pour rappel, les patients sous médicaments immunosuppresseurs rentrent dans la catégorie des personnes vulnérables (467).

D. Effets indésirables liés aux corticoïdes

Les corticoïdes ont un profil d'effets secondaires très étendu, parmi eux on retrouve :
La rétention hydrosodée, les œdèmes, l'hypertension artérielle, la prise de poids, le diabète, perturbation du métabolisme osseux entraînant de l'ostéoporose et de l'ostéonécrose), augmentation de l'appétit, perturbation du bilan lipidique avec augmentation du cholestérol et des triglycérides, lipodystrophie (modification de la répartition du tissu adipeux (notamment au niveau du cou, du visage et de la tête), infections, myopathie et atrophie musculaire, rupture tendineuse), retard de croissance chez l'enfant, gastralgies (ulcère gastro-duodéal), troubles ophtalmologiques (cataracte et glaucome), troubles neuropsychiatriques (excitabilité, euphorie, insomnie, troubles de l'humeur, logorrhée, épisodes maniaques, confusions, perturbation de la conscience, déficit de l'attention, de la mémoire, du langage et de l'orientation, hallucinations, délire, syndrome anxiodépressif avec risque d'autolyse, psychose), troubles cutanées (retard de cicatrisation, vergetures, acné, atrophie cutanée, trouble de la pigmentation, hirsutisme, hypertrichose, chute de cheveux, érythèmes, infections cutanées, pétéchies, ecchymoses, purpura, télangiectasies...), insuffisance surrénalienne (pigmentation de la peau, asthénie, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, ...) hypotension artérielle, manque d'appétit, tachycardie, déshydratation, ...), troubles sexuels/hypogonadisme (diminution de la libération de la testostérone chez l'homme (impuissance, diminution de la motilité et du nombre de spermatozoïdes) et de la LH chez la femme pouvant atteindre l'aménorrhée), hypersensibilité (468).

D'après les données recueillies à partir de quatre essais européens, parmi les patients atteints de VAA traités par corticoïdes, 29% des patients ont eu une prise de poids supérieure à 10 kg, 8,2% ont développés un diabète, 2,5% ont eu un ulcère peptique (gastro-duodéal), 2,5% ont eu une fracture, 0,4% une ostéonécrose de la hanche, et 2 % ont eu une cataracte dans la première année de traitement par corticoïdes (357).

Les données de suivi à long terme pour les patients de ces quatre essais ont montré que 41,5% avaient développés de l'hypertension, 14,1% de l'ostéoporose, 12,1% un cancer et 10,4% un diabète (277).

Du fait de la gravité et de la fréquence de ces effets indésirables, des études récentes se concentrent sur des approches d'épargne des corticoïdes.

8. Mesures hygiéno-diététiques

Des mesures adjuvantes sont associées à la prescription d'une corticothérapie prolongée et ont pour but de diminuer le risque d'apparition des effets indésirables.

Ces mesures doivent être individualisés à chaque patient en fonction de leurs facteurs de risque et doivent être instaurées dès le début du traitement pour certaines (21).

Les règles hygiéno-diététiques sont les premières mesures à mettre en place lors d'une corticothérapie prolongée.

Il est recommandé d'avoir une alimentation saine et équilibrée. Les recommandations du Plan National Nutrition Santé (PNNS) pour les adultes sont la consommation de cinq fruits et légumes par jour, des légumes secs au moins deux fois par semaine, deux produits laitiers par jour, au moins un féculent complet par jour (pain, pâtes, riz), du poisson gras au moins deux fois par semaine dont un poisson gras (hareng, maquereau, sardines, saumon). Il faut privilégier les huiles de colza, de noix et d'olive, pouvant être consommés tous les jours à petites quantités. Il faut limiter les produits sucrés et salés, la charcuterie et la viande rouge : porc, bœuf, veau, agneau, abats. Le pharmacien peut conseiller au patient de consulter les recommandations du plan national nutrition santé 2019-2023(469).

La corticothérapie provoque une rétention hydrosodée, il est donc important de tenir un régime pauvre en sel.

La quantité de sodium journalière doit être évalué en fonction de l'état du patient avant la corticothérapie au niveau cardiaque, rénal, de sa tension, ainsi que de son âge.

Il existe trois types de régime hydrosodé (510) :

- Le régime hyposodé strict apportant une quantité < 0,5 gramme de sodium par jour. La plupart des médecins s'accordent à dire qu'un régime sans sel strict peut s'avérer plus délétère que bénéfique.
- Le régime hyposodé standard apportant une quantité de 0,4 à 1 gramme de sodium

par jour

- Le régime hyposodé large apportant une quantité de 1 à 2 grammes de sodium par jour soit 2,5 grammes de sel. Il s'agit du régime le plus souvent conseillé. Il correspond à une quantité de sel entre 2,5 et 5 grammes.

Le sel qu'on ajoute aux préparations représente 10 à 20% du sel total, tandis que le sel caché dans les aliments représente 80 à 90%. Il faut apprendre au patient à lire une étiquette et savoir déterminer la quantité de sel dans les aliments qu'il consomme. Sur l'étiquette le sel peut prendre différentes dénominations : sel, sodium, chlorure de sodium. On peut retrouver du sel dans les tisanes mais également dans des médicaments : comprimés effervescents, sirop pour la toux (nitrate, bicarbonate, sulfate), les pastilles Vichy® ainsi que certains édulcorant Sucradulcor®, Sucaryl®, Canderel®.

Pour être représentatif, on retrouve 1 gramme de sel dans : un bol de soupe, cinq olives vertes, quatre tranches de pain, une tranche de jambon, deux poignées de biscuits apéritifs, une part de pizza, une portion de fromage, une tranche de saumon (470).

Plusieurs conseils peuvent être donné aux patients :

- Ne pas ajouter de sel dans la préparation des aliments, ni mettre une salière sur la table. Comme alternative, il faut utiliser des exhausteurs de goût tels que des épices et des plantes aromatiques (persil, poivre, basilic, curry, ...)
- Supprimer les aliments riches en sels comme les gâteaux apéritifs, la charcuterie, les viandes fumées et séchées, le fromage, les fruits de mer, les condiments (ketchup, moutarde), les plats cuisinés et les sauces industrielles
- Privilégier les plats faits maisons
- Privilégier les aliments où la dénomination « sans sel » est indiquée sur les emballages tels que la moutarde, le pain, la biscotte et le jambon
- Éviter les aliments « allégés en sel » car ils contiennent une quantité de sel non négligeable pour les régimes hyposodés
- Il existe un sel de régime (sel BOUILLET®) où le chlorure de sodium est remplacé par du chlorure de potassium donnant un goût salé aux aliments. Ce sel peut être un avantage à la déplétion potassique induite par les corticoïdes. Il faut cependant faire attention aux interactions médicamenteuses avec les médicaments hyperkaliémiantes (diurétiques hyperkaliémiantes (spironolactone), inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (sartans ou ARA II), héparine, glucagon, ciclosporine, tacrolimus, beta bloquant non cardio-sélectifs (labétalol, propranolol, nadolol, sotalol,...)

Il n'y a pas de restriction concernant l'apport hydrique, cependant il convient d'éviter les eaux gazeuses riches en sodium comme Vichy Célestins®, St-Yorre®, ...

Ce régime peut avoir un impact négatif sur la vie sociale du patient, c'est pour cela qu'il est important de rappeler l'importance du suivi de ce régime pour une meilleure adhérence du patient.

Le régime pauvre en sucre est moins connu, mais la perturbation glycémique est bien réelle lors de la corticothérapie prolongée. En plus de cela, le sucre provoque une augmentation de l'appétit car il est orexigène (471). Pour éviter le risque de diabète, il n'est pas négligeable de réduire l'apport en sucre rapide,(468,472) il faut conseiller au patient de :

- Supprimer les boissons sucrées et alcoolisées, les sucreries, les gâteaux, le chocolat, le miel, les pâtisseries afin de ne pas provoquer une augmentation trop importante de la glycémie post-prandiale.
Si des produits sucrés sont consommés en très faible quantité, ils doivent être pris préférentiellement à la fin d'un repas et pas à jeun.
- Bien lire les étiquettes des produits et se méfier des produits « allégés en sucre » et « sans sucre ajouté » car ils contiennent une quantité de sucre non négligeable

La perturbation lipidique (et le risque athéromateux) implique l'adoption d'un régime cardio-protecteur (méditerranéen). Il faut privilégier les acides gras insaturés au profit des acides gras saturés et « trans ». Les aliments riches en acides gras insaturés sont les huiles végétales (colza, noix, olive), les poissons gras (saumon, thon, sardine, hareng, maquereau) et les œufs riches en oméga 3. Il faut éviter la consommation de fritures, fromages, charcuteries, viandes grasses, sauces, les glaces, les crèmes desserts, les viennoiseries, ...(472). Quelques conseils à donner au patient : privilégier la cuisson à la vapeur, en papillote et au grill, remplacer la crème fraîche et les sauces industrielles par du fromage blanc, utiliser du papier absorbant pour réduire la quantité de graisses après cuisson.

Dans le cadre d'une corticothérapie prolongée, il est important d'avoir un apport alimentaire protéique suffisant afin d'éviter la fonte musculaire notamment pour neufs acides aminés dits essentiels : histidine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane et valine. Tout comme les acides gras poly-insaturés dits essentiels, ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Deux types de protéines existent et doivent être consommés à chaque repas :

- Les protéines d'origine animales qui ont des teneurs élevées en acides aminés essentiels. Elles proviennent des viandes maigres (poulet, dinde), le poisson, les crustacés, les œufs, les produits laitiers (yaourt nature, fromage blanc).

- Les protéines d'origine végétales qui proviennent des légumineuses (haricots blanc et verts, lentilles, pois chiche, soja, ...), des céréales (pâtes, pain, biscottes), des graines oléagineuses (graines de sésame, de courges, de citrouille) et des fruits oléagineux (amande, noix, noisette, pistache).

La corticothérapie entraîne une perte urinaire en potassium non négligeable qui doit être compensée par une alimentation riche en potassium pour ne pas risquer l'apparition de troubles cardio-vasculaires. L'apport alimentaire quotidien est évalué à 5 grammes par jour et semble suffisant pour compenser ces pertes. Il faut conseiller au patient de manger des aliments riches en potassium comme des légumineuses (lentilles, haricots blancs et rouges, pois cassés), des pommes de terre, des légumes à feuilles (épinards, choux), des fruits frais notamment la banane et des fruits secs (pruneaux, abricot)(472). Le sel BOUILLET® peut également être un apport en potassium.

Une surveillance de la kaliémie doit être réalisée régulièrement afin d'éviter tout troubles cardio-vasculaire.

Un apport calcique et en vitamine D est nécessaire dès le début de la corticothérapie prolongée afin de prévenir et ralentir le risque d'apparition ou d'évolution d'une ostéoporose.

Le calcium est l'élément minéral le plus abondant dans le corps. En fonction de l'âge, les apports et les besoins sont différents mais pour un adulte, il faut compter 900 mg par jour.

L'alimentation sera l'apport principal et pourra être secondée par une supplémentation médicamenteuse. Les sources riches en calcium sont contenues dans les produits laitiers (lait, yaourt, fromage blanc) et doivent être consommés à chaque repas. Il existe également des eaux minérales riches en calcium comme Contrex®, Hépar®, Courmayeur®.

La vitamine D intervient dans le métabolisme phospho-calcique. Elle permet d'augmenter l'absorption intestinale du calcium afin de préserver le capital osseux. Il y a deux principales sources d'apports de vitamine D : l'alimentation qui apporte de l'ergostérol (pro-vitamine D) qui sera métabolisé d'obtenir le cholécalciférol (vitamine D3) ainsi que l'exposition solaire, qui permet la synthèse de vitamine D à partir de la peau et des rayons ultra-violets.

L'apport alimentaire journalier recommandé de vitamine D est de 5 µg. Les sources alimentaires de la vitamine D se trouvent dans les laitages enrichis en vitamine D et les poissons gras (sardine, maquereau, saumon), les œufs et les produits laitiers.

L'activité physique, pratiquée de façon régulière présente de nombreux bénéfices. Elle

permet de préserver la vitalité et le tonus, contrôler le poids, de minimiser la protéolyse musculaire mais elle a également un intérêt dans la prévention de l'ostéoporose et elle permet de libérer des endorphines qui sont anxiolytiques et anorexigènes.

L'activité physique doit être adaptée aux capacités physiques du patients. Il n'est pas obligatoire de pratiquer un sport, mais une marche d'un pas vif au moins 30 minutes par jour.

Les sports violents (boxe, ski, ...) sont à éviter pour ne pas fragiliser les muscles et les tendons et éviter le risque de fractures.

Quelques conseils généraux à apporter au patient :

- Se peser une fois par semaine pour surveiller une éventuelle prise de poids
- L'exposition solaire doit être suffisante pour que la peau puisse synthétiser de la vitamine D
- Sevrage tabagique
- Diminution de la consommation d'alcool

9. Mesures préventives médicamenteuses à la corticothérapie prolongée

Dans certaines situations, il est nécessaire d'avoir recours à des mesures médicamenteuses en plus des mesures hygiéno-diététiques.

A. L'ostéoporose

Les corticoïdes induisent principalement une diminution de la formation osseuse et une résorption osseuse pouvant entraîner une ostéoporose cortisonique. Les corticoïdes peuvent également induire une myopathie cortisonique, et tout cela augmente le risque de fracture.

L'ostéoporose cortisonique doit être combattue par une activité physique régulière, une alimentation riche en calcium, une supplémentation vitamino-calcique et un biphosphonate si besoin, d'autant plus que la densité osseuse est initialement basse.

La prévention de l'ostéoporose doit être systématiquement mise en place lors de l'instauration d'une corticothérapie pour plus de 3 mois, quelle que soit la dose.

Le diagnostic de l'ostéoporose ainsi que l'évaluation du risque de fractures se

mesurent par un examen radiologique mesurant la densité minérale osseuse (DMO), nommée ostéodensitométrie. Le résultat se dénomme T score. Ces mesures se font au niveau du rachis lombaire et du col du fémur. Le T score s'exprime en écart-type et correspond à l'écart de valeur de la DMO obtenue entre celle du patient et la valeur de référence de la DMO mesurée chez l'adulte jeune, en bonne santé. Une ostéodensitométrie normale correspond à un T score supérieur à -1, un T score inférieur ou égal à -1 et supérieur à - 2,5 correspond à une ostéopénie et un T score inférieur ou égal à -2,5 correspond à une ostéoporose (473,474).

La mesure du score FRAX est également indiquée pour les patients de plus de 50 ans.

En 2008, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a lancé FRAX, un outil d'évaluation du risque de fracture. En plus de tenir compte du sexe, de l'âge, des antécédents de fracture, de la DMO du col fémoral et de l'usage de corticoïdes, FRAX inclut également d'autres facteurs de risque cliniques : Indice de masse corporelle (IMC), antécédents parentaux de fracture du col du fémur, tabagisme actif, consommation d'alcool (3 verres ou plus par jour), polyarthrite rhumatoïde, troubles médicaux qui contribuent à la perte osseuse. L'outil FRAX permet de calculer le risque absolu de fracture sur 10 ans de la fracture du col du fémur ainsi que des fractures ostéoporotiques majeures (vertèbre, poignet, épaule)(475).

Il faut rechercher, prévenir et/ou traiter le risque de chute, les facteurs de risque d'ostéoporose, et les carences en calcium et vitamine D. Les carences calciques peuvent être traitées par modification de l'alimentation et/ou par des compléments médicamenteux.

Lorsque le patient présente un T score normal mais présente des facteurs de risque (âge, sexe féminin, immobilisation, alcoolisme, tabagisme, faible IMC) associé ou non à une carence en calcium et vitamine D, seule la prévention de l'ostéoporose est nécessaire (476).

La prévention commence tout d'abord par une supplémentation correspondant à 1 gramme de calcium par jour et 400 à 800 UI de vitamine D par jour chez un adulte. Cette supplémentation permet de réduire la perte osseuse engendrée par les corticoïdes.

Un certain nombre de spécialités peuvent être proposées, contenant :

- Seulement du calcium : Cacit[®], Calcidose[®], Caltrate[®], Orocal[®], Calcidia[®], Calciforte[®], Calciprat[®], Fixical[®]
- Seulement de la vitamine D : Uvedose[®], Zymad[®], Uvesterol[®], Steroryl[®]
- Du calcium et de la vitamine D : Cacit vitamine D3[®], Fixical vitamine D3[®], Orocal D3[®], Caltrate D3[®], Calcidose D3[®], Calciforte vitamine D3[®], Calciprat vitamine D3[®], Densical vitamine D3[®], Ideos[®], Structocal vitamine D3[®]

Il est également indispensable de maîtriser les facteurs de risques associés modifiables (arrêt du tabac, réduction de la consommation d'alcool, pratique régulière d'une activité physique).

Un traitement contre l'ostéoporose est indiqué en cas de risque de fracture élevé. Ce risque dépend de la densité minérale osseuse et d'autres facteurs de risque de fractures : T-score au niveau lombaire ou fémoral $\leq 2,5$, antécédent de fracture, antécédent familial au premier degré de fracture du col du fémur, sexe féminin (notamment à cause de la ménopause), corticothérapie systémique de plus de 3 mois, âge > 70 ans, faible IMC, tabagisme, trouble de l'acuité visuelle, troubles musculaires ou orthopédiques, affections endocriniennes (hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie, hypercorticoides, hypogonadisme, diabète), sédentarité (476,477).

Le traitement par biphosphonates est recommandé en prévention en cas de dose $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone prévue pour plus de 3 mois chez la femme ménopausée et l'homme de plus de 50 ans (473).

Les biphosphonates inhibent la résorption osseuse (478).

Le risédronate (Actonel®) et l'acide zolédronique (Aclasta®) ont l'AMM et sont remboursés dans cette indication. Les biphosphonates sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale avec un DFG < 30 mL/min pour la majorité des formes orales et 35 mL/min pour l'acide zolédronique. L'acide zolédronique est une molécule de choix du fait de son effet prolongé(476). L'administration se fait en une seule perfusion IV à domicile et peut permettre d'éviter les problèmes d'observance fréquents avec les biphosphonates oraux surtout chez les patients polymédiqués. Il faudra s'assurer de l'état dentaire et prévenir le patient de la survenue de symptômes pseudo-grippaux 48 heures après la perfusion chez 30% des patients.

Les principaux effets indésirables des biphosphonates sont l'ulcère œsophagien, des réactions cutanées, des troubles digestifs et plus rarement des douleurs musculosquelettiques, ostéonécrose de la mâchoire, hypocalcémie, céphalée, troubles oculaires inflammatoires et fibrillation auriculaire(479).

D'autre part, un risque de fractures du fémur a été identifié, en particulier lors d'une utilisation de longue durée. Il est important de signaler ces effets indésirables au patient afin d'anticiper la survenue d'effets indésirables importants. La survenue d'une douleur, d'une

faiblesse ou d'une gêne dans la cuisse, ainsi que l'apparition de douleurs dentaires doit être signalée rapidement au médecin(480).

Pour l'acide zolédronique, on peut noter principalement la survenue de syndrome pseudo-grippaux, une réaction au site d'injection ainsi que des troubles rénaux(481).

Les biphosphonates doivent être pris à jeun et au moins 30 minutes avant le repas, avec un grand verre d'eau plate peu minéralisée comme l'eau du robinet par exemple, et ne pas se coucher dans la demi-heure qui suit, pour réduire le risque de lésion œsophagienne.

Si jamais cette prise n'est pas possible, ils peuvent être pris entre les repas à deux heures de distances de toutes prises d'aliments ou de boissons mais toujours au moins 30 minutes avant de se coucher(482).

Il est recommandé d'effectuer un bilan bucco-dentaire avant de commencer le traitement par biphosphonates, en raison du risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Ce bilan doit être répétée au moins une fois par an.

En cas d'ostéoporose sévère avec au moins deux fractures vertébrales, le traitement par tériparatide est recommandé et remboursé pour une durée de 18 mois. Le tériparatide représente la séquence active (1-34) de la parathormone humaine endogène dont son action principale est la stimulation de la formation osseuse (activité ostéoblastique) (473).

La prescription de biphosphonates est contre-indiquée chez les femmes enceintes et allaitantes car les biphosphonates pourraient engendrer un faible poids du fœtus et surtout des complications squelettiques. Il est préconisé une fenêtre thérapeutique de 6 à 12 mois avant d'entamer une grossesse(483).

S'il n'y a pas d'indication à un traitement par biphosphonates, une nouvelle ostéodensitométrie de suivi doit être réalisée tous ans pendant les deux premières années pour réévaluer l'indication en cas de baisse de la masse osseuse (476).

B. Les infections

L'apparition d'une fièvre persistante doit par mesure de précaution amener le patient à consulter son médecin.

La prévention des infections repose sur la mise en place des mesures prophylactiques

médicamenteuses et la mise à jour des vaccinations, ainsi que sur une surveillance clinique et biologique régulière.

La prophylaxie de *Candida* avec du fluconazole oral hebdomadaire peut être envisagée chez les patients traités avec des corticoïdes à forte dose.

La prévention des infections à *Pneumocystis jiroveci* est indispensable est fait appel au cotrimoxazole. Elle repose essentiellement sur la prescription de timéthoprime/sulfaméthoxazole 80/400 mg par jour ou timéthoprime/sulfaméthoxazole 160/800 trois fois par semaine. La posologie doit être adaptée en cas de fonction rénale altérée. En cas d'allergie ou de contre-indication, il peut être proposé des aérosols de pentamidine 300 mg toutes les 3-4 semaines ou de l'atovaquone 750 mg deux fois par jour.

Le cotrimoxazole en traitement préventif doit être poursuivi jusqu'à la reconstitution lymphocytaire (6 mois après la dernière perfusion d'entretien de rituximab et 3 mois après la dernière perfusion de cyclophosphamide) (363).

Une étude rétrospective a également montré qu'une prophylaxie par le cotrimoxazole réduisait le risque d'infections sévères au cours d'un traitement par rituximab au cours des vascularites associées aux ANCA (367).

La prophylaxie des autres infections doit être adaptée au risque infectieux potentiel (tuberculose, strongyloïdose, hépatite B, ...).

Les patients ayant des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie, ou ayant eu un contact récent avec une personne tuberculeuse ou une tuberculose latente (primo-infection), devront réaliser des tests de dépistage évaluant la présence d'une réponse immunitaire à *Mycobacterium tuberculosis*. Il s'agit de l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) et du test de libération d'interféron gamma (IGRA). Si les tests se révèlent positifs, un traitement pour une infection tuberculeuse latente (ITL) sera prescrit au patient.

En France, le traitement de première intention est une bithérapie : isoniazide et rifampicine pendant 3 mois. L'isoniazide seul pendant 9 mois, est une alternative en cas de contre-indication ou de toxicité de la rifampicine, ou chez les patients cirrhotiques(484).

Les effets secondaires sont principalement hépatiques et justifient un dosage des transaminases avant le traitement et tous les 15 jours pendant les deux premiers mois puis tous les mois.

L'isoniazide peut provoquer des neuropathies et est également responsable

d'hépatotoxicité. Une supplémentation en vitamine B6 doit être administré simultanément en cas de grossesse, d'alcoolisme, de sous-alimentation, d'insuffisance rénale, d'infection par le VIH, de pathologies chroniques du foie ainsi que chez les nourrissons allaités afin de diminuer la toxicité neurologique.

La rifampicine est généralement bien tolérée. Ses effets indésirables sont d'ordres hépatiques, gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales) et des réactions immunoallergiques. Elle potentialise l'effet hépatotoxique de l'isoniazide.

L'hépatotoxicité intrinsèque de la rifampicine est faible.

La rifampicine diminue les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de protéase (IP) et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase réverse (INN), elle est donc contre-indiquée avec ces derniers.

Il y a également une interaction médicamenteuse entre la rifampicine et les antifongiques azolés qui provoque une diminution de la biodisponibilité de ces deux médicaments et réduit leur efficacité.

Il est également important de rappeler que la rifampicine est un puissant inducteur enzymatique. Elle interagit avec les cytochromes P450 et provoque une diminution de la demi-vie de nombreux médicaments dont les corticoïdes qui induit une diminution de leur efficacité (contraceptifs oraux, ciclosporine, tacrolimus, hormones thyroïdiennes, corticoïdes, sulfamides hypoglycémiant, bêtabloquants, méthadone, digoxine, théophylline). La posologie des corticoïdes devra être augmentée en cas de prescription concomitante avec la rifampicine.

Des examens cliniques et sanguins seront réalisés régulièrement afin de s'assurer de la bonne tolérance et efficacité du traitement (485).

Chez les patients originaires ou ayant voyagés dans des zones d'endémies à la strongyloïdose ou anguillulose (zones tropicales et subtropicales), il existe un risque de portage de vers strongyloïdes dans les selles ou d'antécédent d'infection. Il est important de traiter ses patients avec une prise unique d'ivermectine systématiquement en même temps que le début de la corticothérapie car la diminution de l'immunité peut provoquer une anguillulose maligne, pouvant être mortelle (486).

Chez les patients ayant eu un contact antérieur avec le VHB et en cas d'hépatite B chronique, le risque de réactivation virale n'est pas négligeable sous corticoïdes et/ou

immunosuppresseurs. Un mois après la mise en place du traitement, une surveillance virologique ainsi que du bilan hépatique devra être effectué puis tous les trois mois. Il pourra également être mis en place un traitement pré-emptif après l'avis d'un médecin spécialisé en hépatologie : entécavir ou ténofovir pendant et 12 mois après l'arrêt du traitement immunosuppresseur. Un traitement pré-emptif est un traitement à dose curative chez les personnes à très haut risque d'infection(487,488).

La vaccination

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les personnes recevant un traitement immunosuppresseur, une biothérapie et/ou une corticothérapie à une dose > 10 mg/j ou sous forme de bolus. Ils peuvent être envisagés dans certaines situations et au cas par cas, après évaluation du rapport bénéfice-risque.

Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations le plus tôt possible, dès le diagnostic d'une maladie auto-immune et au moins 15 jours avant le début du traitement immunosuppresseur pour les vaccins vivants atténués (Dengue, Fièvre jaune, Rougeole, oreillons, rubéole, Rotavirus, Vaccin oral contre la poliomyélite, Varicelle, Zona, BCG).

Après l'arrêt des traitements immunosuppresseurs, il faut respecter un délai minimum de trois mois pour recevoir un vaccin vivant atténué et même six mois pour le rituximab.

La vaccination anti-grippale annuelle et la vaccination anti-pneumococcique sont fortement recommandées. Le Haut Conseil de la Santé Publique conseille depuis 2012 de réaliser un schéma dit « prime-boost », associant la vaccination par le virus conjugué 13-valent (Prevenar®), suivie au moins 8 semaines plus tard par le vaccin polysaccharidique 23-valent (Pneumovax®).

L'évaluation de stratégies vaccinales anti-pneumococciques innovantes pour obtenir une meilleure immunogénicité sous rituximab est actuellement en cours d'évaluation dans un cadre protocolaire (essai PNEUMOVAS). Il s'agit d'un essai contrôlé, randomisé, multicentrique, comparant l'immunogénicité et la tolérance de deux stratégies innovantes de vaccinations anti-pneumococcique au schéma de vaccination standard chez les patients atteints de VAA et recevant du rituximab. Les patients du bras A recevaient une dose de Prevenar® (PCV13) à J0 et une dose de Pneumovax® (PPV23) à M5 (schéma standard), les patients du bras B recevaient deux doses de PCV13 à J0 et J7 et une dose de PPV23 à M5 et

les patients du groupe C recevaient quatre doses de PCV13 à J0 puis une dose de PPV23 à M5.

Les résultats à 6 mois montrent qu'une stratégie vaccinale anti-pneumococcique renforcée basée sur deux doses de PCV13 à J0 et J7 et une dose de PPV23 à M5 améliore significativement les réponses anticorps contre *Streptococcus pneumoniae* comparé au schéma standard (489).

C. L'hypokaliémie

Si l'apport alimentaire n'est pas suffisant (patient présentant de la fatigue, des douleurs musculaires, des douleurs abdominales et de la constipation) et/ou si présence de médicaments hypokaliémisants, le médecin pourra mettre en place une supplémentation médicamenteuse en sels de potassium avec Diffu-k® ou Kaleorid® en surveillant régulièrement la kaliémie afin de ne pas provoquer de troubles cardiaques.

D. Les gastralgies

Des brûlures gastriques peuvent survenir lors d'un traitement par corticoïdes même si cela est plus rare comparé à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). La prescription d'un traitement n'est pas systématique et est réservée aux patients présentant des symptômes. Si le patient présente des antécédents d'ulcères, une fibroscopie devra être réalisée avant l'initiation du traitement.

Le médecin pourra prescrire des anti-acides locaux comme le Maalox® et Xolaam®, ainsi que des pansements gastriques comme Gaviscon® en cas de brûlures gastriques. Ils devront être administrés au moins deux heures après la prise des corticoïdes afin de ne pas diminuer leurs effets. Chez les patients présentant des antécédents d'ulcères et chez les plus de 65 ans, des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) comme l'Inexium® (ésoméprazole) ou le Mopral® (oméprazole) pourront être prescrits par précaution. Cependant les IPP n'ont pas l'AMM pour la prévention des atteintes digestives sous corticothérapie.

Ces troubles gastriques peuvent amener le patient à être moins observant sur le traitement. Il faut conseiller au patient de diminuer voire d'arrêter la consommation de café, de tabac et d'alcool. Il est donc recommandé de conseiller un de ses traitements au patient

et d'envoyer le patient consulter un médecin. Si le patient prend un pansement gastrique, il faudra lui conseiller de le prendre de préférence après les repas et à au moins deux heures d'intervalle avec la prise de corticoïdes. Une fibroscopie digestive pourra être envisagée en cas de douleurs persistantes et sévères pour vérifier l'intégrité de l'estomac(468).

E. Les troubles cardiovasculaires

L'inflammation, l'utilisation de corticoïdes et la diminution de la fonction rénale accélèrent le développement de l'hypertension, de l'hyperlipidémie, du diabète, de la prise de poids et contribuent à l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de VAA.

Les données à long terme de patients européens atteints de vascularite ont montré que 14% des patients atteints de VAA présentent un événement cardiovasculaire dans les 5 ans suivant le diagnostic.

Au cours de la GPA, il existe un risque accru d'accidents veineux thromboemboliques multiplié par 20 par rapport à la population générale. (64,279).

Ces événements thromboemboliques sont favorisés par le dysfonctionnement du système immunitaire et de la coagulation, par l'inflammation vasculaire et systémique, et également par la réduction de la mobilité liée à la maladie.

Il existe également un risque d'athérosclérose accélérée au cours de la granulomatose de Wegener, liée notamment à la prise prolongée de corticoïdes. (280). Il est donc important de diminuer et d'arrêter les corticoïdes le plus rapidement possible.

L'intérêt d'un traitement par statines en prévention primaire des complications cardiovasculaires chez les patients atteints de VAA est en cours d'évaluation dans un cadre protocolaire (essai STATVAS) (490).

Les modifications du mode de vie sont recommandées en première intention (491):

- Alimentation adaptée pour réduire le risque cardio-vasculaire et améliorer le profil lipidique (régime de type méditerranéen : poisson au moins 2 ou 3 fois par semaine dont au moins une fois du poisson gras, aliments riches en polyphénols (fruits, légume, thé, cacao, huile d'olive vierge, soja), aliments riches en vitamines et en caroténoïdes à effet anti-oxydant, réduire les apports en sels, réduire les apports en acides gras saturés d'origine animale (viandes rouges, fromage, beurre, ...) ou végétale (huile de

palme), privilégier les acides gras insaturés d'origine animale (volaille, ...) et végétale (huile d'olive, huile de colza, noix, soja, margarine, ...), augmenter la consommation d'aliments source de fibres alimentaires (pain complet et céréales complètes, légumineuses, fruits et légumes)

- Activité physique régulière : 30 minutes au moins 5 jours par semaine pour cumuler au minimum 150 minutes d'activité modérée par semaine
- Le tabagisme et la consommation d'alcool doit être fortement évité

Les patients feront l'objet d'un dépistage approfondi et régulier des facteurs de risque cardio-vasculaire, ainsi que d'un suivi par un cardiologue afin d'adapter la prise en charge thérapeutique.

F. La prévention de la stérilité et du risque tératogène

Certains immunosuppresseurs, en particulier le cyclophosphamide, présentent des risques de stérilité (gonadotoxicité) ou de tératogénicité. L'absence de grossesse doit être vérifiée avant l'administration du traitement. Une contraception efficace est nécessaire. Il est conseillé d'utiliser deux méthodes contraceptives efficaces pendant toute la durée du traitement et au moins six mois après la dernière dose pour les hommes et douze mois pour les femmes.

La majorité des patients développent une azoospermie environ 8 à 12 semaines après le début du traitement. (457).

Chez la femme, le cyclophosphamide provoque une diminution de la réserve ovarienne avec diminution de l'hormone anti-müllérienne (AMH), un taux plus élevé d'arrêt précoce des menstruations et un taux élevé de FSH.

Pour prévenir la toxicité ovarienne, il peut être utilisé les agonistes de la LH-RH qui agissent en supprimant la libération hypophysaire des gonadotrophines(456). Cependant des études ont montré des résultats contradictoires concernant l'efficacité des agonistes de la LH-RH pour prévenir la diminution de la réserve ovarienne et les recommandations des différentes sociétés savantes reflètent ces résultats, il est donc difficile de recommander ou non cette stratégie(492).

Par conséquent, en cas d'utilisation du cyclophosphamide, il est préférable de réaliser une cryopréservation de sperme chez l'homme. Chez la femme, il est conseillé de prendre

contact avec un centre de préservation de la fertilité pour envisager l'approche la plus efficace selon le temps disponible : cryoconservation d'ovaire/ovocytes ou d'embryons, traitement par agoniste de la LH-RH.

Aujourd'hui, la meilleure prévention du risque de stérilité repose sur la prescription de rituximab à la place du cyclophosphamide chez les femmes en période d'activité génitale et chez les hommes souhaitant avoir des enfants et chez qui la cryopréservation de sperme n'est pas réalisable ou est un échec. Chez les patients devant recevoir du cyclophosphamide, il est recommandé de réduire la durée du traitement ainsi que la dose totale administrée.

G. Le risque de cancer

Le risque de cancer est significativement plus élevé chez les patients atteints de VAA par rapport à la population générale, probablement lié à la prise prolongée d'immunosuppresseur comme le cyclophosphamide (493).

L'utilisation prolongée d'immunosuppresseurs est associée à une augmentation du risque de certains cancers, notamment le cancer de la vessie pour le cyclophosphamide, mais aussi de certains cancers de la peau (non mélaniques) et/ou certaines hémopathies malignes (leucémies). Leur prévention repose sur le suivi clinique régulier et prolongé des patients, l'évaluation régulière des traitements prescrits, le sevrage tabagique, et le dépistage des cancers cutanés et gynécologiques.

Le risque de cancer avec le rituximab étant similaire à celui de la population générale, il est possible que l'utilisation plus large du rituximab par rapport au cyclophosphamide conduise à une diminution du risque ultérieur de cancer (494).

Les patients recevant du cyclophosphamide, en particulier par voie orale doivent prévenir le risque de cancer de la vessie (bonne hydratation, vidange complète de la vessie, prescription de Mesna...). Ces patients doivent avoir un suivi clinique régulier et doivent réaliser un bilan en cas d'hématurie macroscopique à la recherche d'un cancer de la vessie.

Cette complication devrait n'être vue que de manière exceptionnelle dans les décennies à venir grâce l'utilisation du rituximab et la réduction des doses cumulées de cyclophosphamide.

Les patientes recevant un traitement immunosuppresseur, en particulier par

cyclophosphamide, doivent se faire dépister contre le cancer du col de l'utérus en effectuant un frottis tous les ans. Le vaccin anti-papilloma virus humains (HPV) peut être proposé aux patientes.

Une surveillance cutanée annuelle est également indispensable afin de rechercher d'éventuels cancers cutanés par un examen dermatologique avec examen cutané et muqueux une fois par an. Le rappel des mesures de photoprotection est également important.

H. Autres troubles

Les troubles oculaires seront sous la surveillance d'un ophtalmologue. La cataracte pourra être traitée chirurgicalement et le glaucome pourra être traité avec la prescription de collyres bêta-bloquants pour diminuer la pression intra-oculaire.

Les troubles psychiatriques pourront être traités par la prescription d'antipsychotique ayant le moins d'effets torsadogènes préférentiellement.

La molécule sera adaptée à chaque patient en fonction des symptômes et de ces antécédents. Lors de la délivrance des corticoïdes, le pharmacien doit rester vigilant à tout trouble de l'humeur ou du comportement du patient ou face à une plainte d'insomnies ou d'irritabilité et orienter le patient vers son médecin traitant si besoin.

Les troubles cutanés peuvent être prévenus par de nombreux conseils. Il est important d'utiliser une crème hydratante sur le corps, le visage et les mains, pour prévenir l'atrophie cutanée. Il faut éviter d'utiliser des produits contenant de l'alcool. Les plaies et les écorchures devront être bien désinfectées et l'utilisation de crème cicatrisante (Cicalfate[®], Cicaplast[®], Cicatryl[®], Dermalibour +[®], Cicavit[®], ...) pourra être conseillée pour permettre une meilleure cicatrisation.

Des soins ou crèmes contre l'acné pourront être conseillés pour limiter l'apparition de lésions acnéiques.

Des savons à pH alcalin pourront être conseillés en association avec un traitement antifongique pour les mycoses cutanées et vaginales.

Pour les patients non diabétiques à l'initiation du traitement par corticoïdes, un contrôle de la glycémie sera effectué avant l'initiation du traitement. Il sera important de

déterminer les différents facteurs de risques pouvant être susceptible de provoquer un diabète cortico-induit : dose et durée du traitement par corticoïdes, antécédents familiaux de diabète, âge, IMC élevé, traitement concomitant par immunosuppresseur (tacrolimus, mycophénolate mofétil), prédisposition génétique(495).

Le diabète sera surveillé par des glycémies capillaires et l'insulinothérapie sera préférée pour une meilleure adaptation des doses.

III. Rôle du pharmacien

1. Professionnel de santé de proximité

Le pharmacien est un professionnel de santé de proximité, grâce au maillage territorial des officines ainsi qu'à leurs horaires d'ouverture, il est particulièrement disponible pour les patients. Il assure son rôle de professionnel du médicament auprès des patients atteints de pathologies chroniques en leur délivrant leurs traitements habituels et en les accompagnant dans leur pathologie, mais il est également au contact d'une population « saine » qui se rend à la pharmacie pour des pathologies saisonnières, ou pour toute autre raison.

Le pharmacien sensibilise et informe le public, promeut la prévention et le dépistage, aide le patient à la compréhension de sa maladie et de ses traitements, promeut le bon usage du médicament, apprend et renforce les techniques particulières de prise de certains médicaments, aide le patient à l'apprentissage de l'auto-surveillance de sa maladie (tension, glycémie, ...), soutient et accompagne les patients.

Le pharmacien occupe une place privilégiée pour accompagner les patients dès l'annonce du diagnostic, il représente un réel soutien pour les patients et leurs proches. Il est important qu'un contact de confiance s'établisse. Les patients viennent pour discuter, se confier, trouver du réconfort ou tout simplement une présence. Le pharmacien est un professionnel de santé qu'on peut rencontrer facilement quand on en a besoin.

Le pharmacien est le spécialiste du médicament. Il vérifie la validité de l'ordonnance, la cohérence du traitement (interactions médicamenteuses possibles, contre-indications, ...) et la posologie prescrite. En cas de doute, il peut contacter le médecin. Le pharmacien doit s'assurer que le patient a bien compris son traitement et pourra le prendre en toute autonomie.

Avec la loi Hôpital, patients, santé et territoire (HPST) de 2009 (496) et dernièrement, la convention pharmaceutique de 2022 (497), les pharmaciens ont vu leur rôle auprès des patients profondément élargi afin de devenir de véritables acteurs dans la coordination des soins. Des missions telles que les entretiens pharmaceutiques, les bilans partagés de médication, les opérations de dépistage (diabète, angines à streptocoque A, grippe, covid, cancer colo-rectal, cystites) ainsi que la vaccination antigrippale, anti-covid et depuis peu, le

rappel de 14 autres vaccins (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, papillomavirus humains, infections invasives à pneumocoques, hépatite A et B, méningocoques de sérogroupes A, B, C, Y et W et la rage), ont été introduites et sont aujourd'hui de plus en plus pratiquées au sein des officines.

Grâce à ses champs d'intervention plus larges en matière de prévention, de dépistage et de coordination des soins, la place du pharmacien d'aujourd'hui dans le parcours de soins du patient est largement renforcée.

Parmi les nouvelles missions du pharmacien permettant une meilleure coordination entre les professionnels de santé et ainsi une meilleure prise en charge, certaines ne peuvent prendre effet que dans le cadre d'un exercice coordonné. L'ensemble de la profession doit se sentir concernée, en se mobilisant et en s'impliquant au sein de structures coordonnées comme les Communautés Professionnelles Territoriales de Santé (CPTS) ou les Équipes de Soins Primaires. Les missions concernées sont les suivantes :

- Le pharmacien pourra être désigné comme correspondant par le patient dans le cadre d'un exercice coordonné, et pourra ainsi renouveler les traitements chroniques et adapter les posologies
- Le pharmacien pourra dispenser des médicaments à prescription médicale obligatoire sur la base de protocoles et dans le cadre d'un exercice coordonné, pour des pathologies comme la cystite ou l'angine
- La possibilité pour un pharmacien d'officine, en cas de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur, de substituer le médicament manquant par un autre médicament (en respectant les recommandations de l'ANSM).
- La possibilité pour le pharmacien d'officine de prescrire certains vaccins à prescription médicale obligatoire

Il est du devoir du pharmacien en tant qu'acteur de santé publique de proximité d'agir pour favoriser une meilleure connaissance des maladies rares, promouvoir la formation et l'information sur les maladies rares, renforcer le lien ville/hôpital pour favoriser une meilleure prise en charge du patient, rompre l'isolement social et psychologique des patients, être un interlocuteur de qualité et de confiance dans le parcours de soins du patient.

Un des grands axes du 3^{ème} Plan National des Maladies Rares (PNMR3) a pour objectif de renforcer la formation initiale et développer les formations continues pour les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, biologistes) afin de mieux identifier et prendre en charge les maladies rares. (498).

Certains traitements de la GPA sont parfois mal connus des pharmaciens d'officine, ce qui peut altérer la transmission au patient des bonnes informations relatives aux effets indésirables, à la prise du médicament. Tout en gardant l'objectif de faire adhérer le patient au projet thérapeutique, de nouveaux enjeux apparaissent dans ce contexte pour les pharmaciens. Le pharmacien doit disposer d'un minimum de connaissances sur la maladie et les traitements pour accompagner le patient et le réorienter à bon escient vers l'équipe soignante hospitalière.

2. Accompagnement des patients

Le pharmacien doit conseiller et accompagner le patient dans sa maladie. De par ses connaissances approfondies du médicament et par sa proximité avec le patient, le pharmacien est un véritable acteur dans le parcours de santé du patient. Le pharmacien intervient à tous les niveaux de la prise en charge du patient. En amont dans le cadre de la prévention et du dépistage mais également lors du diagnostic avec la prise en charge des facteurs de risque, la délivrance du traitement, l'explication de la pathologie, la régulation de l'automédication, la recherche et la déclaration d'effets indésirables, l'explication des examens médicaux et des bilans biologiques et le lien avec les médecins et les différents professionnels de santé.

A. Compréhension de la maladie

Le pharmacien doit s'assurer que le patient ait pleinement conscience de la nature et de la gravité de sa maladie, qu'elle soit silencieuse ou qu'elle se manifeste. Le patient doit aussi être informé des possibles complications ou rechutes de cette maladie au cours du temps et savoir reconnaître des signes de complications et de rechutes qui doivent amener à consulter.

Le rôle du pharmacien est essentiel dans l'accompagnement des patients atteints de maladies rares cependant des difficultés sont rencontrées à l'officine.

Malgré les nouvelles missions du pharmacien d'officine et les PNMR, les patients atteints de maladies rares sont encore en marge de la société pour la majorité d'entre eux. La plupart des pharmaciens d'officine manquent de connaissances, et/ou ne sont pas

fréquemment confrontés à ces patients, et il y a également un réel manque de temps à cause des multiples missions qui leur sont attribuées et de la lourde gestion du COVID-19 depuis 2020, qui fait que le thème des maladies rares n'est pas forcément leur priorité. Néanmoins il faut se montrer vigilants car ces patients sont souvent isolés et en détresse. Le pharmacien peut être un réel soutien et malgré un manque de connaissance des maladies rares, il doit assurer un vrai travail de dispensation devant une prescription médicale de traitements spécifiques souvent lourds avec des effets indésirables graves.

Selon une étude réalisée dans le cadre d'une thèse, les freins pour les pharmaciens pour un accompagnement compétent des patients atteints de maladies rares sont : le manque de formation donc le manque de connaissances sur le sujet, le manque de temps, le manque de moyens humains et matériels (supports, outils), le manque de volonté ou d'intérêt pour les maladies rares, le faible nombre de personnes concernées parmi la clientèle de l'officine, et la situation sanitaire actuelle qui fait que ce thème n'est pas la priorité des pharmaciens d'officine malgré les PNMR (499).

Les pharmaciens ont à leur disposition le dossier pharmaceutique du patient mais cela à des limites car il ne permet pas l'accès aux informations médicales tel que le protocole de traitement instauré à l'hôpital, les traitements reçus à l'hôpital (par exemple, les perfusions de cyclophosphamide ou de rituximab ...). L'accès aux informations portant sur les différentes étapes de la prise en charge apparaît déterminant pour répondre aux besoins et aux attentes des patients, et un atout pour un bon suivi de leurs effets secondaires. Une relation ville-hôpital plus efficiente pour les maladies rares ou tout autres maladies est importante et davantage attendu, afin que le pharmacien perçoive davantage d'informations sur la situation du patient, le protocole de traitement mis en place, les effets secondaires attendus ..., comme on peut le voir aujourd'hui dans certains cas lors de l'instauration d'une chimiothérapie orale à l'officine.

Il existe aussi les freins relatifs aux patients avec le degré d'acceptabilité de la maladie et certains patients qui n'en parlent pas facilement car ils se sentent souvent isolés et/ou incompris.

Dans la majorité des cas, lorsque la maladie est prise en charge rapidement, les effets bénéfiques du traitement rassurent le patient. Cependant, chacun réagit différemment face à la maladie, et la GPA s'accompagne souvent de signes de détresse psychologique et de

dépression. Le traitement est long et peut provoquer des effets indésirables, ce qui peut être mal vécu et être source d'anxiété.

Pour que le traitement soit le plus efficace possible, les personnes atteintes doivent participer activement à leur traitement et, si le besoin se fait sentir, bénéficier d'un soutien psychologique.

Il faut conseiller au patient de ne pas s'isoler, continuer une activité professionnelle ou scolaire dans la mesure du possible. Le patient peut pratiquer une activité physique adaptée. Le patient ne doit pas hésiter à demander de l'aide, des conseils ou des informations auprès des associations de patients ou des professionnels de santé. Il existe également les programmes d'ETP qui permettent au patient de mieux vivre au quotidien avec leur pathologie et d'échanger avec d'autres patients et des professionnels de santé.

L'annonce du diagnostic n'est jamais anodine, et chacun la ressent différemment. Les réactions peuvent varier selon la période de vie où la GPA est diagnostiquée. Il existe différentes étapes dans l'acceptation du diagnostic, qui peuvent affecter la vie professionnelle, personnelle, familiale et sociale. Mais le diagnostic peut aussi mettre fin à une inquiétude, une angoisse, après un parcours plus ou moins long entre les différentes consultations, hospitalisations, examens Le médecin met enfin un nom sur les symptômes du patient et cela peut être un premier soulagement, savoir pourquoi on a mal, pourquoi on souffre et recevoir enfin un traitement.

B. Compréhension du traitement

Le pharmacien peut et doit se former sur les enjeux et contraintes du traitement du patient. Le pharmacien limite ainsi les risques de délivrer un médicament entrant en interaction avec le traitement de la GPA. Les connaissances du pharmacien sur son traitement permettent au patient de se sentir plus soutenu et accompagné dans sa prise en charge. En cas de doute, il ne faut pas hésiter à se référer à la documentation disponible pour tous les médicaments : base de données publique des médicaments (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou du Thésaurus des interactions médicamenteuses (<https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>).

Le pharmacien doit faire valoir sa compétence, par des explications sur ce nouveau

traitement source de questions et d'inquiétude de la part des patients, mais aussi leur apporter un soutien personnalisé. Le pharmacien joue un rôle central au sein du lien ville-hôpital car il est capable de rapporter et d'expliquer à l'équipe hospitalière les difficultés rencontrées par le patient, et expliquer en même temps au patient comment mieux appréhender son traitement. Les patients attendent non seulement de leurs pharmaciens une expertise clinique mais aussi un soutien psychologique et de l'écoute.

C. Dispensation

La mission du pharmacien débute avec les incontournables de la 1^{ère} dispensation du traitement : écoute, conseils et délivrance des informations indispensables : les modalités de prise du médicament, la conduite à tenir en cas d'oubli de dose ou de surdosage, les précautions à prendre pour la manipulation, la conservation et l'élimination du médicament, les interactions médicamenteuses, les contre-indications (alimentaires, vaccinales et médicamenteuses), la prévention et la prise en charge des effets indésirables, les manifestations qui doivent conduire à contacter le prescripteur ou le médecin généraliste et sur l'importance de l'observance.

L'acte pharmaceutique de dispensation est défini par l'article R4235-48 du CSP (500) et consiste à la délivrance des médicaments associée à l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments.

Lors de la délivrance, le pharmacien s'assure que le traitement est compatible avec toutes les ordonnances du patient via le dossier pharmaceutique (DP) et contacte le prescripteur pour trouver une solution avec lui si ce n'est pas le cas. Il détecte également la présence de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses et vérifie la posologie des molécules.

Le pharmacien est souvent confronté à des patients qui disent connaître leur traitement mais il est courant qu'ils en ignorent en réalité certains aspects. C'est pourquoi la première délivrance est primordiale car elle permet de s'arrêter sur chaque médicament et de répartir leur prise dans la journée.

Lors des renouvellements, il est important de laisser le patient s'exprimer pour obtenir des informations sur sa façon de gérer son traitement, pour rechercher d'éventuels obstacles à l'observance (mauvaise tolérance, nombre de prises journalières important, absence d'efficacité thérapeutique rapide), s'assurer de la tolérance et de la gestion des EI. Si le patient ne communique pas, il est préférable de poser des questions ouvertes au patient sur ses médicaments plutôt que l'habituel « connaissez-vous votre traitement ? » auquel le patient répond en général positivement. Lui demander comment ou quand est-ce qu'il prend tel ou tel médicament est plus constructif, tout comme lui demander s'il sait pourquoi il le prend.

Quand le pharmacien délivre une ordonnance ou délivre des médicaments sans ordonnance, il doit s'appuyer sur le DP afin de s'assurer que le traitement qu'il délivre est compatible avec l'ensemble des médicaments que le patient a reçu au cours des 4 derniers mois. Il doit présenter l'avantage de ce dossier au patient et l'encourager à l'activer ; il ne peut cependant pas l'activer sans son accord. Le patient doit être sensibilisé au fait que la carte vitale est nécessaire à la consultation du DP et qu'il doit ainsi la présenter à chaque passage à la pharmacie.

D. Observance et adhésion thérapeutique

L'observance et l'adhésion au traitement sont primordiales afin d'assurer la bonne efficacité du traitement. L'observance thérapeutique peut se définir comme l'adéquation entre l'ensemble des comportements d'un patient et les prescriptions faites par un professionnel de santé, qu'elles soient médicamenteuses, diététiques ou hygiéniques ainsi que la présence aux rendez-vous médicaux. Contrairement à l'observance que l'on peut considérer comme passive, car elle renvoie à la conformité thérapeutique, l'adhésion thérapeutique demande une participation active du patient à son traitement car l'adhésion renvoie à une volonté et à une approbation réfléchi du patient à prendre en charge sa maladie. L'adhérence évolue au cours des circonstances de la vie du patient. Elle peut être influencée par de nombreux facteurs principalement liés au patient (âge, sexe, qualité de vie, comorbidité dont la dépression, facteurs psycho-sociaux, émotionnels, comportementaux, ...) ou liés au traitement (perception des effets indésirables, complexité du traitement). Le pharmacien d'officine par sa proximité avec les patients, est un des acteurs de santé les mieux

positionnés pour repérer les patients non adhérents. Par exemple, un patient non observant peut facilement être repéré s'il ne vient pas faire ses renouvellements de médicaments dans les temps (501).

Une détection précoce des freins à l'observance permet d'envisager rapidement des aides ou solutions pour les patients et de les orienter vers les programmes d'éducation thérapeutique. Pour obtenir la meilleure observance possible, tous ces facteurs doivent être pris en compte même s'il n'est pas possible d'agir sur tous et l'écoute de chaque patient doit être déterminante afin d'organiser des actions individualisées et ciblées.

L'ordonnance du patient atteint de GPA contient plusieurs médicaments, ce qui peut le perturber et lui compliquer la compréhension globale du traitement. C'est le rôle du pharmacien, d'expliquer le traitement au patient, de s'assurer qu'il le comprenne et qu'il soit observant. Le pharmacien peut proposer de préparer les prises à l'avance dans un pilulier afin de faciliter l'observance du patient si celui-ci présente des difficultés face au nombre de comprimés journaliers. Le traitement ne doit pas être interrompu sans avis médical sous peines de complications ou de rechutes.

E. Substitution

Depuis 1999, le pharmacien est autorisé à substituer un médicament à celui prescrit, à condition que ce médicament soit dans le même groupe générique et que le médecin n'ait pas exclu cette possibilité par l'apposition de la mention manuscrite « non substituable » sur l'ordonnance. Depuis le 1er janvier 2020, les motifs de non substitution sont limités à trois situations médicales précises : médicament à marge thérapeutique étroite (MTE), forme galénique adapté chez l'enfant de moins de 6 ans (EFG) et contre-indication formelle démontrée à un excipient à effet notoire (CIF) (502).

Dans le cadre de la substitution, le pharmacien doit s'assurer que le patient ait bien compris le changement pour le générique et que le traitement sera bien pris. Pour limiter le risque de confusion, le pharmacien porte le nom du princeps sur la boîte du générique et indique sur l'ordonnance le nom du médicament qu'il a substitué afin que le patient puisse bien les identifier mais également toute personne de son entourage ou tout professionnel de santé qui peut être amené à lui administrer son traitement.

Pour les patients âgés de plus de 75 ans, les pharmaciens se sont engagés dans le cadre de la convention nationale avec l'Assurance Maladie à assurer la « stabilité » de la dispensation des génériques, en évitant de changer de marque de générique.

Certains patients peuvent faire part au pharmacien de questions ou de réticences vis-à-vis des médicaments génériques. Il faut prendre le temps de les rassurer et de leur expliquer que la différence de nom n'a pas de conséquence sur l'efficacité et la sécurité d'emploi de leur traitement.

Le rituximab est un médicament biologique et les biosimilaires du rituximab (TRUXIMA®, RIXATHON®, RUXIENCE®, BLITZIMA®, RITEMVIA®, RITUZENA®, RIXIMYO®) peuvent être prescrits selon le même schéma que la molécule biologique de référence (MABTHERA®) au cours de la GPA.

Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci.

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique dit de référence qui a été autorisé en Europe depuis plus de 8 ans et dont le brevet est tombé dans le domaine du public. Du fait de la variabilité naturelle de la source biologique et du procédé de fabrication, des différences sont inévitables entre le médicament de référence et le biosimilaire. La variabilité est si infime qu'elle n'a pas d'impact sur leurs caractéristiques et leurs fonctions : ils sont dotés d'une qualité, d'une sécurité et d'une efficacité clinique comparables à celles de leurs médicaments biologiques de référence (503,504).

La substitution par un biosimilaire est inscrite dans le code de la santé publique (article L. 5125-23-2). Elle peut être mise en œuvre par le pharmacien d'officine, depuis la parution au Journal officiel du 14 avril 2022 d'un arrêté qui fixe la liste des deux premiers groupes biosimilaires substituables : le filgrastim et le pegfilgrastim.

A ce jour, le rituximab, ne peut pas être substituer en France.

F. Automédication

Les demandes d'automédication au comptoir sont très fréquentes et le pharmacien d'officine doit être particulièrement vigilant. Il s'agit du professionnel de santé le mieux placé pour la détection et la prévention des problèmes liés aux médicaments en vente libre. Il doit sensibiliser les patients aux nombreux risques d'interactions possibles avec leur traitement qui peuvent engendrer des conséquences graves et leur rappeler de ne pas pratiquer d'automédication même s'il s'agit de produits naturels ou qui lui semblent anodins. Il faut insister auprès du patient de demander l'avis du médecin ou du pharmacien avant recours à tout nouveau traitement tels que les médicaments en libre accès, les compléments alimentaires, les tisanes,

L'utilisation du DP est précieuse pour connaître le traitement du patient et faciliter le conseil du pharmacien. L'analyse des interactions doit être rigoureuse quand des prescriptions sont faites par des médecins autre que le médecin ayant prescrit le traitement de la GPA. Il est important de « croiser les ordonnances » afin d'écartier tous les risques d'associations déconseillées ou contre-indiquées. Il ne faut pas oublier les prescriptions faites par les dentistes qui prescrivent souvent des antibiotiques.

G. Coopération interprofessionnelle

La pratique officinale est encore peu ou pas assez reliée aux autres professionnels mobilisés dans le parcours de soins. Cependant lors d'un souci avec une ordonnance, le pharmacien peut contacter l'hôpital, ce qui permet de créer un contact entre les acteurs hospitaliers et les officinaux, ce qui est important en termes de coordination.

La coordination entre l'hôpital et les officines de ville est primordiale afin d'assurer une bonne prise en charge des patients, dans la continuité des soins reçus dans le service hospitalier. Les professionnels de santé de premier recours sont de plus en plus sollicités dans l'accompagnement des patients.

L'effort de coordination à entreprendre doit d'abord porter sur les points critiques qui sont l'entrée et la sortie de l'hôpital avec le retour à domicile du patient. Le pharmacien d'officine est un maillon essentiel de ce lien. Il est une source d'informations pour la conciliation médicamenteuse à l'entrée du patient et être amené à fournir les dernières

ordonnances et dispensations effectuées. Le dossier pharmaceutique doit continuer à être alimenté au cours de l'hospitalisation.

A la sortie du patient, tous les documents utiles devraient être transmis aux professionnels de santé de ville désignés par le patient, dont son pharmacien d'officine habituel (ordonnances de sortie, synthèse d'hospitalisation, courrier d'informations...).

Le but est de favoriser au maximum la circulation dans les deux sens, de toutes les informations sur les patients entre l'hôpital et la ville pour assurer la prise en charge la plus efficace possible de ces patients. Un meilleur décloisonnement entre la ville et l'hôpital permettrait de faciliter et de rendre plus cohérent le parcours de soins des patients atteints de maladies chroniques tels que les patients atteints de GPA.

3. Éducation thérapeutique du patient

Le pharmacien dispose de nombreux atouts pour intervenir dans l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient : proximité géographique, accessibilité et disponibilité, contacts fréquents avec les patients, connaissance globale du patient (contexte familial et socioprofessionnel, entourage, antécédents, historique médicamenteux, ...), relation de confiance entre le patient et le pharmacien, crédibilité auprès du public en tant que professionnel de la santé, formation scientifique

Depuis la loi HPST de juillet 2009, l'éducation thérapeutique s'inscrit dans le parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie.

L'ETP est un accompagnement pluridisciplinaire du patient dans lequel le pharmacien a un rôle important à jouer. Ainsi, l'article 38 de la loi HPST (505) inclut dans les nouvelles missions du pharmacien la possibilité de « participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients ».

Le fait de considérer la personne dans sa globalité est un élément important pour entreprendre une démarche d'éducation thérapeutique avec un patient. Dans l'éducation thérapeutique, le pharmacien d'officine a plusieurs rôles : l'information et l'explication de la maladie et des traitements, la promotion du bon usage du médicament, le soutien et l'accompagnement, la gestion des crises (premier recours aux soins), ...

A. Définition

Selon la définition de l'OMS publiée en 1996 et traduit en français en 1998, l'éducation thérapeutique du patient « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider, ainsi que leurs familles, à comprendre leur maladie et leur traitement, à collaborer ensemble et à assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie » (506).

L'ETP donne aux patients l'opportunité de s'inscrire au centre d'un parcours de santé individualisé et maîtrisé entre une norme thérapeutique proposée par l'équipe soignante et celle du patient issu de ses représentations et de ses projets.

La définition de l'OMS-Europe centre la réalisation de l'ETP sur les établissements hospitaliers, mais une ETP structurée peut être mise en œuvre dans tous les secteurs et lieux de soins, quel que soit le mode d'exercice des professionnels de santé.

B. Finalités de l'ETP

L'objectif des programmes d'éducation thérapeutique est d'apprendre à vivre avec sa maladie. L'ETP contribue à améliorer l'état de santé du patient ainsi que sa qualité de vie et celle de ses proches. Elle vise à rendre le patient acteur principal de sa santé et de son parcours de soin par l'appropriation de savoirs et de compétences afin qu'il devienne l'acteur de son changement de comportement.

Les finalités de l'ETP sont l'acquisition et le maintien par le patient de compétences de soins (soulager les symptômes, prendre en compte les résultats d'une auto-mesure et adapter des doses de médicaments, réaliser des gestes techniques et de soins, modifier son mode de vie, faire face aux problèmes occasionnés par la maladie, prévenir le risque de complications,

impliquer son entourage dans la gestion de la maladie et des traitements, ...) et la mobilisation ou l'acquisition de compétences d'adaptation (se connaître soi-même, avoir confiance en soi, savoir gérer ses émotions, développer un raisonnement critique et des compétences en matière de communication, prendre des décisions, se fixer des objectifs à atteindre,...) (507).

L'ETP ne se résume pas à la délivrance d'une information. Une information orale ou écrite, un conseil peut être délivré par un professionnel de santé à diverses occasions (consultation médicale, dispensation de médicaments, acte de soins, etc.) à un patient dit « passif ».

Lors du conseil, l'information va dans un seul sens, il n'y a pas de véritable échange.

L'ETP repose sur une attitude « active » d'un patient qui questionne, réagit, s'exprime, échange avec un professionnel de santé et/ou avec des personnes atteintes par la même maladie. Son but est l'appropriation des savoirs et leurs mises en œuvre dans la vie quotidienne. Cet « accompagnement » personnalisé et bienveillant aide le patient à prendre des décisions pour des soins, parfois lourds et compliqués, de sorte à améliorer sa qualité de vie, sans oublier celle de ses proches. Il l'aide aussi pour des choix qui concernent son projet de vie, son orientation, ses dossiers administratifs....

C. A qui s'adresse l'ETP ?

L'éducation thérapeutique doit être proposée à toute personne (enfant et parent, adolescent, adulte) ayant une maladie chronique, quel que soit son âge, le type, le stade et l'évolution de la maladie. Une maladie chronique est une maladie évoluant à long terme, souvent associée à une invalidité ou à la menace de complications sérieuses susceptibles de réduire l'espérance de vie et la qualité de vie du patient.

Les proches (aidants familiaux ou proches aidants) sont également concernés et peuvent être impliqués à la démarche d'ETP s'ils le souhaitent, et si le patient désire les impliquer dans l'aide à la gestion de sa maladie (508).

Une ETP individuelle et/ou collective dédiée aux aidants familiaux peut être proposée pour prévenir leur épuisement.

Le rôle des aidants est essentiel pour soutenir les patients. Il est nécessaire de prévenir, repérer, orienter et prendre en charge les besoins et les difficultés liées à cet accompagnement.

D. Intervenants dans l'ETP

L'intervention peut se faire à deux niveaux : proposition et réalisation de l'ETP. Les professionnels de santé sont les principaux intervenants impliqués dans l'éducation thérapeutique.

Tout professionnel impliqué dans la prise en charge usuelle d'un patient ayant une maladie chronique doit l'informer de la possibilité de bénéficier d'une ETP et doit la lui proposer en lui décrivant les ressources locales.

La composition de l'équipe qui réalise l'ETP dépend du public-cible, en particulier de son âge, de la maladie et du type de compétences à acquérir. L'ETP peut être mis en place par au moins deux professionnels de santé de profession différentes dont obligatoirement un médecin.

L'ETP doit être mise en œuvre par des professionnels de santé formés à la démarche. Cette formation d'une durée minimale de quarante heures d'enseignements théoriques et pratiques, permet d'acquérir des compétences relationnelles, pédagogiques, méthodologiques et d'animation.

Le pharmacien peut être impliqué dans différentes étapes de l'éducation thérapeutique du patient : diagnostic éducatif, réalisation d'outils pédagogiques ciblés sur les médicaments pour le programme d'apprentissage, participation aux séances d'ETP, évaluation régulière des acquis du patient.

D'autres professionnels peuvent intervenir soit en participant directement à la démarche éducative, soit en proposant une réponse adaptée aux difficultés du patient, de son entourage ou des professionnels de santé mettant en œuvre l'ETP : psychologue, travailleur social, éducateur en activité physique adaptée,

Les patients, individuellement ou via leurs associations, sont sollicités dans les phases de conception, de mise en œuvre et d'évaluation d'un programme d'ETP spécifique à une ou des pathologies chroniques. L'intervention des patients au cours de séances collectives d'ETP peut être complémentaire à celle des professionnels de santé. Elle permet un partage d'expériences de la maladie ou des traitements, un relais des messages délivrés par les professionnels de santé, et un échange sur les préoccupations quotidiennes, la résolution de problèmes et les ressources disponibles (507).

Les associations de patients peuvent également participer activement à l'ETP, afin d'informer, d'orienter, d'aider et de soutenir le malade et ses proches.

La coordination entre la ville et les établissements de santé est à organiser, afin d'assurer la continuité, la cohérence et l'évaluation des messages éducatifs.

Dans le cadre de ses compétences, le pharmacien peut mettre en place en coordination avec les autres professionnels de santé une démarche éducative au sein de son officine.

E. L'ETP chez les patients atteints de vascularites systémiques

Les programmes d'ETP sont rares dans le domaine des maladies rares. Cependant, les diverses mesures prises en faveur des maladies rares intègrent bien cette prise en charge et montrent que l'ETP dans les maladies rares peut et doit se développer.

Différents moyens sont mis à disposition des professionnels de santé pour aider leurs projets d'éducation thérapeutique. L'HAS a émis plusieurs guides de recommandations pour aider à la mise en œuvre et à l'évaluation des programmes d'ETP. Les programmes d'ETP doivent respecter un cahier des charges national et un certain nombre de compétence sont requises par les professionnels de santé pour pouvoir dispenser l'ETP. Ces programmes sont soumis à l'autorisation de l'ARS et évalués par la HAS.

Les centres de référence et de compétence ont en particulier des missions d'information, de même que le Groupe Français d'Étude des Vascularites par le biais de son site internet (<https://www.vascularites.org/education-therapeutique/>).

Pour la mise en œuvre d'un programme d'ETP, quatre étapes définies par la HAS et par décret en 2010 doivent être respectées (508):

- Élaboration un diagnostic éducatif individualisé avec le patient qui permet de définir ses besoins, ses attentes, ses peurs, ses projets,
- Définition d'un programme personnalisé qui définit les compétences que le patient peut acquérir (objectifs)
- Planification et mise en œuvre des séances d'ETP (collectives et/ou individuelles selon les besoins du patient)
- Évaluation des acquis à l'issue du programme : faire le point sur ce que le patient sait, ce qu'il a compris, ce qui lui reste éventuellement à acquérir, ...

Les programmes d'ETP peuvent comprendre plusieurs thèmes (tableau 8) (24).

Thèmes à aborder	Objectifs pédagogiques (liste non limitative)
Qu'est-ce qu'une vascularite systémique ?	<ul style="list-style-type: none"> • Être en mesure de décrire ses manifestations cliniques ; • Comprendre le sens du suivi biologique, savoir tirer de son bilan biologique de routine les informations nécessaires à son suivi ; • Pouvoir expliquer avec ses mots le mécanisme de la maladie (maladie chronique, auto-immunité, inflammation de la paroi des vaisseaux, type de vaisseaux atteints...) ; • Reconnaître l'apparition de signes d'activité cliniques et biologiques de la maladie et mettre en place une action adaptée ; • Introduction à l'importance du suivi régulier.
Les traitements	<ul style="list-style-type: none"> • Comprendre mon traitement, pouvoir définir l'action et les effets indésirables de mes traitements, appréhender les effets indésirables ; • Savoir me servir de mon traitement au quotidien, comprendre la nécessité d'une prise régulière de mon traitement ; • Adaptation des règles hygiéno-diététiques en rapport avec la prise d'une corticothérapie et/ou d'un traitement immunosuppresseur.
Rechute de la maladie	<ul style="list-style-type: none"> • Savoir reconnaître une rechute de sa maladie ; • Reconnaître les signes cliniques et biologiques d'une rechute ; • Adapter sa conduite et savoir faire appel à la personne ressource adéquate ; • Identifier les facteurs déclenchants et apprendre à les prévenir (notamment importance d'une bonne adhésion au traitement).
Mesures hygiéno-diététiques	<ul style="list-style-type: none"> • Connaître et adapter son régime sous corticothérapie (sans excès de sel ni de sucre), adopter une alimentation équilibrée ; • Sensibiliser au risque infectieux (rappel sur la vaccination, règles d'hygiène pour éviter le contagement infectieux...).
Vivre avec	<ul style="list-style-type: none"> • Exprimer ses représentations et son ressenti de la maladie ; • Normaliser l'expérience de la fatigue et mieux utiliser son énergie ; • Adopter des mesures centrées sur son bien-être ; • Élaborer des stratégies d'adaptation personnelles ; • Développer l'estime de soi mise à mal par la maladie (amour de soi, image de soi, confiance en soi) ; • Découvrir et mobiliser des ressources utilisables contre les difficultés rencontrées au quotidien (psychologue, assistants sociaux, instruction d'un dossier MDPH...) ; • Exprimer l'impact de la maladie sur la vie quotidienne et mettre en place des stratégies d'adaptation.

TABLEAU 8 : EXEMPLE DE THEMES ET OBJECTIFS PEDAGOGIQUES POUR L'ETP DES PATIENTS ATTEINTS DE VASCULARITES SYSTEMIQUES

Les patients ayant déjà effectué les séances d'ETP peuvent participer à des séances de renforcement.

4. Association de patients

Les pharmaciens peuvent également orienter les patients vers des associations ou groupes de parole, pouvant leur apporter un soutien, des informations supplémentaires, ... qui peuvent être bénéfiques dans la prise en charge des patients de la GPA ou de vascularites systémiques plus largement.

Les associations de malades font des réunions d'informations avec les médecins, les chercheurs, les cliniciens, les adhérents et il serait important que les pharmaciens y participent. Les pharmaciens étant des professionnels de santé de proximité, en plus de leurs connaissances scientifiques, peuvent s'investir davantage dans la maladie rare du patient en faisant des recherches afin de pouvoir lui prodiguer des conseils, prendre en charge certains effets indésirables, aiguiller le patient vers son médecin généraliste, un spécialiste si besoin ou le centre de référence ou de compétence.

Les pharmaciens sont les professionnels de santé qui connaissent le mieux les interactions médicamenteuses, les contre-indications, les effets indésirables, ainsi que la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et les mutuelles des patients, tout ce côté législatif que ne connaissent pas forcément les médecins.

Le pharmacien a également des connaissances sur les dispositifs médicaux, l'orthopédie, les aides techniques avec tout le matériel médical dont les patients atteints de maladies rares peuvent avoir besoin. Le pharmacien peut également informer les patients que les aides sociales qui existent.

Les associations de malades offrent une aide morale, pratique, financière, sociale ou juridique aux personnes malades et à leur entourage, par des actions individuelles ou collectives. L'objectif est de fournir des informations de haute qualité sur les maladies rares et de permettre un accès à la connaissance pour toutes personnes (professionnels de santé, patients, aidants, ...). Orphanet est une ressource unique rassemblant des connaissances sur les maladies rares et qui publie régulièrement une série de rapport abordant des aspects

communs à l'ensemble des maladies rares appelée « les Cahiers d'Orphanet » dont un qui s'appelle « Vivre avec une maladie rare en France : Aides et prestations » (509).

Ce cahier a pour but de guider les personnes atteintes de maladies rares (en situation de handicap ou non) et leurs proches dans le système de soin et d'accompagnement, ainsi que de les informer sur les aides (humaines, financières et techniques) et prestations sociales auxquelles ils ont droit afin de s'inscrire dans la société au même titre que des personnes valides.

France Vascularites

L'association France Vascularites a été créée en 2006. Elle est composée de patients atteints de vascularites, de leurs proches et de membres bienfaiteurs. Elle permet de créer des liens entre les patients afin de rompre l'isolement et de mettre en commun expériences et informations. L'association diffuse auprès des médecins des informations validées par son conseil scientifique. Elle contribue à promouvoir la recherche médicale et organise des événements caritatifs pour soutenir la recherche.

L'association a mis en place plusieurs actions pour aider les patients à vivre avec la maladie au quotidien (Figure 19).

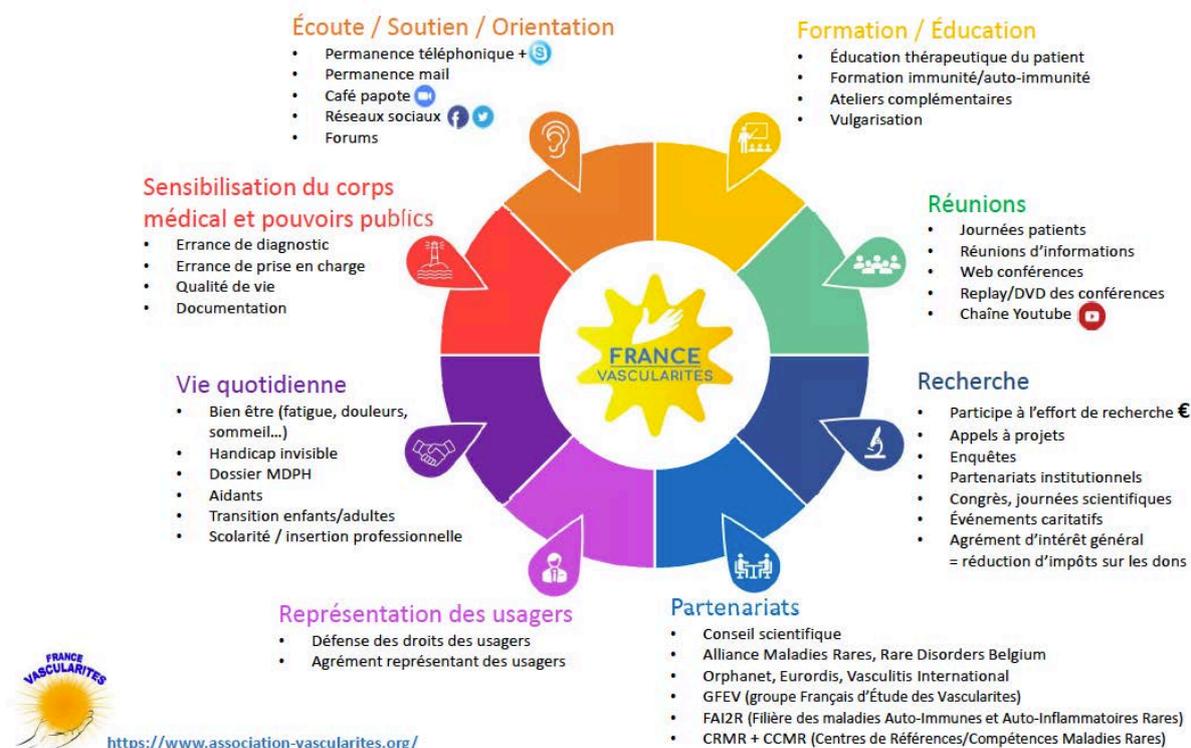


FIGURE 19 : ACTIONS REALISEES PAR L'ASSOCIATION FRANCE VASCULARITES

L'association propose une permanence téléphonique (09 87 67 02 38), audio-visuelle (skype), ainsi que par messagerie électronique (association.vascularites@gmail.com).

Elle organise des réunions d'informations pour les patients avec la participation de spécialistes, des rencontres entre patients, ainsi que des stages en laboratoire pour comprendre le mécanisme immunitaire des vascularites et savoir interpréter les résultats d'analyses. L'association a créé plusieurs outils ludiques pour les patients :

- Des films d'animations intitulés « Phil le neutrophile » pour expliquer le mécanisme des vascularites,
- Un jeu d'éducation du patient en ligne complémentaire de l'ETP : <https://vasco.online-virgo.com/>. Ce jeu permet au patient de visualiser des contenus sur les mécanismes, les symptômes et les traitements des vascularites, ainsi que des conseils : recommandation vaccinale, prévention de l'ostéoporose, Les patients peuvent s'auto-évaluer par l'intermédiaire de quiz et interagir avec d'autres utilisateurs.
- Outil SANOÏA, qui est une fiche de suivi personnalisée : <https://www.sanoia-fichesante.com/vascularites-wegener>. Elle permet au patient de personnaliser son suivi, seul ou avec l'aide de son médecin, de mesurer les paramètres de sa santé avec des scores reconnus, préparer sa prochaine consultation en imprimant ou téléchargeant un rapport de suivi...).

L'association met à disposition des patients des vidéos afin de revoir les conférences des spécialistes ainsi que des brochures d'informations et de recommandations sur les vascularites.

Les coordonnées de l'association de patients concernée par les VNS doivent être communiquées au patient dès la mise en place de sa prise en charge en hospitalisation :

Association France Vascularites,

7 Rue de l'église

21540 Blaisy-Bas,

Tel : 09 87 67 02 38

E-mail : association.vascularites@gmail.com

Site internet : www.association-vascularites.org

IV. Conclusion et perspectives

La GPA est passé d'une maladie à forte mortalité dans les 1 à 2 ans suivant l'apparition des symptômes à une maladie chronique qui nécessite une prise en charge lourde et spécialisée à vie. Cependant, des défis majeurs demeurent, la GPA est toujours responsable d'une morbidité et d'une mortalité importante, à la fois due à la maladie elle-même et à son traitement.

Les principales incertitudes dans la prise en charge des patients atteints de VAA incluent la durée et l'intensité optimale du traitement chez un patient individuel et le manque de biomarqueurs efficaces pour définir l'activité et prédire les rechutes. De meilleurs biomarqueurs, seuls ou combinés, pour prédire l'activité et le risque de rechute conduiraient à une approche thérapeutique plus précise.

De meilleurs critères de diagnostic et de classification permettraient une meilleure prise en charge et une amélioration des soins aux patients.

Une meilleure compréhension de la pathogénèse, notamment à travers une compréhension plus détaillée des associations épidémiologiques, le développement de biomarqueurs efficaces, ainsi que l'élucidation des contributions génétiques pourraient conduire à des thérapies plus ciblées, plus efficaces et moins toxiques.

Une reconnaissance plus explicite des résultats centrés sur le patient dans les essais et dans la pratique clinique, est un critère majeur sur lequel il faut continuer encore à faire des efforts pour une prise en charge globale et optimale du patient afin qu'il se sente impliqué dans le parcours de soins.

De nombreuses questions demeurent.

Des traitements plus ciblés et/ou moins toxiques (anticorps monoclonaux, ...) sont en cours d'évaluation et/ou de développement. Il est cependant très peu probable qu'ils soient efficaces à 100% et donc peu probable qu'ils remplacent totalement le traitement conventionnel actuel de première ligne par corticoïdes et cyclophosphamide, qui permet d'obtenir une rémission chez plus de 80% des patients. Le coût important de ces nouvelles biothérapies risque par ailleurs de limiter leur « large » emploi.

Une approche multidisciplinaire et l'engagement des patients se traduiraient par un patient plus intégré dans son parcours de soins et de meilleurs résultats dans ces maladies multi-systémiques complexes. Les médecins et les patients devraient travailler ensemble dans un cadre clinique pour accroître l'implication des patients dans leurs propres soins et dans les décisions de traitement.

Il convient pour conclure de souligner que même si la survie des patients atteints de GPA s'est nettement améliorée en 30 ans, le risque de rechute est encore mal maîtrisé aujourd'hui, et que les séquelles fonctionnelles et sociales liées à la maladie, et parfois aux traitements utilisés, sont souvent sous-estimés. Seuls 11–14% des patients ne gardent aucune séquelle (114,341) et seuls 44% d'entre eux peuvent continuer ou reprendre leur travail (108).

V. Bibliographie

1. Pagnoux C, Teixeira L. Granulomatose de Wegener. *Presse Médicale*. mai 2007;36(5):860-74.
2. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri G, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. juin 2016;29(2):151-9.
3. Puéchal X. Granulomatose avec polyangéite (Wegener) [Internet]. [cité 31 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.datocms-assets.com/6375/1543951442-granulomatose-avec-polyangeite-xavier-puechal.pdf>
4. The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group, Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: Baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum*. août 2003;48(8):2299-309.
5. Csernok E, Trabandt A, Müller A, Wang GC, Moosig F, Paulsen J, et al. Cytokine profiles in Wegener's granulomatosis: predominance of type 1 (Th1) in the granulomatous inflammation. *Arthritis Rheum*. avr 1999;42(4):742-50.
6. CESCA L, SCHAEFER F. Granulomatosis with polyangiitis [Internet]. Orphanet. [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=759
7. Ministères des Solidarités et de la Santé. L'offre de soins [Internet]. solidarites-sante.gouv.fr. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins>
8. Guillevin L, Pagnoux C. Urgences médicales et complications graves des vascularites. *Réanimation*. nov 2005;14(7):569-75.
9. Lindsay S, Aggeler PM, Lucia SP. Chronic Granuloma Associated with Periarteritis Nodosa: Report of a Case with Renal Failure. *Am J Pathol*. nov 1944;20(6):1057-71.
10. Johnsson S. A case of Wegener's granulomatosis. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1948;25(5):573-84.
11. Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *AMA Arch Pathol*. déc 1954;58(6):533-53.
12. Fahey JL, Leonard E, Churg J, Godman G. Wegener's Granulomatosis. *Am J Med*. août 1954;17(2):168-79.
13. Carrington CB, Liebow AA. Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's

type. *Am J Med.* oct 1966;41(4):497-527.

14. Emmerich J, Mourad JJ, Perdu J. *Maladies rares des vaisseaux.* John Libbey Eurotext; 2015. 232 p.
15. Van Der Woude FJ, Lobatto S, Permin H, Van Der Giessen M, Rasmussen N, Wiik A, et al. AUTOANTIBODIES AGAINST NEUTROPHILS AND MONOCYTES: TOOL FOR DIAGNOSIS AND MARKER OF DISEASE ACTIVITY IN WEGENER'S GRANULOMATOSIS. *The Lancet.* févr 1985;325(8426):425-9.
16. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 17 août 2010;33(8):1101-7.
17. Woywodt A, Haubitz M, Haller H, Matteson EL. Wegener's granulomatosis. *The Lancet.* avr 2006;367(9519):1362-6.
18. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman G, Jayne DRW, Jennette JC, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): An alternative name for Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* avr 2011;70(4):704-704.
19. Hewins P, Tervaert JWC, Savage COS, Kallenberg CGM. Is Wegener's granulomatosis an autoimmune disease?: *Curr Opin Rheumatol.* janv 2000;12(1):3-10.
20. Chen M, Kallenberg CGM. ANCA-associated vasculitides—advances in pathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* nov 2010;6(11):653-64.
21. Cartin-Ceba R, Peikert T, Specks U. Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* déc 2012;14(6):481-93.
22. Gibelin A, Maldini C, Mahr A. Epidemiology and Etiology of Wegener Granulomatosis, Microscopic Polyangiitis, Churg-Strauss Syndrome and Goodpasture Syndrome: Vasculitides with Frequent Lung Involvement. *Semin Respir Crit Care Med.* juin 2011;32(03):264-73.
23. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): Clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev.* nov 2014;13(11):1121-5.
24. TERRIER B, GUILLEVIN L. Protocole National de Diagnostic et de soins : Vascularites nécrosantes systémiques (périartrite noueuse et vascularites associées aux ANCA) [Internet]. 2019 [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/pnds_vns.pdf
25. De Broe ME, D'Haese PC, Nuyts GD, Elseviers MM. Occupational renal diseases: *Curr Opin Nephrol Hypertens.* mars 1996;5(2):114-21.
26. Hogan SL, Cooper GS, Savitz DA, Nylander-French LA, Parks CG, Chin H, et al.

Association of Silica Exposure with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody Small-Vessel Vasculitis: A Population-Based, Case-Control Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* mars 2007;2(2):290-9.

27. Beaudreuil S, Lasfargues G, Lauériere L, Ghoul ZE, Fourquet F, Longuet C, et al. Occupational exposure in ANCA-positive patients: A case-control study. *Kidney Int.* mai 2005;67(5):1961-6.

28. Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DGI. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis?: A case-control study. *Arthritis Rheum.* mars 2003;48(3):814-23.

29. Duna GF, Cotch MF, Galperin C, Hoffman DB, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: role of environmental exposures. *Clin Exp Rheumatol.* déc 1998;16(6):669-74.

30. Albert D, Clarkin C, Komoroski J, Brensinger CM, Berlin JA. Wegener's granulomatosis: Possible role of environmental agents in its pathogenesis: Environmental Agents in Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Care Res.* 15 août 2004;51(4):656-64.

31. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum.* janv 1996;39(1):87-92.

32. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primer.* déc 2020;6(1):71.

33. Nuyts GD, Van Vlem E, De Vos A, Daelemans RA, Rorive G, Elseviers MM, et al. Wegener granulomatosis is associated to exposure to silicon compounds: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1995;10(7):1162-5.

34. Knight A, Sandin S, Askling J. Occupational risk factors for Wegener's granulomatosis: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 1 avr 2010;69(4):737-40.

35. Pi P. Hydrocarbon exposure and glomerulonephritis due to systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 1 mai 1998;13(5):1321-3.

36. Lamprecht P, Gross WL. Wegener's Granulomatosis. *Herz.* 1 févr 2004;29(1):47-56.

37. Lutalo PMK, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun.* févr 2014;48-49:94-8.

38. Chen M, Gao Y, Guo XH, Zhao MH. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol.* août 2012;8(8):476-83.

39. Pendergraft WF, Niles JL. Trojan horses: drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* janv 2014;26(1):42-9.

40. Grau RG. Drug-Induced Vasculitis: New Insights and a Changing Lineup of Suspects. *Curr Rheumatol Rep.* déc 2015;17(12):71.
41. Dolman KM, von dem Borne AEGKr, Goldschmeding R, Gans RDB, Donker A, Vervaat ThJ, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *The Lancet.* sept 1993;342(8872):651-2.
42. Almroth G, Eneström S, Hed J, Samuelsson I, Sjöström P. Autoantibodies to leucocyte antigens in hydralazine-associated nephritis. *J Intern Med.* janv 1992;231(1):37-42.
43. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1 juill 2005;20(7):1400-6.
44. Locke IC, Worrall JG, Leaker B, Black CM, Cambridge G. Autoantibodies to myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* janv 1997;24(1):86-9.
45. Jagiello P, Gencik M, Arning L, Wieczorek S, Kunstmann E, Csernok E, et al. New genomic region for Wegener's granulomatosis as revealed by an extended association screen with 202 apoptosis-related genes. *Hum Genet.* 1 avr 2004;114(5):468-77.
46. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DRW, et al. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 19 juill 2012;367(3):214-23.
47. Hutton HL, Holdsworth SR, Kitching AR. ANCA-Associated Vasculitis: Pathogenesis, Models, and Preclinical Testing. *Semin Nephrol.* sept 2017;37(5):418-35.
48. Albert LJ, Inman RD. Molecular Mimicry and Autoimmunity. Epstein FH, éditeur. *N Engl J Med.* 30 déc 1999;341(27):2068-74.
49. BOYER O, CANDON S. Maladies auto-immunes, la rupture de la tolérance au soi [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-auto-immunes>
50. Stegeman CA. Association of Chronic Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Higher Relapse Rates in Wegener Granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1 janv 1994;120(1):12.
51. Caballero-Islas AE, Hoyo-Ulloa I, García-Castro A, Hinojosa-Azaola A. Severe infections in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a retrospective cohort study with a clinical phenotype approach. *Rheumatol Int.* oct 2020;40(10):1657-66.
52. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CGM. Trimethoprim–Sulfamethoxazole (Co-Trimoxazole) for the Prevention of Relapses of Wegener's Granulomatosis. *N Engl J Med.* 4 juill 1996;335(1):16-20.

53. Proft T, Fraser JD. Bacterial superantigens: Mechanisms and disease association of bacterial superantigens. *Clin Exp Immunol.* sept 2003;133(3):299-306.
54. Zouali M. Exploitation of Host Signaling Pathways by B Cell Superantigens--Potential Strategies for Developing Targeted Therapies in Systemic Autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 1 janv 2007;1095(1):342-54.
55. Popa ER, Stegeman CA, Kallenberg CG, Willem Cohen Tervaert J. Staphylococcus aureus and Wegener's granulomatosis. *Arthritis Res.* 2002;4(2):77.
56. Li H, Nooh MM, Kotb M, Re F. Commercial peptidoglycan preparations are contaminated with superantigen-like activity that stimulates IL-17 production. *J Leukoc Biol.* févr 2008;83(2):409-18.
57. Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, Jarrossay D, Gattorno M, Lanzavecchia A, et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol.* juin 2007;8(6):639-46.
58. Gerosa F, Baldani-Guerra B, Lyakh LA, Batoni G, Esin S, Winkler-Pickett RT, et al. Differential regulation of interleukin 12 and interleukin 23 production in human dendritic cells. *J Exp Med.* 9 juin 2008;205(6):1447-61.
59. Oukka M. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Ann Rheum Dis.* 1 déc 2008;67(Suppl 3):iii26-9.
60. Fouser LA, Wright JF, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M. Th17 cytokines and their emerging roles in inflammation and autoimmunity. *Immunol Rev.* déc 2008;226(1):87-102.
61. Pendergraft WF, Preston GA, Shah RR, Tropsha A, Carter CW, Jennette JC, et al. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med.* janv 2004;10(1):72-9.
62. Tadema H, Kallenberg CGM, Stegeman CA, Heeringa P. Reactivity against Complementary Proteinase-3 Is Not Increased in Patients with PR3-ANCA-Associated Vasculitis. *Shoenfeld Y, éditeur. PLoS ONE.* 17 mars 2011;6(3):e17972.
63. Bautz DJ, Preston GA, Lionaki S, Hewins P, Wolberg AS, Yang JJ, et al. Antibodies with Dual Reactivity to Plasminogen and Complementary PR3 in PR3-ANCA Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* déc 2008;19(12):2421-9.
64. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC, et al. Brief Communication: High Incidence of Venous Thrombotic Events among Patients with Wegener Granulomatosis: The Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med.* 19 avr 2005;142(8):620.
65. Hurtado PR, Jeffs L, Nitschke J, Patel M, Sarvestani G, Cassidy J, et al. CpG

oligodeoxynucleotide stimulates production of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ANCA associated vasculitis. *BMC Immunol.* 2008;9(1):34.

66. Tadema H, Abdulahad WH, Lipse N, Stegeman CA, Kallenberg CGM, Heeringa P. Bacterial DNA motifs trigger ANCA production in ANCA-associated vasculitis in remission. *Rheumatology.* 1 avr 2011;50(4):689-96.

67. Kain R, Exner M, Brandes R, Ziebermayr R, Cunningham D, Alderson CA, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med.* oct 2008;14(10):1088-96.

68. Almouhawis HA, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. *J Oral Pathol Med.* août 2013;42(7):507-16.

69. Knudsen BB, Joergensen T, Munch-jensen B. Wegener's Granulomatosis in a Family. *Scand J Rheumatol.* janv 1988;17(3):225-7.

70. Muniain MA, Moreno JC, Gonzalez Campora R. Wegener's granulomatosis in two sisters. *Ann Rheum Dis.* 1 mai 1986;45(5):417-21.

71. Elkon KB, Sutherland DC, Rees AJ, Hughes GRV, Richard Batchelor J. HLA antigen frequencies in systemic vasculitis: increase in HLA-DR2 in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* janv 1983;26(1):102-5.

72. Cotch MF. HLA Typing in Patients with Wegener Granulomatosis. *Ann Intern Med.* 15 avr 1995;122(8):635.

73. Morris H, Morgan MD, Wood AM, Smith SW, Ekeowa UI, Herrmann K, et al. ANCA-associated vasculitis is linked to carriage of the Z allele of α_1 antitrypsin and its polymers. *Ann Rheum Dis.* oct 2011;70(10):1851-6.

74. Dolman KM, Stegeman CA, Wiel BA, Hack CE, Borne AEG, Kallenberg CGM, et al. Relevance of classic anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (C-ANCA)-mediated inhibition of proteinase 3- α_1 -antitrypsin complexation to disease activity in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol.* sept 1993;93(3):405-10.

75. Jagiello P, Gross WL, Epplen JT. Complex genetics of Wegener granulomatosis. *Autoimmun Rev.* janv 2005;4(1):42-7.

76. Schreiber A. Membrane Expression of Proteinase 3 Is Genetically Determined. *J Am Soc Nephrol.* 1 janv 2003;14(1):68-75.

77. Witko-Sarsat V, Lesavre P, Lopez S, Bessou G, Hieblot C, Prum B, et al. A large subset of neutrophils expressing membrane proteinase 3 is a risk factor for vasculitis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol JASN.* juin 1999;10(6):1224-33.

78. Rarok AA. Neutrophil Membrane Expression of Proteinase 3 (PR3) Is Related to Relapse in PR3-ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 1 sept 2002;13(9):2232-8.
79. von Vietinghoff S, Busjahn A, Schönemann C, Massenkeil G, Otto B, Luft FC, et al. Major Histocompatibility Complex HLA Region Largely Explains the Genetic Variance Exercised on Neutrophil Membrane Proteinase 3 Expression. *J Am Soc Nephrol.* nov 2006;17(11):3185-91.
80. Buchbinder E, Hodi FS. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 and immune checkpoint blockade. *J Clin Invest.* 1 sept 2015;125(9):3377-83.
81. Bluestone JA. Is CTLA-4 a master switch for peripheral T cell tolerance? *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 mars 1997;158(5):1989-93.
82. Steiner K, Moosig F, Csernok E, Selleng K, Gross WL, Fleischer B, et al. Increased expression of CTLA-4 (CD152) by T and B lymphocytes in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Immunol.* oct 2001;126(1):143-50.
83. Gough SCL, Walker LSK, Sansom DM. CTLA4 gene polymorphism and autoimmunity. *Immunol Rev.* avr 2005;204(1):102-15.
84. Wang XB, Zhao X, Giscombe R, Lefvert AK. A CTLA-4 gene polymorphism at position -318 in the promoter region affects the expression of protein. *Genes Immun.* juin 2002;3(4):233-4.
85. Carr EJ, Niederer HA, Williams J, Harper L, Watts RA, Lyons PA, et al. Confirmation of the genetic association of CTLA4 and PTPN22 with ANCA-associated vasculitis. *BMC Med Genet.* déc 2009;10(1):121.
86. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. CTLA-4 and TNF- α promoter-308 A/G polymorphisms and ANCA-associated vasculitis susceptibility: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* janv 2012;39(1):319-26.
87. Willcocks LC, Lyons PA, Rees AJ, Smith KG. The contribution of genetic variation and infection to the pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):202.
88. Jagiello P, Aries P, Arning L, Wagenleiter SEN, Csernok E, Hellmich B, et al. The PTPN22 620W allele is a risk factor for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* déc 2005;52(12):4039-43.
89. Gregersen PK, Lee HS, Batliwalla F, Begovich AB. PTPN22: Setting thresholds for autoimmunity. *Semin Immunol.* août 2006;18(4):214-23.
90. Knight A, Sandin S, Askling J. Risks and relative risks of Wegener's granulomatosis among close relatives of patients with the disease. *Arthritis Rheum.* janv 2008;58(1):302-7.

91. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology*. 27 mai 2007;46(8):1329-37.
92. Orphanet: Granulomatose avec polyangéite [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=900
93. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of Systemic Vasculitides. *Arthritis Rheum*. févr 1994;37(2):187-92.
94. Koldingsnes W, Nossent HC. Epidemiology of ANCA associated vasculitis. *Nor Epidemiol* [Internet]. 5 oct 2009 [cité 22 nov 2020];18(1). Disponible sur: <http://www.ntnu.no/ojs/index.php/norepid/article/view/62>
95. de Azevedo FVA, Lima FO, de Carvalho JF, de Saboia Mont'Alverne AR, Rodrigues CEM. Granulomatosis with polyangiitis in Northeastern Brazil: study of 25 cases and review of the literature. *Adv Rheumatol*. déc 2018;58(1):10.
96. Scius N, Migali G, Tintillier M. Granulomatose avec polyangéite, à propos de plusieurs complications rares et sévères [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/lmed-04-2018-08-scius_0.pdf
97. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. avr 2015;30(suppl_1):i14-22.
98. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: A capture-recapture estimate: Prevalence of Vasculitides in a Parisian Suburb. *Arthritis Care Res*. 15 févr 2004;51(1):92-9.
99. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology*. 1 mai 2014;53(5):882-9.
100. Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum*. nov 2000;43(11):2481-7.
101. Knight A, Ekbohm A, Brandt L, Askling J. Increasing incidence of Wegener's granulomatosis in Sweden, 1975-2001. *J Rheumatol*. oct 2006;33(10):2060-3.
102. Watts RA, Al-Taiar A, Scott DGI, Macgregor AJ. Prevalence and incidence of Wegener's granulomatosis in the UK general practice research database. *Arthritis Rheum*. 15

oct 2009;61(10):1412-6.

103. Watts RA. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis.* 1 févr 2001;60(2):170-2.

104. Watts RA. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis.* 1 déc 2001;60(12):1156a-157.

105. PROVENZANO E. La granulomatose avec polyangéite Description de la maladie et schéma thérapeutique. Angers; 2014.

106. Watts RA, Lane S, Scott DGI. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* avr 2005;19(2):191-207.

107. O'Donnell JL, Stevanovic VR, Frampton C, Stamp LK, Chapman PT. Wegener's granulomatosis in New Zealand: evidence for a latitude-dependent incidence gradient. *Intern Med J.* avr 2007;37(4):242-6.

108. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, Sharp GC, Specks U, McDonald T, et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol.* févr 2002;29(2):309-16.

109. Gatenby PA, Lucas RM, Engelsen O, Ponsonby AL, Clements M. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Could geographic patterns be explained by ambient ultraviolet radiation? *Arthritis Rheum.* 15 oct 2009;61(10):1417-24.

110. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol.* mars 2013;25(2):184-91.

111. A Gatenby P. The Role of Environmental Factors in the Pathogenesis of Anti-Neutrophil Antibody Associated Vasculitis. *Immunome Res [Internet].* 2014 [cité 16 déc 2020];09(01). Disponible sur: <https://www.omicsonline.com/open-access/the-role-of-environmental-factors-in-the-pathogenesis-of-antineutrophil-antibody-associated-vasculitis.php?aid=24563>

112. Kanecki K, Nitsch-Osuch A, Gorynski P, Tarka P, Bogdan M, Tyszko P. Epidemiology of Granulomatosis with Polyangiitis in Poland, 2011–2015. In: Pokorski M, éditeur. *Clinical Medicine Research [Internet].* Cham: Springer International Publishing; 2018 [cité 25 avr 2020]. p. 131-8. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1116). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/5584_2018_239

113. Cao Y, Schmitz JL, Yang J, Hogan SL, Bunch D, Hu Y, et al. *DRBI * 15* Allele Is a Risk Factor for PR3-ANCA Disease in African Americans. *J Am Soc Nephrol.* juin 2011;22(6):1161-7.

114. Hoffman GS. Wegener Granulomatosis: An Analysis of 158 Patients. *Ann Intern Med.*

15 mars 1992;116(6):488.

115. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: Results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum.* 15 févr 2005;53(1):93-9.

116. Andrews M, Edmunds M, Campbell A, Walls J, Feehally J. Systemic vasculitis in the 1980s--is there an increasing incidence of Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis? *J R Coll Physicians Lond.* oct 1990;24(4):284-8.

117. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* févr 2000;43(2):414-9.

118. Watts RA, Mooney J, Skinner J, Scott DGI, MacGregor AJ. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology.* 1 mai 2012;51(5):926-31.

119. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Ledo P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: Implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum.* 15 juin 2003;49(3):388-93.

120. Takala JH, Kautiainen H, Malmberg H, Leirisalo-Repo M. Incidence of Wegener's granulomatosis in Finland 1981-2000. *Clin Exp Rheumatol.* juin 2008;26(3 Suppl 49):S81-85.

121. Catanoso M, Macchioni P, Boiardi L, Manenti L, Tumiatì B, Cavazza A, et al. Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in Northern Italy: A 15-year population-based study. *Semin Arthritis Rheum.* oct 2014;44(2):202-7.

122. Dadoniene J. Incidence of primary systemic vasculitides in Vilnius: a university hospital population based study. *Ann Rheum Dis.* 1 févr 2005;64(2):335-6.

123. Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Storm Larsen A, Johnsen V. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: A retrospective study. *Clin Rheumatol.* sept 1998;17(5):364-8.

124. Kanecki K, Życińska K, Moskalewicz B, Tyszko P. Granulomatosis with polyangiitis in Poland – epidemiological study. *Reumatologia/Rheumatology.* 2014;2:99-104.

125. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Westman KWA, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology.* 1 déc 2009;48(12):1560-5.

126. Pamuk ÖN, Dönmez S, Calayır GB, Pamuk GE. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. *Clin Rheumatol.* août 2016;35(8):2063-71.

127. Sánchez Torres A, Acevedo Vasquez E, Sánchez Schwartz C, Pastor Asurza C,

Gutiérrez Villafuere C, Gamboa Cardenas R. Epidemiología de las vasculitis sistémicas primarias en una población latinoamericana / Epidemiology of primary systemic vasculitis in a Latin American population. *Rev Chil Reumatol.* 2005;21(3):145-50.

128. Ormerod AS, Cook MC. Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales. *Intern Med J.* nov 2008;38(11):816-23.

129. Hissaria P, Cai FZJ, Ahern M, Smith M, Gillis D, Roberts-Thomson P. Wegener's granulomatosis: epidemiological and clinical features in a South Australian study. *Intern Med J.* oct 2008;38(10):776-80.

130. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DRW, Scott DGI, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. *Rheumatology.* 1 oct 2011;50(10):1916-20.

131. Wu CS, Hsieh CJ, Peng YS, Chang TH, Wu ZY. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Taiwan: A hospital-based study with reference to the population-based National Health Insurance database. *J Microbiol Immunol Infect.* oct 2015;48(5):477-82.

132. Reinhold-Keller E. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology.* 1 déc 2000;39(12):1396-402.

133. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun.* août 2007;29(1):1-9.

134. Romero-Gómez C, Aguilar-García JA, García-de-Lucas MD, Cotos-Canca R, Olalla-Sierra J, García-Alegria JJ, et al. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol.* avr 2015;33(2 Suppl 89):S-11-18.

135. Gibson A, Stamp LK, Chapman PT, O'Donnell JL. The epidemiology of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis in a Southern Hemisphere region. *Rheumatology.* 1 mai 2006;45(5):624-8.

136. Karras A, Guiard E, Lévi C, Thervet E. Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener). *Presse Médicale.* oct 2012;41(10):1014-23.

137. Watts RA, MacGregor AJ, Mackie SL. HLA allele variation as a potential explanation for the geographical distribution of granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology.* 1 févr 2015;54(2):359-62.

138. Khan AR, Chapman PT, Stamp LK, Wells JE, O'Donnell JL. Wegener's granulomatosis: treatment and survival characteristics in a high-prevalence southern hemisphere region: Brief Communication. *Intern Med J.* avr 2012;42(4):e23-6.

139. Wallace ZS, Lu N, Miloslavsky E, Unizony S, Stone JH, Choi HK. Nationwide Trends in Hospitalizations and In-Hospital Mortality in Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): Improving Outcomes in GPA. *Arthritis Care Res.* juin 2017;69(6):915-21.
140. Luqmani R, Suppiah R, Edwards CJ, Phillip R, Maskell J, Culliford D, et al. Mortality in Wegener's granulomatosis: a bimodal pattern. *Rheumatology.* 1 avr 2011;50(4):697-702.
141. Wallace ZS, Lu N, Unizony S, Stone JH, Choi HK. Improved survival in granulomatosis with polyangiitis: A general population-based study. *Semin Arthritis Rheum.* févr 2016;45(4):483-9.
142. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DGI. Epidemiology of ANCA-associated Vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am.* août 2010;36(3):447-61.
143. de Souza FHC, Radu Halpern AS, Valente Barbas CS, Shinjo SK. Wegener's granulomatosis: experience from a Brazilian tertiary center. *Clin Rheumatol.* août 2010;29(8):855-60.
144. Cisternas M M, Soto S L, Jacobelli G S, Marinovic M MA, Vargas B A, Sobarzo V E, et al. Manifestaciones clínicas de la granulomatosis de Wegener y la poliangeítis microscópica en Santiago-Chile, 1990-2001. *Rev Médica Chile* [Internet]. mars 2005 [cité 7 déc 2020];133(3). Disponible sur: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000300001&lng=en&nrm=iso&tlng=en
145. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *The Lancet.* oct 2002;360(9341):1197-202.
146. Allali D, Chizzolini C. Vascularites systémiques: nouvelles nomenclature et approches thérapeutiques. *Rev Médicale Suisse.* 16 avr 2014;10(426):854-8.
147. Guillevin L, Terrier B. Classification des vascularites systémiques. *Presse Médicale.* oct 2012;41(10):986-95.
148. GENTIL DIT MAURIN A. Propriétés différentielles de la VE- et de la N-cadhérine dans l'endothélium vasculaire. Grenoble; 2010.
149. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, Miller A, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res.* juill 2015;67(7):891-7.
150. Charles P, GUILLEVIN L, TERRIER B. Vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Elsevier Masson. 2017;
151. Zeek PM. Periarteritis nodosa; a critical review. *Am J Clin Pathol.* août 1952;22(8):777-90.
152. Alarcon Segovia D, Brown AL. CLASSIFICATION AND ETIOLOGIC ASPECTS OF

NECROTIZING ANGIITIDES: AN ANALYTIC APPROACH TO A CONFUSED SUBJECT WITH A CRITICAL REVIEW OF THE EVIDENCE FOR HYPERSENSITIVITY IN POLYARTERITIS NODOSA. *Mayo Clin Proc.* mars 1964;39:205-22.

153. Beauvillain C, Jeannin P, Delneste Y, Renier G, Subra JF, Chevailler A. Autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et vascularites: diagnostic et physiopathologie. *EMC - Biol Médicale.* juin 2012;7(2):1-13.

154. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: Summary. *Arthritis Rheum.* 17 août 2010;33(8):1135-6.

155. Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: Patients and methods. *Arthritis Rheum.* 17 août 2010;33(8):1068-73.

156. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: Introduction. *Arthritis Rheum.* 17 août 2010;33(8):1065-7.

157. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 17 août 2010;33(8):1122-8.

158. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 17 août 2010;33(8):1129-34.

159. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of churg-strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 17 août 2010;33(8):1094-100.

160. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of henoch-schönlein purpura. *Arthritis Rheum.* 17 août 2010;33(8):1114-21.

161. Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum.* 17 août 2010;33(8):1108-13.

162. Fauci AS. Wegener's Granulomatosis: Prospective Clinical and Therapeutic Experience With 85 Patients for 21 Years. *Ann Intern Med.* 1 janv 1983;98(1):76.

163. Specks U, Wheatley CL, McDONALD TJ, Rohrbach MS, DeREMEE RA. Anticytoplasmic Autoantibodies in the Diagnosis and Follow-Up of Wegener's

Granulomatosis. *Mayo Clin Proc.* janv 1989;64(1):28-36.

164. Cross CE, Lillington GA. Serodiagnosis of Wegener's Granulomatosis: Pathobiologic and Clinical Implications. *Mayo Clin Proc.* janv 1989;64(1):119-22.

165. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* janv 2013;65(1):1-11.

166. Thai LH, Charles P, Resche-Rigon M, Desseaux K, Guillevin L. Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. *Autoimmun Rev.* mars 2014;13(3):313-8.

167. Noel N, André C, Bengoufa D, Dehoule C, Mahler M, Limal N, et al. Performance evaluation of three assays for the detection of PR3-ANCA in granulomatosis with polyangiitis in daily practice. *Autoimmun Rev.* oct 2013;12(12):1118-22.

168. Seyahi E. Takayasu arteritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* janv 2017;29(1):51-6.

169. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum.* févr 2010;62(2):616-26.

170. Gènéreau T, Lortholary O, Pottier MA, Michon-Pasturel U, Ponge T, de Wazières B, et al. Temporal artery biopsy: a diagnostic tool for systemic necrotizing vasculitis. French Vasculitis Study Group. *Arthritis Rheum.* déc 1999;42(12):2674-81.

171. Hernández-Rodríguez J, Hoffman GS. Updating single-organ vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* janv 2012;24(1):38-45.

172. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 11 août 2006;66(2):222-7.

173. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* mars 2022;74(3):393-9.

174. Csernok E, Moosig F, Gross WL. Pathways to ANCA production: from differentiation of dendritic cells by proteinase 3 to B lymphocyte maturation in Wegener's granuloma. *Clin Rev Allergy Immunol.* juin 2008;34(3):300-6.

175. Aries PM, Csernok E, Gross WL. ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMATIC AUTOANTIBODIES WITH SPECIFICITY TO PROTEINASE 3. In: *Autoantibodies*

- [Internet]. Elsevier; 2007 [cité 5 avr 2022]. p. 119-26. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444527639500202>
176. Kallenberg CGM. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies with Specificity for Myeloperoxidase. In: Autoantibodies [Internet]. Elsevier; 1996 [cité 5 avr 2022]. p. 53-60. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444823830500108>
177. van der Veen BS, Heeringa P. ANCA-small vessel vasculitides: what have we (not yet) learned from animal models? *APMIS Suppl.* juin 2009;(127):21-6.
178. Zhou Z, Dionne A, Richard C, Ménard HA. On the origin of surface proteinase 3 of nonmyeloid cells: evidence favoring an exogenous source. *Clin Immunol Orlando Fla.* nov 2000;97(2):171-81.
179. Yang JJ, Preston GA, Pendergraft WF, Segelmark M, Heeringa P, Hogan SL, et al. Internalization of proteinase 3 is concomitant with endothelial cell apoptosis and internalization of myeloperoxidase with generation of intracellular oxidants. *Am J Pathol.* févr 2001;158(2):581-92.
180. Brons RH, de Jong MC, de Boer NK, Stegeman CA, Kallenberg CG, Tervaert JW. Detection of immune deposits in skin lesions of patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* déc 2001;60(12):1097-102.
181. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int.* juin 2004;65(6):2145-52.
182. Chen M, Jayne DRW, Zhao MH. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. *Nat Rev Nephrol.* juin 2017;13(6):359-67.
183. Reumaux D, Vossebeld PJ, Roos D, Verhoeven AJ. Effect of tumor necrosis factor-induced integrin activation on Fc gamma receptor II-mediated signal transduction: relevance for activation of neutrophils by anti-proteinase 3 or anti-myeloperoxidase antibodies. *Blood.* 15 oct 1995;86(8):3189-95.
184. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* juin 1990;87(11):4115-9.
185. Harper L, Cockwell P, Adu D, Savage CO. Neutrophil priming and apoptosis in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Kidney Int.* mai 2001;59(5):1729-38.
186. Mayet WJ, Schwarting A, Orth T, Duchmann R, Meyer zum Büschenfelde KH. Antibodies to proteinase 3 mediate expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1). *Clin Exp Immunol.* févr 1996;103(2):259-67.

187. De Bandt M, Meyer O, Hakim J, Pasquier C. Antibodies to proteinase-3 mediate expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1, CD 54). *Br J Rheumatol.* août 1997;36(8):839-46.
188. Muller Kobold AC, van Wijk RT, Franssen CF, Molema G, Kallenberg CG, Tervaert JW. In vitro up-regulation of E-selectin and induction of interleukin-6 in endothelial cells by autoantibodies in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Rheumatol.* août 1999;17(4):433-40.
189. Radford DJ, Savage CO, Nash GB. Treatment of rolling neutrophils with antineutrophil cytoplasmic antibodies causes conversion to firm integrin-mediated adhesion. *Arthritis Rheum.* juin 2000;43(6):1337-45.
190. Taekema-Roelvink MEJ, Kooten CV, Kooij SVD, Heemskerk E, Daha MR. Proteinase 3 enhances endothelial monocyte chemoattractant protein-1 production and induces increased adhesion of neutrophils to endothelial cells by upregulating intercellular cell adhesion molecule-1. *J Am Soc Nephrol JASN.* mai 2001;12(5):932-40.
191. Casselman BL, Kilgore KS, Miller BF, Warren JS. Antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens induce monocyte chemoattractant protein-1 secretion from human monocytes. *J Lab Clin Med.* nov 1995;126(5):495-502.
192. Berger SP, Seelen MA, Hiemstra PS, Gerritsma JS, Heemskerk E, van der Woude FJ, et al. Proteinase 3, the major autoantigen of Wegener's granulomatosis, enhances IL-8 production by endothelial cells in vitro. *J Am Soc Nephrol JASN.* mai 1996;7(5):694-701.
193. Brooks CJ, King WJ, Radford DJ, Adu D, McGrath M, Savage CO. IL-1 beta production by human polymorphonuclear leucocytes stimulated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: relevance to systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol.* nov 1996;106(2):273-9.
194. van Rossum AP, Huitema MG, Stegeman CA, Bijl M, de Leeuw K, Van Leeuwen MA, et al. Standardised assessment of membrane proteinase 3 expression. Analysis in ANCA-associated vasculitis and controls. *Ann Rheum Dis.* 1 oct 2007;66(10):1350-5.
195. Berden AE, Kallenberg CGM, Savage COS, Yard BA, Abdulahad WH, Heer ED, et al. Cellular immunity in Wegener's granulomatosis: Characterizing T lymphocytes. *Arthritis Rheum.* juin 2009;60(6):1578-87.
196. Abdulahad WH, Stegeman CA, van der Geld YM, Doornbos-van der Meer B, Limburg PC, Kallenberg CGM. Functional defect of circulating regulatory CD4+ T cells in patients with Wegener's granulomatosis in remission. *Arthritis Rheum.* juin 2007;56(6):2080-91.
197. Morgan MD, Day CJ, Piper KP, Khan N, Harper L, Moss PA, et al. Patients with Wegener's granulomatosis demonstrate a relative deficiency and functional impairment of T-

regulatory cells. *Immunology*. mai 2010;130(1):64-73.

198. Van Timmeren MM, Chen M, Heeringa P. Review article: Pathogenic role of complement activation in anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated vasculitis. *Nephrol Carlton Vic*. févr 2009;14(1):16-25.

199. Chen M, Xing GQ, Yu F, Liu G, Zhao MH. Complement deposition in renal histopathology of patients with ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. avr 2009;24(4):1247-52.

200. Xiao H, Heeringa P, Liu Z, Huugen D, Hu P, Maeda N, et al. The role of neutrophils in the induction of glomerulonephritis by anti-myeloperoxidase antibodies. *Am J Pathol*. juill 2005;167(1):39-45.

201. Xing G qun, Chen M, Liu G, Heeringa P, Zhang J jun, Zheng X, et al. Complement activation is involved in renal damage in human antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated pauci-immune vasculitis. *J Clin Immunol*. mai 2009;29(3):282-91.

202. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest*. oct 2002;110(7):955-63.

203. Huugen D, van Esch A, Xiao H, Peutz-Kootstra CJ, Buurman WA, Tervaert JWC, et al. Inhibition of complement factor C5 protects against anti-myeloperoxidase antibody-mediated glomerulonephritis in mice. *Kidney Int*. avr 2007;71(7):646-54.

204. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol JASN*. févr 2009;20(2):289-98.

205. Voswinkel J. B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions. *Ann Rheum Dis*. 3 nov 2005;65(7):859-64.

206. Csernok E, Holle JU, Gross WL. Proteinase 3, protease-activated receptor-2 and interleukin-32: linking innate and autoimmunity in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol*. juin 2008;26(3 Suppl 49):S112-117.

207. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 20 nov 1997;337(21):1512-23.

208. Liebow AA. The J. Burns Amberson lecture--pulmonary angiitis and granulomatosis. *Am Rev Respir Dis*. juill 1973;108(1):1-18.

209. Delèvaux I, Khellaf M, André M, Michel JL, Piette JC, Aumaître O. Spontaneous Pneumothorax in Wegener Granulomatosis. *Chest*. oct 2005;128(4):3074-5.

210. Bergé S, Niederhagen B, von Lindern JJ, Appel T, Reich RH. Salivary gland

involvement as an initial presentation of Wegener's disease. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg.* déc 2000;29(6):450-2.

211. Monteiro MLR, Borges WIS, do Val Ferreira Ramos C, Lucato LT, Leite CC. Bilateral Optic Neuritis in Wegener Granulomatosis: *J Neuroophthalmol.* mars 2005;25(1):25-8.

212. Woo TL, Francis IC, Wilcsek GA, Coroneo MT, McNab AA, Sullivan TJ, et al. Australasian orbital and adnexal Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology.* sept 2001;108(9):1535-43.

213. Khan AM, Elahi F, Hashmi SR, Mahida KH, Ingrams DR. Wegener's granulomatosis: A rare, chronic and multisystem disease. *The Surgeon.* févr 2006;4(1):45-52.

214. Bean SM, Conner MG. Wegener's granulomatosis of the uterine cervix: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* janv 2007;26(1):95-8.

215. Yi ES, Colby TV. Wegener's granulomatosis. *Semin Diagn Pathol.* févr 2001;18(1):34-46.

216. Gunnarsson R, Omdal R, Kjellevoid KH, Ellingsen CL. Wegener's granulomatosis of the prostate gland. *Rheumatol Int.* mars 2004;24(2):120-2.

217. Katzman GL, Langford CA, Sneller MC, Koby M, Patronas NJ. Pituitary involvement by Wegener's granulomatosis: a report of two cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* mars 1999;20(3):519-23.

218. Carnevale C, Arancibia-Tagle D, Sarría-Echegaray P, Til-Pérez G, Tomás-Barberán M. Head and Neck Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: A Retrospective analysis of 19 Patients and Review of the Literature. *Int Arch Otorhinolaryngol.* avr 2019;23(02):165-71.

219. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med.* juill 2004;117(1):39-50.

220. Ponniah I, Shaheen A, Shankar KA, Kumaran MG. Wegener's granulomatosis: The current understanding. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* sept 2005;100(3):265-70.

221. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS. Interpretation of Head and Neck Biopsies in Wegener's Granulomatosis: A Pathologic Study of 126 Biopsies in 70 Patients. *Am J Surg Pathol.* juin 1990;14(6):555-64.

222. Bello F, Fagni F. Nasal Deformity in Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 5 mars 2020;382(10):951-951.

223. Scott J, Finch LD. Wegener's granulomatosis presenting as gingivitis. *Oral Surg Oral*

Med Oral Pathol. déc 1972;34(6):920-33.

224. Patten SF, Tomecki KJ. Wegener's granulomatosis: Cutaneous and oral mucosal disease. *J Am Acad Dermatol.* mai 1993;28(5):710-8.

225. Bachmeyer C, Petitjean B, Testart F, Richecoeur J, Ammouri W, Blum L. Lingual necrosis as the presenting sign of Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Dermatol.* mars 2006;31(2):321-2.

226. Allen CM, Camisa C, Salewski C, Weiland JE. Wegener's granulomatosis: Report of three cases with oral lesions. *J Oral Maxillofac Surg.* mars 1991;49(3):294-8.

227. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliadis GN, Hoffman GS. Wegener's Granulomatosis: Clinical Manifestations, Differential Diagnosis, and Management of Ocular and Systemic Disease. *Surv Ophthalmol.* sept 2010;55(5):429-44.

228. Hernández G, Serrano C, Porras L, Lopez-Pintor R, Rubio L, Yanes J. Strawberry-Like Gingival Tumor as the First Clinical Sign of Wegener's Granulomatosis. *J Periodontol.* juill 2008;79(7):1297-303.

229. Siar C, Yeo K, Nakano K, Nagatsuka H, Tsujigiwa H, Tomida M, et al. Strawberry gingivitis as the first presenting sign of Wegener's granulomatosis: report of a case. *Eur J Med Res.* 2011;16(7):331.

230. Stewart C, Cohen D, Bhattacharyya I, Scheitler L, Riley S, Calamia K, et al. Oral manifestations of Wegener's granulomatosis. *J Am Dent Assoc.* mars 2007;138(3):338-48.

231. Liam CK. Hyperplastic gingivitis: an oral manifestation of Wegener's granulomatosis. *Postgrad Med J.* 1 sept 1993;69(815):754-754.

232. Kasifoglu T, Cansu D, Korkmaz C. Perforation of the nasal septum and palate due to Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* août 2008;58(8):2564-2564.

233. Hansen LS, Silverman S, Pons VG, Hales M, Greenspan JS, Sagebiel RW, et al. Limited Wegener's granulomatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* nov 1985;60(5):524-31.

234. Barrett AW. Wegener's granulomatosis of the major salivary glands: Wegener's granulomatosis. *J Oral Pathol Med.* nov 2012;41(10):721-7.

235. Trimarchi M, Sinico RA, Teggi R, Bussi M, Specks U, Meroni PL. Otorhinolaryngological manifestations in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Autoimmun Rev.* févr 2013;12(4):501-5.

236. D'Cruz DP, Baguley E, Asherson RA, Hughes GR. Ear, nose, and throat symptoms in subacute Wegener's granulomatosis. *BMJ.* 12 août 1989;299(6696):419-22.

237. Dagum P, Roberson JB. Otologic Wegener's Granulomatosis with Facial Nerve Palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* juill 1998;107(7):555-9.

238. Bhatt V, Hall, TJ. Strawberry gingival enlargement as only manifestation of Wegeners granulomatosis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* sept 2009;47(6):500.
239. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's Granulomatosis. *Chest.* avr 1990;97(4):906-12.
240. Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A, Bosch X. Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides and Respiratory Disease. *Chest.* oct 2009;136(4):1101-11.
241. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the Diagnosis and Management of Pulmonary Vasculitis. *Chest.* févr 2006;129(2):452-65.
242. Seo JB, Im JG, Chung JW, Song JW, Goo JM, Park JH, et al. Pulmonary vasculitis: the spectrum of radiological findings. *Br J Radiol.* nov 2000;73(875):1224-31.
243. Khan SA, Subla MR, Behl D, Specks U, Afessa B. Outcome of Patients With Small-Vessel Vasculitis Admitted to a Medical ICU. *Chest.* avr 2007;131(4):972-6.
244. Shenavandeh S, Sefidbakht S, Iranpour P, Teimouri A, Hooshmandi S, Hooshmandi E, et al. COVID-19 and granulomatosis with polyangiitis (GPA): a diagnostic challenge. *Rheumatology.* 1 août 2020;59(8):2170-1.
245. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* juin 2010;69(6):1036-43.
246. Chang D yuan, Wu L hua, Liu G, Chen M, Kallenberg CGM, Zhao M hui. Re-evaluation of the histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis: a study of 121 patients in a single center. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* juin 2012;27(6):2343-9.
247. Ben Ghorbel I, Dhrif AS, Miled M, Houman MH. [Cutaneous manifestations as the initial presentation of Wegener's granulomatosis]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. avr 2007;36(4 Pt 1):619-22.
248. Kubaisi B, Abu Samra K, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. *Intractable Rare Dis Res.* mai 2016;5(2):61-9.
249. Walsh JS, Gross DJ. Wegener's granulomatosis involving the skin. *Cutis.* sept 1999;64(3):183-6.
250. Carlson JA, Cavaliere LF, Grant-Kels JM. Cutaneous vasculitis: diagnosis and management. *Clin Dermatol.* sept 2006;24(5):414-29.
251. Rodrigues CEM, Callado MRM, Nobre CA, Moura FEA, Vieira RMR de A,

de Albuquerque LAF, et al. Wegener's granulomatosis: prevalence of the initial clinical manifestations--report of six cases and review of the literature. *Rev Bras Reumatol.* avr 2010;50(2):150-64.

252. Schacke H. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* oct 2002;96(1):23-43.

253. Anstead GM. Steroids, retinoids, and wound healing. *Adv Wound Care J Prev Heal.* oct 1998;11(6):277-85.

254. Barksdale SK, Hallahan CW, Kerr GS, Fauci AS, Stern JB, Travis WD. Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis. A clinicopathologic study of 75 biopsies in 46 patients. *Am J Surg Pathol.* févr 1995;19(2):161-72.

255. Francès C, Du LT, Piette JC, Saada V, Boisnic S, Wechsler B, et al. Wegener's granulomatosis. Dermatological manifestations in 75 cases with clinicopathologic correlation. *Arch Dermatol.* juill 1994;130(7):861-7.

256. Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: An analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol.* janv 1993;33(1):4-9.

257. Moore PM. Neurological manifestation of vasculitis: Update on immunopathogenic mechanisms and clinical features. *Ann Neurol.* mai 1995;37(S1):131-41.

258. Shiotani A, Mukobayashi C, Oohata H, Yamanishi T, Hara T, Itoh H, et al. Wegener's Granulomatosis with Dural Involvement as the Initial Clinical Manifestation. *Intern Med.* 1997;36(7):514-8.

259. de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E. Standardized Neurologic Evaluations of 128 Patients With Wegener Granulomatosis. *Arch Neurol.* 1 août 2001;58(8):1215.

260. Reinhold-Keller E, Beuge N, De Groot K, Rudert H, Nölle B, Heller M, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis & Rheumatism.* oct 2000;42(10):2379.

261. Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Central Nervous System Involvement in Wegener Granulomatosis. *Medicine (Baltimore).* janv 2006;85(1):53-65.

262. Katrib A, Portek I, Corbett AJ, Hersch MI, Zagami AS. Meningeal involvement in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol.* mai 1998;25(5):1009-11.

263. Dutta P, Hayatbhat M, Bhansali A, Bambery P, Kakar N. Wegener's granulomatosis presenting as diabetes insipidus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger*

Diabetes Assoc. oct 2006;114(9):533-6.

264. Anderson G, Coles ET, Crane M, Douglas AC, Gibbs AR, Geddes DM, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a subcommittee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med.* juin 1992;83(302):427-38.

265. Spalton DJ, Graham EM, Page NG, Sanders MD. Ocular changes in limited forms of Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol.* août 1981;65(8):553-63.

266. Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology.* mars 1983;90(3):279-90.

267. Lim KS, Lee GA, Pavesio CE, Ficker LA. Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol.* avr 2003;87(4):500.

268. Cogan DG. Corneoscleral lesions in periarteritis nodosa and Wegener's granulomatosis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1955;53:321-42; discussion, 342-4.

269. Leavitt JA, Butrus SI. Wegener's granulomatosis presenting as dacryoadenitis. *Cornea.* nov 1991;10(6):542-5.

270. Perry SR, Rootman J, White VA. The clinical and pathologic constellation of Wegener granulomatosis of the orbit. *Ophthalmology.* avr 1997;104(4):683-94.

271. Kalina PH, Lie JT, Campbell RJ, Garrity JA. Diagnostic value and limitations of orbital biopsy in Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology.* janv 1992;99(1):120-4.

272. Miszalski-Jamka T, Szczeklik W, Sokołowska B, Miszalski-Jamka K, Karwat K, Grządziel G, et al. Cardiac involvement in Wegener's granulomatosis resistant to induction therapy. *Eur Radiol.* nov 2011;21(11):2297-304.

273. Allen DC, Doherty CC, O'Reilly DP. Pathology of the heart and the cardiac conduction system in Wegener's granulomatosis. *Br Heart J.* déc 1984;52(6):674-8.

274. Chandrashekhara S, Ojha V, Raju SN, Kumar S. Depiction of unusual coronary involvement in Wegener's Granulomatosis on CT. *Acta Cardiol.* 18 mars 2020;1-2.

275. Cocco G, Gasparyan AY. Myocardial ischemia in Wegener's granulomatosis: coronary atherosclerosis versus vasculitis. *Open Cardiovasc Med J.* 23 févr 2010;4:57-62.

276. Saghabalyan D, Schiller D, Lerch S. A 60-year-old with heart failure symptoms due to 1st degree AV-Block caused by granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *J Cardiol Cases.* mars 2020;21(3):114-8.

277. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis.* janv 2015;74(1):177-84.

278. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Amedei A, Niccolai E, D'Elia MM, et al. Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. *Thromb J.* 2015;13:15.
279. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, Teixeira L, Guilpain P, Guillevin L, et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis.* avr 2009;68(4):564-7.
280. Raza K, Thambyrajah J, Townend JN, Exley AR, Hortas C, Filer A, et al. Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function: lessons for atherosclerotic disease? *Circulation.* 26 sept 2000;102(13):1470-2.
281. Haworth SJ, Pusey CD. Severe intestinal involvement in Wegener's granulomatosis. *Gut.* nov 1984;25(11):1296-300.
282. Deniz K, Ozşeker HS, Balas S, Akpınar E, Sökmensüer C. Intestinal involvement in Wegener's granulomatosis. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* sept 2007;16(3):329-31.
283. Yildirim AC, Koçak E, Yildiz P, Yildiz M, Karakayali AŞ, Kaptanoğlu B, et al. Multiple intestinal perforation in a patient with Wegener's granulomatosis: a case report and review of the literature. *Gastroenterol Clin Biol.* déc 2010;34(12):712-5.
284. Sato H, Shima K, Sakata H, Ohtoh T. Granulomatosis with polyangiitis with intestinal involvement successfully treated with rituximab and surgery. *BMJ Case Rep.* août 2019;12(8):e230355.
285. Storesund B, Gran JT, Koldingsnes W. Severe intestinal involvement in Wegener's granulomatosis: report of two cases and review of the literature. *Br J Rheumatol.* avr 1998;37(4):387-90.
286. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore).* mars 2005;84(2):115-28.
287. Walton EW. Giant-cell Granuloma of the Respiratory Tract (Wegener's Granulomatosis). *BMJ.* 2 août 1958;2(5091):265-70.
288. Papaioannides D. Asymptomatic splenic infarction in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* 1 févr 2002;61(2):185a-186.
289. Papo T, Huong DLT, Piette JC, Andre M, Aumaitre O, Charlotte F, et al. Spleen haemorrhagic infarction and hazards of anticoagulation in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* 1 oct 1999;58(10):654-5.
290. Kettritz R, Anders S, Kettritz U, Schneider W, Göbel U, Luft FC. Spontaneous splenic

hemorrhage in a patient with Wegener's granulomatosis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mai 1998;31(5):860-2.

291. Gregorini G, Campanini M, Tira P, Lancini L, Tincani A, Maiorca R. Spleen involvement in Wegener's granulomatosis: two case reports. *APMIS Suppl.* 1990;19:23.

292. Frosch M, Foell D. Wegener granulomatosis in childhood and adolescence. *Eur J Pediatr* [Internet]. août 2004 [cité 19 avr 2020];163(8). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-004-1464-3>

293. Dufour JF, Le Gallou T, Cordier JF, Aumaître O, Pinède L, Aslangul E, et al. Urogenital manifestations in Wegener granulomatosis: a study of 11 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* mars 2012;91(2):67-74.

294. Davenport A, Downey SE, Goel S, Maciver AG. Wegener's granulomatosis involving the urogenital tract. *Br J Urol.* sept 1996;78(3):354-7.

295. Lie JT. Wegener's granulomatosis: histological documentation of common and uncommon manifestations in 216 patients. *VASA Z Gefasskrankheiten.* nov 1997;26(4):261-70.

296. Kumar A, Mohan A, Gupta R, Singal VK, Garg OP. Relapse of Wegener's granulomatosis in the first trimester of pregnancy: a case report. *Br J Rheumatol.* mars 1998;37(3):331-3.

297. Auzary C, Huong DT, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Piette JC. Pregnancy in patients with Wegener's granulomatosis: report of five cases in three women. *Ann Rheum Dis.* oct 2000;59(10):800-4.

298. Ahson GZ, Parkin DE, Gulliford C, Ashok PW. A rare case of postmenopausal bleeding due to Wegener's granulomatosis: Case Report. *Acta Obstet Gynecol Scand.* nov 2002;81(11):1086-7.

299. Malamou-Mitsi VD, Pappa LS, Paraskevaidis E, Paschopoulos M, Drosos AA. Uterine cervical involvement in a patient with Wegener's granulomatosis. *Am J Med.* juill 2000;109(1):74-5.

300. Neralić-Meniga I, Ivanovi-Herceg Z, Mazuranić I, Puljić I, Zekan M, Gorecan M, et al. Wegener's granulomatosis of the breast. *Wien Klin Wochenschr.* mars 2006;118(3-4):120-3.

301. Allende DS, Booth CN. Wegener's granulomatosis of the breast: a rare entity with daily clinical relevance. *Ann Diagn Pathol.* oct 2009;13(5):351-7.

302. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008.

Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 1 mai 2010;69(5):798-806.

303. Iudici M, Quartier P, Terrier B, Mouthon L, Guillevin L, Puéchal X. Childhood-onset granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2016;11(1):141.

304. von Scheven E, Lee C, Berg BO. Pediatric Wegener's granulomatosis complicated by central nervous system vasculitis. *Pediatr Neurol.* oct 1998;19(4):317-9.

305. Iudici M, Pagnoux C, Quartier P, Büchler M, Cevallos R, Cohen P, et al. Childhood-versus adult-onset ANCA-associated vasculitides: A nested, matched case-control study from the French Vasculitis Study Group Registry. *Autoimmun Rev.* févr 2018;17(2):108-14.

306. Berriche O, Hammami S, ammari FL, Alaya W, kessomtini W, Chebbi W. Granulomatose avec polyangéite du sujet âgé: à propos de deux cas et revue de la littérature. *Pan Afr Med J [Internet].* 2015 [cité 18 avr 2020];20. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/20/341/full/>

307. Freed GL. Wegener's Granulomatosis Presenting as Fever of Unknown Origin. *Clin Pediatr (Phila).* mars 1994;33(3):162-5.

308. Gross WL, Kekow J. WEGENER'S GRANULOMATOSIS AND ANCA-ASSOCIATED DISEASES IN 1992. *Rheumatology.* 1993;32(2):150-3.

309. Lurati Ruiz F, Leimgruber P, Bart A, Spertini F. Intérêt des anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) en clinique). *Rev Med Suisse [Internet].* 2003 [cité 20 juill 2020];1(22955). Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS-2433/22955>

310. Gross WL, Csernok E, Flesch BK. « Classic » Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies (cANCA), « Wegener's Autoantigen » and Their Immunopathogenic Role in Wegener's Granulomatosis. *J Autoimmun.* avr 1993;6(2):171-84.

311. Nolle B. Anticytoplasmic Autoantibodies: Their Immunodiagnostic Value in Wegener Granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1 juill 1989;111(1):28.

312. Westman KW, Selga D, Bygren P, Segelmark M, Baslund B, Wiik A, et al. Clinical evaluation of a capture ELISA for detection of proteinase-3 antineutrophil cytoplasmic antibody. *Kidney Int.* mai 1998;53(5):1230-6.

313. Andrinatolo RL, Sendrasoa FA, Randremandranto RNS, Ramilittiana B, RAZAnaparany MMO, Rakotoarivelo RA, et al. Maladie de Wegener : difficulté diagnostique et gravité. *Rev Médicale Madag.* 2011;1(3):66-8.

314. Savige J, Gillis D, Benson E, Davies D, Esnault V, Falk RJ, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol.* avr 1999;111(4):507-13.

315. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis--a meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl*. janv 2012;51(1):100-9.
316. Furger P. Médecine interne: du symptôme au diagnostic: diagnostic différentiel sémiologie traitement. S.l.: Editions D & F. GMBH; 2005.
317. Berti A, Warner R, Johnson K, Cornec D, Schroeder D, Kabat B, et al. Brief Report: Circulating Cytokine Profiles and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Specificity in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. juill 2018;70(7):1114-21.
318. Aasarød K, Iversen BM, Hammerstrøm J, Bostad L, Vatten L, Jørstad S. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. mai 2000;15(5):611-8.
319. Herold G, Marenne F, Marenne-Loiseau A. Médecine interne: physiopathologie, diagnostic, thérapeutique. 4e éd. Bruxelles [Paris]: De Boeck; 2012. (Études médicales).
320. Harrison TR. Principes de médecine interne. 16e éd. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2006.
321. Pinching AJ, Lockwood CM, Pussell BA, Rees AJ, Sweny P, Evans DJ, et al. Wegener's granulomatosis: observations on 18 patients with severe renal disease. *Q J Med*. 1983;52(208):435-60.
322. Schmitt WH, Heesen C, Csernok E, Rautmann A, Gross WL. Elevated serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with Wegener's granulomatosis. Association with disease activity. *Arthritis Rheum*. sept 1992;35(9):1088-96.
323. Ohdama S, Matsubara O, Aoki N. Plasma thrombomodulin in Wegener's granulomatosis as an indicator of vascular injuries. *Chest*. sept 1994;106(3):666-71.
324. Nassonov E, Samsonov M, Beketova T, Semenkova L, Wachter H, Fuchs D. Serum neopterin concentrations in Wegener's granulomatosis correlate with vasculitis activity. *Clin Exp Rheumatol*. juin 1995;13(3):353-6.
325. O'Reilly VP, Wong L, Kennedy C, Elliot LA, O'Meachair S, Coughlan AM, et al. Urinary Soluble CD163 in Active Renal Vasculitis. *J Am Soc Nephrol JASN*. sept 2016;27(9):2906-16.
326. Dekkema GJ, Abdulahad WH, Bijma T, Moran SM, Ryan L, Little MA, et al. Urinary and serum soluble CD25 complements urinary soluble CD163 to detect active renal anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1 févr 2019;34(2):234-42.

327. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol JASN*. oct 2010;21(10):1628-36.
328. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, Vettorazzi E, Busch M, Nitschke M, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. déc 2018;94(6):1177-88.
329. Bakthavachalam S, Driver MS, Cox C, Spiegel JH, Grundfast KM, Merkel PA. Hearing loss in Wegener's granulomatosis. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. sept 2004;25(5):833-7.
330. Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J, Smith R, Jones RB, Nakagomi D, et al. Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype. *J Rheumatol*. oct 2017;44(10):1458-67.
331. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM Mon J Assoc Physicians*. nov 1994;87(11):671-8.
332. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitis GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. févr 1997;40(2):371-80.
333. Luqmani RA, Exley AR, Kitis GD, Bacon PA. Disease assessment and management of the vasculitides. *Baillière Clin Rheumatol*. mai 1997;11(2):423-46.
334. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 1 déc 2009;68(12):1827-32.
335. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Willem Cohen-Tervaert J, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 1 mai 2007;66(5):605-17.
336. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 27 janv 2005;352(4):351-61.
337. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 15 juill 2010;363(3):221-32.
338. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, Min YI, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham

Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis Rheum.* avr 2001;44(4):912-20.

339. Boers M, Brooks P, Strand CV, Tugwell P. The OMERACT filter for Outcome Measures in Rheumatology. *J Rheumatol.* févr 1998;25(2):198-9.

340. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic Factors in Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome A Prospective Study in 342 Patients: *Medicine (Baltimore).* janv 1996;75(1):17-28.

341. Seo P, Min YI, Holbrook JT, Hoffman GS, Merkel PA, Spiera R, et al. Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: Prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Arthritis Rheum.* juill 2005;52(7):2168-78.

342. Seo P. Wegener's granulomatosis: managing more than inflammation. *Curr Opin Rheumatol.* janv 2008;20(1):10-6.

343. Suppiah R, Flossman O, Mukhtyar C, Alberici F, Baslund B, Brown D, et al. Measurement of damage in systemic vasculitis: a comparison of the Vasculitis Damage Index with the Combined Damage Assessment Index. *Ann Rheum Dis.* janv 2011;70(1):80-5.

344. Basu N, McClean A, Harper L, Amft EN, Dhaun N, Luqmani RA, et al. The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* janv 2014;73(1):207-11.

345. Herlyn K, Hellmich B, Seo P, Merkel PA. Patient-reported outcome assessment in vasculitis may provide important data and a unique perspective. *Arthritis Care Res.* nov 2010;62(11):1639-45.

346. Robson JC, Dawson J, Cronholm PF, Ashdown S, Easley E, Kellom KS, et al. Patient perceptions of glucocorticoids in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatol Int.* avr 2018;38(4):675-82.

347. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JWJ, Brogan PA, Brown ES, Brunetta P, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis.* mars 2017;76(3):543-6.

348. McHorney CA, Ware JE, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care.* janv 1994;32(1):40-66.

349. McHorney CA, Ware JE, Rogers W, Raczek AE, Lu JF. The validity and relative precision of MOS short- and long-form health status scales and Dartmouth COOP charts. Results from the Medical Outcomes Study. *Med Care.* mai 1992;30(5 Suppl):MS253-265.

350. Andresen EM, Meyers AR. Health-related quality of life outcomes measures. *Arch Phys*

Med Rehabil. déc 2000;81:S30-45.

351. Robson JC, Dawson J, Doll H, Cronholm PF, Milman N, Kellom K, et al. Validation of the ANCA-associated vasculitis patient-reported outcomes (AAV-PRO) questionnaire. *Ann Rheum Dis.* août 2018;77(8):1157-64.
352. Robson JC, Tomasson G, Milman N, Ashdown S, Boonen A, Casey GC, et al. OMERACT Endorsement of Patient-reported Outcome Instruments in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *J Rheumatol.* oct 2017;44(10):1529-35.
353. O'Malley L, Druce KL, Chanouzas D, Morgan MD, Jones R, Jayne DRW, et al. The Longitudinal Course of Fatigue in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *J Rheumatol.* avr 2020;47(4):572-9.
354. Harper L, Morgan MD, Chanouzas D, Caulfield HK, Coughlan L, Dean C, et al. Treatment of fatigue with physical activity and behavioural change support in vasculitis: study protocol for an open-label randomised controlled feasibility study. *BMJ Open.* 30 oct 2018;8(10):e023769.
355. Kyndt X, Reumaux D, Bridoux F, Tribout B, Bataille P, Hachulla E, et al. Serial measurements of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic vasculitis. *Am J Med.* mai 1999;106(5):527-33.
356. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL, 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).* janv 2011;90(1):19-27.
357. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* juin 2010;69(6):1036-43.
358. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol.* sept 2016;3(3):122-33.
359. Makhzoum JP, Pagnoux C. Actualités thérapeutiques de la granulomatose avec polyangéite (Wegener) et de la polyangéite microscopique. *Rev Rhum Monogr.* juin 2017;84(3):242-8.
360. Stone JH, Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum.* août 2003;48(8):2299-309.
361. DeRemee RA. Trimethoprim-sulphamethoxazole for the treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Oxf Engl.* févr 2003;42(2):396; author reply 396-397.

362. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JWC, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* août 2005;52(8):2461-9.
363. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* sept 2016;75(9):1583-94.
364. Langford CA, Monach PA, Specks U, Seo P, Cuthbertson D, McAlear CA, et al. An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis.* juill 2014;73(7):1376-9.
365. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 15 mars 1992;116(6):488-98.
366. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 6 nov 2014;371(19):1771-80.
367. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, Tieu J, Alberici F, Jones RB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* oct 2018;77(10):1440-7.
368. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med.* 4 juill 1996;335(1):16-20.
369. Valeriano-Marcet J, Spiera H. Treatment of Wegener's granulomatosis with sulfamethoxazole-trimethoprim. *Arch Intern Med.* août 1991;151(8):1649-52.
370. Israel HL. Sulfamethoxazole-trimethoprim therapy for Wegener's granulomatosis. *Arch Intern Med.* oct 1988;148(10):2293-5.
371. Fukuda K, Yuasa K, Uchizono A, Matsuyama H, Shimada K, Ohyama M. Three cases of Wegener's granulomatosis treated with an antimicrobial agent. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* avr 1989;115(4):515-8.
372. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, Kerr GS, Hallahan CW, Fauci AS. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum.* mai 1995;38(5):608-13.

373. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* août 2000;43(8):1836-40.
374. de Groot K, Adu D, Savage CO, EUVAS (European vasculitis study group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* oct 2001;16(10):2018-27.
375. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* juin 2012;71(6):955-60.
376. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* août 2013;369(5):417-27.
377. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* juin 2016;75(6):1166-9.
378. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, Loft AGR, Thomsen BS, Tvede N, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol.* janv 2008;35(1):100-5.
379. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum.* janv 2010;62(1):9-21.
380. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, et al. A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *N Engl J Med.* 3 juill 2003;349(1):36-44.
381. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 13 févr 2020;382(7):622-31.
382. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res.* août 2010;62(8):1166-73.
383. Wang T, Weigt SS, Belperio JA, Lynch JP. Immunosuppressive and cytotoxic therapy: pharmacology, toxicities, and monitoring. *Semin Respir Crit Care Med.* juin 2011;32(3):346-70.

384. Lynch JP, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* févr 1997;155(2):395-420.
385. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* nov 1973;52(6):535-61.
386. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Oxf Engl.* déc 2014;53(12):2306-9.
387. de Groot K. Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody—Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 19 mai 2009;150(10):670.
388. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* mars 2011;70(3):488-94.
389. Popa ER, Stegeman CA, Bos NA, Kallenberg CG, Tervaert JW. Differential B- and T-cell activation in Wegener's granulomatosis. *J Allergy Clin Immunol.* mai 1999;103(5 Pt 1):885-94.
390. Martin F, Chan AC. Pathogenic roles of B cells in human autoimmunity; insights from the clinic. *Immunity.* mai 2004;20(5):517-27.
391. Krumbholz M, Specks U, Wick M, Kalled SL, Jenne D, Meinl E. BAFF is elevated in serum of patients with Wegener's granulomatosis. *J Autoimmun.* déc 2005;25(4):298-302.
392. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KGC, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* juill 2009;60(7):2156-68.
393. Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, Both M, Nölle B, Holl-Ulrich K, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis.* juill 2006;65(7):853-8.
394. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *N Engl J Med.* 15 juill 2010;363(3):211-20.
395. Puéchal X. Targeted immunotherapy strategies in ANCA-associated vasculitis. *Joint Bone Spine.* mai 2019;86(3):321-6.
396. Martinez Del Pero M, Chaudhry A, Jones RB, Sivasothy P, Jani P, Jayne D. B-cell depletion with rituximab for refractory head and neck Wegener's granulomatosis: a cohort study. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg.* août 2009;34(4):328-35.

397. Friedman B, Cronstein B. Mécanisme d'action du méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum Ed Francaise* 1993. mars 2020;87(2):92-8.
398. Faurschou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Höglund P, et al. Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* oct 2012;64(10):3472-7.
399. Villa-Forte A, Clark TM, Gomes M, Carey J, Mascha E, Karafa MT, et al. Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in Wegener granulomatosis: a 12-year single-practice experience. *Medicine (Baltimore).* sept 2007;86(5):269-77.
400. EMA. Résumé des caractéristiques du produit : CellCept 250 mg [Internet]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cellcept-epar-product-information_fr.pdf
401. Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* avr 2008;23(4):1307-12.
402. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* mars 2019;78(3):399-405.
403. Maintaining or Stopping Immunosuppressive Therapy in Patients With ANCA Vasculitis and End-stage Renal Disease (MASTER-ANCA) [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03323476>
404. Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X, et al. Long-Term Outcomes Among Participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* mars 2016;68(3):690-701.
405. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 25 déc 2008;359(26):2790-803.
406. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* août 2018;77(8):1143-9.
407. Smith R, Jayne D, Merkel PA. A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL OF

RITUXIMAB VERSUS AZATHIOPRINE AFTER INDUCTION OF REMISSION WITH RITUXIMAB FOR PATIENTS WITH ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS AND RELAPSING DISEASE. *Ann Rheum Dis.* juin 2020;79(Suppl 1):19-20.

408. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K de, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* oct 2017;76(10):1662-8.

409. Springer J, Nutter B, Langford CA, Hoffman GS, Villa-Forte A. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): impact of maintenance therapy duration. *Medicine (Baltimore).* mars 2014;93(2):82-90.

410. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis.* août 2018;77(8):1150-6.

411. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum.* déc 1999;42(12):2666-73.

412. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med.* 15 avr 2003;114(6):463-9.

413. GFEV : Groupe Français d'Etude des Vascularites. Durée du traitement d'entretien par rituximab : l'avis du GFEV [Internet]. GFEV : Groupe Français d'Etude des Vascularites. Disponible sur: <https://www.vascularites.org/blogue/duree-traitement-entretien-rituximab/>

414. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Oxf Engl.* juill 2007;46(7):1087-91.

415. Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, Nolle B, Heller M, Gross WL, et al. Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Oxf Engl.* nov 2002;41(11):1303-7.

416. Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs NM, Hoffman GS. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum.* mai 2001;44(5):1149-54.

417. Josselin L, Mahr A, Cohen P, Pagnoux C, Guaydier-Souquières G, Hayem G, et al. Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis.* sept 2008;67(9):1343-6.

418. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatol Oxf Engl*. oct 2002;41(10):1126-32.
419. Booth A, Harper L, Hammad T, Bacon P, Griffith M, Levy J, et al. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol JASN*. mars 2004;15(3):717-21.
420. de Menthon M, Cohen P, Pagnoux C, Buchler M, Sibilia J, Détrée F, et al. Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol*. févr 2011;29(1 Suppl 64):S63-71.
421. Bayry J, Negi VS, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin therapy in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. juin 2011;7(6):349-59.
422. ANSM. Tensions d'approvisionnement en immunoglobulines humaines : rappel de la hiérarchisation des indications [Internet]. ANSM. 2021. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-immunoglobulines-humaines-rappel-de-la-hierarchisation-des-indications>
423. ANSM. Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/tensions-dapprovisionnement-en-immunoglobulines-humaines-rappel-de-la-hierarchisation-des-indications>
424. Durel CA, Hot A, Trefond L, Aumaitre O, Pugnet G, Samson M, et al. Orbital mass in ANCA-associated vasculitides: data on clinical, biological, radiological and histological presentation, therapeutic management, and outcome from 59 patients. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 sept 2019;58(9):1565-73.
425. Evaluate the Remission MAINtenance Using Extended Administration of Prednisone in Systemic Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-Associated Vasculitis. (MAINEPSAN) [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03290456>
426. The Assessment of Prednisone In Remission Trial (TAPIR) - Patient Centric Approach (TAPIR) [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01933724>
427. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, Hiraguri M, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 1 juin 2021;325(21):2178-87.
428. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am*

Soc Nephrol JASN. sept 2017;28(9):2756-67.

429. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 18 févr 2021;384(7):599-609.

430. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* juill 2007;18(7):2180-8.

431. Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Höglund P, Pusey C, et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int.* août 2013;84(2):397-402.

432. Walsh M, Collister D, Zeng L, Merkel PA, Pusey CD, Guyatt G, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 25 févr 2022;e064604.

433. Conseil scientifique du GFEV. Place des EP au cours de la GPA et la PAM : l'avis du GFEV. In. Disponible sur: <https://www.vascularites.org/blogue/place-des-ep/>

434. Sepehr A, Alexander AJ, Chauhan N, Gantous A. Detailed analysis of graft techniques for nasal reconstruction following Wegener granulomatosis. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale.* déc 2011;40(6):473-80.

435. Pagnoux C, Wolter NE. Vasculitis of the upper airways. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13541.

436. Girard C, Charles P, Terrier B, Bussonne G, Cohen P, Pagnoux C, et al. Tracheobronchial Stenoses in Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): A Report on 26 Cases. *Medicine (Baltimore).* août 2015;94(32):e1088.

437. Lebovics RS, Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Travis WD, Kammerer W, et al. The management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *The Laryngoscope.* déc 1992;102(12 Pt 1):1341-5.

438. GUILLEVIN L, Mahr A. Maladie de Wegener. In: Encyclopédie orphanet [Internet]. 2004 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-wegener.pdf>

439. Sanders JSF, Slot MC, Stegeman CA. Maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 20 nov 2003;349(21):2072-3; author reply 2072-2073.

440. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, Falk RJ, Guillevin L, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum.* sept 2008;58(9):2908-18.

441. Cornec D, Gall ECL, Fervenza FC, Specks U. ANCA-associated vasculitis — clinical utility of using ANCA specificity to classify patients. *Nat Rev Rheumatol.* oct 2016;12(10):570-9.
442. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, 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.* juill 2008;67(7):1004-10.
443. Koldingsnes W, Nossent JC. Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol.* janv 2003;30(1):80-8.
444. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 1 nov 2005;143(9):621-31.
445. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Höglund P, Stegeman C, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* févr 2012;64(2):542-8.
446. Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, Mouthon L, Guillevin L. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum.* 15 févr 2004;51(1):83-91.
447. Harper L, Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century--a disease of older patients. *Rheumatol Oxf Engl.* avr 2005;44(4):495-501.
448. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int.* janv 2002;61(1):80-9.
449. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, Ferrario F, Noël LH, Waldherr R, et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int.* nov 2002;62(5):1732-42.
450. Alhassan E, Johnson J, Nakity R, Shah HZ. Rituximab Use and Hypogammaglobulinemia. *Am J Case Rep.* 9 avr 2020;21:e920681.
451. Besada E. Low immunoglobulin levels increase the risk of severe hypogammaglobulinemia in granulomatosis with polyangiitis patients receiving rituximab. *BMC Musculoskelet Disord.* 6 janv 2016;17:6.
452. Greenlee JE. Leucoencéphalopathie multifocale progressive [Internet]. *Le Manuel MSD.* Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/infections-cérébrales/leucoencéphalopathie-multifocale-progressive>

453. Roche, ANSM. MabThera® (rituximab): dépistage du virus de l'hépatite B avant l'initiation d'un traitement par MabThera® [Internet]. Disponible sur: <http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/sites/default/files/files/Alertes/LP%20-%20Mabthera%20-rituximab-%2018112013.pdf>
454. Hellmich B. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: is it more than cyclophosphamide? *Ann Rheum Dis.* 1 oct 2004;63(10):1183-5.
455. Knight A. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 1 oct 2004;63(10):1307-11.
456. Mersereau J, Dooley MA. Gonadal Failure with Cyclophosphamide Therapy for Lupus Nephritis: Advances in Fertility Preservation. *Rheum Dis Clin N Am.* févr 2010;36(1):99-108.
457. Schrader M, Heicappell R, Müller M, Straub B, Miller K. Impact of Chemotherapy on Male Fertility. *Oncol Res Treat.* 4 sept 2001;24(4):326-30.
458. Clowse MEB, Copland SC, Hsieh TC, Chow SC, Hoffman GS, Merkel PA, et al. Ovarian reserve diminished by oral cyclophosphamide therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res.* déc 2011;63(12):1777-81.
459. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* juill 2009;68(7):1100-4.
460. Cudmore J, Seftel M, Sisler J, Zarychanski R. Methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole: toxicity from this combination continues to occur. *Can Fam Physician Med Fam Can.* janv 2014;60(1):53-6.
461. MEDSAFE, New Zealand Medicines and Medical Safety Authority. Interaction reminder: Bone marrow suppression with methotrexate and trimethoprim or co-trimoxazole. 03/22; Disponible sur: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/March2022/Bone-marrow-suppression-methotrexate-and-trimethoprim-or-co-trimoxazole.html>
462. Gruffat X. Méthotrexate [Internet]. Creapharma.ch. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/medicaments-sommaire/methotrexate/>
463. Base de données publique des médicaments. RCP Metoject 10mg/0,2ml, solution injectable en seringue préremplie - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64768062&typedoc=R>
464. Lateef O, Shakoor N, Balk RA. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf.* juill 2005;4(4):723-30.
465. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of

the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J*. févr 2000;15(2):373-81.

466. McLean-Tookey A, Aldridge C, Waugh S, Spickett GP, Kay L. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk--what is the evidence? *Rheumatology*. 1 août 2009;48(8):867-71.

467. EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak [Internet]. EULAR. 2022. Disponible sur: https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm

468. Baldomir E. LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CORTICOTHÉRAPIE ORALE AU LONG COURS. MESURES ADJUVANTES ET CONSEILS LORS DE LA DELIVRANCE [L'OFFICINE. Université de Limoges; 2011.

469. PROGRAMME NATIONAL NUTRITION SANTÉ 2019-2023 [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnns4_2019-2023.pdf

470. PNNS. Le sel: comment limiter sa consommation? [Internet]. Disponible sur: http://www.ch-toulon.fr/fileadmin/documents/patients/sante_publicque/alimentation_prevention_sante/le_sel.pdf

471. Wechsler B, Chosidow O. Corticoïdes et corticothérapie. Montrouge: J. Libbey Eurotext; 1997. (Collection Pathologie, science, formation).

472. Chevallier L. 51 ordonnances alimentaires. Issy-les-Moulineaux: E. Masson; 2008.

473. HAS. Les médicaments de l'ostéoporose [Internet]. has. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1751307/fr/les-medicaments-de-l-osteoporose

474. HAS. Bon usage des médicaments de l'ostéoporose [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-05/bum_osteoporose_maj_avril2019.pdf

475. Briot K. Ostéoporose: critères de diagnostic et de suivi. L'outil FRAX®. Scores radiologiques. *Rev Rhum Monogr*. avr 2010;77(2):167-72.

476. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine*. déc 2014;81(6):493-501.

477. HAS. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose [Internet]. 2006. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/osteoporose_synthese.pdf

478. Bolster M. Ostéoporose [Internet]. Le Manuel MSD. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-musculosquelettiques-et-du-tissu-conjonctif/osteoporose/osteoporose>

479. Vidal. LES MÉDICAMENTS DE L'OSTÉOPOROSE [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/osteoporose/medicament.html>
480. Paitraud david. Biphosphonates : des médicaments paradoxaux [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/18150-biphosphonates-des-medicaments-paradoxaux.html>
481. APOROSE. Médicaments anti-ostéoporotiques [Internet]. APOROSE : Aide à la Prise en charge de l'OstéopoROSE. Disponible sur: http://aporose.fr/trait_choix_recap.php#nav
482. Recommandation de Bonne Pratique Traitement médicamenteux de l'ostéoporose cortisonique. Rev Mal Respir. févr 2004;21(1):185-9.
483. Aubry-Rozier B. Prophylaxie de l'ostéoporose cortisonique : qui, quand et quoi ? Lamy O, éditeur. Rev Médicale Suisse. 2010;6(235):307-13.
484. HAS. Tests in vitro de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interféron gamma [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/argumentaire_igra_vd_2015-06-29_11-57-54_758.pdf
485. Perriot J, Chambonnet É, Eschalier A. Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. Rev Mal Respir. avr 2011;28(4):542-55.
486. HAS. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic de la strongyloïdose (anguillulose) [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-04/dir24/argumentaire_anguillulose_vd.pdf
487. Goossens N. Réactivation de l'hépatite B au cours de l'immunosuppression. Negro F, éditeur. Rev Médicale Suisse. 2013;9(396):1566-71.
488. Lacombe K. Réactivation de l'hépatite B chez les patients sous immunosuppresseurs [Internet]. Inserm; Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2019/seminaire-janvier-2019/lundi-28.01-2019/31-01-2019-mat-cc1-vhb-pr-lacombe.pdf>
489. APHP, GFEV : Groupe Français d'Etude des Vascularites. Protocole PNEUMOVAS [Internet]. Disponible sur: <https://www.datocms-assets.com/6375/1545834718-memento-pneumovas.pdf>
490. AHAP, GFEV. Essai STATVAS [Internet]. vascularites.org. Disponible sur: <https://www.vascularites.org/protocoles/statvas/>
491. HAS. Fiche mémo : Modifications du mode de vie dans la prise en charge du risque cardio-vasculaire [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2017_has_risque_cardiovasculaire_m

odifications_mode_de_vie.pdf

492. Soussoko M. Chimiothérapie adjuvante sous analogues de la LH-RH: faut-il proposer l'association dans le traitement adjuvant ou néo-adjuvant du cancer du sein? *Lett Gynécologue* [Internet]. juin 2028;(414). Disponible sur: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/26919.pdf>
493. Heijl C, Harper L, Flossmann O, Stücker I, Scott DGI, Watts RA, et al. Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. *Ann Rheum Dis*. août 2011;70(8):1415-21.
494. van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A, Wolterbeek R, Bruijn JA, Jayne DR, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. juin 2017;76(6):1064-9.
495. Genolet P. Diabète cortico-induit, une entité fréquente sans prise en charge standardisée. Petignat PA, éditeur. *Rev Médicale Suisse*. 2012;8(336):800-5.
496. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires [Internet]. legifrance.gouv.fr. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000020879490
497. AMELI. Convention nationale pharmaceutique 2022 [Internet]. Ameli. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/textes-referance/textes-conventionnels/convention-nationale>
498. Buzyn A, Vidal F. Plan National Maladies Rares 2018-2022 [Internet]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pnmr_3_v25-09pdf.pdf
499. ROIGT J. Accompagnement des maladies rares à l'officine : regard croisé sur les attentes et les besoins des patients, des étudiants en pharmacie et des pharmaciens officinaux par Julie ROIGT.). Bordeaux; 2021.
500. [legifrance](http://legifrance.gouv.fr). « Article R4235-48 - Code de la santé publique » [Internet]. legifrance.gouv.fr. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703
501. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Rev Mal Respir*. févr 2005;22(1):31-4.
502. AMELI. Règles de dispensation et de substitution des médicaments génériques [Internet]. Ameli. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/regles-delivrance-prise-charge/medicaments-generiques/regle-dispensation-substitution-medicaments-generiques>
503. ANSM. État des lieux sur les médicaments biosimilaires [Internet]. 2022. Disponible

sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-son-etat-des-lieux-des-medicaments-biosimilaires>

504. Assurance maladie. Définition et caractéristiques des médicaments biosimilaires [Internet]. Assurance maladie. 2022. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/aveyron/medecin/sante-prevention/medicaments/medicaments-biosimilaires/definition-et-caracteristiques>

505. Legifrance. Article 38 de la loi HPST [Internet]. legifrance.gouv.fr. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000020879490

506. OMS. Education Thérapeutique du Patient - Programmes de formation continue pour professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques [Internet]. 1998. Disponible sur: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/145296/E93849.pdf

507. HAS. Guide de recommandations HAS - Education thérapeutique du patient - Définition, finalités et organisation [Internet]. 2007. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf

508. HAS. Éducation thérapeutique du patient - Comment la proposer et la réaliser? [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_comment_la_proposer_et_la_realiser_-_recommandations_juin_2007.pdf

509. Orphanet. Vivre avec une maladie rare en France Aides et prestations [Internet]. Disponible sur: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf

LA GRANULOMATOSE AVEC POLYANGEITE : GENERALITES, PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET PRISE EN CHARGE AU COMPTOIR

RESUME en français

La granulomatose avec polyangéite est une vascularite systémique nécrosante et granulomateuse affectant les vaisseaux de petits calibres principalement au niveau ORL, pulmonaire et rénal. Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence varie de 2 à 12 cas par an par million d'habitants. La GPA est une maladie grave, mortelle en l'absence de traitement.

La prise en charge pharmacologique comprend des traitements longs et lourds, pouvant entraîner de nombreux effets indésirables. Le pharmacien, professionnel de santé de proximité devra être un acteur majeur dans l'accompagnement de ces patients, permettant tout d'abord un premier soutien psychologique, la prise en charge de certains effets indésirables, la délivrance de conseils associés à ces traitements, il pourra également l'orienter vers des spécialistes et/ou des associations de malades.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS: GENERAL INFORMATION, THERAPEUTIC
MANAGEMENT AND MANAGEMENT AT THE COUNTER

Granulomatosis with polyangiitis is a necrotizing and granulomatous systemic vasculitis affecting small-calibre vessels mainly at the ENT, pulmonary and renal levels. It is a rare disease whose incidence varies from 2 to 12 cases per year per million inhabitants. GPA is a serious disease, fatal if left untreated.

Pharmacological management includes long and heavy treatments, which can lead to many adverse effects. The pharmacist, a local health professional, should be a major player in supporting these patients, first of all allowing initial psychological support, the management of some adverse effects, the delivery of advice associated with these treatments, he may also refer him to specialists and/or patient associations.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : maladie rare, vascularite, granulomatose avec polyangéite, maladie de Wegener, ANCA, immunosuppresseur

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35 Chemin des Maraîchers, 31400 TOULOUSE

Directeur de thèse : COLACIOS Céline