

République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire De Fin d'Etude
En vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie

*Description immuno-clinique des patients atteints de
vascularite à anticorps anticytoplasme des
polynucléaires neutrophiles (ANCA)*

Présenté par :

- GACEM Halima
- CHEKAARI Rania

Encadré par :

Promoteur : K.CHERGUELAINÉ
Maitre-assistant en immunologie

Devant le jury :

Pr BOUDJELLA.M.L (Professeur en immunologie)

Pr BENAZIZ.O (Professeur en pharmacie galénique)

Dr REZGUI.I Examinatrice (Assistante en immunologie)

Session : septembre 2023

REMERCIEMENT :

Au terme de ce travail nous remercions d'abord Dieu le tout puissant qui nous a donnée volonté, patience, santé et surtout persévérance durant nos années d'études.

Nos remerciements les plus sincères et les plus profonds vont à notre promoteur **Monsieur CHERGUELAIN.K** pour sa gentillesse et ses incessants encouragements tout au long de ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre co-promoteur **Monsieur Professeur BOUDJELLA** pour avoir été disponible et nous a accordé beaucoup de son temps.

Vous nous avez guidés avec rigueur l'élaboration de ce mémoire.

On vous présente nos sincères remerciements à **Madame BEN AZIZE WARDA** que vous nous accordez en acceptant de se présenter parmi notre jury.

On vous présente notre profonds remerciements à **Madame I.REZGUI** pour avoir accepté d'examiner, de juger et d'enrichir notre travail par vos remarques, recevez ici notre profond respect.

En fin, nous tenons à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire soit sincèrement remerciée et les enseignants qui ont participé à nos formation soient sincèrement remerciés.

Halima et Rania

DÉDICACE :

Je dédie ce modeste travail

A celle qui m'a donnée la vie, le symbole de tendresse, à **ma mère...**

A **mon père**, qui a été mon ombre durant toutes les années des études, à me donner l'aide et à me protéger. Que dieu les gardes et les protèges.

A mes frères et mes sœurs.

A mes amis.

A tous ceux qui me sont chères.

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime.

CHEKAARI RANIA

Avec tout mon amour. Je dédie ce mémoire :

A tout qui ont participé d'une manière ou d'une autre dans son élaboration.

A mes **chers parents** qui m'ont toujours soutenue et encouragée.

A **mes frères et sœurs** que je les aime beaucoup.

A toute ma **famille GACEM** qui m'ont toujours entourés, aimés, aidés, et m'ont aidé à dépasser toute les difficultés.

A mes chères amies.

GACEM HALIMA

SOMMAIRE

Liste des tableaux.....	
Liste des figures.....	
Introduction.....	1

Partie théorique

Chapitre I: Présentation de vascularites à ANCA

1. Définition et Classification.....	3
2. Physiopathologie	5
- Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles	5
- Physiopathologie de la vascularite à ANCA	5
- Mécanismes de la rupture de tolérance	6
1. Théorie du mimétisme moléculaire	6
2. Théorie de l'anti-idiotypique	6
3. Théorie de la NETose.....	6
- Facteurs de prédisposition aux VAA	7
a) Facteurs environnementaux.....	7
b) Facteurs génétiques	7
c) Les médicaments	7
d) Les infections	7
e) Les ultraviolets (UV)	8
-Mécanisme de la physiopathologie des vascularites à ANCA	8

3. Épidémiologie.....	9
-----------------------	---

Chapitre II: Manifestations cliniques et Diagnostic

1. Clinique	12
1 - Signes généraux	12

2	- Manifestations cliniques associées à l'atteinte des organes	12
	1- Atteintes rénales	12
	2- Atteintes pulmonaires	12
	3- Atteinte ORL.....	13
	4- Atteintes neurologiques.....	15
	5- Atteintes digestifs	16
	6- Atteintes cardiovasculaire.....	16
	7- Atteinte cutanée.....	17
	8- Atteinte oculaire	18
	9- Atteinte musculaire et articulaire	20
	10- Atteinte urogénitale.....	21
	11- Autres types d'atteintes.....	21
3	- Complications liées à la maladie de la vascularite associée aux ANCA.....	21
	1) Complications pulmonaires de la vascularite associée aux ANCA	21
	2) Complications rénales de la vascularite associée aux ANCA.....	22
	3) Complications neurologiques de la vascularite associée aux ANCA	22
	4) Complications cardiovasculaires de la vascularite associée aux ANCA.....	22
	2. Diagnostic	23
	- Détection des ANCA.....	24
	- Immunofluorescence indirecte (IFI)	24
	- Faux positifs et faux négatifs.....	25
	- Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).....	26
	- Autres tests	27
	- Autres autoantigènes.....	27
	- Biopsie des organes.....	27
	1 - Biopsie rénale	28
	A. La classification de Berden.....	29
	B. Score de risque rénal de Brix	29
	2 - Biopsie pulmonaire.....	29
	3 - Biopsie de la région ORL	30
	3. Pronostic.....	33

Chapitre III : Traitement

1. Education thérapeutique du patient.....	34
2. Traitement de la GPA et la MPA.....	34
A. Traitement des formes limitées/localisées de GPA... ..	34
B. Traitement des formes non sévères de MPA... ..	35
C. Traitement des formes généralisées/diffuses de GPA et de MPA... ..	36
3. Traitement d'induction de la rémission.....	36
4. Traitement de maintien de la rémission	38
5. Traitement de l'EGPA... ..	39
6. Traitements adjuvants et alternatives thérapeutiques.....	41
7. Traitement des rechutes et des formes réfractaires	42
Conclusion	43

Partie Pratique

Objectif	44
----------------	----

Chapitre I : MATERIEL ET METHODES

1. Types d'étude.....	45
2. Lieu et durée de l'étude.....	45
3. Population cible	45
a. Critères d'inclusion.....	45
b. Critères d'exclusion	45
c. Recueil des données	45
1. Données générales	45
2. Les données cliniques.....	45
3. Les données immunologiques	45
4. Analyse statistique	46

Chapitre II : RESULTATS

- 1. Caractéristique du patient	47
- 1.1. Répartition des patients selon l'âge	47
- 1.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge	47
- 1.3. Répartition des patients selon le sexe.....	48

- 1.4. Répartition des patients selon les signes cliniques.....48
- 1.5. Répartition des patients des patients selon l'atteinte organique.....49
- 1.6. Répartition des patients selon l'atteinte organique et pathologie des vascularites à ANCA 51
- 2. Pathologies associées 52
- 3. Répartition des patients selon l'aspect immunofluorescence indirecte 52
- 4. Répartition des patients selon aspect d'immunofluorescence et la pathologie de VAA... 53
- 5. Répartition des patients selon La cible antigénique.....53
- 6. Répartition des patients selon la cible antigénique et l'atteinte organique 54

Chapitre III : DICUSSION

Limite de travail56

Conclusion57

Références bibliographique..... 58

Annexes 62

Résumé

Index des tableaux :

Tableau 1 : Définition des vascularites à ANCA selon Chappel Hill 2012.....4

Tableau 2 : Les critères de diagnostic d'ACR/EULAR 2022 24

Tableau3 : Répartition des patients selon l'âge47

Tableau 4 : Répartition des patients selon les pathologies associées..... 52

Index des figures :

Figure 1 : Classification des vascularites systémiques : Chapel Hill Nomenclature	5
Figure 2 : le rôle de complément dans la physiopathologie des vascularites à ANCA	9
Figure 3 : Imagerie pulmonaire en cas d'une atteinte de Wegener... ..	13
Figure 4 : Caractéristiques cliniques des manifestations de GPA au niveau ORL	14
Figure 5 : Extension généralisée, des cloques hémorragiques et des ulcérations douloureuses secondaires à une nécrose cutanée	17
Figure 6 : Maladies conjonctivales la sclérite et l'épisclérite	20
Figure 7 : Détection des ANCA par immunofluorescence indirecte (IFI)	25
Figure 8 : Histopathologie des vascularites à ANCA.....	28
Figure 9 : Répartition des patients selon les maladies de VAA.....	47
Figure 10 : Répartition des patients selon les tranches d'âge	48
Figure 11 : Répartition des patients selon le sexe	48
Figure 12: Répartition des patients selon les signes cliniques	49
Figure 13 : Répartition des patients selon l'atteinte rénale.....	50
Figure 14 Répartition des patients selon l'atteinte organique.....	51
Figure 15 : Répartition des patients selon l'atteinte organique et pathologie des vascularites à ANCA.....	51
Figure 16 : Répartition des patients selon l'aspect d'immunofluorescence	52
Figure 17 : Répartition des patients selon la cible antigénique.....	53
Figure 18 : Répartition des patients selon la cible antigénique et l'atteinte organique	54

ABBREVIATIONS

ANCA : Anticorps Anticytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles

Ac : Anticorps

Auto-Ac : Auto-Anticorps

AVID : ANCA-associated Vasculitis Index of Damage

ACR : American College of Rheumatology

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANA : Anti Nuclear Antibodies.

BVAS : Birmingham Vasculitis Activity Score

CRP : Protéine C-réactive

CSS : Churg Strauss Syndrome

CHCC : Conférence de Consensus de Chapel Hill

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DEI : Disease Extent Index

EGPA : Granulomatose Eosinophilique avec Polyangéite

ETP : Education Thérapeutique du Patient

EMA : Agence Européenne du Médicament en 2007

EULAR : Alliance Européenne des Associations de Rhumatologie

ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay

FDA : Food and Drug Association

FFS : Five Factor Score

FR : Facteur Rhumatoïde

GPA : Granulomatose Avec Polyangéite

GW : Granulomatose de Wegener

GS-ANA : Granulocyte Specific AntiNuclear Antibodies

GFEV : Groupe Français Etude des Vascularites

GWAS : Association à l'Echelle du Génome

ABREVIATIONS

HTA : Hypertension Artérielle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IgM : Immunoglobuline M

IgG : Immunoglobuline G

IL : Interleukine

IFI : Immunofluorescence Indirecte

LED : Lupus Erythémateux Disséminé

LBA : Lavage Bronchoalvéolaire

MPA : Polyangéite Microscopique

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

MPO : Antimyéloperoxydase

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PNN : Polynucléaire Neutrophile

PID : Maladie Pulmonaire Interstitielle

PNDS : Protocles Nationaux de Diagnostic et de Soins

PFC : Plasma Frais Congelé

PNGD : Dermatite Neutrophile et Granulomateuse Palissadée

PUK : Kératite Ulcéreuse Périphérique

PR3 : Antiprotéinase 3

RPGN : Idiopathic Rapidly Progressive Glomerulonephritis

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

SCS : Syndrome de Churg-Strauss

TEP : Tomodensitométrie avec Emission de Positons

TM : Technologie Luminex

TP : temps de saignement

ABREVIATIONS

TCA : temps de coagulation

TDM : tomodensitométrie

USI : Unité de Soins Intensifs

UV : Ultraviolets

VAI : Vasculitis Activity Index

VNS : Vascularites Nécrosantes Systémiques

VAA : Vascularites Associées aux ANCA

INTRODUCTION

Les vascularites nécrosantes systémiques (VNS) sont un groupe hétérogène de maladies qui sont caractérisées par une inflammation des vaisseaux sanguins artériels et /ou capillaires et/ou veineux conduisant à une altération de la paroi vasculaire dans son ensemble, endothélium, média et adventice, avec nécrose fibrinoïde. La sténose ou l'occlusion de la lumière vasculaire par une thrombose ou une prolifération intimale est la résultante de l'atteinte endothéliale, à l'origine des manifestations cliniques. [1]

Les vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (VAA) sont des affections auto-immunes systémiques rares, caractérisées par une inflammation nécrosante des petits vaisseaux (artérioles, veinules et capillaires), responsables de plusieurs signes cliniques et paracliniques. [2]

La découverte des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) a été une des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes pathogéniques et l'amélioration de classification des vascularites nécrosantes.

Depuis la 1^{ère} description de la périartérite noueuse en 1866 jusqu'à la découverte par Wegener d'une vascularite granulomateuse en 1931, puis par Wohlwill de la polyangéite microscopique en 1948 et par Churg et Strauss de la vascularite allergique granulomateuse en 1951, les vascularites nécrosantes étaient classées sur la base de critères cliniques et évolutifs. [3]

Le dépistage des ANCA en 1988 permet de distinguer la périarthérite noueuse classique (ANCA négative) du groupe particulier de maladies qui porte aujourd'hui le nom de vascularites associées aux ANCA (ANCA positive) : la polyangéite granulomateuse (granulomatose de Wegener), polyangéite microscopique, la polyangéite granulomateuse à éosinophile (angéite granulomateuse allergique de Churg et Strauss) et vascularite limitée aux reins ou glomérulonéphrite rapidement progressive idiopathique [Idiopathic Rapidly Progressive Glomerulonephritis (RPGN)]. [4]

Cependant, les ANCA ne sont pas toujours un témoin de vascularites, puisqu'ils ont été largement décrits comme associés aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), essentiellement la rectocolite hémorragique, et aux pathologies auto immunes hépatiques (cholangite sclérosante primitive et hépatite auto-immune).

Dans ce contexte, leur recherche est couplée à celle des anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA), principalement associés à la maladie de Crohn.

Le traitement de ces vascularites repose sur des combinaisons variables de glucocorticoïdes et d'immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, choisis et adaptés en fonction de type de maladie, de la gravité de l'atteinte organique et de l'éventuel risque fonctionnel, vital pour l'organe et pour le patient. Malgré leur relative rareté, les vascularites à ANCA sont réputées d'être graves en raison de l'atteinte multi systémique et des complications graves pouvant engager le pronostic fonctionnel voire vital nécessitant une prise en charge multidisciplinaire très lourde. [1][5]

INTRODUCTION

Nous rapportons ici les caractéristiques cliniques et immunologiques des patients présentant une vascularite à ANCA.

PARTIE
THEORIQUE

1. Définition et Classification :

La plupart des classifications sont fondées sur des critères cliniques et histologiques. La première description de vascularite remonte à 1866, par Küssmaul et Maier, de ce qui allait être appelé périartérite noueuse, et resté longtemps le seul cadre nosographique regroupant des pathologies diverses. Au début des années 1950, sous l'impulsion de Zeek, les vascularites ont été classées sur la base de critères cliniques et anatomopathologiques, en cinq entités : angéite d'hypersensibilité, angéite allergique granulomateuse, artérite rhumatoïde, périartérite noueuse et artérite temporale (la maladie de Wegener, la micropolyangéite et l'artérite de Takayasu étaient les principales omissions de cette classification). Par la suite la multiplicité des classifications proposées n'a été que le reflet de l'ignorance de l'étiopathogénie des vascularites. Progressivement un consensus s'est établi pour utiliser la taille des vaisseaux comme l'un des critères de diagnostic, reflétant en cela aussi la réponse au traitement : les vascularites des gros troncs répondent aux corticoïdes à doses moyennes ou fortes, celles des petits vaisseaux exclusives répondent à de plus faibles doses de corticoïdes, alors que celles de moyen calibre sont celles qui requièrent l'association du cyclophosphamide aux corticoïdes. [5]

Ces dernières regroupent des entités dont le pronostic rénal est le plus sombre par atteinte glomérulaire, et sont celles qui sont associées à la présence d'ANCA, alors que celles associées aux dépôts de complexes immuns ciblent presque exclusivement les petits vaisseaux avec un meilleur pronostic. En 1990, l'American College of Rheumatology (ACR) a établi des critères de classification des principales vascularites systémiques fondée sur des critères cliniques, biologiques et histologiques, utiles pour une homogénéisation des patients lors d'études cliniques, mais ils ne doivent toutefois pas être utilisés comme des critères diagnostiques. [6]

En 1994, une nouvelle classification des vascularites systémiques a été établie lors de la conférence de consensus de Chapel Hill (CHCC), la nomenclature de Chapel Hill a proposé une définition des vascularites mettant en perspective les critères histologiques et les mécanismes pathogéniques en tenant notamment compte du type et du calibre des vaisseaux atteints et des caractéristiques histologiques de l'atteinte vasculaire. Trois groupes de vascularites ont été identifiées :

1. Les vascularites des gros vaisseaux qui affectent l'aorte et ses branches de division comme la maladie de Horton et l'artérite de Takayasu.
2. Les vascularites de moyen calibre qui touchent les vaisseaux occupant une position intermédiaire à savoir PAN et la maladie de Kawasaki. }
3. Les vascularites de petit calibre qui touche les capillaires et les vaisseaux pré et post capillaires à savoir la granulomatose de Wegener (GW), le syndrome de Churg-Strauss (SCS),

PARTIE THEORIQUE : CHAPITRE I : Présentation de vascularites à ANCA

la polyangéite microscopique (MPA), le syndrome de Goodpasture, le purpura rhumatoïde et la cryoglobulinémie mixte essentielle. [1] [5]

Cette nomenclature a été révisée en 2012 et a donné lieu à un nouveau texte permettant d'ajouter de nouvelles vascularites dans la classification et de mieux préciser les définitions respectives de chacune des vascularites .Les changements notables incluent l'introduction de nouveaux termes tels que granulomatose avec polyangéite, granulomatose à éosinophiles avec polyangéite et vascularite à IgA, et l'inclusion de catégories pour la vascularite des vaisseaux variables et les formes secondaires de vascularite.

CHCC 2012 Nom	Définition CHCC 2012
Vascularite associée aux ANCA	Vascularite nécrosante, avec peu ou pas de dépôts immuns, affectant principalement les petits vaisseaux (c'est-à-dire les capillaires, les veinules, les artérioles et les petites artères), associée à la myéloperoxydase (MPO) ANCA ou à la protéinase 3 (PR3) ANCA. Tous les patients n'ont pas d'ANCA. Ajouter un préfixe indiquant la réactivité aux ANCA, par exemple, MPO ANCA, PR3-ANCA, ANCA-négatif.
Polyangéite microscopique	Vascularite nécrosante, avec peu ou pas de dépôts immuns, affectant principalement les petits vaisseaux (c'est-à-dire les capillaires, les veinules ou les artérioles). Une artérite nécrosante touchant les petites et moyennes artères peut être présente. La GN nécrosante est très fréquente. La capillarite pulmonaire survient souvent. L'inflammation granulomateuse est absente.
Granulomatose de Wegener (Wegener)	Inflammation granulomateuse nécrosante impliquant généralement les voies respiratoires supérieures et inférieures, et vascularite nécrosante affectant principalement les vaisseaux petits à moyens (p. ex., capillaires, veinules, artérioles, artères et veines). La GN nécrosante est courante.
Granulomatose éosinophile avec polyangéite (Churg-Strauss)	Inflammation granulomateuse nécrosante et riche en éosinophiles impliquant souvent les voies respiratoires, et vascularite nécrosante affectant principalement les vaisseaux petits à moyens, et associée à l'asthme et à l'éosinophilie. Les ANCA sont plus fréquentes en présence de GN.

CHCC 2012, 2012 International Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitides.

Tableau 1 : Définition des vascularites à ANCA selon Chapel Hill 2012

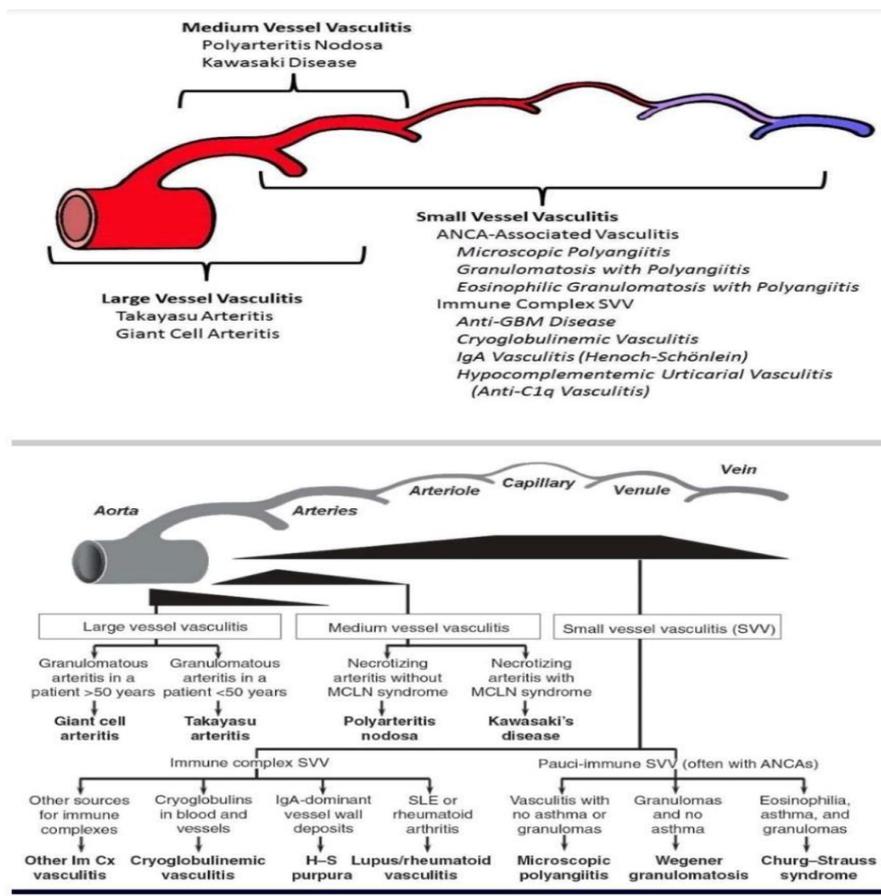


Figure 1 : Classification des vascularites systémiques : Chapel Hill Nomenclature

2. Physiopathologie :

- Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles :

Les ANCA sont des auto-anticorps dirigés contre des protéines cytoplasmiques du polynucléaire neutrophile (PNN). Ils ont été identifiés pour la première fois en 1982 et c'est en 1985 que le lien entre présence d'ANCA et VAA a été établi. Ils sont détectés chez la plupart des patients atteints de GPA ou de MPA et chez une plus faible proportion de patients atteint d'EGPA. [5]

- Physiopathologie de la vascularite à ANCA :

La vascularite à ANCA est caractérisée par une perte de tolérance à la protéine granulaire primaire des neutrophiles PR3 (une protéase impliquée dans la dégradation des protéines extracellulaires) ou MPO (une peroxydase contenant de l'hème qui catalyse la formation d'intermédiaires réactifs de l'oxygène impliqués dans la destruction microbienne par les neutrophiles). Normalement, MPO et PR3 sont bien à l'abri du système immunitaire et sont rapidement neutralisés après dégranulation pour limiter le développement d'auto-anticorps. [8]

- Mécanismes de la rupture de tolérance

Les théories proposées sous-tendant la perte de tolérance dans la vascularite à ANCA et l'initiation de la production d'auto-anticorps sont [9] :

1. Théorie du mimétisme moléculaire :

Kain et al. ont proposé que le mimétisme moléculaire de LAMP-2 par une adhésine bactérienne FimH puisse induire des anticorps anti-FimH circulants qui réagissent de manière croisée avec LAMP-2, ce qui peut provoquer une glomérulonéphrite pauci-immune et une vascularite des petits vaisseaux. Un peptide LAMP-2 à 100 % d'homologie avec FimH. Les rats immunisés avec FimH ont développé des anticorps anti-LAMP-2 de rat et humain et ont développé une glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune. Les auteurs postulent ainsi que l'infection par des bactéries fimbriées porteuses de FimH induit une réponse immunitaire qui réagit de manière croisée avec LAMP-2 entraînant la médiation d'une glomérulonéphrite et d'une vascularite nécrosantes pauci-immunes. Il s'agit d'un concept de changement de paradigme qui entraînera sans aucun doute des études de suivi dans de nombreux laboratoires. À ce jour, aucun rapport de confirmation n'a été publié. [10]

2. Théorie de l'anti-idiotypique :

Cette théorie a été proposée pour expliquer la rupture de tolérance vis-à-vis de PR3 et l'apparition d'ANCA anti-PR3. Les principes de cette théorie sont les suivants : la survenue d'une immunisation vis à vis d'antigènes bactériens dont la séquence est proche du peptide complémentaire de PR3 induirait la production d'anticorps anti-peptide complémentaire de PR3 (c-PR3). Ces Ac anti-c-PR3 seraient à l'origine d'une stimulation des lymphocytes B produisant des ANCA anti-PR3, normalement réprimés par les lymphocytes T régulateurs. Ces derniers, stimulés, sécrèteraient alors des ANCA dirigés contre PR3. Bien que cette théorie soit séduisante, elle n'a jamais été confirmée par la suite. [11]

3. Théorie de la NETose :

La NETose est une forme spécifique de mort du polynucléaire neutrophile caractérisée par la perte de l'intégrité des membranes intracellulaires, puis cytoplasmiques. Ce type de mort cellulaire est principalement déclenché en réponse à des épisodes infectieux. Cela conduit à la formation d'un réseau filamenteux composé d'ADN nucléaire, d'histones et des nombreuses protéines cytoplasmiques du polynucléaire neutrophile. Parmi les molécules cytoplasmiques, [12] figurent la MPO et la PR3. Des travaux expérimentaux ont pu montrer qu'une injection sous-cutanée de NETs chez la souris conduit à une rupture de tolérance vis-à-vis de PR3 et MPO et à des lésions de vascularite. Aussi, on peut émettre l'hypothèse que ce mécanisme soit impliqué dans la rupture de tolérance vis-à-vis de MPO et PR3, par exemple suite à des épisodes infectieux, chez des patients prédisposés à développer une VAA. [13]

- Facteurs de prédisposition aux VAA :

a) Facteurs environnementaux :

Des analyses épidémiologiques suggèrent que les VAA sont plus fréquentes chez les personnes exposées de manière chronique à des toxines de l'environnement comme les pesticides, le bétail, certains solvants, l'amiante, la fumée d'hydrocarbures et la silice. Les ultraviolets (UV) Le fait que l'incidence de la GPA et l'EGPA augmente avec la latitude, laisse penser que l'exposition aux UV joue un rôle dans l'apparition de ces pathologies. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents restent toutefois mal connus ces pathologies. [14] [15]

b) Facteurs génétiques :

Grâce à des études d'association à l'échelle du génome (GWAS), plusieurs gènes ont été identifiés qui pourraient être impliqués dans la sensibilité à la VAA. En particulier, les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II semblent jouer un rôle majeur.

Dans certaines études, GPA avec PR3-ANCA est significativement associé aux gènes HLA-DP, tandis que la présence de MPO-ANCA est associée aux gènes HLA-DQ [16]. Il a également été rapporté que l'allèle HLA-DPB1*04 est associé au risque de développer une GPA en Amérique du Nord, tandis que l'allèle HLA-DRB1*09allèle est associé à GPA avec MPO-ANCA dans la population japonaise. Ces différences reflètent la prédominance du GPA avec PR3-ANCA dans les populations blanches européennes, tandis que le GPA avec MPO-ANCA est plus fréquent dans les populations asiatiques. [17]

Plusieurs associations de VAA avec des gènes non-MHC ont également été décrites. Ceux-ci incluent les gènes PTPN22, SERPIN1, PRTN3 et SEMA6A. Il a été rapporté que la fréquence d'un polymorphisme nucléotidique unique (SNP) dans le PTPN22 est plus élevé chez les patients atteints de VAA que chez les sujets sains. [16] [18]

c) Les médicaments :

La maladie ANCA peut être causée par des médicaments, notamment le propylthiouracile, l'hydralazine, la D-pénicillamine, l'allopurinol, la minocycline et les agents anti-TNF. Visavachaiyan a récemment passé en revue leur expérience de sept patients atteints de la maladie de graves qui ont reçu du propylthiouracile et ont développé la maladie ANCA. [5]

d) Les infections :

Le développement d'ANCA peut être associé à des infections bactériennes ou virales persistantes, en particulier une endocardite bactérienne (49, 50). Dans ce contexte, les ANCA peuvent ne pas entraîner l'induction d'une glomérulonéphrite ou d'une vascularite, et un

traitement approprié doit viser à éliminer l'infection. Les indices qu'un patient peut avoir une infection associée aux ANCA sont la double positivité PR3-ANCA et MPO-ANCA, et la concurrence d'autres auto-anticorps, tels que les anticorps anti-cardiolipine ou les cryoglobulines. [19]

e) Les ultraviolets (UV) :

Le fait que l'incidence de la GPA et l'EGPA augmente avec la latitude, laisse penser que l'exposition aux UV joue un rôle dans l'apparition de ces pathologies.

- Mécanisme de la physiopathologie des vascularites à ANCA :

L'amorçage des neutrophiles est initié lorsqu'un stimulus activateur consistant en une combinaison de facteurs, y compris des cytokines inflammatoires, telles que le facteur de nécrose tumorale- α , l'interleukine (IL)-1 et l'IL-18 entraîne la délocalisation de MPO et PR3 à la surface de les neutrophiles, permettant aux auto-anticorps ANCA de se lier (Figure 2). 14 L'amorçage conduit à la génération du fragment 5a du complément (C5a), une molécule effectrice majeure en aval dans la voie alternative du complément. Un amorçage supplémentaire des neutrophiles se produit lorsque C5a se lie au récepteur C5a (C5aR), activant les neutrophiles et attirant plus de neutrophiles vers le site inflammatoire, et la production ultérieure de pièges extracellulaires de neutrophiles (NET).

La présence d'une inflammation granulomateuse nécrosante dans les voies respiratoires est une caractéristique histopathologique clé de la GPA qui n'est pas observée dans la MPA.

On pense que l'inflammation granulomateuse est déclenchée par une infection, comme celle par *Staphylococcus aureus*. L'activation résultante des macrophages dans l'épithélium respiratoire recrute des neutrophiles et des monocytes dans la zone d'inflammation. Les neutrophiles recrutés rencontrent les bactéries et libèrent des espèces réactives de l'oxygène et subissent une lyse, formant le centre nécrotique de la lésion. Les monocytes recrutés sur le site se différencient en macrophages sécrétant de l'IL-23, qui conduisent les cellules T locales vers un phénotype T helper 17 (Th17). Les cellules Th17 libérées de ces cellules provoquent le développement des lésions granulomateuses qui entourent le noyau nécrotique de la lésion. [20]

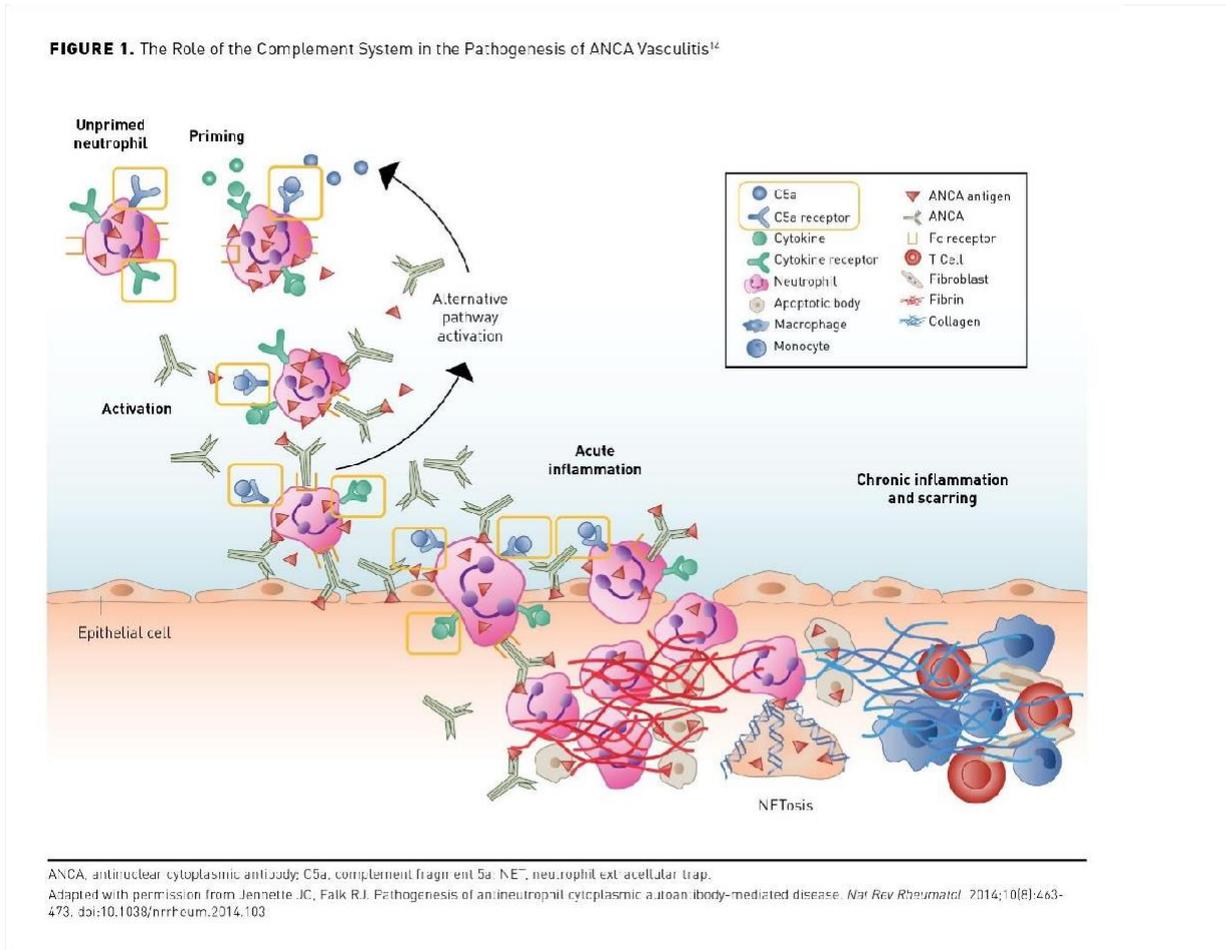


Figure 2 : Le rôle de complément dans la physiopathologie des vascularites à ANCA

3. Epidémiologie :

La VAA (Vascularite associée aux ANCA) reste une maladie auto-immune rare, il y a eu une tendance à l'augmentation de l'incidence rapportée d'AAV au fil du temps. Le taux d'incidence combiné pour GPA, MPA et EGPA en Norvège (1999-2013) et aux États-Unis (1996-2015) était d'environ 24,7 par million en Norvège [21] et de 33,0 par million aux États-Unis, [22]

Contre un taux de seulement 1,5 par millions rien que pour GPA au Royaume-Uni dans les années 1980. [23] L'augmentation de l'incidence signalée est attribuable à l'amélioration de la reconnaissance des cas suite à l'introduction généralisée des tests ANCA dans les années 1990 et à l'application de critères de classification uniformes, bien qu'imparfaits. L'adoption généralisée des définitions du Chapel Hill Consensus de 1994 pour la vascularite a entraîné la reconnaissance de l'AMP comme une entité distincte de la périartérite noueuse. Avec les imperfections reconnues des critères de classification ACR et Chapel Hill Consensus, il y a eu un débat sur la question de savoir s'il est préférable de classer les patients uniquement par sérotype ANCA (protéinase 3 et myéloperoxydase (MPO)) plutôt que par le phénotype clinique. [24]

Dans l'étude la plus récente du nord de la Norvège, le taux d'incidence de la MPA a considérablement augmenté, passant de 2,7 par million en 1999-2003 à 10,4 par million en 2009-2013. Une étude utilisant des données des années 1980 et 1990 dans laquelle les incidences de la GPA et de la MPA ont été comparées à travers l'Europe a suggéré que la GPA était plus courante que la MPA en Europe du Nord, alors que l'inverse était vrai en Europe du Sud. [25]

Les données d'études épidémiologiques, d'études sérologiques et de grandes séries de cas suggèrent que le MPA est beaucoup plus courant que le GPA en Chine et au Japon. [26] [27]

Pour confirmer ces observations, il sera primordial de classer rigoureusement les cas selon les mêmes critères. De plus, il sera difficile de séparer l'influence des facteurs génétiques et environnementaux dans de telles études, car des personnes ayant des antécédents génétiques différents ont été étudiées dans différents lieux géographiques, ce qui limite la comparaison. Dans une série multiethnique de Chapel Hill aux États-Unis, la GPA était moins fréquente chez les Afro-Américains que chez ceux d'ascendance européenne. En revanche, au Royaume-Uni, il n'y avait aucune preuve d'un effet de l'origine ethnique sur la survenue de GPA dans une étude combinée de base de données primaire et secondaire. [28]

Dans tous les pays étudiés jusqu'à présent, l'EGPA est la plus rare des trois formes de VAA, avec un taux d'incidence compris entre 0,14 et 4,0 par million et aucune preuve d'un changement dans le temps.

En plus de l'incidence croissante de la VAA, il y a également eu une augmentation de l'âge maximal au moment du diagnostic. Dans des études examinant des données de la fin du XXe siècle, l'incidence maximale par âge a été signalée chez les personnes âgées de 65 à 74 ans au Royaume-Uni et en Finlande. Dans les données du début du XXIe siècle au Royaume-Uni, l'âge maximal de l'incidence de la VAA était passé à > 80 ans. Encore une fois, les raisons de l'augmentation du diagnostic de la VAA chez les personnes âgées ne sont pas claires, mais pourraient être liées à la facilité croissante des tests ANCA, ce qui pourrait conduire à l'identification de patients qui n'auraient pas été considérés auparavant comme ayant une VAA. À l'autre extrémité du spectre d'âge, la VAA est très rare. Le taux d'incidence des VAA chez les 0-17 ans est de 0,45 par million en France et de 3,2 par million en Suède. Dans l'ensemble, la VAA est légèrement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (ratio homme-femme compris entre 1,07:1 et 1,48:1). [29]

Le déclencheur du développement de la VAA est inconnu, et les facteurs environnementaux ont été largement étudiés. Certaines études ont rapporté un schéma d'incidence cyclique suggérant un déclencheur infectieux mais, jusqu'à présent, aucun déclencheur infectieux clair n'a été identifié pour la VAA. La saisonnalité a également été étudiée comme indice de l'infection; cependant, aucune tendance claire n'a été observée. Des études européennes des années 1990 ont suggéré une tendance à une augmentation de la GPA en hiver, alors que des

études plus récentes ont suggéré un lien estival ou aucune association, ce qui pourrait refléter des différences dans la définition de cas selon la date d'apparition des symptômes ou la date de diagnostic. La silice a également été proposée comme déclencheur possible dans un certain nombre de petites études et, en 2021, une association géospatiale a été signalée entre GPA et les carrières de la région Alsace en France. D'autres facteurs de risque signalés comprennent la vie rurale et l'agriculture. Les facteurs sociaux ont également été étudiés, mais aucune association claire avec le statut socio-économique n'a été démontrée jusqu'à présent, reflétant peut-être des différences dans la définition des cas (comme la vascularite rénale ou non rénale) et l'évaluation du statut socio-économique. [29] [30]

Par rapport aux études d'incidence, il existe relativement moins d'études sur la prévalence de la VAA Des taux de prévalence de GPA aussi élevés que 261,0 par million ont été signalés en Norvège, avec des taux de 58,2 par million pour MPA et de 32,9 par million pour EGPA. La prévalence de la VAA a augmenté en raison d'une combinaison d'incidence croissante, d'amélioration des définitions de cas, de l'émergence d'un certain nombre de registres locaux ou nationaux de vascularite dans différents endroits du monde et d'une amélioration de la survie grâce à l'amélioration des traitements. [30] [31]

1. Clinique :

Les caractéristiques cliniques de la vascularite à ANCA sont hétérogènes et dépendent de la variante, des organes impliqués et de l'étendue des lésions. La vascularite à ANCA peut affecter n'importe quel organe, mais elle est le plus souvent observée dans les poumons ; les reins sont également fréquemment impliqués. [32]

La vascularite à ANCA peut présenter des symptômes constitutionnels et des symptômes associés à une atteinte spécifique d'organes. Certains patients peuvent présenter des symptômes prodromiques qui surviennent des semaines ou des mois avant le début de l'atteinte des organes cibles cliniquement apparente (les patients EGPA ont généralement des antécédents d'asthme et de rhinite allergique de longue date). [20] [33]

1 - Signes généraux :

Bien que les symptômes de la VAA soient basés sur l'emplacement de l'inflammation des vaisseaux sanguins, les patients peuvent ressentir d'autres symptômes, généralement appelés plaintes «constitutionnelles». Ceux-ci comprennent la fièvre (39 °C), la perte de poids (neuf kilogrammes en l'espace de cinq mois), le manque ou la perte d'appétit, les sueurs nocturnes, les symptômes pseudo-grippaux, une sensation de faiblesse ou d'inconfort général (une condition connue sous le nom de malaise), des myalgies, et une arthropathie migratoire. [20] [33]

2 - Manifestations cliniques associées à l'atteinte des organes :

1- Atteintes rénales :

L'atteinte rénale est commune aux trois sous-types de VAA, survenant chez environ 90 % des patients atteints de MPA, 80 % de ceux atteints de GPA et 45 % de ceux atteints d'EGPA. Elle se caractérise par une insuffisance rénale aiguë à progression très rapide et une glomérulonéphrite nécrosante à croissants extracapillaires décelable seulement grâce à une biopsie rénale. [34] [35]

Les manifestations peuvent inclure une hématurie, une protéinurie (des urines mousseuses) et un taux de filtration glomérulaire réduit (DFG). Si dans quelques cas l'atteinte rénale se limite à une glomérulonéphrite modérée avec hématurie et protéinurie, il est clair qu'en l'absence de dépistage et de traitement spécifique, la pathologie évolue rapidement vers une insuffisance rénale chronique terminale. [36]

2- Atteintes pulmonaires :

L'atteinte pulmonaire est observée chez 90 % des patients atteints de GPA et au moins 70 % de ceux atteints d'EGPA ; elle est moins fréquente chez les patients atteints de MPA (50 %). [37] L'expression clinique au niveau pulmonaire est très variable, elle se manifeste par de multiples symptômes, dont les plus fréquents la toux sèche, la dyspnée, les douleurs

thoraciques ou encore les expectorations teintées de sang appelées hémoptysies. [38] La sévérité de l'atteinte pulmonaire peut se développer aux nodules souvent multiples mais généralement inférieurs à 10, uni- ou bilatéraux, à parois épaisses et irrégulières, évoluant vers l'excavation peut être observée dans la GPA, tandis qu'une hémorragie alvéolaire peut survenir dans les 3 maladies. Des infiltrats pulmonaires ainsi que des épanchements pleuraux, uni- ou bilatéraux, ont également été observés chez des patients atteints de GPA. (Figure 3) [40] [41]

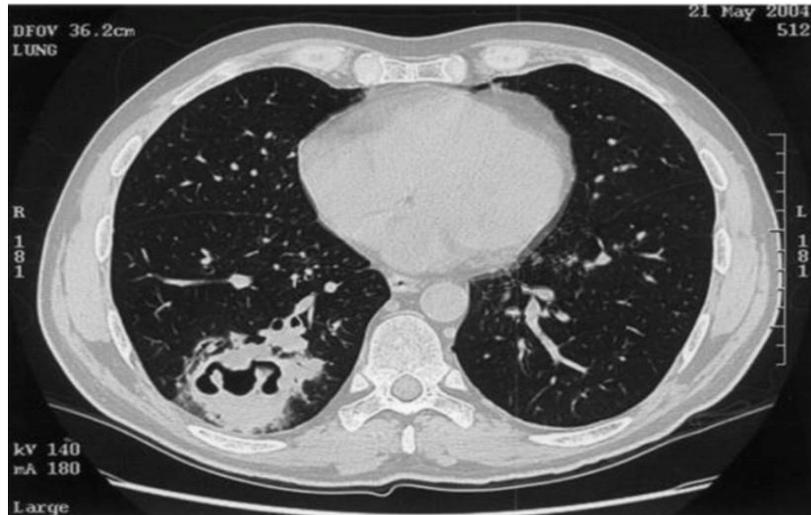


Figure 3 : Imagerie pulmonaire en cas d'une atteinte de Wegener

Les patients atteints d'EGPA sont caractérisés par la triade de l'asthme, de l'éosinophilie et de la vascularite. Alternativement, le CSS est décrit comme ayant trois phases progressives, à savoir, une phase prodromique "allergique/atopique" de l'asthme et de la rhinosinusite, une phase éosinophile dans laquelle se développent des infiltrats de tissus inflammatoires riches en éosinophiles, et une phase de vascularite où la sévérité de l'asthme et des exacerbations augmente, bien que dans de rares cas ces épisodes puissent effectivement diminuer. [42] [43]

3 - Atteinte ORL :

Les symptômes ORL peuvent inclure des manifestations naso-sinusiennes, otologiques, pharyngées et laryngée. Jusqu'à 95 % des patients atteints de GPA présentent des manifestations ORL, dans l'EGPA, elles peuvent survenir dans 48 % à 96 % des cas (manifestations sinonasales). Enfin, dans la MPA sont moins fréquentes, étant rapportées chez 20 % à 30 % des patients. [44]

Tout d'abord, il y a l'atteinte nasale qui se manifeste principalement par une sensation de nez bouché (une hyposmie) liée le plus souvent à un œdème de la muqueuse nasale. Par la suite, il est possible d'observer un écoulement nasal ; celui-ci peut être clair mais il est plus fréquemment purulent voire sanglant (épistaxie).

Cet écoulement est la conséquence d'une rhinite granulomateuse constituée de croûtes nasales verdâtres épaisses. Sous ces croûtes il y a une muqueuse nasale très fragile qui peut saigner si ces dernières sont arrachées. Cette rhinite est dans de rares cas associée à des ulcérations

nasales. En absence de traitement, cela peut conduire à une perforation de la cloison centrale du nez, également appelée le septum, responsable d'une déformation nasale en selle. Cette perforation septale entretient la congestion nasale, l'écoulement et les saignements de nez. Une proportion importante de patients EGPA souffrent d'une rhinite allergique et une rhinosinusite chronique avec ou sans polypes. [45]

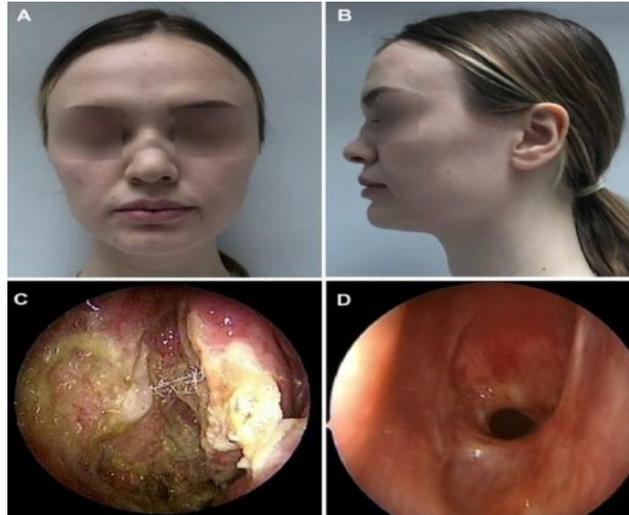


Figure 4 : Caractéristiques cliniques des manifestations de GPA au niveau ORL

L'atteinte sinusale ou la sinusite chronique (1) (3) est retrouvée très fréquemment chez les patients atteints de GPA. Les symptômes associés à cette sinusite sont très variables mais on retrouve essentiellement de très fortes douleurs au niveau craniofacial. Ce sont principalement les sinus maxillaires qui sont touchés mais une pansinusite (sinusite touchant plusieurs sinus : maxillaires, frontal, ethmoïdal ou sphénoïdal) reste néanmoins possible. Cette atteinte est très souvent due à une infection polymicrobienne. [46]

L'atteinte auriculaire se traduit principalement par une otite moyenne qui peut être purulente ou séreuse et uni- ou bilatérale. Par la suite, cette otite peut se compliquer d'une perte auditive ou d'une surdité (1) (3). L'atteinte vestibulaire caractérisée par des vertiges ou un nystagmus (oscillations saccadées et involontaires de l'œil) reste exceptionnelle tout comme l'atteinte du pavillon de l'oreille et la perforation du lobule. [47]

L'atteinte laryngée peut se manifester sous différentes formes et reste une atteinte peu fréquente. Elle peut être asymptomatique ou se caractériser par une dysphonie (difficulté à émettre un son lorsqu'on parle), une aphonie (perte de la voix), un stridor (son anormalement aigu émis lors de la respiration), une dyspnée inspiratoire (difficulté à l'inspiration) ou encore une détresse respiratoire aiguë. Une des lésions les plus caractéristiques est la sténose sous glottique qui apparaît suite à des ulcérations muqueuses. La sténose peut également s'étendre dans la trachée et les bronches distales, y compris la trachéobronchite ulcéreuse avec ou sans pseudotumeurs inflammatoires.

L'atteinte oropharyngée est l'atteinte la plus rare. Elle se manifeste sous forme d'ulcérations très douloureuses de la langue, du voile du palais et du pharynx. La gingivite hypertrophique est un symptôme très évocateur de la GPA. Elle se caractérise par une gencive très enflammée recouvrant une partie des dents et de couleur rouge violacée. Au cours de VAA, il est également possible d'observer une atteinte des glandes salivaires. [44]

4 - Atteintes neurologiques :

Les symptômes neurologiques impliquant les nerfs à l'extérieur du cerveau et de la moelle épinière sont fréquents chez les personnes atteintes de vascularite à ANCA, affectant jusqu'à 70 % des patients. [48]

L'atteinte du système nerveux périphérique (SNP) peut figurer parmi de nombreux autres symptômes ou être le premier signe de la maladie. Il est observé chez tous les VAA le plus souvent chez les patients EGPA (60-70 % ; en particulier chez ceux qui sont positifs pour les ANCA) et chez environ la moitié des patients atteints de MPA (20-50 %) et de GPA (15-50 %). [49] [50]

Sur le plan physiopathologique, il s'explique par une inflammation des vasa nervorum conduisant à une ischémie avec dégénérescence axonale et se présente sous la forme d'un multiplex de mononévrite. Les nerfs fréquemment touchés comprennent les nerfs péronier, tibial, cubital et médian. Une autre manifestation typique est la polyneuropathie symétrique, avec une évolution progressive en l'absence de traitement. Les patients ressentent une douleur soudaine, une sensation de brûlure, un engourdissement, une faiblesse des membres, une chute du pied ou du poignet et d'autres déficits sensoriels et/ou moteurs. [51]

Contrairement au SNP, l'atteinte du système nerveux central (SNC) dans la VAA est rare (5 à 15 % de patients), sans prédisposition significative à un type particulier de vascularites, et est considérée comme une manifestation alarmante. Elle est causée par une vascularite du cerveau ou de la moelle épinière, ou des granulomes (se propageant à partir d'emplacements extracrâniens ou se formant dans les tissus du SNC). [52]

En raison du processus inflammatoire, des lésions ischémiques, hémorragiques ou granulomateuses isolées ou diffuses peuvent survenir. L'atteinte de la glande pituitaire est également décrite comme des manifestations du SNC. La présentation clinique dépend du type de lésion et varie des céphalées aux symptômes neuropsychiatriques (troubles cognitifs, troubles de la mémoire) en passant par les symptômes neurologiques (convulsions, parésie, troubles de la conscience) qui peuvent être transitoires ou permanents. [53]

Les nerfs crâniens sont rarement impliqués dans la MPA et l'EGPA (<5 % des patients), mais plus fréquemment dans la MPA (jusqu'à 15 % des patients). Les nerfs optiques et olfactifs sont affectés par la propagation des granulomes et les nerfs crâniens périphériques (III–XII) peuvent être impliqués en raison d'une pachyméningite ou d'un autre processus inflammatoire. La présentation clinique comprend une déficience visuelle, une déficience olfactive, une paralysie du nerf facial, une dysphagie et des troubles sensoriels.

La pachyméningite hypertrophique dans les deux formes : intracrânienne (plus fréquente) et spinale, a été présentée récemment comme une manifestation possible de la VAA. [54]

5 - Atteintes digestifs :

Les patients présentant une atteinte gastro-intestinale présentent généralement des douleurs abdominales, des nausées/vomissements, de la diarrhée ou des saignements gastro-intestinaux. L'atteinte gastro-intestinale est plus fréquente chez les patients avec EGPA (35-50 %), que MPA (5-30 %) ou GPA. [55]

Dans l'EGPA, l'inflammation vasculaire localisée sur les artères mésentériques est principalement responsable d'infarctus ischémique et de perforations de l'intestin grêle. L'infiltration des muqueuses digestives par les polynucléaires éosinophiles peut se compliquer d'hémorragies digestives et d'ulcérations ischémiques gastriques, grêliques ou recto-coliques. Une ulcération (ulcérations buccales, œsophagiennes et peptiques) et une perforation gastro-intestinales massives peuvent être une manifestation initiale chez les patients atteints de GPA, une cholécystite granulomateuse, hépatite granulomateuse ou une pancréatite peuvent parfois survenir. L'atteinte gastro-intestinale est rare dans MPA, un ulcère ischémique, péritonite et perforations intestinales peuvent survenir. [56]

6 - Atteintes cardiovasculaire :

L'atteinte cardiaque, bien que plus fréquente dans l'EGPA, est une manifestation rare de la GPA et de la MPA. [57] L'atteinte cardiaque de la GPA survient dans 6 à 44 % des cas et est secondaire à une vascularite nécrosante avec infiltrats granulomateux. Les quelques rapports de cas et les revues générales montrent que les deux manifestations cardiaques les plus fréquentes sont la péricardite et l'artérite coronarienne (50 % des cas), mais la myocardite, l'endocardite et les troubles du système de conduction sont également décrits. La péricardite est généralement asymptomatique ou peut se manifester par des douleurs thoraciques ou une dyspnée. L'épanchement péricardique peut être dû à la maladie elle-même ou à l'urémie en cas d'insuffisance rénale. Dans la plupart des cas, l'épanchement péricardique est léger et cliniquement non pertinent, mais dans certains cas, il peut entraîner un épanchement excessif et une tamponnade. L'atteinte des artères coronaires est rare et se caractérise par une artérite coronarienne suivie d'une thromboembolie coronarienne. L'étude d'imagerie par résonance magnétique (IRM) des artères coronaires chez les patients GPA a révélé que chez certains patients, une dilatation des artères coronaires peut être observée. Des arythmies cardiaques, généralement des tachyarythmies supraventriculaires et des anomalies de la conduction se manifestent fréquemment dans la GPA. [58]

L'atteinte valvulaire cardiaque est une manifestation rare de la GPA, mais peut être une complication potentiellement mortelle. La présentation valvulaire la plus fréquente est la régurgitation aortique et la seconde est l'insuffisance mitrale. Les sténoses aortiques et mitrales sont extrêmement rares. Plusieurs mécanismes responsables de ces lésions valvulaires ont été rapportés : épaissement des feuillets, perforation valvulaire et masses endocardiques. [58] [59]

Dans la MPA, l'atteinte cardiaque est rare et survient généralement dans le contexte d'une atteinte multisystémique, avec une atteinte péricardique (péricardite et épanchement péricardique), une cardiomyopathie, une insuffisance aortique et des troubles du rythme étant décrits. [60]

dans l'EGPA, l'atteinte cardiaque est observée chez environ 16 à 92 % des patients, elle se manifeste de manière subclinique ou clinique, est un facteur de mauvais pronostic. Deux mécanismes principaux sont postulés dans le développement de l'atteinte cardiaque chez les patients EGPA : l'ischémie liée à la vascularite et l'infiltration éosinophile du myocarde. Toute structure cardiaque peut être impliquée, et les patients présentent une myocardite avec cardiomyopathie et insuffisance cardiaque, une péricardite avec épanchement péricardique (jusqu'à 25 % des patients), des arythmies ventriculaires et supraventriculaires, une artérite coronarienne, une valvulopathie, une thrombose cardiaque intracavitaire et une mort cardiaque subite. Il existe quelques cas dans la littérature décrivant une cardiomyopathie dilatée chez des patients atteints d'EGPA qui a été présentée par Jeong et al. [59] [61]

7 - Atteinte cutanée :

Les manifestations cutanées de la VAA peuvent être classées comme spécifiques ou non spécifiques. Le terme spécifique ne signifie pas des lésions qui surviennent exclusivement dans les VAA, mais plutôt des lésions cutanées qui présentent des signes histopathologiques [62]

Présentation clinique des lésions cutanées spécifiques à la VAA :

La VAA implique principalement de petits vaisseaux dermiques, d'où la présentation clinique est principalement celle d'un purpura/pétéchie palpable impliquant généralement les membres inférieurs [Figure 5]. Cela a été rapporté dans 15 % des cas de VAA. Lorsque les vaisseaux sous-cutanés profonds sont atteints, les patients présentent un livédo réticulaire/racémeux, des papules ou des nodules sur fond purpurique, ainsi que des nodules sous-cutanés sensibles. Les cas graves peuvent présenter une extension généralisée, des cloques hémorragiques et des ulcérations douloureuses secondaires à une nécrose cutanée [Figures 5]. Des hémorragies par éclats ont également été rapportées. Dans GPA et EGPA, les lésions vasculaires peuvent impliquer le visage et le cuir chevelu. [62] [63]



Figure 5 : Extension généralisée, des cloques hémorragiques et des ulcérations douloureuses secondaires à une nécrose cutané

PARTIE THEORIQUE : CHAPITRE II : Manifestations cliniques et Diagnostic

.Un type particulier de réaction granulomateuse connue sous le nom de dermatite neutrophile et granulomateuse palissadée (PNGD) (parfois appelée granulome de Winkelmann, granulome de Churg-Strauss ou dermatite granulomateuse interstitielle) peut se développer en association avec la VAA, la présentation clinique classique de PNGD est des papules «érythémateuses ou de couleur chair qui peuvent développer une ombilication centrale ou des croûtes. Ils prennent généralement une distribution symétrique sur les extrémités, impliquant principalement les coudes et les genoux et mais fréquemment d'autres sites. [64]

Présentation clinique des lésions cutanées non spécifiques dans les VAA :

De nombreuses lésions cutanées non spécifiques peuvent survenir chez les patients VAA. Le rash maculopapulaire non spécifique est la deuxième manifestation cutanée la plus fréquemment rencontrée dans les VAA. Les autres lésions non spécifiques de la GPA comprennent les ulcères cutanés (sans signe pathologique de vascularite ou de granulomes), les lésions de type érythème noueux, les xanthélasmes, les pustules stériles, les lésions acnéiformes, et œdème chronique des paupières et infiltration. Les patients atteints d'EGPA développent couramment des lésions de type urticarienne, de type angio-œdème, de type érythème polymorphe et des lésions chroniques de type prurigo nodularis lichénifié avec démangeaisons, ainsi que des pustules stériles. Des manifestations allergiques telles que le prurit sont également fréquemment observées dans l'EGPA. Des cas d'EGPA présentant une image de type syndrome de Wells (panniculite à éosinophiles) ont été rapportés. Des lésions urticariennes peuvent également se développer avec la MPA. [62]

8 - Atteinte oculaire :

Les découvertes ophtalmologiques, avec les vaisseaux sanguins oculaires comme cibles de la maladie, peuvent être courantes, en particulier dans les GW. Une atteinte oculaire ou orbitaire a été signalée chez 29 % à 52 % des patients atteints de WG. Dans une cohorte de 158 patients, 15 % présentaient des manifestations oculaires au moment du diagnostic. Les maladies oculaires.

Prévalence des signes ophtalmiques dans les vascularites associées aux ANCA :

	Granulomatose de Wegener	Polyangéite microscopique	Syndrome de Churg-Strauss
Conjonctivite	4 %		
Épisclérite	16 %	+++	++
Sclérite	16 % - 38 %		-
Kératite ulcéreuse périphérique	+	+	+
Vascularite rétinienne	+	+	+
Maladie orbitaire			
Masse/myosite/dacryoadénite	+	-	+
Obstruction nasolacrymale	7 % à 10 %	-	-

	Granulomatose de Wegener	Polyangéite microscopique	Syndrome de Churg-Strauss
Manifestations neuroophtalmiques	+	-	

- Maladie conjonctivale, épisclérale et sclérale :

Une maladie conjonctivale a été signalée chez 4 % à 16 % des patients atteints de WG. La maladie précoce se présente avec une hyperémie conjonctivale. Des granulomes peuvent également être présents et la maladie est souvent bilatérale. La maladie progressive est caractérisée par une conjonctivite cicatricielle, qui peut entraîner un symblépharon ou des bandes de tissu fibrovasculaire s'étendant sur la surface oculaire jusqu'aux paupières; entropion avec une paupière tournée vers l'intérieur; et trichiasis avec cils dirigés contre le globe (Figure 6). La surface palpébrale de la paupière supérieure est le plus souvent atteinte. Une exposition oculaire peut survenir, augmentant le risque de kératite infectieuse secondaire. L'exposition est souvent exacerbée par une déficience lacrymale causée par la perte des cellules caliciformes conjonctivales productrices de mucine et la destruction des glandes lacrymales. Les symptômes de la maladie conjonctivale comprennent souvent une rougeur oculaire, une sensation de corps étranger, une vision floue due à un dysfonctionnement lacrymal et éventuellement des larmes sanglantes. [63]

L'épisclérite se présente également avec une rougeur oculaire. Elle peut être unilatérale ou bilatérale, diffuse ou sectorielle, ou de présentation nodulaire. Les vaisseaux sanguins dilatés apparaissent généralement dans un motif radial émanant du limbe cornéoscléral, et la rougeur blanchit avec les gouttes de phényléphrine. [64]

La sclérite, contrairement à l'épisclérite, peut entraîner une morbidité oculaire grave. Il se présente souvent avec une douleur et une photophobie plus profondes et ennuyeuses. L'œil affecté peut être très sensible à la palpation. Les vaisseaux sanguins dilatés ont un aspect entrecroisé ou en forme de réseau. La rougeur n'est pas mobile et ne blanchit pas avec les gouttes de phényléphrine. La sclérite peut être associée à une kératite ou à une iritis (comme discuté plus loin). La sclérite antérieure peut être diffuse, sectorielle, nodulaire ou nécrosante, un schéma de classification décrit pour la première fois par Watson et Hayreh . Dans la maladie nécrosante, le tissu uvéal pigmenté sous-jacent de la choroïde et de la rétine apparaît bleuâtre dans les zones de scléromalacie. Le risque d'amincissement et de perforation sclérale peut être exacerbé par une infection secondaire. Des complications oculaires graves surviennent chez plus de 90 % des patients, entraînant souvent la cécité. [65]



Figure 6 : Maladies conjonctivales la sclérite et l'épisclérite

- Manifestations cornéennes :

Les découvertes cornéennes des vascularites associées aux ANCA sont souvent présentes de concert avec d'autres manifestations du segment antérieur, en particulier la sclérite nécrosante. La cicatrisation conjonctivale entraînant une déficience lacrymale, un entropion, un trichiasis et une mauvaise fermeture des paupières peut produire une kératopathie d'exposition, une ulcération infectieuse secondaire et même une perforation cornéenne. L'exophtalmie due à une maladie orbitaire peut également entraîner une exposition et ses séquelles.

En plus de ces signes cornéens secondaires, une maladie inflammatoire peut cibler spécifiquement la cornée, entraînant une affection connue sous le nom de *kératite ulcéreuse périphérique* (PUK). Cette affection est généralement unilatérale et sectorielle, bien qu'une maladie bilatérale puisse survenir chez jusqu'à 40 % des patients. Les lésions se trouvent généralement à moins de 2 mm du limbe cornéoscléral, et le tissu limbique et la sclérotique adjacente montrent des signes de maladie vasculaire. Le stroma cornéen affecté peut être nettement mince à mesure que la kératolyse progresse vers une perforation cornéenne potentielle soit spontanément, soit avec un traumatisme oculaire mineur. Un défaut épithélial peut être présent, prédisposant les patients à une infection secondaire. Les patients présentent généralement des douleurs, une injection, une photophobie et une diminution de la vision due à des opacités cornéennes ou à un astigmatisme induit. [66]

9 - Atteinte musculaire et articulaire :

Des douleurs articulaires, également appelées arthralgies, ou encore des arthrites s'observent très fréquemment au cours de la VAA. Il s'agit plus souvent d'une atteinte polyarticulaire et symétrique que d'une atteinte monoarticulaire. [67]

Les articulations les plus couramment impliquées sont les chevilles, les genoux et les poignets. Il est possible qu'un patient souffrant de VAA développe une arthrite aux extrémités de façon symétrique avec de plus, la présence de facteur rhumatoïde. Dans ce cas-là, la maladie ressemble beaucoup à une polyarthrite rhumatoïde débutante. La différence est qu'il ne s'agit pas, d'une atteinte érosive. Elle n'entraîne donc ni déformation ni destruction de l'articulation par la suite.

Au cours de la VAA, il est également très fréquent d'observer des douleurs musculaires ou myalgies (66). La seule présence de ce symptôme ne permet pas d'orienter le diagnostic, [68]

Les manifestations musculaires et articulaires précèdent parfois d'autres symptômes plus spécifiques et/ou évocateurs de vascularites à ANCA. La négativité du bilan initial doit faire rechercher d'autres manifestations cliniques notamment rénales et respiratoires qui permettent, en association avec la positivité des ANCA et une preuve histologique, d'orienter le diagnostic vers une vascularite paucimmune. [69]

10 - Atteinte urogénitale

L'atteinte du tractus urogénital inférieur dans la VAA n'est pas couramment signalée. Parmi les cas signalés, la majorité sont associés à la GPA.

Il y a tout d'abord les atteintes prostatiques à type de prostatites granulomateuses. Cependant, celles-ci ne sont pas spécifiques de la GPA car elles peuvent se rencontrer également au cours du CSS. Ces prostatites granulomateuses se manifestent à travers une dysurie, une hématurie macroscopique, une pollakiurie ou une rétention urinaire aiguë. Au cours de la GPA, il est également possible d'observer une orchite ou inflammation des testicules, des ulcérations du pénis ont été rapportées dans quelques cas. Les ulcères sont généralement indolores, récurrents et parfois accompagnés d'œdèmes locaux et d'adénopathies régionales. Une sténose urétérale due à une inflammation rétropéritonéale ou à un épaississement segmentaire des vaisseaux environnants peut également être associée à la GPA et l'EGPA. Les patients souffrant de GPA peuvent également développer le syndrome de la vessie neurogène périphérique qui se manifeste par une rétention urinaire non douloureuse. [70] [71]

10 - Autres types d'atteintes :

Au cours de la VAA, d'autres types de symptômes ont également été observés mais dans des proportions moins importantes que ceux cités précédemment. Parmi ceux-ci on retrouve notamment les adénopathies superficielles, les atteintes endocriniennes qui peuvent être ovarienne ou surrénalienne, les thrombophlébites mais aussi les pseudotumeurs inflammatoires pouvant être localisées au niveau du cerveau, des seins ou des glandes salivaires. [72]

3 - Complications liées à la maladie de la vascularite associée aux ANCA :

La destruction auto-immune des petits vaisseaux sanguins peut entraîner des complications liées à la maladie : en particulier, des dommages aux poumons, aux reins et aux nerfs périphériques.

1) Complications pulmonaires de la vascularite associée aux ANCA :

L'atteinte pulmonaire, en particulier chez les patients atteints de MPA et de GPA, est corrélée à des risques accrus de morbidité et de mortalité. Une association entre la maladie pulmonaire interstitielle (PID) et la vascularite associée aux ANCA a été rapportée, en particulier chez les patients présentant des auto-anticorps dirigés contre la myéloperoxydase. [73]

Des signes de fibrose pulmonaire apparaissent souvent sur les radiographies thoraciques ou les tomodensitogrammes avant le diagnostic de vascularite associée aux ANCA. Les tests de la fonction pulmonaire peuvent également diminuer à mesure que la PID progresse. L'ILD a un impact négatif sur le pronostic à long terme des patients atteints de vascularite associée aux ANCA.

PARTIE THEORIQUE : CHAPITRE II : Manifestations cliniques et Diagnostic

La mortalité dans l'unité de soins intensifs (USI) était corrélée au besoin et à la durée de l'assistance respiratoire, y compris la ventilation mécanique invasive et non invasive. Dans une étude où les chercheurs ont analysé les raisons de l'admission aux soins intensifs chez les patients atteints de vascularite associée aux ANCA, près de la moitié (45,4 %) de la cohorte a été admise pour insuffisance respiratoire. Environ la moitié de ces patients présentant une insuffisance respiratoire présentaient également une insuffisance rénale concomitante. [74]

2) Complications rénales de la vascularite associée aux ANCA :

Une autre complication courante liée à la maladie de la vascularite associée aux ANCA est l'insuffisance rénale aiguë ou terminale. Une atteinte rénale importante est plus fréquente chez les patients atteints de MPA, suivis de ceux atteints de GPA, alors qu'elle est rare chez les patients atteints d'EGPA.

Malgré les progrès du traitement, une proportion importante de patients atteints de vascularite associée aux ANCA développe une insuffisance rénale terminale. La thérapie de remplacement rénal peut diminuer la probabilité de rechute de vascularite due au traitement antirejet après une transplantation rénale. Une hémodialyse peut également être nécessaire.

L'investigation de l'atteinte rénale des organes cibles nécessite principalement une analyse d'urine, y compris des tests de sédiments urinaires actifs pour les globules rouges et les cylindres et des tests de protéinurie. La biopsie rénale confirme le diagnostic et le degré d'inflammation rénale et de fibrose due à la vascularite associée aux ANCA. [75]

3) Complications neurologiques de la vascularite associée aux ANCA :

Des complications neurologiques surviennent chez environ un tiers des patients atteints de vascularite associée aux ANCA. Ceux-ci comprennent une faiblesse musculaire et des paresthésies compatibles avec un diagnostic de mononévrite multiple ou d'autres neuropathies périphériques, souvent mises en évidence par un pied tombant ou un poignet tombant. Des études complètes de conduction nerveuse sont nécessaires pour diagnostiquer la mononévrite multiplex. Les neuropathies périphériques et les engourdissements entraînent des difficultés de marche et de motricité fine nécessitant une coordination manuelle. [74]

4) Complications cardiovasculaires de la vascularite associée aux ANCA :

Les patients atteints de vascularite associée aux ANCA sont susceptibles de développer une maladie cardiovasculaire. Le mécanisme de cette prédisposition est lié à une inflammation accrue qui favorise les lésions endothéliales, l'occlusion des vaisseaux sanguins, l'ischémie et l'activation des plaquettes, qui à leur tour accélèrent l'athérosclérose. La nécrose des cellules endothéliales peut également produire des microparticules associées à la formation de plaques instables, entraînant des événements cardiovasculaires indésirables.

Le risque cardiovasculaire est le plus élevé au cours de la première année du diagnostic de vascularite associée aux ANCA et est particulièrement élevé au cours des 3 premiers mois. Dans l'ensemble, les patients atteints de vascularite associée aux ANCA présentent un risque d'événements cardiovasculaires d'environ 65 % supérieur à celui de la population générale.

En plus du diagnostic de vascularite associée aux ANCA, les antécédents familiaux, l'âge avancé et les antécédents médicaux de dyslipidémie et d'hypertension augmentent tous le risque de développer une fibrose myocardique, des arythmies, une athérosclérose, une insuffisance cardiaque et un infarctus du myocarde.

Les patients atteints de vascularite associée aux ANCA présentent également un risque accru d'hémorragie, pouvant entraîner un choc hémorragique et la mort. Dans la vascularite associée aux ANCA, l'hémorragie survient le plus souvent dans les alvéoles pulmonaires ; cependant, des hémorragies potentiellement mortelles peuvent survenir dans le tractus gastro-intestinal ou le cerveau. L'hémorragie cérébrale a un taux de mortalité constamment élevé, tandis que l'hémorragie gastro-intestinale peut être corrigée par une intervention chirurgicale. [76]

2. Diagnostic :

Les caractéristiques cliniques de la VAA ne sont pas facilement différenciées de celles d'autres maladies systémiques dans la phase précoce, et la fréquence des complications graves ou de la mortalité toutes causes confondues est aussi élevée que les conditions médicales chroniques dans les cas réfractaires. Par conséquent, l'importance d'un diagnostic précoce précis pour une intervention précoce conformément aux lignes directrices pour la gestion de la VAA est soulignée. Jusqu'à présent, les critères de classification de la VAA comprenaient trois critères : premièrement, les critères de classification de la GPA et de l'EGPA proposés par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1990 (les critères ACR de 1990) (voir l'annexe) ; d'autre part, l'algorithme de classification des AAV et périartérite noueuse proposé par l'algorithme de l'Agence européenne du médicament en 2007 (algorithme EMA 2007) ; et troisièmement, la nomenclature révisée des vascularites de la Conférence internationale de consensus de Chapel Hill en 2012 (les définitions du CHCC de 2012).

Si ce n'est pas le cas, le patient peut être classé comme ayant une GPA selon les trois conditions suivantes: 1) caractéristiques histopathologiques avec inflammation granulomateuse évoquant la GPA ; 2) caractéristiques histopathologiques sans inflammation granulomateuse évocatrice de MPA et présence de marqueurs de substitution GPA et 3) aucune biopsie effectuée, présence de marqueurs de substitution GPA et positivité ANCA. Si ce n'est pas le cas, le patient peut être classé comme atteint de MPA par les deux conditions suivantes : 1) caractéristiques histopathologiques et absence de marqueurs de substitution GPA ; 2) aucune biopsie effectuée, Les caractéristiques histopathologiques de la GPA et de la MPA dépendent des définitions du CHCC de 2012, et la suspicion de vascularite rénale est définie comme une hématurie ou une dysmorphie érythrocytaire > 10 % ou une hématurie $\geq 2+$ et une protéinurie $\geq 2+$ sur un bâtonnet d'urine.

En 2022, l'ACR et l'Alliance européenne des associations de rhumatologie (EULAR) ont proposé conjointement les nouveaux critères de classification des VAA (les critères ACR/EULAR 2022). Lors de l'application de nouveaux critères aux patients suspectés de VAA, deux conditions obligatoires pour appliquer les critères de classification ACR/EULAR 2022 pour la VAA doivent être remplies : un diagnostic de vascularite des petits ou moyens vaisseaux a été posé et d'autres conditions médicales imitant la vascularite ont été exclues. Il existe deux différences distinctes entre les critères ACR/EULAR 2022 et les critères

PARTIE THEORIQUE : CHAPITRE II : Manifestations cliniques et Diagnostic

précédents. La première est que les nouveaux critères comprennent des éléments classés en catégories cliniques, de laboratoire, radiologiques et histologiques. L'autre est qu'ils attribuent des points pondérés différemment à chaque élément et, en outre ils fournissent des valeurs seuils du score total pour la classification de GPA, MPA et EGPA. [77] (Tableau 2)

Two entry requirements			
A diagnosis of small- or medium-vessel vasculitis has been made other medical conditions mimicking vasculitis should be excluded			
Variables	GPA	MPA	EGPA
At the time of the first classification			
<i>Clinical criteria</i>			
Nasal passage involvement	+3	-3	
Cartilaginous involvement	+2		
Conductive or sensorineural hearing loss	+1		
Obstructive airway disease			+3
Nasal polyp			+3
Mononeuritis multiplex			+1
<i>Laboratory criteria</i>			
PR3-ANCA (or C-ANCA) positivity	+5	-1	-3
MPO-ANCA (or P-ANCA) positivity	-1	+6	
Serum eosinophil $\geq 1000/\mu\text{L}$	-4	-4	+5
Hematuria			-1
<i>Histological criteria</i>			
Granuloma, granulomatous inflammation, or giant cells	+2		
Pauci-immune glomerulonephritis	+1	+3	
Extravascular eosinophilic-predominant inflammation			+2
<i>Radiological criteria</i>			
Pulmonary nodules, mass, or cavitation on chest imaging	+2		
Fibrosis or ILD on chest imaging		+3	
Nasal/paranasal sinusitis or mastoiditis on imaging	+1		
<i>The cut-off of total scores for the classification</i>	≥ 5	≥ 5	≥ 6

Tableau 2 : Les critères de diagnostic d'ACR/EULAR 2022

- **Détection des ANCA :**

La recherche des ANCA est utilisée pour le diagnostic et le suivi de l'activité des vasculites associées aux ANCA. Selon un premier consensus international, l'approche recommandée consistait à utiliser l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur des neutrophiles fixés à l'éthanol suivie, en cas de positivité, par des tests de type ELISA spécifiques pour antiprotéinase 3 (PR3) ou antimyéloperoxydase (MPO).

- **Immunofluorescence indirecte (IFI) :**

L'IFI constitue la méthode de référence pour la mise en évidence des ANCA. Le substrat de cette réaction est un frottis ou une cyto centrifugation de PNN humains sains de groupe sanguin O fixés avec de l'alcool éthylique (96—99 %), un mélange formol-acétone ou du méthanol à 4°C pendant cinq minutes. Certains auteurs ont proposé de substituer les PNN par des lignées cellulaires issues de leucémies myéloïdes chroniques, mais cette pratique ne s'est pas généralisée.

- Aspects des ANCA à l'IFI Après fixation à l'éthanol, deux types de fluorescence peuvent être observés, l'un cytoplasmique dit c-ANCA et l'autre périmucléaire appelé p-ANC.

Le premier aspect est défini par une fluorescence diffuse et finement granuleuse du cytoplasme avec accentuation entre les lobes du noyau (Figure 7). Très souvent, il s'agit d'auto-Ac anti-PR3 révélateurs d'une granulomatose de Wegener. Il est à noter que les auto-Ac anti-cytosquelette (actine, vimentine), anti-ribosome et anti-endosome peuvent donner une fluorescence cytoplasmique grossièrement granuleuse ou homogène sans anti-PR3. On parle alors de c-ANCA « atypiques ».

Le second aspect, p-ANCA, est caractérisé par une fluorescence autour du noyau, cet aspect est la conséquence d'un artefact de répartition des antigènes fortement cationiques dont la MPO au moment de la fixation par l'éthanol des PNN vers des zones anioniques, telles que le noyau. Cependant, d'autres auto-AC peuvent donner un aspect voisin de celui des p-ANCA. Cela impose donc de poursuivre la caractérisation des p-ANCA en utilisant, d'une part, des cellules HEp-2 et, d'autre part, des PNN fixés par une solution de formol-acétone.

En effet, la fixation par le formol-acétone présente l'avantage de ne pas modifier la répartition des granules du PNN. Dans ce cas, une fluorescence cytoplasmique est retrouvée si la cible est un Ag granulaire, ce qui permet de définir les p-ANCA « typiques ». Les ANA à renforcement périphérique devront être exclus en réalisant en parallèle la recherche d'ANA sur cellules HEp-2.

Le troisième aspect, décrit en dernier et qui fait le plus débat, est appelé atypique (a-ANCA).

Il associe un marquage du pourtour des lobes nucléaires, avec des pleins et des déliés évoquant le dessin au pinceau d'une calligraphie japonaise, et un très faible marquage cytoplasmique finement ponctué. L'IFI permet une étude semi-quantitative de ces auto-AC, le seuil de positivité est de 1/20.

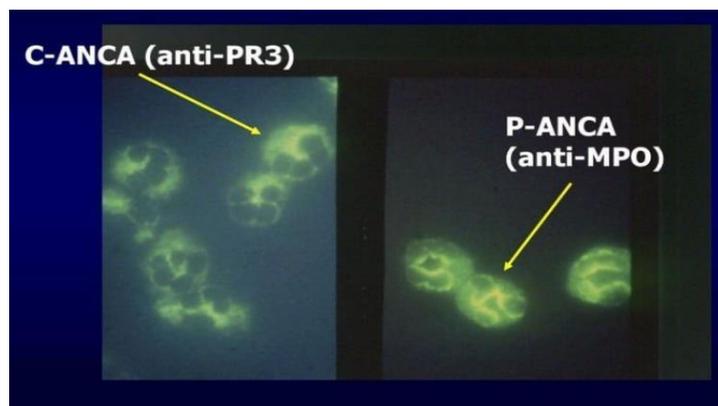


Figure 7 : Détection des ANCA par immunofluorescence indirecte (IFI)

- Faux positifs et faux négatifs :

Plusieurs facteurs peuvent concourir à rendre un résultat d'ANCA faussement positif ou faussement négatif. Dans le cas d'une sérologie faussement négative, il peut s'agir d'une erreur d'antiglobuline, parce que certains ANCA sont exclusivement de classe IgM et peuvent échapper à une antiglobuline spécifique des IgG. Il peut également s'agir d'une erreur de dilution : la réaction est négative au 1/10 mais positive au 1/1000 (c'est ce qu'on appelle le

PARTIE THEORIQUE : CHAPITRE II : Manifestations cliniques et Diagnostic

«phénomène de prozone »). Il peut s'agir d'une erreur de manipulation, parce que certains Ag sont détruites suite à la dessiccation des cellules par exemple.

Dans d'autres cas, la sérologie peut être faussement positive. Cela s'observe lorsque les sérums sont préalablement inactivés par la chaleur.

Une grande difficulté d'interprétation de l'IFI est due également à la présence ANA dont certains sont spécifiques des polynucléaires humains (GS-ANA) pour Granulocyte Specific AntiNuclear Antibodies. Ces ANA peuvent donner une image tout à fait semblable au p-ANCA typique. C'est pour cela qu'il faut toujours, en présence d'une image p-ANCA, rechercher les ANA sur cellules HEP-2. Certains ANA cependant, donnent des images caractéristiques et tout à fait différentes des ANCA : c'est le cas des anti-centromères, des ANA avec grains multiples (dots nucléaires) et des anti-ribosomes.

La présence d'Ac anti-ribosomes (P0, P1, P2) peut donner un aspect c-ANCA atypique. Ces anticorps marquent de façon homogène le cytoplasme des polynucléaires, mais également le cytoplasme des lymphocytes.

Les anticorps anti-muscle lisse donnent également une fluorescence cytoplasmique, mais moins intense.

Enfin, les sérums hyper-gamma-globulinémiques peuvent marquer de façon homogène le cytoplasme des polynucléaires. [5]

- Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA):

En 1987 Rasmussen et al ont démontré la localisation des antigènes associés aux ANCA au niveau de la fraction α des neutrophiles.

Pour les anti-PR3, la zone de reconnaissance des Ac est située à proximité du site enzymatique. Ce qui se traduit par une inhibition de l'activité enzymatique de la PR3 et une inhibition de la dégradation de la protéine par son inhibiteur : l' α 1-antitrypsine. D'autres épitopes ont été mis en évidence, avec une reconnaissance de la présence de PR3, ce qui signifie que les ANCA peuvent également reconnaître une forme immature de la PR3. Enfin, la conformation tridimensionnelle de la PR3, imposée par les quatre ponts disulfures et, à un moindre degré, par la glycosylation d'un résidu asparagine, apparaît particulièrement importante pour sa reconnaissance par les ANCA. En conséquence, il est préférable d'utiliser comme source antigénique des protéines purifiées plutôt que des protéines recombinantes sources de faux négatifs.

Concernant la MPO, il a été montré que l'effet inhibiteur des auto-Ac anti-MPO sur la génération des oxydants chlorés bactéricides est peu important. Cette observation suggère que l'épitope reconnu par les auto-Ac est distinct du site enzymatique. Les épitopes reconnus sont là aussi multiples et pour certains conformationnels [42]. En pratique, la combinaison de l'IFI avec un test Elisa spécifique de PR3 et de MPO permet d'obtenir des résultats plus fiables et de préciser le diagnostic, les MPO sont particulièrement associés à la MPA et au CSS alors que les PR3 le sont à la GPA. [78]

- Autres tests :

- Immunoprécipitation, cytofluorométrie, Dot blot. L'Elisa demeure la technique la plus répandue pour rechercher les anti-PR3 et les anti-MPO. Cependant, d'autres techniques qui possèdent toutes des avantages mais également des inconvénients existent.

Des techniques d'immunoprécipitation et de capture ont été développées pour la recherche des anti-PR3. Ces tests s'appuient sur l'utilisation d'un Ac murin anti-PR3 dont la Profil immunologique et clinique des vascularites à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles reconnaissance se fait sur un épitope non reconnu par les auto-Ac. Cette astuce permet alors de présenter tous les épitopes aux auto-Ac, ce qui se traduit par une meilleure corrélation avec l'activité clinique, mais en contrepartie ces techniques sont plus longues à mettre en œuvre.

La fixation de l'Ac à l'Ag présenté par des particules de latex et mesuré par cytofluorométrie, au moyen de la technologie Luminex TM, présente également de nombreux avantages : la fiabilité, la reproductibilité, l'automatisation et une bonne corrélation avec les résultats Elisa. La seule limitation pour cette technique concerne le mode de fixation chimique de l'Ag sur son support qui pourrait conduire au masquage de certains épitopes voire à la dénaturation partielle de la protéine.

Enfin, le Dot blot, ou immunoblot, qui est une technique rapide et peu onéreuse, peut être retenu pour un diagnostic d'urgence au « coup par coup » [99], il permet une étude qualitative par la recherche des cibles antigéniques sans les quantifier. Cependant, du fait d'un défaut de sensibilité du Dot blot, il est préférable de confirmer un résultat négatif par un test Elisa plus sensible. L'aspect c-ANCA est principalement associé avec des anti-PR3, mais les anti-BPI peuvent également donner cet aspect. Pour les p-ANCA « typiques » il s'agit principalement d'anti-MPO. Alors que les anti-LF, antiélastase, anti-CG, antiglucuronidase et autres sont le plus souvent associés à un aspect a-ANCA. [5]

- Autres autoantigènes :

Devant une IFI positive sans anti-PR3 ni anti-MPO, les autres Ag reconnus par les ANCA peuvent être recherchés. Ainsi l'élastase, une sérine protéase proche de la PR3, la CG, une protéase neutre, la BPI, une protéine cationique antimicrobienne, la LF et le lysozyme sont rencontrés dans les granules spécifiques des polynucléaires neutrophiles et non dans les granules azurophiles (à la différence des autres auto-Ag). Les défensines, l'azurocidine, la β glucuronidase et l' α -énolase constituent les dernières cibles antigéniques connues des ANCA à ce jour. Ces cibles peuvent être recherchées, soit par immunoblot, soit par Elisa. [78]

- Biopsie des organes :

Un test ANCA doit être effectué chez tout adulte qui présente des symptômes cliniquement évocateurs d'une vascularite à ANCA, mais un test négatif n'exclut pas la maladie. La biopsie des organes affectés est recommandée pour aider à établir un diagnostic de vascularite à ANCA. Les biopsies rénales, pulmonaires et ORL offrent le rendement le plus élevé pour étayer un diagnostic. [20]

1. Biopsie rénale :

La réalisation d'une biopsie rénale est souvent réalisée pour poser le diagnostic d'atteinte rénale associée à une vascularite à ANCA. Les vascularites des petits vaisseaux associées à la présence d'ANCA constituant le type 3 au sein du groupe des glomérulonéphrites à croissants ou rapidement progressives. Ce groupe est caractérisé par l'absence de dépôt immun glomérulaires, réalisant un aspect de glomérulonéphrite extracapillaire pure nécrosante pauci-immune (Figure 8). Les glomérules composant des lésions extracapillaires d'âge variés (témoignant de poussées successives de la maladie) caractérisées par des croissants cellulaires avec nécrose fibrinoïde, évoluant vers des lésions cicatricielles, à type de croissants fibro-cellulaires puis fibreux. Des ruptures de la capsule de Bowman sont parfois révélées. À la phase aiguë, on peut observer d'importantes lésions tubulo-interstitielles comme la présence d'une nécrose tubulaire aiguë importante et un œdème interstitiel. On peut également noter la présence de cylindres hématiques, témoignant de l'activité de la maladie. Un infiltrat inflammatoire interstitiel est parfois présent. Comme dans de nombreuses néphropathies, l'évolution est marquée par la progression vers une fibrose interstitielle associée à une atrophie tubulaire. [79]

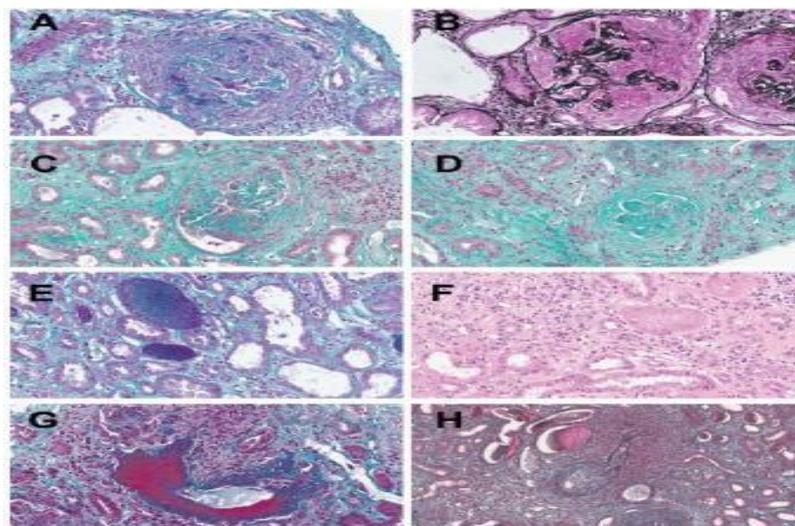


Figure 8 : Histopathologie des vascularites à ANCA.

A : Lésion glomérulaire à type de prolifération extracapillaire avec croissant cellulaire et plages de nécrose fibrinoïde (trichrome de Masson). **B :** Lésion glomérulaire à type de croissant cellulaire avec plages de nécrose fibrinoïde et rupture de la membrane basale glomérulaire (coloration argentique de Jones). **C :** Croissant fibrocellulaire avec synéchies flocculo-capsulaires (trichrome de Masson). **D :** Glomérule globalement scléreux au sein d'une plage de fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire (trichrome de Masson). **E :** Lésions tubulo-interstitielles avec dommages tubulaires aigus et cylindres hématiques (trichrome de Masson). **F :** Secteur inflammatoire au sein de l'interstitium (trichrome de Masson). **G :** Lésion vasculaire avec nécrose fibrinoïde de la paroi artérielle d'une artère interlobulaire (trichrome de Masson). **H :** Lésion vasculaire avec inflammation de la paroi d'une artère interlobulaire (trichrome de Masson).

© Service d'anatomie pathologique. Hôpital Necker – Enfants malades

La réalisation d'une ponction biopsie rénale est importante pour poser le diagnostic mais également pour établir le pronostic de la maladie.

Les deux classifications pronostiques les plus couramment employées dans l'évaluation de la sévérité d'une sensibilité rénale de vascularite à ANCA sont la classification de Berden et le score de risque rénal de Brix.

A. La classification de Berden :

En 2010, la première classification pronostique rénale reposant exclusivement sur des caractéristiques histologiques a été proposée par Berden *et al.* Elle repose sur l'évaluation morphologique des glomérules en microscopie optique et comporte quatre classes distinctes qui subissent à la fois l'activité et la chronicité de la maladie :

- La classe scléreuse (supérieure ou égale à 50 % des glomérules scléreux ;
- La classe focale (supérieure ou égale à 50 % de glomérules normales) ;
- La classe à croissants (présence de croissants cellulaires dans au moins 50 % des glomérules)
- La classe mixte (ne répondant à aucun des critères précédents).

Cette classification repose sur les données d'une étude multicentrique européenne ayant inclus cent patients et dont l'objectif principal était d'évaluer l'association entre les paramètres histologiques et la survie rénale (absence de survenue d'insuffisance rénale terminale). Dans cette étude, les patients ayant une forme focale sont ceux ayant une meilleure survie rénale, suivis par ceux de la forme à croissants, mixte puis sclérotique. À ce jour, la classification de Berden est largement utilisée par les anatomopathologistes car elle permet une évaluation rapide et simple de l'activité et de la chronicité de la maladie. Cependant, les conclusions de cette étude ont été validées au sein de multiples cohortes indépendantes, avec des résultats discordants. Dans ces études de validation, la forme focale reste bien associée au meilleur pronostic rénal, contrairement à la forme scléreuse qui est de moins bon pronostic. Néanmoins, plusieurs méta-analyses ne retrouvaient pas de différence pronostique entre les classes mixtes et à croissants. De plus, la variabilité des inter-observateurs a été appréciée et reste médiocre, surtout pour la classe mixte.

B. Score de risque rénal de Brix :

Selon le score de risque rénal, les patients sont séparés en trois groupes de risque faible, modéré ou élevé. Ce score est basé sur un système de points variant de 0 à 11, prenant en compte le pourcentage de glomérules normaux, le pourcentage de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire et le débit de filtration glomérulaire au diagnostic, un score de faible risque est associé à une survie rénale proche de 100 % à 7 ans, un score de risque modéré est associé à une variante de survie rénale entre 50 et 75 % à 7 ans et un score de risque élevé est associé à une survie rénale à 7 ans variant entre 10 et 25 %.[79] [80](voir l'annexe)

2- Biopsie pulmonaire :

La biopsie pulmonaire à ciel ouvert fournit des données histopathologiques à haut rendement diagnostique. Les découvertes pathologiques concomitantes d'inflammation granulomateuse nécrosante et de vascularite nécrosante dans tout le parenchyme pulmonaire sont fortement évocatrices de la granulomatose de Wegener. Cependant, ces caractéristiques ne sont pas toujours observées dans les échantillons de biopsie et les échantillons de biopsie en série

peuvent présenter des caractéristiques variables. Il est important de souligner que l'absence des caractéristiques typiques de la granulomatose de Wegener n'exclut pas le diagnostic. [37]

3 - Biopsie de la région ORL :

Comme le nez et les sinus paranasaux sont fréquemment impliqués dans la VAA et facilement accessibles, une biopsie intranasale est considérée comme l'un des meilleurs moyens d'obtenir une confirmation histologique. Ainsi, des biopsies diagnostiques de la muqueuse nasale peuvent être réalisées sous anesthésie locale, étant relativement peu invasives ; cependant, les sinus maxillaires et ethmoïdaux sont également des régions alternatives pour des biopsies représentatives.

Cependant, les échantillons de biopsie provenant de la région ORL sont souvent de petite taille, ce qui rend difficile l'établissement d'un diagnostic histologique concluant de VAA. Il est recommandé de faire plusieurs grandes biopsies (> 5 mm) à partir du bord de la zone enflammée, afin de maximiser les chances d'obtenir une biopsie diagnostique. Il est rare de voir en même temps tous les signes typiques, y compris des granulomes nécrosants à cellules géantes et une vascularite à prédominance de neutrophiles. La triade classique de vascularite, nécrose et inflammation granulomateuse n'est observée que dans jusqu'à 16 % des cas de GPA, tandis que la vascularite et les granulomes sont retrouvés dans 21 % des cas et la vascularite et la nécrose dans 23 % des échantillons. Bien que les biopsies intranasales soient le moyen le plus courant de valider un diagnostic de GPA et d'EGPA, les biopsies intranasales de patients MPA révèlent rarement l'existence d'une vascularite et ont donc une valeur limitée.

Il n'est pas recommandé d'effectuer une biopsie de l'oreille moyenne ou de la région mastoïdienne, étant donné la difficulté technique d'obtenir un échantillon de biopsie approprié et le taux élevé de résultats histologiques non concluants.

Chez les patients EGPA, pendant la phase prodromique, il est extrêmement difficile de distinguer clairement la rhinosinusite chronique de l'inflammation due à la vascularite. Histologiquement, les prélèvements nasaux montrent généralement une infiltration tissulaire éosinophile diffuse, comme dans la polypose nasale de type éosinophile. Le rendement diagnostique peut être augmenté (jusqu'à 50%) si l'examen histologique est réalisé sur des biopsies profondes ou des prélèvements chirurgicaux de tissu sinusal obtenus sous anesthésie générale. Des données récentes démontrent que, parallèlement à l'inflammation bien connue riche en éosinophiles, il peut y avoir d'autres cellules contribuant au processus inflammatoire, telles que les neutrophiles. [58]

► Examens pour le bilan lésionnel et le bilan pré-thérapeutique :

Certains examens sont nécessaires, mais l'attente de leurs résultats ne doit pas retarder la mise en route du traitement. - Hémogramme, plaquettes, TP-TCA, protéine C-réactive (CRP) et fibrinogène pour recherche d'un syndrome inflammatoire ou d'une hyperéosinophilie, et bilan préthérapeutique. [1]

- **Evaluation rénale** : ionogramme sanguin et urinaire, créatinémie, estimation du débit de filtration glomérulaire (formule MDRD ou CKD-EPI), bandelette urinaire, ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon (à compléter éventuellement par une électrophorèse des protéines urinaires), recherche d'hématurie microscopique. [81]

- **Evaluation pulmonaire** : radiographie thoracique (face) ; scanner thoracique (sans injection en cas d'insuffisance rénale) ; explorations fonctionnelles respiratoires en cas de syndrome interstitiel radiologique (boucle débit-volume, pléthysmographie et mesure de la DLCO) et éventuellement complétées par la réalisation d'un test de marche de 6 minutes (recherche de désaturation à l'effort). En cas de suspicion d'hémorragie alvéolaire et/ou d'atteinte pulmonaire à l'imagerie, et une fibroscopie bronchique peut montrer une coloration sanguine diffuse dans tout l'arbre endobronchique. Les caractéristiques bronchoscopiques supplémentaires comprennent l'augmentation de la coloration sanguine d'aliquotes séquentielles de liquide de lavage bronchoalvéolaire. [1]

Un lavage bronchoalvéolaire (LBA) pourront être effectués avec réalisation de biopsies bronchiques (si nodule ou masse pulmonaire ou lésion endobronchique) et prélèvements microbiologiques (diagnostic différentiel). Le LBA peut faire suspecter macroscopiquement l'hémorragie alvéolaire (liquide rouge ou rosé) mais elle doit être nécessairement confirmée (et quantifiée) par la réalisation du score de Golde (positif si >100) ;

- **Evaluation ORL** : la tomodensitométrie (TDM) pour détecter les atteintes paranasaux ; La réalisation d'un scanner ou d'une IRM peut être utilisée et recommandée au cas par cas, selon la localisation de l'atteinte et les manifestations cliniques.

- **Evaluation cardiaque** : examen clinique à la recherche de signes fonctionnels et physiques d'atteinte cardiaque, électrocardiogramme systématique et échographie cardiaque trans-thoracique ; explorations des artères coronaires en cas de doute sur une atteinte coronarienne. En cas de GEPA et/ou de suspicion d'atteinte cardiaque, d'autres explorations sont utiles (troponine, BNP ou NT-pro-BNP, voire IRM cardiaque). La place de l'IRM cardiaque se pose avant tout au cours de la GEPA. L'intérêt de l'IRM cardiaque pourrait résider essentiellement dans l'évaluation pronostique de l'atteinte cardiaque, en évaluant l'évolution des lésions après traitement d'induction comparativement aux lésions initiales. L'utilisation de l'IRM cardiaque dans le but de dépister une atteinte cardiaque asymptomatique sur les examens de première intention risquerait de conduire à un traitement excessif des patients concernés, l'impact pronostique péjoratif sur la survie concernant les patients avec une cardiomyopathie clinique parlante.

- **Evaluation neurologique** : électromyogramme à effectuer en cas d'anomalies cliniques évocatrices de neuropathie périphérique ; IRM cérébrale et/ou médullaire voire ponction lombaire en cas d'anomalies cliniques orientant vers une atteinte neurologique centrale. [48]

- **Evaluation hématologique** : bilan étiologique de l'hyperéosinophilie en cas de suspicion de GEPA.

- D'autres examens peuvent être indiqués en fonction de la présentation clinique (par exemple, examen ophtalmologique, endoscopies digestives en cas de signe d'appel...), ou dans le cadre de protocoles de recherche (tomodensitométrie avec émission de positons (TEP)-scanner...). Il n'existe pas d'indication validée de la TEP au cours des VNS. Cet examen ne doit pas être réalisé systématiquement pour l'évaluation de l'extension de la maladie, ni pour sa surveillance. On ne peut exclure en revanche que dans certaines situations particulières, la TEP trouve une place dans le futur pour distinguer des lésions actives de séquelles fibreuses (atteinte cardiaque au cours de la GEPA, masse orbitaire au cours de la GPA...). [1]

Diagnostics différentiels des vascularites à ANCA :

Hémocultures en cas de fièvre voire systématiques, échographie cardiaque en cas de souffle non connu, afin d'éliminer une endocardite bactérienne subaiguë.

- Evaluation immunologique complémentaire : anticorps antinucléaires (si présents : recherche d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles et anti-ADN natif) ; facteur rhumatoïde (si présent : recherche d'anticorps anti-CCP et de cryoglobuline) ; recherche de cryoglobuline ; anticorps anti-membrane basale glomérulaire (si syndrome pneumoréal ou glomérulonéphrite rapidement progressive) ; dosage du complément (CH50, fractions C3 et C4) ; anticoagulant circulant de type lupique, anti-cardiolipine, antibeta2-GP1 (en cas de signes évocateurs d'un syndrome des anti-phospholipides, thrombose, ischémie distale...) pour éliminer des vascularites compliquant une autre maladie auto-immune (lupus, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, sclérodermie systémique...) ;

- La recherche de cocaïne et/ou de lévamisole peut être faite dans les cheveux pour éliminer ces formes particulières de vascularites, en particulier en cas d'ANCA avec une double spécificité anti-MPO et anti-PR3 et en cas de nécroses cutanées, en particulier extrémités.

D'autres examens peuvent être indiqués en fonction de la présentation clinique et des diagnostics différentiels évoqués (par exemple, biopsie ostéo-médullaire en cas de suspicion de lymphome, immunofixation sérique, recherche de cryoglobulinémie, dosage du complément, recherche de la mutation JAK2 ou du transcrite de fusion FIP1L1-PDGFR α en cas de suspicion de syndrome hyperéosinophilique myéloïde, immunophénotypage lymphocytaire T et recherche de clonalité T en cas de suspicion de syndrome hyperéosinophilique lymphoïde...

3. Pronostic :

- Appréciation de l'activité des VAA et scores pronostiques :

Bien que faisant partie d'un même groupe, les VAA ont des présentations et des évolutions hétérogènes. Afin d'évaluer l'activité et le pronostic de ces maladies, et guider leur prise en charge thérapeutique, plusieurs échelles d'évaluation ont été créées. Le principal score d'évaluation de l'activité des VAA est le Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). Il a été proposé pour la première fois en 1994 et révisé à deux reprises (1997 et 2009). Il est composé de 56 items regroupés en 10 atteintes d'organes. Chaque item est pondéré avec une différence, dans le nombre de points attribués, entre les lésions récentes (< 28 jours) et les lésions persistantes. Le groupe français d'étude des vascularites (GFEV) a proposé en 2001, un score BVAS modifié, spécifique de la GPA. Les autres scores d'activité, moins utilisés, sont le Disease Extent Index (DEI) créé en 2001 et le Vasculitis Activity Index (VAI) créé en 1999. [82] (voir l'annexe)

Afin d'évaluer la sévérité des VAA, des scores de séquelles ont également été établis. Ils prennent en compte les lésions irréversibles apparues à partir du début de la vascularite. Le Vasculitis Damage Index (VDI) a été le premier score proposé. Afin d'être réellement considérées comme des séquelles, les lésions doivent être présentes depuis au moins 3 mois. Dans ce score, 64 items sont répertoriés en 11 groupes d'atteintes spécifiques d'organes. En 2004, l'ANCA-associated Vasculitis Index of Damage (AVID) fut développé et classe les séquelles en fonction de leur cause. Les séquelles sont, soit attribuées à la vascularite, soit aux effets indésirables du traitement ou bien de cause inconnue. Ce score requiert que les manifestations présentées par le patient soient présentes depuis au moins 6 mois.

Finalement, des scores pronostiques sont utilisés afin d'évaluer au mieux le risque de mortalité des patients et orienter la stratégie thérapeutique. Un des scores les plus utilisés est le Five Factor Score (FFS). Il est basé sur la présence ou l'absence de cinq critères qui sont: un seuil d'âge (65 ans), l'existence d'une insuffisance rénale, la présence d'une atteinte gastro intestinale spécifique (perforation, hémorragie ou pancréatite), d'une atteinte cardiaque (cardiomyopathie spécifique) et d'une atteinte ORL (considérée comme un facteur protecteur). Le FFS a été proposé pour la première fois en 1996 par Pr L. Guillevin et son équipe. Il a été révisé en 2009 afin d'y inclure les patients atteints de GPA. Les formes de bon pronostic ont un score FFS à 0 et les formes de mauvais pronostic sont celles dont le FFS est supérieur ou égal à 1. D'après l'étude de L.Guillevin en 2011, incluant 1108 patients atteints de MPA, GPA, EGPA et PAN, la mortalité à 5 ans chez les patients atteints de VAA était de 9%, 21% et 40% pour des scores FFS de 0,1 et supérieur ou égal à 2 respectivement. [83]

Le recours à la corticothérapie et à des immunosuppresseurs constitue la base du traitement des VAA. Le traitement comporte deux phases, une phase « d'induction » ou phase « d'attaque » initialement, suivie d'une phase « d'entretien », lorsque la rémission est obtenue.

Les objectifs actuels du traitement sont d'assurer la survie du patient, d'induire la rémission de la VAA, d'éviter les rechutes, de limiter les séquelles liées à la maladie et de minimiser la toxicité des traitements à long terme. La durée du traitement des VAA est longue avec au minimum 18 à 24 mois de traitement. Toute la difficulté résulte dans le fait de trouver le bon équilibre entre les bénéfices et les effets secondaires des traitements immunosuppresseurs.(voir l'anexe)

Education thérapeutique du patient :

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un soin indissociable de la prise en charge d'une maladie chronique. L'ETP est un élément clé de la prise en charge globale du patient. Cette démarche qui se doit d'être pluridisciplinaire a été définie par l'OMS : « L'ETP 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, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. [1] (voir l'annexe)

Traitement de la GPA et la MPA:

Selon les recommandations de l'EULAR de 2009, on distingue :

1 Les formes généralisées/diffuses caractérisées par :

- Une altération franche de l'état générale.
- Une atteinte rénale.
- Une hémorragie alvéolaire importante et évolutive.
- Et/ou l'atteinte d'un ou plusieurs autres organes.

2 Les formes limitées/localisées, qui concernent exclusivement les GPA, définies 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). Le passage d'une forme localisée/limitée à une forme généralisée/diffuse, et vice versa, est possible au cours de l'évolution de la maladie. [84]

Traitement des formes limitées/localisées de GPA :

Le traitement des formes ORL pures, très limitées, par du cotrimoxazole (triméthoprime 160 mg + sulfaméthoxazole 800 mg), à raison de 2 comprimés/jour, peut être envisagé initialement. La durée de la prescription est de plusieurs mois ou années. Aucun critère d'arrêt du traitement n'est établi. Le risque d'effets secondaires graves, notamment cutanés, doit être pris en compte.

Cependant, en raison d'une progression fréquente de la maladie, ce traitement doit être relayé par un traitement immunosuppresseur chez une grande proportion de patients.

Dans les formes secondairement progressives ou localisées mais justifiant d'un traitement plus « agressif » que le cotrimoxazole, le traitement associe volontiers :

- Une corticothérapie, débutée dans ces formes à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, sans dépasser 60 mg/jour.

L'administration de bolus de méthylprednisolone est exceptionnelle dans les formes

PARTIE THEORIQUE : CHAPITRE III : Traitement

limitées/localisées. 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)

- Un immunosuppresseur, préférentiellement 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 selon les modalités habituelles.

Les formes trachéo-bronchiques, à savoir les sténoses, sont particulièrement réfractaires aux traitements conventionnels et représentent aujourd'hui une des atteintes les plus difficiles à prendre en charge. Lorsqu'elles se manifestent dans un contexte d'évolutivité de la vascularite, le traitement repose habituellement sur l'association de glucocorticoïdes et d'immunosuppresseurs, en privilégiant le méthotrexate ou le cyclophosphamide comparativement au rituximab (consensus d'experts), et souvent d'un geste endobronchique devant être réalisé par une équipe habituée à ce type de prise en charge (dilatation, pose de stents, injections locales...).

La prise en charge des masses orbitaires a également fait l'objet de controverses, notamment concernant l'efficacité du rituximab. [1] [85]

Traitement des formes non sévères de MPA :

La stratégie thérapeutique au cours de la MPA était orientée, selon la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic définis dans le FFS 1996. Dans ce PNDS, l'utilisation de la notion de « maladie sévère » et de « maladie non sévère » a été préférée au FFS pour adapter la stratégie thérapeutique

Corticothérapie :

Le traitement initial comprend toujours une corticothérapie débutée à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, plafonnée, sauf exception, à 60 mg par jour, éventuellement précédée de bolus de méthylprednisolone. [86]

Immunosuppresseurs :

Une étude prospective, randomisée contrôlée contre placebo, a récemment évalué l'efficacité de l'adjonction d'azathioprine à la corticothérapie, dès le diagnostic de vascularite, à visée d'épargne et pour prévenir les rechutes de la MPA mais aussi de la GEPA et de la PAN sans facteurs de mauvais pronostic (essai CHUSPAN2). Cette étude n'a pas démontré d'intérêt de l'azathioprine dans ces indications. Ainsi, le traitement repose sur la corticothérapie seule en première intention. Un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur peut être prescrit aux patients dont la MPA n'est pas contrôlée par les corticoïdes seuls ou s'il est nécessaire de proposer un traitement d'épargne cortisonique (afin de réduire le risque de survenue d'effets indésirables) ou en cas d'intolérance aux corticoïdes.

Dans les situations où un traitement immunosuppresseur est indiqué en deuxième intention: En l'absence de manifestation sévère, le choix de l'immunosuppresseur se portera préférentiellement sur l'azathioprine par voie orale (à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour) (Encadré 4), ou sur le méthotrexate par voie orale ou sous-cutanée (à la dose de 0,3 mg/kg/semaine) (Encadré 5), pour une durée de 12 à 18 mois.

S'il apparaît des manifestations sévères, le choix de l'immunosuppresseur se portera préférentiellement sur le cyclophosphamide ou le rituximab, selon les mêmes modalités que le traitement des formes avec facteur(s) de mauvais pronostic. Néanmoins, dans de nombreux protocoles nord-américains et européens, l'association systématique de corticoïdes et d'immunosuppresseur ou immunomodulateur est prescrite dans la MPA, se calquant sur les formes généralisées/diffuses de GPA. [1] [87]

PARTIE THEORIQUE : CHAPITRE III : Traitement

Traitement des formes généralisées/diffuses de GPA et de MPA :

Propositions de traitement des formes généralisées/diffuses de GPA et MPA résumées dans le tableau

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

1. Traitement d'induction de la rémission :

Corticothérapie :

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

Immunosuppresseurs :

La stratégie thérapeutique au cours de la MPA est orientée selon la présence ou non de manifestations sévères, les formes systémiques sans manifestations sévères justifiant de corticoïdes seuls, et celles avec manifestations sévères justifiant une combinaison de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. En revanche, au cours de la GPA, son risque important

PARTIE THEORIQUE : CHAPITRE III : Traitement

de rechute justifie la prescription dans tous les cas d'un immunosuppresseur ou immunomodulateur associé à la corticothérapie, quelle que soit la sévérité de la maladie. Les immunosuppresseurs utilisables en association à la corticothérapie sont :

- Le cyclophosphamide : la preuve de l'efficacité a été montrée dans de très nombreuses études. Le cyclophosphamide est administré en bolus par voie IV prescrit à la dose de 500 mg à dose fixe à 0,6 g/m² à J1, J15 et J29, puis de 500 mg à dose fixe à 0,7 g/m² tous les 21 jours (pour totaliser 6 bolus), selon la fonction rénale et l'âge du patient. Si l'évaluation réalisée à l'issue des 6 bolus montre que la rémission obtenue est partielle, 3 bolus supplémentaires peuvent être effectués, selon le même schéma (1 bolus toutes les 3 semaines - total de 6 + 3 bolus), avec une nouvelle évaluation de l'activité de la maladie à l'issue du 9^{ème} bolus. [59]

- Le rituximab : l'essai-pivot RAVE publié en 2010 a permis d'obtenir l'AMM pour le rituximab en traitement d'induction de la rémission au cours de la GPA et la PAM. Il s'agit d'une étude démontrant la non-infériorité du rituximab comparativement au cyclophosphamide par voie orale pour une durée de 3 à 6 mois avec relai par de l'azathioprine. En revanche, le rituximab s'est révélé supérieur au cyclophosphamide/azathioprine pour obtenir la mise en rémission des patients en rechute de la vascularite. Dans cet essai, il n'y avait pas de traitement d'entretien réalisé au décours des 4 perfusions initiales. Certains centres utilisent le schéma d'administration du rituximab utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (2 perfusions d'1 g à 15 jours d'intervalle). Des études rétrospectives suggèrent une efficacité comparable au schéma comprenant 4 injections hebdomadaires. Le schéma de 2 perfusions n'a pas été validé prospectivement pour le traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA.

- Le méthotrexate (hors AMM), prescrit par voie orale à la dose de 20-25 mg/semaine, a montré une efficacité comparable au cyclophosphamide, prescrit par voie orale à la dose de 2 mg/kg/j, dans l'étude NORAM publiée en 2005, en traitement d'induction des formes non sévères de vascularites à ANCA, essentiellement des GPA. Cependant, à l'arrêt du traitement au bout de 12 mois, le taux de rechute était plus élevé dans le groupe méthotrexate. Dans cette étude, aucun traitement d'entretien n'était proposé après 12 mois.

Le mycophénolate mofétil a été étudié dans deux essais contrôlés de faible effectif en traitement d'induction versus cyclophosphamide sur un total de 75 patients atteints de MPA avec atteinte rénale modérée. Une rémission a été obtenue chez trois quarts des patients, sans différence significative avec le groupe traité par le cyclophosphamide mais la faible puissance de l'étude en limite l'interprétation. (L'essai européen MYCYC.). [1]

4. Traitement de maintien de la rémission :

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

Une fois la rémission obtenue, le traitement d'induction (cyclophosphamide, rituximab ou méthotrexate) doit être relayé par le rituximab, qui a démontré sa supériorité comparativement à l'azathioprine. Le traitement d'entretien est indiqué dans tous les cas de GPA, en raison du risque élevé de rechute.

Pour les MPA, le traitement d'entretien repose soit sur la corticothérapie seule soit sur le rituximab dans les formes systémiques avec manifestations « sévères ».

Il y a encore quelques années, avant la publication de l'essai MAINRITSAN en 2014, l'azathioprine (2 mg/kg/jour par voie orale) ou le méthotrexate (0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou sous-cutanée), débuté 15 à 21 jours après le dernier bolus de cyclophosphamide, étaient les molécules de choix pour la prévention des rechutes, ces deux molécules ayant une efficacité identique. La durée habituellement conseillée du traitement immunosuppresseur dit « d'entretien » était de 18 à 24 mois, mais l'étude REMAIN conduite par l'EUVAS a récemment montré la supériorité d'un traitement d'entretien de 4 ans comparativement à un traitement de 2 ans. Le mycophénolate mofétil est en revanche moins efficace que l'azathioprine pour prévenir la survenue de rechutes d'après les données de l'étude IMPROVE. [59]

Depuis les résultats de l'essai MAINRITSAN, le rituximab représente le traitement d'entretien de choix pour la prévention des rechutes. Cette étude a clairement démontré, après un traitement d'induction par cyclophosphamide, la supériorité du rituximab à la dose de 500 mg tous les 6 mois durant 18 mois par rapport à l'azathioprine. Après 28 mois, le taux de rechute majeure sous rituximab était de 5 %, contre 28 % dans le bras azathioprine. Suite aux résultats de l'essai MAINRITSAN, la FDA a donné le 19 octobre 2018 et l'EMA le 15 novembre 2018 une autorisation de mise sur le marché au rituximab « en traitement de suivi de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique en rémission », avec le schéma et les doses issues de l'étude MAINRITSAN.

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

- Dans le mois suivant le dernier bolus de cyclophosphamide administré en traitement d'induction
- 4 à 6 mois après la première perfusion du traitement d'induction pour le rituximab. Une fois le traitement d'entretien débuté, le schéma validé consiste en l'administration de 5 perfusions en 18 mois d'une dose fixe de 500 mg de rituximab à J1, J15, M6, M12 et M18.

Le rythme d'administration du rituximab, ainsi que sa posologie ont été établis de façon arbitraire dans le protocole MAINRITSAN. [1]

5. Traitement de l'EGPA :

Il est recommandé d'adapter le traitement d'induction au score pronostique FFS 1996.

Corticothérapie :

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

. Après un traitement initial de 3 semaines à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone, les corticoïdes doivent être diminués avec un schéma de décroissance de 12 à 18 mois 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.

Dans la mesure où les patients présentent fréquemment un asthme cortico-dépendant avant l'apparition de l'EGPA, l'asthme réapparaît souvent lorsque la corticothérapie est diminuée au-dessous d'un seuil variable d'un patient à l'autre, généralement entre 5 et 10 mg/j d'équivalent prednisone. La dose seuil en-dessous de laquelle il faut reprendre une corticothérapie inhalée est en moyenne de 8 mg/jour, dans les différentes séries rapportées par le GFEV. Cependant, l'émergence des thérapies ciblées anti-IL-5 devrait probablement modifier la posologie de la corticothérapie d'entretien. [88]

Immunosuppresseurs :

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

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

- En l'absence de signe de gravité (FFS=0), le choix de l'immunosuppresseur se portera préférentiellement sur l'azathioprine par voie orale (à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour), ou sur le méthotrexate par voie orale ou sous-cutanée (à la dose de 0,3 mg/kg/semaine) , pour une durée de 12 à 18 mois, par analogie avec le traitement des vascularites associées aux ANCA.

Formes avec facteur(s) de mauvais pronostic (FFS \geq 1) :

PARTIE THEORIQUE : CHAPITRE III : Traitement

Un traitement immunosuppresseur, préférentiellement le cyclophosphamide, est justifié en première intention dans ces formes, en combinaison à la corticothérapie. Il est administré sous forme de bolus IV :

- Toutes les 2 semaines pendant le premier mois (J1, J15, J29), puis toutes les 3 semaines jusqu'à obtention de la rémission, le plus souvent après 6 voire 9 bolus.

- A la dose de 500 mg à dose fixe chez les patients âgés de plus de 65 ans, jusqu'à la dose de 600 mg/m² puis 700 mg/m² (dose maximale de 1200 mg), en fonction de l'âge et de la fonction rénale (Encadré 6).

En cas de maladie réfractaire aux traitements conventionnels, l'utilisation d'échanges plasmatiques pour contrôler la poussée inflammatoire et/ou d'autres thérapies doit faire l'objet d'une discussion avec un centre de référence ou un centre de compétence. A l'issue du traitement d'induction, une réévaluation de la vascularite à la recherche de signes d'activité est indispensable, afin de ne pas envisager le passage au traitement d'entretien alors que la vascularite est toujours active.

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

- Si la rémission complète est obtenue, un traitement immunosuppresseur dit d'entretien, préférentiellement l'azathioprine par voie orale (à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour, sans dépasser 200 mg/j) ou le méthotrexate (à la dose de 0,3 mg/kg/semaine par voie orale ou sous-cutanée) sera prescrit en relai et débuté entre 2 et 4 semaines après le dernier bolus de cyclophosphamide, quel que soit le traitement d'entretien choisi, pour une durée de 12 à 18 mois, par analogie avec le traitement des vascularites associées aux ANCA.

- Si la rémission est partielle, 3 bolus supplémentaires de cyclophosphamide seront effectués, selon le même schéma (1 bolus toutes les 3 semaines - total de 6 + 3 bolus). Une nouvelle évaluation de l'activité de la maladie sera réalisée à l'issue du 9^{ème} bolus.

- o Si la rémission complète est obtenue, un traitement d'entretien sera débuté.

- o Si la rémission complète n'est pas obtenue, la forme orale de cyclophosphamide pourra être prescrite jusqu'à la rémission (à la dose de 2 mg/kg/jour sans dépasser 200 mg/j).

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

Le rituximab est actuellement à l'étude en traitement d'induction de l'EGPA dans l'essai prospectif contrôlé REOVAS. Les seules données actuelles dont on dispose reposent sur des études rétrospectives qui ont suggéré que le rituximab pourrait avoir un intérêt en traitement d'induction de l'EGPA, notamment des formes avec positivité des ANCA.

Le rituximab est aussi à l'étude en traitement d'entretien de l'EGPA dans l'essai contrôlé MAINRITSEG. Les seules données actuelles dont on dispose reposent sur de courtes études

rétrospectives qui ont suggéré que le rituximab pourrait avoir un intérêt en traitement d'entretien de l'EGPA. [1]

6. Traitements adjuvants et alternatives thérapeutiques :

► Echanges plasmatiques thérapeutiques :

Au cours des vascularites associées aux ANCA, les échanges plasmatiques thérapeutiques (EPT) avaient démontré leur supériorité comparativement aux bolus de méthylprednisolone sur la survie rénale à 12 mois, mais pas sur la survie globale, chez les patients présentant au diagnostic une créatininémie supérieure à 500 $\mu\text{mol/L}$ dans l'essai MEPEX publié en 2007. Dans cette étude, il était réalisé 7 échanges plasmatiques (60 ml/kg) en 14 jours.

Cependant, les résultats préliminaires de l'essai PEXIVAS montrent l'absence de bénéfice des échanges plasmatiques thérapeutiques sur la mortalité et/ou la survenue d'une insuffisance rénale chronique terminale au cours des VAA.

Concernant les modalités de réalisation des EPT, la substitution du plasma par des amidons est contre-indiquée. La substitution par du plasma frais congelé (PFC) est indiquée dans les 48-72 heures encadrant une éventuelle biopsie (rénale ou hépatique) et/ou en cas d'hémorragie alvéolaire, afin de limiter les troubles de la coagulation induits par les échanges plasmatiques et/ou chez des patients âgés qui présentent une faible restauration de leurs facteurs de coagulation entre les séances.

L'immunoabsorption, qui est une autre technique d'aphérèse permettant l'adsorption des immunoglobulines sur une colonne de protéine A de staphylocoque, peut également être proposée dans cette indication. Le volume de plasma traité est habituellement de 100 mL/kg par séance, sans nécessité de soluté de substitution. L'immunoabsorption est en cours d'étude dans les VAA (étude CINEVAS). [89]

► Immunoglobulines intra-veineuses :

Les immunoglobulines par voie intraveineuse (Ig IV) à dose immunomodulatrice (2 g/kg/cure) peuvent exceptionnellement être prescrites en association aux autres traitements spécifiques chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA (y compris les formes sans ANCA) réfractaires aux traitements usuellement prescrits. Elles permettent parfois de passer un cap, lors d'une complication infectieuse, en association aux autres traitements spécifiques, chez des patients présentant une vascularite active. L'utilisation d'immunoglobulines en immuno-substitution, à la dose de 0,4 à 0,5 g/kg/cure

► Anticorps monoclonaux et autres biothérapies :

Des anticorps monoclonaux et/ou autres biothérapies ciblant le TNF- α (essentiellement l'infliximab) ou le CTLA4 (essentiellement l'abatacept) ont été évalués dans un nombre limité de cas.

L'infliximab a fait l'objet d'une étude prospective pilote, l'essai RATTRAP. Il peut être prescrit après discussion avec un centre de référence et/ou de compétence chez les patients n'ayant pas répondu aux traitements validés comme le cyclophosphamide, le rituximab et le méthotrexate (vascularite réfractaire). Une autre molécule ciblant le TNF- α , l'étanercept, n'a en revanche pas montré d'efficacité dans un essai randomisé contre placebo mené aux Etats-Unis (essai WGET), avec un profil de tolérance défavorable.

L'abatacept a fait l'objet d'une étude pilote non contrôlée, chez des patients réfractaires aux traitements conventionnels, suggérant un effet bénéfique. Une étude prospective randomisée et contrôlée est en cours. [90]

7. Traitement des rechutes et des formes réfractaires :

Les patients qui présentent une rechute à l'issue du traitement de la première poussée de la vascularite doivent être traités, sauf contre-indication, soit selon le même schéma thérapeutique que celui employé en première ligne, soit avec du rituximab 375 mg/m² /semaine pour 4 semaines consécutives. Dans l'étude RAVE, le rituximab a démontré une efficacité supérieure au cyclophosphamide pour induire la rémission chez les patients traités pour une rechute de la maladie. Ainsi, un ou une patiente ayant reçu du cyclophosphamide en traitement d'induction recevra de manière préférentielle du rituximab pour traiter la rechute.

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

- Une maladie active et évolutive ne répondant pas après 4 semaines de traitement conventionnel;
- Une absence de réponse, définie comme une réduction ≤ 50 % du score d'activité de la vascularite (BVAS), après 6 semaines de traitement ;
- Une maladie chronique persistante définie comme la présence d'au moins un élément majeur ou trois éléments mineurs sur la liste des items des scores d'activité de la maladie (par exemple, BVAS ou BVAS / WG) après au moins 12 semaines de traitement. [1] [91]

CONCLUSION :

Il y a plusieurs dizaines d'années, la vascularite à ANCA était encore méconnue des professionnels de santé. Les médecins étaient face à des patients qui manifestaient des manifestations cliniques hétérogènes, tous les organes peuvent être touchés, avec une prévalence variable selon les entités. Cependant, ils étaient incapables d'identifier avec certitude la maladie qui rongait ces patients et donc d'entreprendre un traitement adapté. A cette époque, de nombreux patients décédaient en raison de la dégradation de leur état de santé du fait de l'inefficacité des traitements entrepris.

A l'heure actuelle, la vascularite à ANCA est une pathologie mieux comprise par les médecins spécialistes. Le diagnostic de cette vascularite nécrosante systémique est aujourd'hui progressé qui permet une identification rapide des patients atteints de cette maladie et donc la mise en place du traitement adéquat.

Le traitement des vascularites a considérablement amélioré et dans de nombreuses directions. Optimisation des traitements conventionnels (doses et durée), utilisation de nouveaux médicaments, définition de facteurs pronostiques, ciblage des traitements en fonction des mécanismes pathogéniques impliqués, amélioration de la prise en charge des effets secondaires.

Les années à venir sont prometteuses d'espoirs thérapeutiques qui viendront des essais en cours mais peut être aussi de la description de nouveaux phénotypes de vascularites requérant des traitements adaptés.

PARTIE
PRATIQUE

OBJECTIF

Objectif de l'étude :

L'objectif de ce travail est de déterminer le profil clinique et immunologique de vascularites à ANCA.

1. Types d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive, qui a porté sur une série de 33 patients ayant des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles positifs (ANCA positif).

2. Lieu et durée de l'étude :

Notre étude a été réalisée au niveau de l'unité d'immunologie au laboratoire de l'UHBB-unité universitaire Hassiba Ben Bouali-CHU Blida durant la période allant du mois de décembre 2022 au mois de juin 2023.

3. Population cible :

Les patients ont été sélectionnés à partir d'un échantillon initial de 194 patients adressés par divers services au laboratoire d'immunologie de l'UHBB-unité universitaire Hassiba Ben Bouali-CHU Blida,

a. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude :

- des patients présentant un tableau clinique évocateur de vascularite systémique
- des patients présentant sur le plan biologique des ANCA positif et/ou maladies auto-immunes.

b. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de cette étude :

- Les cas de vascularites des gros et moyens vaisseaux ;
- Les patients dont le dossier était inexploitable (manque de données).

c. Recueil des données :

Les données des patients de notre étude ont été recueillies à l'aide des registres de résultats, comportant :

1. Données générales :

- Les données sociodémographiques : âge, sexe, origine,

2. Les données cliniques :

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

3. Les données immunologiques:

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

° La recherche des ANCA par immunofluorescence indirecte sur substrat neutrophile (ANCA NOVA Lite, INOVA Diagnostics Inc, San Diego), considérée comme positive, les sérums donnant une fluorescence >1+. Le titrage des sérums (+) a lieu sur frottis de PN fixé à l'éthanol, si positif, suivi d'immunodosages pour la détection des anticorps anti-PR3 et myéloperoxydase MPO (NOVA Lite ANCA, INOVA Diagnostics Inc, San Diego)

° La détermination par technique immunoenzymatique de type ELISA, qui utilisent des micropuits sensibilisés par la PR3 et la MPO purifiée. Les limites supérieures de la plage normale ont été fournies par le fabricant des tests : MPO 9 UI/ml et PR3 3,5 UI/ml. Les dossiers médicaux de tous les patients avec un ou plusieurs tests MPO et/ou PR3 ANCA positifs ont été examinés pour un diagnostic clinique de VAA (c'est-à-dire GPA, MPA ou EGPA).

4. Analyse statistique :

Les données ont été saisies sur un tableau Excel(2013) et analysées par le logiciel de statistique SPSS.

Patients de cette étude ont été comparés à des études nationales et internationales. Des tests du chi carré ont été utilisés pour les données catégorielles.

1. Caractéristique du patient :

33cas ont satisfait le diagnostic d'VAA. Selon la classification de ACR EULAR 2022 nous avons trouvées 6 patients (18,18%) avaient une GPA, 17 patients (51,51%) avaient une AMP, 4 (12,12%) avaient une EGPA et 6 (18,18%) des sujets avaient des signes de chevauchement entre vascularites à ANCA et d'autres pathologies. (Figure9)

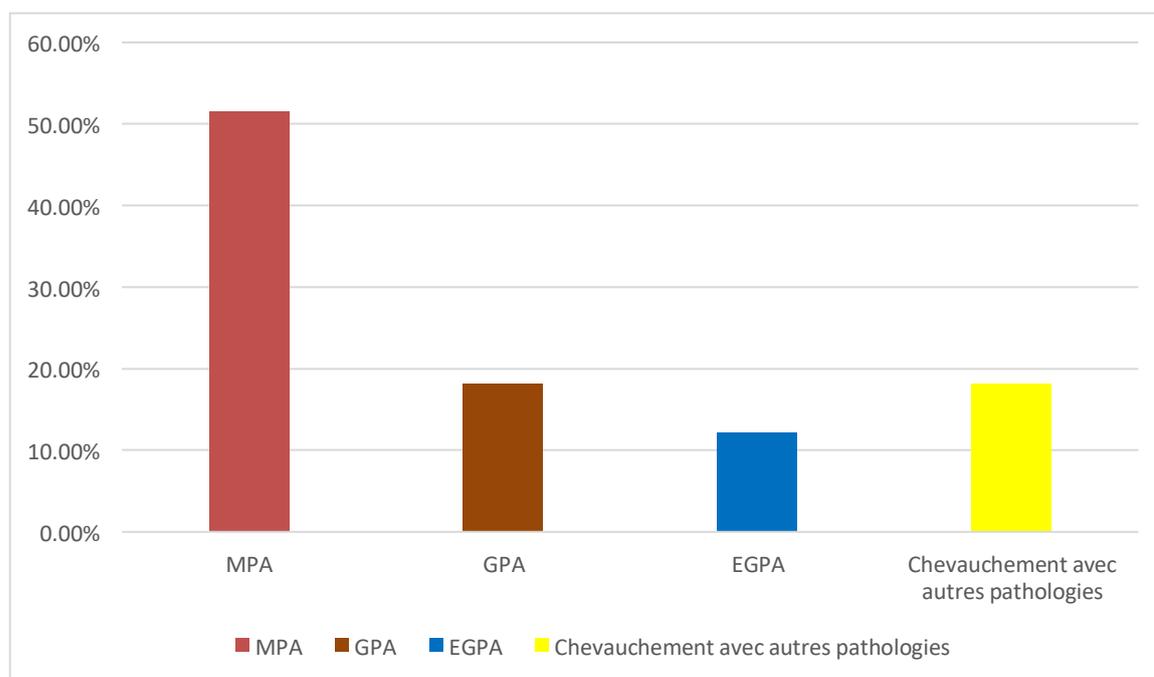


Figure 9 : Répartition des patients selon les maladies de VAA

1.1. Répartition des patients selon l'âge :

La moyenne d'âge de nos patients était de 40,85 ans, avec des extrêmes allant de 13 à 85 ans et la médiane est de 40 ans. (Tableau 3)

	Moyenne	Médiane	Extrême
Valeur /ans	40,85	40	13 - 85

Tableau 3 : Répartition des patients selon l'âge

1.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge :

La répartition des patients selon les tranches d'âge a montré une fréquence élevée, estimée à 48,48%(16patients) chez les adultes âgées entre 19 et 40 ans, suivis de celle de plus de 40 ans à 33,3 %(11 patients). La population pédiatrique, âgée de moins de 18 ans représentait par une fréquence estimée à 15,15% (5 patients) (Figure 10).

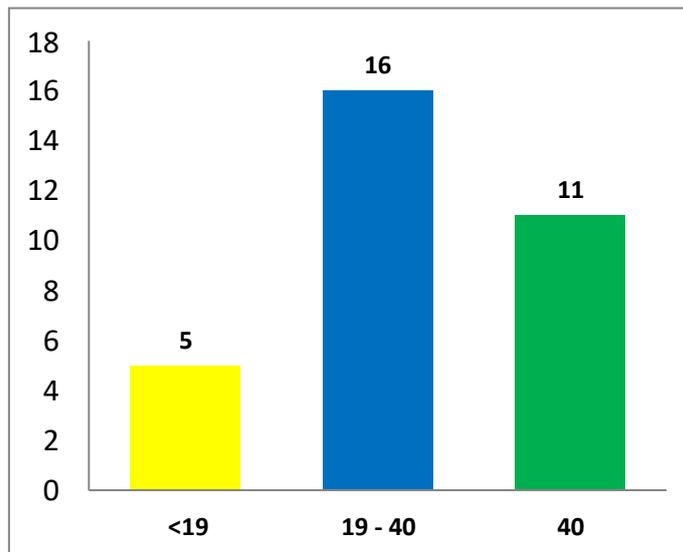


Figure 10 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

1.3. Répartition des patients selon le sexe :

Dans notre étude, 70% des patients étaient de sexe féminin, et 30% de sexe masculin. La sex-ratio Homme/Femme était de 0,40. (Figure 11)

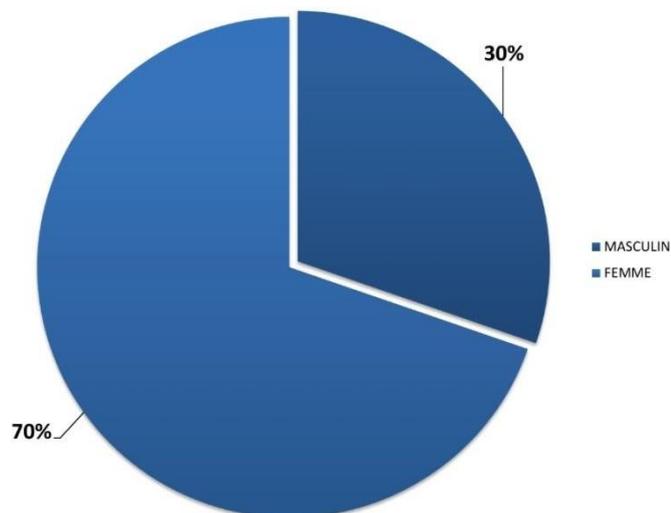


Figure 11 : Répartition des patients selon le sexe

1.4. Répartition des patients selon les signes cliniques :

Les patients présentent divers signes cliniques. la protéinurie est la plus fréquente de notre série chez 9 patients soit 27,27%) suivie d'une dyspnée qui est observée chez 6 patients

soit 18,18%. Une purpura est présente chez 3 patients soit 9,09%, une hématurie chez 3 patients (9,09%), une fièvre chez 3 patients soit 9,09%, des douleurs abdominales chez 2 patients soit 6,06%. HTA chez 2 patients soit 6,06%, une uvéite chez 2 patients soit 6,06%, bien que des aphtes buccale ont trouvées chez un seul patients soit 3,03% et une diarrhée chez un patients (3,03) (Figure 12)

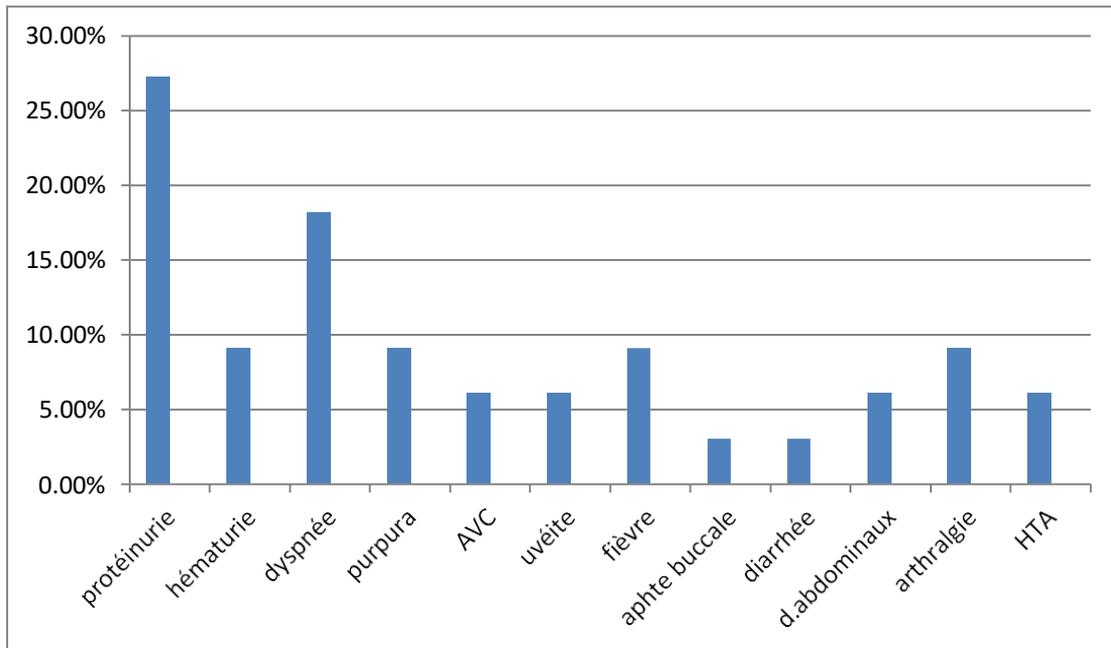


Figure 12 : Répartition des patients selon les signes cliniques

1.5. Répartition des patients des patients selon l'atteinte organique :

Une atteinte rénale est présente chez 51,51% des patients (17 patients), révélée par une protéinurie chez 52,94% (9 patients) des cas, une hématurie 17,64% (3 patients) des cas, une fièvre chez 17,64% (3 patients) des cas. L'HTA est moins présente chez 11,67% (2 patients) (Figure 13)

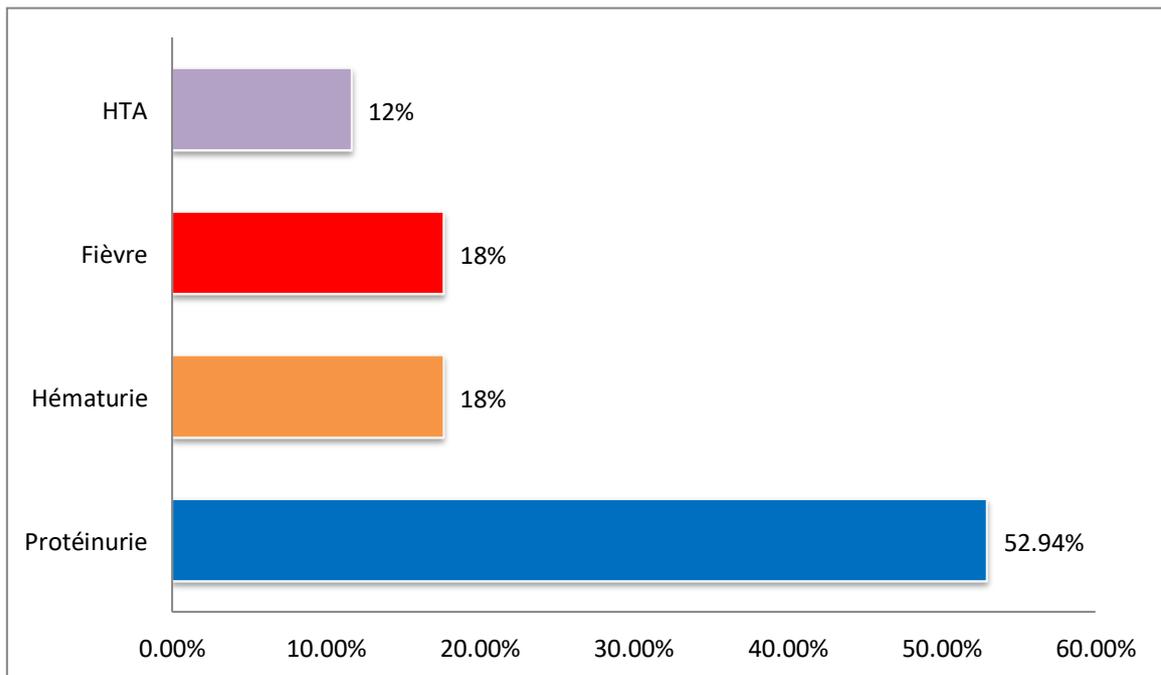


Figure 13 : Répartition des patients selon l'atteinte rénale

L'atteinte pulmonaire est retrouvée chez 6 patients soit (18,18%) des cas, cette atteinte est révélée par une dyspnée dans 4 cas soit 66,6% et 2 cas de fibrose pulmonaire soit 33,33 %.

L'atteinte cutanée est présente chez 1 patient avec une fréquence de 3,03%, représentée par un purpura vasculaire.

Pour l'atteinte neurologique qui représente 6,06% des cas (2patients), elle est dominée par l'atteinte centrale, représentée par 2 cas d'AVC.

L'atteinte ophtalmique est présente chez 1 patient (3,03%), affectés par une uvéite.

L'association de 2 atteintes qui représente 6,06% des cas (2 patients), réparti comme suivant : une association de l'atteinte pulmonaire et articulaire dont l'atteinte pulmonaire est présentée par fibrose pulmonaire et celle de articulaire par douleurs articulaires chez un seul patients de notre série, et une atteinte rénale (insuffisance rénal) et l'atteinte digestive (douleurs abdominaux) ont étaient notées chez un patient (Figure 14)

Des signes de chevauchement entre vascularite à ANCA et d'autre maladies, trouvée chez 6 patients soit (18,18%).

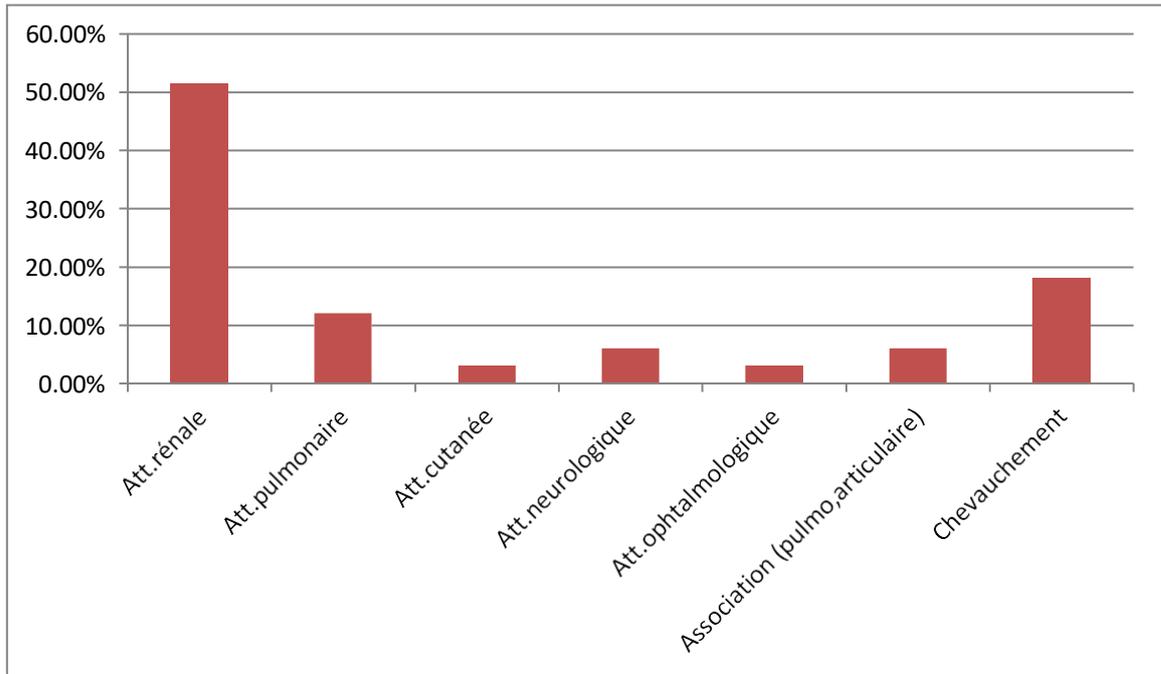


Figure 14 : Répartition des patients selon l'atteinte organique

1.6.Répartition des patients selon l'attente organique et pathologie des vascularites à ANCA :

L'atteinte rénale et l'association d'atteinte rénale digestive sont observées chez les patient MPA, l'atteinte pulmonaire, et l'association d'atteinte pulmonaire-articulaire ne sont observées que chez les patients GPA, atteinte neurologique, oculaire et cutanée sont présentes seulement chez les patients EGPA. (Figure 15)

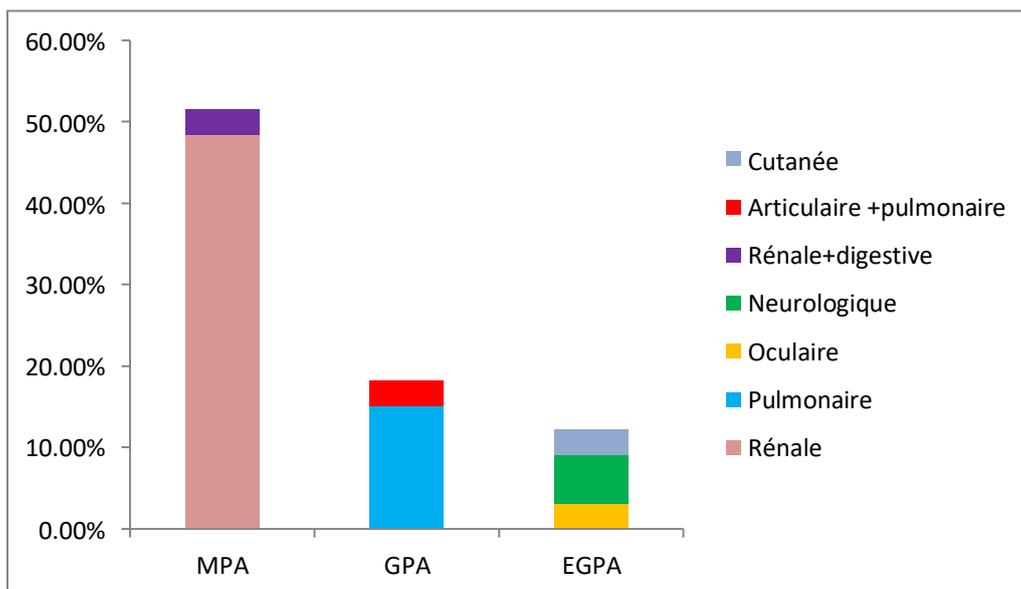


Figure 15 : Répartition des patients selon l'attente organique et pathologie des vascularites à ANCA

2. Pathologies associées :

Parmi les patients recrutés, 2 d'entre eux présentaient des lupus érythémateux systémique (LED), un patient avait une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), représentée par une colite inflammatoire cryptogénétique et d'autres maladies auto-immunes précisées dans le tableau ci-dessous (Tableau 4) :

Pathologie	Nombre de patients	Pourcentage %
LED	2	6,06%
MICI (Maladie de Crohn)	2	6,06%
Polyarthrite rhumatoïde	2	6,06%

3. Répartition des patients selon l'aspect immunofluorescence indirecte :

La recherche des ANCA par IFI a permis de distinguer un aspect p-ANCA dans 57,57% des cas (n=19), un aspect c-ANCA dans 27,27% des cas (n=9) et un aspect a-ANCA dans 15,15% des cas (n=5). (Figure 16)

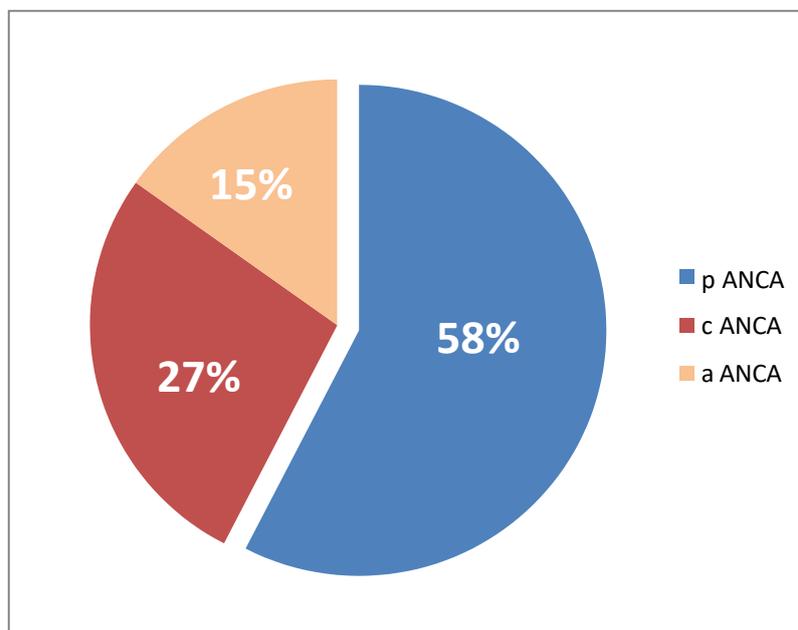


Figure 16 : Répartition des patients selon l'aspect d'immunofluorescence

4. Répartition des patients selon aspect d'immunofluorescence et la pathologie de VAA :

L'aspect c-ANCA prédomine les patients GPA 4 patients soit 33,33 %, 4 patient soit 33,33% chez les patient MPA, un patient soit 8,33 %chez les patient EGPA et chez 3 patients soit 25 % chez les patients ayant des chevauchements avec d'autres maladie. Alors que l'aspect p-ANCA est plus fréquent chez les patients MPA, présentant chez 13 patients soit 80,95%, 2 patients soit 9,52 chez les patients GPA, 3 patients soit 14,28% chez les patients EGPA et 3patients soit 14,28% chez les patients ayant des chevauchements avec d'autres pathologies.

5. Répartition des patients selon La cible antigénique :

L'identification des cibles antigéniques des ANCA par ELISA s'est révélée positive dans 72, 72% des cas (n=21), correspondant à des ANCA de type MPO dans 51,51% des cas (17 cas) et ANCA PR3 dans 25,25% des cas (4 cas). 12 patients avaient des MPO/PR3 négatifs (36,36%) (Figure 17).

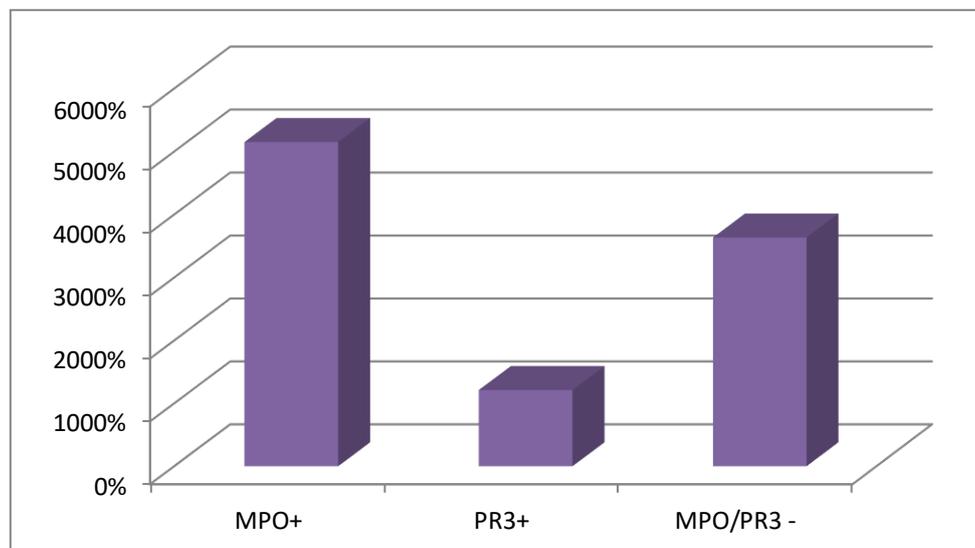


Figure 17 : Répartition des patients selon la cible antigénique.

6. Répartition des patients selon la cible antigénique et l'atteinte organique :

Les cibles antigéniques MPO sont observé chez 10 patients atteints des manifestations rénales soit 58,82 % et chez 2 patients atteints des manifestations neurologiques soit 11,76%.

En plus il y a 5 patients soit 29,41% présentant un chevauchement avec d'autres pathologies. Les PR3 sont ciblées chez les patients atteints des manifestations pulmonaires (3patients soit 75%) et 1 patient soit 25% qui a un chevauchement avec d'autres pathologies. (Figure 18)

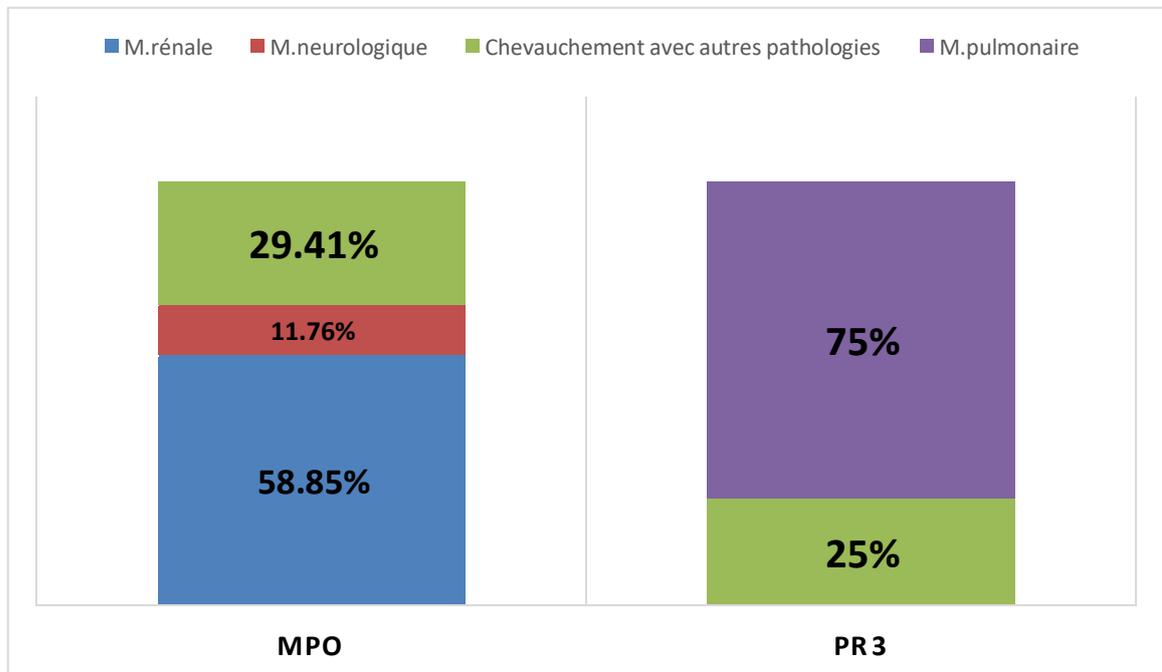


Figure 18 : Répartition des patients selon la cible antigénique et l'atteinte organique

Dans notre série, MPA est plus fréquent que GPA et EGPA, ce qui concorde avec l'étude japonaise Sada al (MPA 50%, GPA 21,2%, EGPA 9%), l'étude algérienne d'Annaba (MPA 22,9%, GPA 15,2%, EGPA 4,3%) (93) ($p < 0,05$) et l'étude d'une série multiethnique de Chapel Hill aux États-Unis où la GPA est relativement rare chez les Afro-Amérique.

L'âge moyen de survenu des vascularites à ANCA chez nos patients est de 40,85 ans, ce qui concorde bien avec l'étude saoudienne Alarfaj (47,5 ans) (94) et celui de l'étude française de Benjamin Terrier dans la GPA qui compris entre 30 et 50 ans.

Nous avons trouvé dans notre étude une prédominance féminine (70% de femmes) avec un sexe ratio de 0,4. et ce résultat est le même que ce qui a été décrit dans l'étude Algérienne de Annaba de Sabiha Gadiri et Sada et al et est différent de ce qui a été décrit dans l'étude de Saoudienne Alarfaj.

Les manifestations cliniques retrouvées dans notre série sont dominées par une protéinurie suivie d'une dyspnée, puis un purpura, une hématurie, une fièvre, des douleurs abdominales, HTA, une uvéite, des aphtes buccaux et une diarrhée sont moins fréquentes ce qui est proche à l'étude Algérienne d'Annaba.

Dans notre série, l'atteinte rénale est la plus fréquente, principalement sous forme d'une protéinurie, suivie d'une hématurie et une fièvre, l'HTA est rarement présente, ce qui rejoint les résultats d'Annaba.

L'atteinte pulmonaire est observée dans 1/5 des patients, parmi les symptômes pulmonaire, le plus souvent manifesté est la dyspnée (80%) ce qui rejoint également les résultats de Annaba.

L'atteinte neurologique est moins fréquente chez nos patients, elle représente 6,06% et c'est ce qui est proche à celle d'étude Saoudienne Alarfaj (d'EGPA 17,6% patients). Dans la littérature, l'atteinte du système nerveux périphérique est plus fréquente que celle de la centrale alors que dans notre étude l'atteinte centrale a été observée chez tous nos patients.

Dans notre série les manifestations cutanéomuqueuses sont les moins fréquentes, dominées par le purpura vasculaire ce qui rejoint les résultats d'étude algérienne d'Annaba.

L'atteinte rénale est observée chez tous les patients MPA alors que l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente chez les GPA, l'atteinte neurologique et l'atteinte cutanée qui sont rares ne sont observées que chez les patients EGPA ce qui concorde avec l'étude japonaise Sada et al.

Dans notre série, les p-ANCA sont les plus fréquents détectées que les c-ANCA et a-ANCA ce résultat est proche à celui retrouvé dans l'étude algérienne d'Annaba ($p < 0,05$) et japonaise Sada et al.

Dans la GPA, les c-ANCA sont plus fréquents que les p-ANCA (c-ANCA (80,9%) / p-ANCA (19,1%)) en revanche, dans la MPA l'EGPA, l'aspect p-ANCA est le plus fréquent que l'aspect c-ANCA qui est rarement noté chez nos patients ce qui concorde à celle de l'étude saoudienne Alarfaj.

Chez nos patients, les MPO sont les plus fréquents que les PR3 ce qui est similaire aux résultats d'étude algérienne d'Annaba, et japonaise Sada al. Les ANCA sont dirigés contre PR3 dans la majorité des cas de GPA et vers MPO dans la majorité des cas de MPA et EGPA ce qui concorde aux études précédentes.

Dans notre série, les MPO sont les plus ciblés dans le développement d'atteinte rénale et d'atteinte neurologique, bien que les PR3 sont notés chez la majorité des patients atteints des lésions pulmonaires ce qui concorde avec l'étude japonaise Sada al et saoudienne Alarfaj.

Notre série comporte 2 cas d'association de LED et de VAA, caractérisée par un syndrome de chevauchement, représenté par une atteinte cutanéomuqueuse chez 1 patient et des manifestations rénaux et neurologiques chez l'autre patient ce qui rejoint les études de Hervier.(95)

Concernant le bilan immunologique, la série de Hervier comportait des anticorps communément associés au LED, associés aux ANCA de spécificité anti-MPO, alors que chez nos patients les 2 cas ont ANA positifs dont les 2 cas ont des ANCA de spécificité anti- MPO.

Dans notre série, nous avons trouvé deux patients présentant un aspect a-ANCA associés la MC avec ASCA positif et un chevauchement des manifestations digestives et oculaires ce qui rejoint la littérature. (96)

Notre étude a révélé un chevauchement d'une atteinte rénale avec polyarthralgie chez les 2 patients avec FR positifs et ANCA de spécificité MPO, ceci est cohérent avec les résultats de la littérature.(97)

Limites du travail :

Les limites de ce travail sont multiples. Tout d'abord, Le faible effectif de notre cohorte rend difficile la comparaison de nos résultats avec ceux de cohortes plus importantes.et le manque des données cliniques et immunologiques rend la classification compliquée.

La découverte des anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) représente une avancée considérable dans la classification, le diagnostic, le suivi et la compréhension des mécanismes immunopathologiques des vascularites.

La MPA est la plus courante suivie de la GPA et l'EGPA qui sont moins fréquentes dans notre série, en plus des vascularites, GPA, MPA et EGPA, les ANCA sont associés à plusieurs pathologies notamment LED et les MICI associés aux ASCA, permettant de différencier une maladie de Crohn de la maladie de rectocolite hémorragique. Dans notre série, les ANCA sont associées à LED dans 6,06% des cas, de la MC dans 6,06% et PR dans 6,06% des cas.

L'atteinte rénale est la plus fréquente réalisant en général une néphropathie glomérulaire de sévérité variable.

L'immunofluorescence indirecte représente la méthode de référence pour la détection et le typage des ANCA vu son sensibilité et son spécificité plus élevée et doit être complétée par ELISA pour la recherche et la quantification de leurs cibles antigéniques.

Notre étude a objectivé la prédominance de l'aspect p-ANCA dans 63,63 % des cas et c-ANCA dans 36,36 % des cas, les MPO sont les plus incriminées avec l'exclusion de l'association classique des anti-PR3 à l'aspect c-ANCA ainsi que des anti-MPO.

- [1] Actualisation du PNDS Vasculaires nécrosantes systémiques
- [2] S.Dahbi 2013
- [3] M. Groh et al. / Revue du rhumatisme monographies 84 (2017) 207–214
- [4] L.Guillevin, 2007
- [5] René-Louis HUMBEL N ° 1 0 s e p t e m b r e 2 0 1 1
- [6] J. Charles Jennette et Patrick H. Nachman 2017
- [7] L.Guillevin, 2020
- [8] Curry L. Koenig, MD, MS 2 sept. 2021
- [9] Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al 2020
- [10] EoinF, Mckinney et al 2014
- [11] Pender201graft, W. F. et al 2004
- [12] Brinkmann, V. et al 2004
- [13] Sangaletti, S. et al 2012
- [14] Immunologie clinique et expérimentale © 2011 British Society for Immunology
- [15] Mahr, A. D., Neogi, T. & Merkel, P. A.2006
- [16] Marin Paroli janvier 2023
- [17] Keziah Austin,et al 2021
- [18] Andreas khronbichier octobre 2020
- [19] Jennette JC, Falk RJ.2014
- [20] Curry .L.Koenig.MD.MS .Iren Von.Hennigd PharmaD 2021
- [21] Nilsen, AT et al 2020
- [22] Berti, A., Cornec, D., Crowson, CS, Specks, U. & Matteson 2017
- [23] Aksel ThuvNilsen et al 2019
- [24] Windpessl, M. et al 2021
- [25] Watts, RA et al 2001.
- [26] Pearce, FA et al.2016.
- [27] Pamuk, Ö. N et al 2016

- [28] Pearce, FA,et al 2017Richard A.Watts
- [29] Richard A.Watts et al 2021
- [30] Alvise Berti 2017
- [31] Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, Meara AS, Jayne D 2021.
- [32] Hunter RW, Welsh N, Farrah TE, Gallacher PJ, Dhaun N 2020
- [33] Ruqiang Wang et al 2021
- [34] J Nephrothol 2013.
- [35] Elena Zakharova et al 2021
- [36] KASPER D., BRAUNWALD E. et al 2006.
- [37] D.R.Thicket et al 2006.
- [38] S.Clerc et V.Cottin 2015
- [39] Pulmonary Manifestation of Rheumatic Disease 2014
- [40] Cordier JF2008
- [41] Stephen K .Frankel et al 2012.
- [42] Traila, Daniel MD et al .2022
- [43] Stefano Palmucci decembre 2021
- [44] Roberto Padoan ¹, Debora Campaniello et al 2021
- [45] A. Hriz, Y. Kort, A. Hamzaoui 2011
- [46] Benjamin Terrier et Loïc Guillevin 2014
- [47] Ono N, Niuro H, Ueda A, et al 2015
- [48] Mahr A, Moosig F, Neumann T 2014.
- [49] Holle JU, Gross WL 2011
- [50] Gwathmey KG, Burns TM, Collins MP, et al 2014
- [51] De Luna G, Terrier B, Kaminsky P, et al.2015
- [52] Li S, Tang H, Rong X, et al
- [53] Nowack R, Wachtler P, Kunz J, et al 2009
- [54] Wludarczyk, Anna et Szczeklik, Wojciec 2016

- [55] Gérard Gay¹, Jean-François Roche¹, Valérie Laurent², Muriel Frédéric¹, Michel Delvaux 2007
- [56] Sahil Bagai, Aman Sharma, et al 2019
- [57] A. Fekih ;I. Mami et al 2021
- [58] Alexandra Theisn, Carrie L 2022
- [59] Katarzyna Życińska, Anna Borowiec 2016
- [60] Singh G, Bali SK, 2014
- [61] Suying Liu, Ling Guo et al 2021
- [62] Mona Abdel-Halim ¹, Ayman Mahmoud ², Gaafar Ragab 2022
- [63] Cristina N. Herrera ^a, Martha E. Barreno V et al 2019
- [64] Huizenga T, Kado JA, Pellicane B, Borovicka J, Mehregan DR, Mehregan DA. 2018
- [65] BULLEN C.L., LIESEGANG T.J., McDONALD T.J., et al 1983
- [66] T. Ben Salem, M Lajmi 2018
- [67] F. Jaziri et Maryam Njar 2015
- [68] Q. Mangon B, Terrier 2019
- [69] Lukasz Nowak et al 2021
- [70] Javeria Peracha, Matthew David Morgan 2015
- [71] Javeria Peracha 2015
- [72] Alba MA, Flores-Suárez LF 2023
- [73] Catherine King et al 2018
- [74] Moiseev S, Novikov P, Jayne D, Mukhin N 2017
- [75] Floyd L, Morris AD, Woywodt A, Dhaygude 2022
- [76] Yonsei Med J 2022
- [77] Cindy Ursule-Dufait ^a Idris Boudhabhay et al 2022*
- [78] Ruiqian Wang et al 2021
- [79] Adel Molnar ; Péter Studinguer et Nora Ledo 2022
- [80] Garlapati P, Qurie A 2022

- [81] Mclarn Js et al2011
- [82] Tanaz A. Kermani2013
- [83] Guillevin, L. et al.2011
- [84] Loic Guillevin 2008
- [85] Austin k Janagan S 2022
- [86] Benjamin Terrier ; Nephrol Ther 2019
- [87] Guillevin, L. et al 2014
- [88] Jayne, D. R. W. et al 2007
- [89] Puéchal, X. et al.2014
- [90] Hogan, S. L. et al.2005
- [91] Jones, R. B. et al 2009
- [92] Sada et al 2014
- [93] Sabiha Ghadiri 2023
- [94] Abdurhman Saud Al Arfaj, Najma Khalil2 2018
- [95] Hervier 2011
- [96] Birkan Sonel TUR et al2003
- [97] A.Chauveau N.Delaperriere 2008

1. Berden classification

```

graph TD
    A[">50% globally sclerotic glomeruli"] -- Yes --> B[Sclerotic class]
    A -- No --> C[">50% normal glomeruli"]
    C -- Yes --> D[Focal class]
    C -- No --> E[">50% cellular crescents"]
    E -- Yes --> F[Crescentic class]
    E -- No --> G[Mixed class]
    
```

2. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Chronicity Score (CS)

a. Global and segmental glomerulosclerosis*
 b. Tubular atrophy†
 c. Interstitial fibrosis*
 d. Arteriosclerosis†

* (<10% = 0, 10%-25% = 1, 26%-50% = 2, ≥50% = 3)
 † (intimal thickening = media thickness = 1)

Score	Points
Minimal	0-1
Mild	2-4
Moderate	5-7
Severe	≥8

3. ANCA renal risk score (ARRS)

Percentage of normal glomeruli	Points
N ₀ (>25%)	0
N ₁ (10%-25%)	4
N ₂ (<10%)	8

Tubular atrophy and interstitial fibrosis	Points
T ₀ (≤25%)	0
T ₁ (>25%)	2

Renal function at the time of diagnosis (GFR)	Points
G ₀ (>15 ml/min per 1.73 m ²)	0
G ₁ (<15 ml/min per 1.73 m ²)	3

Risk group	Points
Low	0
Medium	2-7
High	8-11

Birmingham Vasculitis Activity Score (v 3) (weighting with major items are highlighted)

Patient ID:

Date of birth:

Total score:

Assessor:

Date of assessment

Tick an item only if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.				If all abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the PERSISTENT box at the bottom right corner			
Is this the patient's first assessment?				Yes <input type="radio"/>		No <input type="radio"/>	
		P	N/W			P	N/W
1. General	Max	2	3	6. Cardiovascular	Max	3	6
Myalgia		1	1	Loss of pulses		1	4
Arthralgia / arthritis		1	1	Valvular heart disease		2	4
Fever $\geq 38^{\circ}$ C		2	2	Pericarditis		1	3
Weight loss ≥ 2 kg		2	2	◆ Ischaemic cardiac pain		2	4
				◆ Cardiomyopathy		3	6
2. Cutaneous	Max	3	6	◆ Congestive cardiac failure		3	6
Infarct		1	2	7. Abdominal	Max	4	9
Purpura		1	2	Peritonitis		3	9
Ulcer		1	4	Bloody diarrhoea		3	9
◆ Gangrene		2	6	◆ Ischaemic abdominal pain		2	6
Other skin vasculitis		1	2				
3. Muc membranes/ eyes	Max	3	6	8. Renal	Max	6	12
Mouth ulcers		1	2	Hypertension		1	4
Genital ulcers		1	1	Proteinuria $>1+$		2	4
Adnexal inflammation		2	4	◆ Haematuria ≥ 10 RBCs/hpf		3	6
Significant proptosis		2	4	Creatinine 125-249 $\mu\text{mol/L}$ (1.41-2.82mg/dl)*		❖	4
Scleritis / Episcleritis		1	2	Creatinine 250-499 $\mu\text{mol/L}$ (2.83-5.64mg/dl)*		❖	6
Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis		1	1	◆ Creatinine ≥ 500 $\mu\text{mol/L}$ (≥ 5.66 mg/dl)*		❖	8
Blurred vision		2	3	◆ Rise in serum creatinine $>30\%$ or fall in creatinine clearance $>25\%$		❖	6
Sudden visual loss		❖	6				
Uveitis		2	6	*Can only be scored on the first assessment			
◆ Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage)		2	6	9. Nervous system	Max	6	9
				Headache		1	1
4. ENT	Max	3	6	Meningitis		1	3
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata		2	4	Organic confusion		1	3
Paranasal sinus involvement		1	2	Seizures (not hypertensive)		3	9
Subglottic stenosis		3	6	◆ Cerebrovascular accident		3	9
Conductive hearing loss		1	3	◆ Spinal cord lesion		3	9
◆ Sensorineural hearing loss		2	6	◆ Cranial nerve palsy		3	6
				Sensory peripheral neuropathy		3	6
5. Chest	Max	3	6	◆ Mononeuritis multiplex		3	9
Wheeze		1	2				
Nodules or cavities		❖	3	10. Other	Max	❖	❖
Pleural effusion / pleurisy		2	4	a.		❖	❖
Infiltrate		2	4	b.		❖	❖
Endobronchial involvement		2	4	c.		❖	❖
◆ Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage		4	6	d.		❖	❖
◆ Respiratory failure		4	6				
				PERSISTENT DISEASE ONLY:			
				(Tick here if all the abnormalities are due to persistent disease)		<input type="checkbox"/>	

◆ Indicates major item ❖ These items are not scored P=Persistent N/W=New or Worse

Max indicates the maximum score for each section

Maximum persistent score = 33 Maximum new/worse score = 63

Please note, only score for persistent if all items are persistent; if any items are new/worse score all items as new/worse

References: Luqmani, RA, et al. (1994). "Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis." QJM 87(11):671-8.

Luqmani, RA, et al. (1997). "Disease assessment and management of the vasculitides." Baillieres Clin Rheumatol 11(2): 423-46. Mukhtyar C.

et al (2009). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) ARD 68:1827

ANNEXES

2007 EMA Algorithm Modified with 2012 CHCC Definitions (Flowchart from Left to Right)

Conditions	ACR for EGPA (1990 ACR)	Histology compatible with 2012 CHCC definition for GPA	Histology compatible with 2012 CHCC definition for MPA and GPA surrogate markers	No histology and GPA surrogate markers and PR3- or MPO- ANCA positivity	Clinical and Histology compatible with 2012 CHCC definition for MPA and No GPA surrogate markers	No histology and No GPA surrogate markers and PR3- or MPO- ANCA positivity and renal vasculitis	Histology compatible with 2012 CHCC definition for cPAN or typical angiographic features of cPAN
Classified as	EGPA	GPA	GPA	GPA	MPA	MPA	cPAN
Comments	Necrotizing granuloma with eosinophil infiltrate 1) history of asthma 2) eosinophil >10% 3) mono- or polyneuropathy 4) migratory non-fixed pulmonary infiltrates 5) paranasal sinusitis 6) extravasation of eosinophil on histology (4 of 6)	Necrotizing granuloma without eosinophil infiltrate	Necrotizing vasculitis without granuloma without eosinophil infiltrate with few immune deposit Upper respiratory markers or Lower respiratory markers	Upper respiratory markers or Lower respiratory markers	Necrotizing vasculitis without granuloma without eosinophil infiltrate with few or no immune deposit		No GN Rare ANCA

EMA, European Medicine Agency; CHCC, Chapel Hill Consensus Conference; ACR, American College of Rheumatology; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; GPA, granulomatosis with polyangiitis; MPA, microscopic polyangiitis; PR3, proteinase 3; MPO, myeloperoxidase; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; cPAN, classic polyarteritis nodosa; GN, glomerulonephritis.

ANNEXES

► L'ETP pour les patients souffrant de vascularite systémique

Thèmes à aborder	Objectifs pédagogiques (liste non limitative)
<p>Qu'est-ce qu'une vascularite systémique ?</p>	<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.
<p>Les traitements</p>	<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.
<p>Rechute de la maladie</p>	<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).
<p>Mesures hygiéno-diététiques</p>	<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 contage infectieux...).
<p>Vivre avec</p>	<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 ; • Elaborer 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.

RESUME

Les vascularites à ANCA désignent un groupe d'affections caractérisées par une atteinte inflammatoire de la paroi des petits vaisseaux. Elles peuvent être graves et engager le pronostic vital, en particulier en cas de manifestations multi-viscérales telles que l'atteinte rénale, pulmonaire et digestive.

Objectif :

Le but de notre travail est la description clinique et immunologique des vascularites associées aux ANCA.

Matériel et Méthodes :

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive portant sur une série de 33 patients ayant des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles positifs (ANCA positif). Les patients ont été sélectionnés à partir d'un échantillon initial de 194 patients adressés par divers services au laboratoire d'immunologie de l'UHBB-unité universitaire Hassiba Ben Bouali-CHU Blida,

Résultats : L'étude a porté sur 33 patients ayant des ANCA positifs dont 70% de sexe féminin (sexe ratio H/F=0.4), avec une moyenne d'âge de 40,85 ans.

Les manifestations cliniques est dominées par une protéinuries protéinurie (27,27%) suivie d'une dyspnée (18,18%).une purpura (9,09%), une hématurie (9,09%) , une fièvre (9,09%), des douleurs abdominales (6,06%). .HTA (6,06%),une uvéite (6,06%),bien que des aphtes buccales (3,03%) et une diarrhée (3,03)

L'atteinte rénale est plus fréquente (51,51%) suivie d'une atteinte pulmonaire (18,18%), une atteinte neurologique (6 ,06%), une atteinte cutanée (3,03%), une atteinte ophtalmique (3,03%), une association de l'atteinte pulmonaire et articulaire ((3,03%) et une atteinte rénale avec une atteinte digestive (3,03%). Des signes de chevauchement entre vascularite à ANCA et d'autres maladies, avec LED (06,06%), maladie de Crohn (06,06%), et polyarthrite rhumatoïde (6,06%).

L'immunofluorescence indirecte a objectivée un aspect c-ANCA dans 57,57%, un aspect p-ANCA dans 27,27% et l'aspect atypique 15,15%. La recherche des cibles antigéniques a permis d'identifier 51,51% des cas d'anti-MPO et 12,12% des cas d'anti-PR3.

RESUME

ANCA vasculitis refers to a group of conditions characterized by inflammatory damage to the wall of small vessels. They can be serious and life-threatening, particularly in the event of multi-visceral manifestations such as renal, pulmonary and digestive involvement.

Objective :

The aim of our work is the clinical and immunological description of ANCA-associated vasculitis.

Materials and Methods :

positive neutrophil anticytoplasm antibodies (ANCA positive). The patients were selected from an initial sample of 194 patients referred by various departments to the immunology laboratory of the UHBB- Hassiba Ben Bouali University Unit-CHU Blida,

Results : The study focused on 33 patients with positive ANCA, 70% of whom were female (sex ratio M/F=0.4), with an average age of 40.85 years.

The clinical manifestations are dominated by proteinuria (27.27%) followed by dyspnea (18.18%), purpura (9.09%), hematuria (9.09%), fever (9.09%), abdominal pain (6.06%), HTA (6.06%), uveitis (6.06%), although mouth sores (3.03%) and diarrhea (3.03%). Kidney involvement is more common (51.51%) followed by lung involvement (18.18%), neurological involvement (6.06%), skin involvement (3.03%), ophthalmic involvement (3.03%), an association of lung and joint involvement ((3.03%) and renal involvement with digestive involvement (3.03%). Evidence of overlap between ANCA vasculitis and other diseases, with SLE (6.06%), Crohn's disease (6.06%), and rheumatoid arthritis (6.06%).

Indirect immunofluorescence objectified a c-ANCA aspect in 57.57%, a p-ANCA aspect in 27.27% and the atypical aspect in 15.15%. The search for antigenic targets identified 51.51% of anti-MPO cases and 12.12% of anti-PR3 cases.