

# Les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

B. TERRIER<sup>1</sup>, L. GUILLEVIN<sup>1</sup>

## RÉSUMÉ

Les vascularites systémiques sont caractérisées par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels, capillaires et veineux. Parmi celles-ci, les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (*AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibodies*, ANCA) affectent les vaisseaux de petit calibre, et regroupent la granulomatose avec polyangéite, la polyangéite microscopique et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite. Les ANCA ont à la fois un rôle diagnostique majeur, mais également un rôle pronostique par le biais de leur spécificité (anti-protéinase 3 ou anti-myéloperoxydase) et leur persistance sous traitement.

**MOTS-CLÉS :** vascularite, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), granulomatose avec polyangéite, polyangéite microscopique, granulomatose éosinophilique avec polyangéite, protéinase 3, myéloperoxydase.

## I. - INTRODUCTION

Sous le terme de vascularites systémiques, on désigne un groupe d'affections caractérisées par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels, capillaires et veineux conduisant à une altération de la paroi vasculaire et affectant aussi bien l'endothélium que la média ou l'adventice. Les sténoses ou l'occlusion des lumières vasculaires par une thrombose ou une prolifération intimale sont la traduction de l'atteinte de l'endothélium vasculaire. La plupart des classifications des vascularites prennent en compte des critères cliniques et histologiques. Le type de l'atteinte vasculaire (nature de l'infiltrat inflammatoire, présence d'une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire ou d'un granulome extravasculaire) est également important et complète la notion purement morphologique de calibre des vaisseaux. En 1990, l'*American College of Rheumatology* (ACR) a établi une classification des principales vascularites systémiques (1-3) fondée sur des critères cliniques, biologiques et histologiques. En 1994, la nomenclature de Chapel Hill (4) s'est imposée comme le système de classification de référence et les vascularites ont été alors classées en fonction de la taille des vaisseaux atteints : vascularites non nécrosantes des gros vaisseaux (artérite de Takayasu et artérite à cellules géantes de Horton),

vascularites des artères de moyen calibre (périartérite noueuse ou maladie de Kussmaul-Maier et artérite de Kawasaki), vascularite des vaisseaux de petit calibre, comportant les artérites associées aux ANCA (polyangéite microscopique, angéite granulomateuse de Churg-Strauss, et granulomatose avec polyangéite ou maladie de Wegener). La nomenclature de Chapel Hill a été révisée en 2012 (5), permettant ainsi d'intégrer de nouvelles vascularites systémiques et des outils diagnostiques devenus indispensables en pratique, à savoir la recherche des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (*Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies* ; ANCA). Cette révision a également été l'occasion de modifier le nom de certaines vascularites, remplaçant les maladies éponymes par des appellations plus proches des caractéristiques histo-pathologiques. La granulomatose de Wegener est donc devenue la granulomatose avec polyangéite, et le syndrome de Churg-Strauss est aujourd'hui la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Figure 1).

<sup>1</sup> Service de Médecine Interne, Centre National de Référence pour les Maladies Autoimmunes Systémiques Rares, en particulier les Vascularites Systémiques et la Sclérodémie Systémique. Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris.

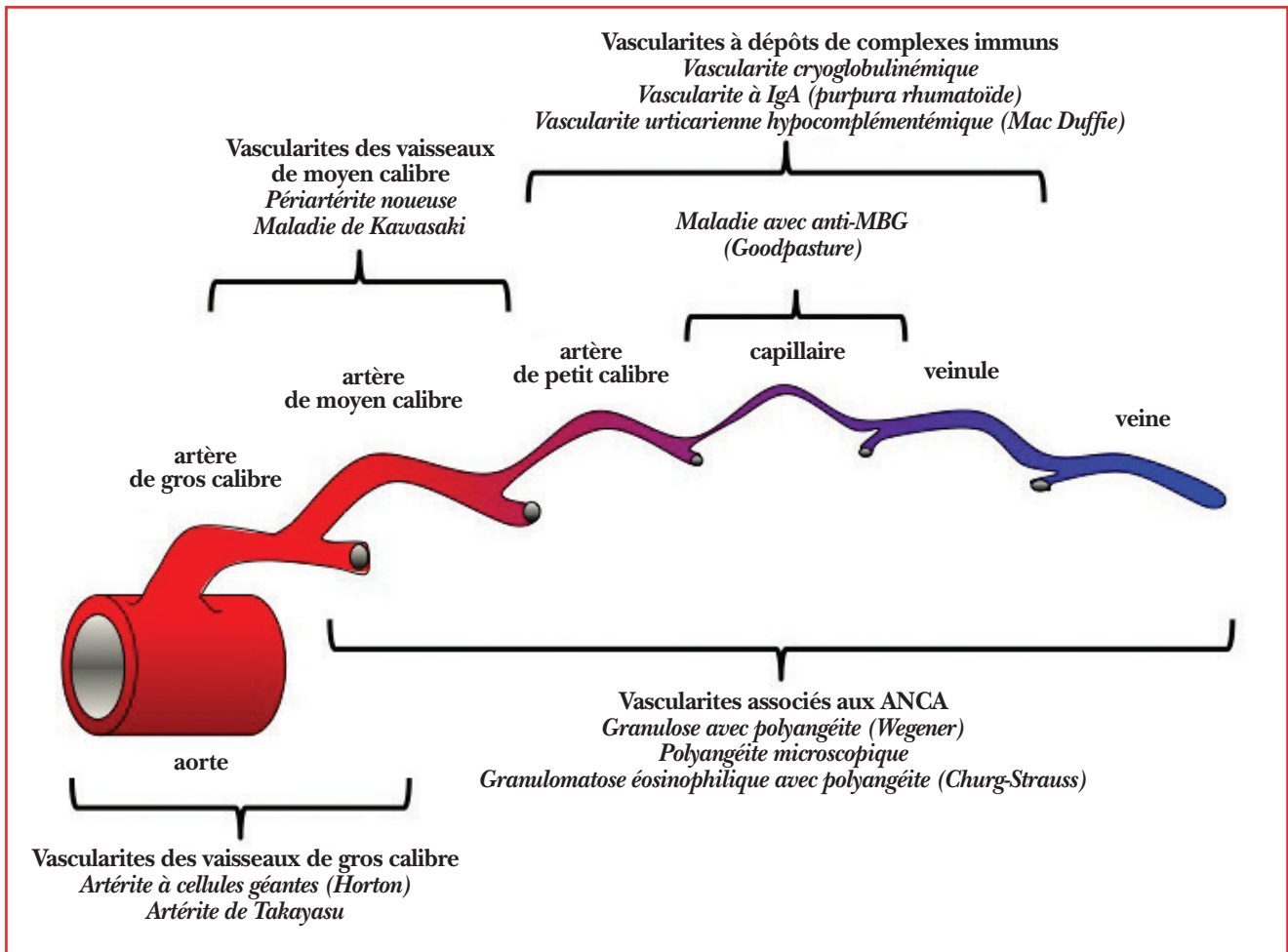


Fig. 1 - Nomenclature révisée de Chapel Hill.

## II. - LES VASCULARITES ASSOCIÉES AUX ANCA

Les vascularites associées aux ANCA affectent tous les vaisseaux de petit calibre. Au sein de ce groupe de vascularites figurent la granulomatose avec polyangéite, la polyangéite microscopique et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

### A) Granulomatose avec polyangéite (ou maladie de Wegener)

Il s'agit d'une vascularite systémique associée à des lésions siégeant préférentiellement dans les voies aériennes supérieures, les poumons et les reins. La triade histologique classique de la granulomatose avec polyangéite associe des granulomes, une vascularite nécrosante et/ou granulomateuse des artères et des veines de petits calibres, et une glomérulonéphrite nécrosante « pauci-immune » segmentaire et focale, avec prolifération extracapillaire. Les lésions dans la sphère ORL, particulièrement fréquentes (environ 80 % des cas), se traduisent par une rhinite croûteuse, des épistaxis, une sinusite et/ou une otite séreuse. L'atteinte pulmonaire se manifeste par des nodules,

**Tableau I -** Critères de classification de la granulomatose avec polyangéite selon l'ACR. Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 2 des 4 critères clinique, radiologique, biologique et histologique suivants permet, avec une sensibilité de 88,2 % et une spécificité de 92 %, le diagnostic de granulomatose avec polyangéite.

Épistaxis, ulcérations buccales ou faciales douloureuses
Nodules, cavernes, infiltrats fixes pulmonaires
Hématurie microscopique ou cylindrurie
Inflammation granulomateuse dans la paroi ou autour des artères ou artérioles

uniques ou multiples et volontiers excavés, des plages de condensations ou une hémorragie intra-alvéolaire. Par ailleurs, le système nerveux central et périphérique, le tube digestif et la peau peuvent être concernés. Des ANCA sont détectés chez 90 % des malades : ils sont du type C-ANCA et ont une spécificité anti-protéinase 3 (PR3). Dans 10 à 15 % des cas, des anticorps anti-myéloperoxydase (MPO) sont mis en évidence. Les critères de l'ACR définissant cette vascularite sont indiqués dans le **tableau I** (3).

## B) Polyangéite microscopique

C'est une vascularite des vaisseaux de petit calibre, sans granulome extravasculaire. La capillarite est responsable d'une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale, associée à une prolifération extracapillaire. D'autres atteintes touchant surtout la peau, les muscles, les nerfs périphériques, les articulations, le poumon (hémorragie alvéolaire) et l'appareil digestif sont observées. La polyangéite microscopique a longtemps été confondue avec la périartérite noueuse, alors que les deux maladies sont distinctes, liées à des mécanismes pathogéniques différents. La polyangéite est associée aux ANCA de type anti-MPO, alors qu'on ne décrit pas d'ANCA associés à la périartérite noueuse (6).

## C) Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ou syndrome de Churg-Strauss)

Cliniquement, elle se manifeste par de l'asthme, tardif et cortico-dépendant, une hyperéosinophilie sanguine et une vascularite nécrosante touchant les artères de petit calibre, les capillaires et les veinules. Des infiltrats à éosinophiles et des granulomes géantocellulaires, périvasculaires et surtout extravasculaires, s'associent aux lésions vasculaires. La nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux de petit calibre, les infiltrats tissulaires à éosinophiles et les granulomes extravasculaires, caractéristiques de l'affection, ne coexistent pas toujours sur le même site biopsique. L'atteinte pulmonaire à type d'infiltrats « non fixes » est fréquente, de même que l'atteinte du système nerveux périphérique à type de mononeuropathie multiple ou, moins souvent, de polyneuropathie axonale. Les critères de l'ACR établissant le diagnostic du syndrome de Churg-Strauss sont mentionnés dans le [tableau II](#) (2).

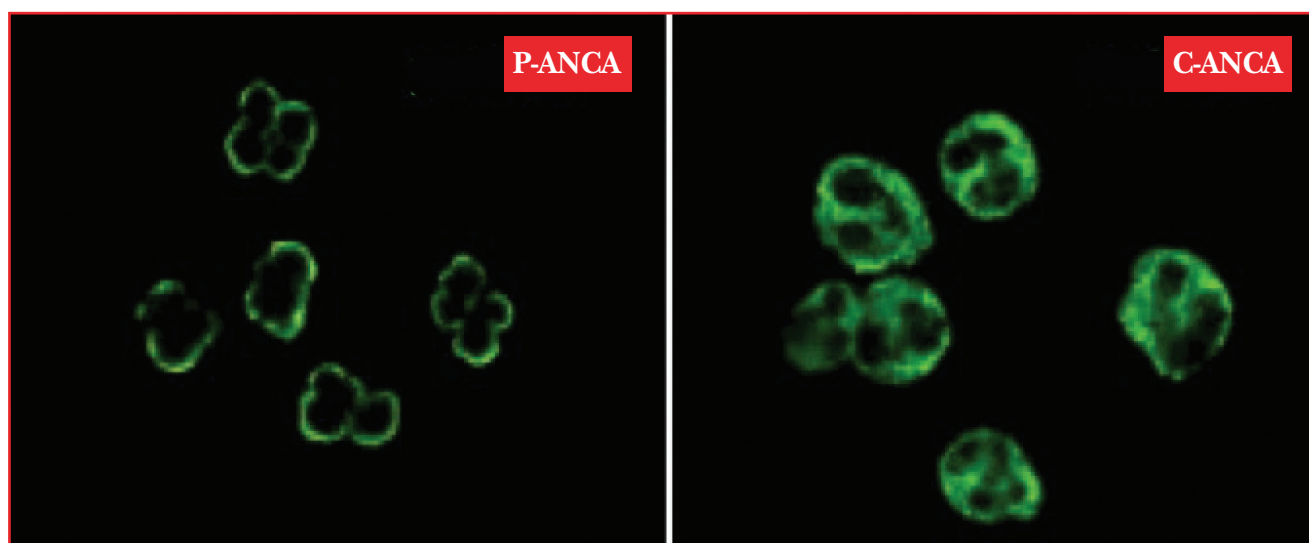
**Tableau II - Critères de classification de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite selon l'ACR.** Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 4 des 6 critères suivants permet, avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 99,7 %, de poser le diagnostic de granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

Asthme
Éosinophilie sanguine $\geq 10$ %
Antécédent d'allergie
Infiltrats pulmonaires labiles
Douleur ou opacité sinusienne
Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie

## III. - LES ANTICORPS ANTI-CYTOPLASMES DES POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES

### A) Généralités

Les ANCA forment une famille d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes contenus dans les granules primaires (ou azurophiles) du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (mais aussi des monocytes), avant tout la MPO et la PR3 (7, 8). La protéine BPI (*bacterial permeability increasing protein*), l'élastase, la cathepsine G et la lactoferrine sont d'autres cibles pour les ANCA, mais leur recherche n'a pas à ce jour de pertinence clinique. Ces auto-anticorps ont été découverts en 1982, chez des patients atteints de glomérulonéphrites (9), mais sans qu'aucun lien ne soit démontré avec le spectre des vascularites



**Fig. 2 -** Dépistage des ANCA par immunofluorescence indirecte. Le sérum du malade est éprouvé sur des polynucléaires fixés sur une lame et la formation du complexe anticorps-antigène est révélée par addition d'un anticorps anti-humain couplé à de l'isothiocyanate de fluorescéine. Selon la pathologie, une fluorescence cytoplasmique (dite C-ANCA) ou périnucléaire (dite P-ANCA) peut être observée (le test de détection est ininterprétable en présence d'anticorps anti-nucléaires).

**Tableau III - Principales pathologies associées à la présence des ANCA.**

Type d'ANCA	Antigène cible	Maladies associées
C-ANCA	Protéinase 3	<b>Granulomatose avec polyangéite</b> Polyangéite microscopique Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
P-ANCA	Myéloperoxydase	<b>Polyangéite microscopique</b> <b>Glomérulonéphrite rapidement progressive pauci-immune</b> <b>Granulomatose éosinophilique avec polyangéite</b> Granulomatose avec polyangéite Rectocolite hémorragique Cholangite sclérosante primitive
x ou a-ANCA	Inconnu	Polyarthrite rhumatoïde Infections Rectocolite hémorragique Cholangite sclérosante primitive Maladie de Crohn

systémiques. C'est Fokko Johannes van der Woude, médecin hollandais, qui a établi cette relation en 1985, marquant ainsi une avancée majeure dans la connaissance de la physiopathologie des vascularites (10). Dans l'article princeps, des ANCA étaient détectés chez 25/27 patients atteints de granulomatose avec polyangéite active, alors qu'ils n'étaient décelés que chez 4/32 patients présentant une maladie inactive. Cette première publication suggérait ainsi fortement l'intérêt des ANCA comme marqueur des vascularites, non seulement diagnostique, mais également d'activité de la maladie.

### B) Détection des ANCA

La méthode de détection des ANCA habituellement utilisée est l'immunofluorescence indirecte sur des polynucléaires fixés dans l'éthanol. Une fluorescence cytoplasmique ou périmucléaire des leucocytes, appelée respectivement C-ANCA et P-ANCA, peut être observée (Figure 2) lorsque ces cellules sont exposées au sérum des malades. La majorité des C-ANCA reconnaît la PR3 alors que la plupart des P-ANCA détecte la MPO.

Une fois les ANCA dépistés par immunofluorescence indirecte, leur spécificité doit être établie par ELISA, fluorimétrie en flux (automate Luminex®) ou *dot blot*, seules les deux premières méthodes fournissant des résultats quantitatifs. La combinaison des deux approches analytiques améliore la sensibilité du diagnostic (73 % pour la granulomatose avec polyangéite et 67 % pour la polyangéite microscopique) (11).

### C) Intérêt diagnostique des ANCA

La spécificité des ANCA pour le groupe des vascularites nécrosantes systémiques est très élevée, proche de 100 %. Il est important de noter que la présence d'ANCA est désormais un critère excluant le diagnostic de périartérite noueuse (6), longtemps confondue avec la polyangéite

microscopique. Toutefois, il convient de souligner que certaines maladies infectieuses, notamment les endocardites infectieuses (12) ou la tuberculose (13) ainsi que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, peuvent être associées à la présence d'ANCA chez les malades (Tableau III).

### D) Intérêt pronostique des ANCA

Outre leur intérêt diagnostique, les ANCA prédisent le risque de rechute de la maladie. Selon différentes études (14-16), lors du diagnostic de la maladie, ce risque est deux à trois fois plus élevé chez les patients ayant des ANCA anti-PR3 que chez ceux sans ANCA ou avec des ANCA anti-MPO. Le dosage des ANCA au cours du suivi des malades pourrait également avoir un intérêt pour prédire les éventuelles rechutes de la maladie. Ce point avait été abordé dès la publication princeps de van der Woude en 1985, mais les nombreuses études réalisées par la suite ont apporté des données discordantes. Concernant les ANCA anti-MPO, nous avons rapporté, lors d'une étude de 38 patients, une bonne corrélation entre l'évolution de ces auto-anticorps et le risque d'une rechute (17). Un même constat a été rapporté par Thai et coll. lors de l'étude de l'intérêt du titrage des ANCA anti-PR3 pour prédire les rechutes de granulomatose avec polyangéite. Toutefois, une analyse par ces auteurs du profil des ANCA et de l'évolution clinique de chaque malade montrait une étroite corrélation dans seulement 60 % des cas (18). Enfin, une étude récente a montré que le rôle prédictif de rechute des ANCA était variable selon les manifestations cliniques des vascularites, et qu'une augmentation du taux sérique des ANCA était associée à une rechute clinique essentiellement chez les patients avec une atteinte rénale (19).

Concernant le risque de mortalité, une analyse de 673 patients atteints de vascularites associées aux ANCA a mon-

tré que la spécificité des ANCA influençait la survie globale des sujets : la présence d'ANCA anti-PR3 était associée à une moindre mortalité des malades tandis que le risque de rechute était, comme décrit précédemment, plus élevé (20).

#### IV. - PHYSIOPATHOLOGIE DES VASCULARITES ASSOCIÉES AUX ANCA

Les vascularites associées aux ANCA mettent en jeu les lymphocytes B et T ainsi que les cellules de l'immunité innée, en particulier les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages (21), et les polynucléaires éosinophiles dans le cas de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

##### A) La prédisposition génétique

L'impact du terrain génétique a été récemment mis en avant au cours d'une étude du génome de patients européens atteints de granulomatose avec polyangéite et de polyangéite microscopique (22). Ainsi, ont été mis au jour des polymorphismes de gènes codant pour des molécules HLA de classe II chez les malades présentant l'une ou l'autre vascularite, et de gènes codant pour la PR3 et son inhibiteur naturel, l' $\alpha_1$  anti-trypsine, chez ceux atteints de granulomatose avec polyangéite.

##### B) Mécanismes à l'origine des ANCA

Des hypothèses ont été avancées pour appréhender l'origine des ANCA, en particulier celle de l'existence d'un facteur déclenchant environnemental ou infectieux en raison de l'atteinte précoce des voies aériennes supérieures au cours de la granulomatose avec polyangéite (21). Cette hypothèse, qui n'a pas été encore formellement démontrée, était étayée par le constat d'une augmentation du portage nasal de *Staphylococcus aureus* chez les sujets atteints de cette vascularite, d'une réduction du risque de rechute après administration de cotrimoxazole, et d'un accroissement de l'expression de récepteurs de l'immunité innée sur les lymphocytes B, les monocytes et les cellules NK des patients. L'hypothèse, en vogue actuellement, est que des ANCA naturels pré-existeraient chez les patients et deviendraient pathogènes suite à différents événements possibles : exposition à des antigènes exogènes, expression ectopique ou anormale des auto-antigènes cibles des ANCA dans un contexte favorisant leur immunogénicité (expression d'antigène modifié ou par des corps apoptotiques au sein de *Neutrophil Extracellular Traps*), dysfonctionnement des cellules régulatrices contrôlant la tolérance vis-à-vis des antigènes des ANCA (21).

##### C) Rôle pathogène des ANCA

Le rôle pathogène des ANCA a été établi suite aux résultats convergents d'études cliniques et expérimentales, les données étant toutefois plus solides pour les ANCA anti-MPO. *In vitro*, les polynucléaires neutrophiles peuvent en effet être activés par des ANCA. Cette activation néces-

site cependant l'expression membranaire de la PR3 ou de la MPO par ces cellules, après leur stimulation par le TNF, l'interleukine (IL)- 8 ou le TGF  $\beta$  (21, 23).

*In vivo*, le rôle pathogène des ANCA anti-MPO a été démontré par le transfert passif d'ANCA ou de splénocytes anti-MPO chez des souris dont le gène RAG2 était muté ; ce transfert adoptif était associé à la survenue d'une glomérulonéphrite extra-capillaire (23). De plus, des cas de transmission materno-fœtale d'ANCA anti-MPO avec développement de vascularites chez les nouveau-nés ont été décrits.

Le rôle pathogène des ANCA anti-PR3 est, quant à lui, moins établi. Il a cependant été récemment suggéré dans un modèle murin de souris humanisée, avec la survenue, dans près d'un tiers des cas, d'une glomérulonéphrite et/ou d'une capillarite pulmonaire après transfert adoptif d'ANCA anti-PR3 provenant de malades (24).

##### D) Formation de granulomes au cours de la granulomatose avec polyangéite, lieux d'interactions des différents types cellulaires

Les granulomes impliquent des cellules présentatrices de l'antigène, des lymphocytes T et également des lymphocytes B (25). Deux formes de granulomatose avec polyangéite pourraient être distinguées : une forme localisée aux voies aériennes supérieures et associée à une réponse lymphocytaire de type Th1, et une forme systémique ou « vascularitique » avec une réponse lymphocytaire de type Th2.

La séquence physiopathologique aboutissant à la survenue de la maladie se déroulerait selon le scénario suivant :

- la sécrétion de PR3 au niveau des voies aériennes supérieures, en réaction à un stimulus extérieur, avec activation des cellules dendritiques ;
- la migration des cellules dendritiques dans les ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T se différenciant en lymphocytes Th1 en présence d'IL-12 produite par les cellules dendritiques ;
- la domiciliation des lymphocytes Th1 dans les poumons, où ils sécrètent du TNF et de l'IFN- $\gamma$  contrôlant la migration et la maturation des macrophages, la formation des granulomes et la destruction tissulaire ;
- enfin, l'activation, par les lymphocytes T stimulés, des lymphocytes B auto-réactifs produisant des ANCA anti-PR3.

##### E) Cas particulier de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite

L'étiologie de cette vascularite reste à ce jour inconnue. En raison du caractère fréquemment inaugural de la maladie par de l'asthme, l'hypothèse d'un facteur déclenchant environnemental tel un antigène inhalé a été longtemps évoquée. De plus, la mise en évidence chez les malades de taux sériques élevés d'IgE totales et de complexes immuns contenant des IgE ont contribué à suspecter l'origine allergique de la vascularite (26).

Les polynucléaires éosinophiles jouent probablement un rôle déterminant dans la physiopathologie de la maladie. Ils sont activés lors des phases d'activité de la maladie, en partie en raison d'une production accrue de cytokines de type Th2 (IL-4, IL-13 et IL-5) par les lymphocytes T stimulés (27), et une relation étroite entre le taux sérique d'IL-5 et l'activité de la maladie a été établie. Cette production de cytokines Th2 serait également à l'origine d'une activation des lymphocytes B, ce qui pourrait aboutir dans certains cas à l'apparition d'ANCA pathogènes.

## V. - TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIÉES AUX ANCA

### A) Granulomatose avec polyangéite et polyangéite microscopique

L'association d'un corticoïde avec un immunosuppresseur ou un immunomodulateur est le traitement de référence des formes systémiques graves de granulomatose avec polyangéite et de polyangéite microscopique. Dans les formes peu sévères de cette dernière pathologie, sans facteur de mauvais pronostic, une corticothérapie seule est habituellement prescrite. Le traitement combinant un corticoïde et le cyclophosphamide était considéré comme étant le « gold standard » jusqu'en 2010 (28), année où un autre médicament a démontré une efficacité équivalente, le rituximab.

#### Corticoïdes

La dose journalière de corticoïde est, initialement, de 1 mg/kg, et peut être précédée, selon la gravité de la maladie, d'un ou plusieurs bolus de méthylprednisolone (7,5 à 15 mg/kg par jour). Après un traitement de 2-3 semaines, la posologie du médicament doit être réduite et la corticothérapie maintenue pendant 12 à 18 mois. Afin de réduire la fréquence des rechutes, il est admis et souhaitable de prolonger l'administration de prednisone au-delà de cette période, mais à faible dose (5 mg/j) (29).

#### Cyclophosphamide

Des bolus de cyclophosphamide sont proposés en traitement initial, associés à la corticothérapie, pour induire la rémission des formes graves de vascularites (28). Le cyclophosphamide est prescrit initialement toutes les 2 semaines pendant un mois, à la dose de 0,6 g par m<sup>2</sup>, puis de 0,7 g par m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. Six à 9 perfusions de cyclophosphamide sont ainsi administrées (selon la réponse clinique), avant que le relais ne soit pris par un traitement d'entretien.

#### Rituximab

L'étude RAVE (30) a marqué un réel tournant dans le traitement d'induction des vascularites à ANCA en proposant le rituximab comme une alternative efficace au cyclophosphamide. Cet anticorps monoclonal dirigé contre la molécule de surface CD20 (présente sur la plupart des cellules B), permet de diminuer le nombre de lymphocytes B par un effet toxique direct sur ces cellules. Au cours des

vascularites associées aux ANCA, le schéma validé repose sur des perfusions de rituximab de 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines consécutives, l'efficacité et la tolérance du traitement n'étant pas inférieures à celle du cyclophosphamide.

#### Traitement d'entretien

Jusqu'à récemment, le traitement d'entretien recommandé en première intention pour la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique reposait sur l'azathioprine et le méthotrexate. Cependant, l'essai MAINRTISAN coordonné par le Groupe Français d'Étude des Vascularites en 2014 a démontré la supériorité, comparativement à l'azathioprine, du rituximab à la dose de 500 mg tous les 6 mois pour prévenir des rechutes majeures, pour une durée totale de traitement d'entretien de 18 mois (31).

#### Formes graves ou réfractaires

Les plasmaphérèses proposées de façon systématique n'ont pas actuellement d'indication reconnue dans les vascularites avec ANCA. Toutefois, la récente étude MEPEX (32), testant les échanges plasmatiques chez des patients ayant une créatininémie supérieure à 500 µmol/l, a montré qu'ils permettaient de réduire significativement le nombre de malades dialysés à 3 et à 12 mois. Une étude est actuellement en cours chez les patients avec une atteinte rénale moins sévère que précédemment (clairance de la créatininémie < 50 ml/min) et/ou avec hémorragie intra-alvéolaire (étude PEXIVAS).

Les immunoglobulines par voie intraveineuse ont été, quant à elles, administrées à des malades réfractaires ou présentant des rechutes. Une réelle efficacité clinique de ce traitement a été observée ; il est également associé à une diminution du titre des ANCA dans le sérum des patients (33). Une étude prospective française a confirmé qu'une rémission pouvait être obtenue et maintenue par l'adjonction mensuelle d'immunoglobulines (2 g/kg/cure) chez les patients pour lesquels le traitement par un corticoïde et un immunosuppresseur n'avait pas permis d'obtenir la rémission (34). À côté des traitements sus-cités, d'autres molécules ont été utilisées au cours des vascularites (mycophénolate mofétil et anti-TNFα), avec des résultats contrastés.

### B) Granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Le traitement de cette vascularite est superposable à celui de la polyangéite microscopique, à la seule différence que le rituximab n'a pas été validé dans cette indication. En effet, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite était initialement incluse dans des protocoles thérapeutiques communs avec les autres vascularites associées aux ANCA, mais les avancées dans l'appréhension de la maladie, bien qu'encore trop limitées, ont ouvert la voie à des stratégies thérapeutiques différentes. Compte tenu du rôle de l'IL-5 dans la physiopathologie de la maladie et la présentation initiale de celle-ci fréquemment sous la forme d'un asthme grave et d'une hyperéosinophilie, le

mépolizumab, anticorps monoclonal anti-IL-5 a été évalué dans deux petites séries prospectives : toutes deux ont suggéré que cette biothérapie était particulièrement efficace, avec néanmoins un effet qui serait purement suspensif (35, 36). Une étude prospective internationale est actuellement en cours pour évaluer cette nouvelle stratégie thérapeutique de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

Bien que son bien-fondé au cours de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite soit moins clair que celui de l'IL-5, le rituximab semble prometteur d'après des résultats préliminaires (37) et une étude thérapeutique prospective avec ce médicament débutera prochainement.

## VI. - CONCLUSION

Les vascularites associées aux ANCA constituent un groupe de vascularites touchant les vaisseaux de petit calibre. La découverte des ANCA a représenté une avancée majeure pour le diagnostic de ces vascularites systémiques. À côté de cet intérêt diagnostique, l'intérêt pronostique prend également une place de plus en plus importante, pour identifier les patients à risque de rechute et, vraisemblablement dans un futur proche, pour adapter au mieux la durée optimale de traitement. Il est très probable que, dans le futur, les classifications et les schémas thérapeutiques reposeront plus sur cette spécificité des ANCA que sur le phénotype clinique.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990 ; **33** : 1088-93.
- (2) Masi AT, Hunder GG, Lie JT, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990 ; **33** : 1094-100.
- (3) Leavitt R, Fauci A, Bloch D, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990 ; **33** : 1101-07.
- (4) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, *et al.* Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; **37** : 187-92.
- (5) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013 ; **65** : 1-11.
- (6) Henegar C, Pagnoux C, Puéchal X, *et al.* A paradigm of diagnostic criteria for polyarteritis nodosa: analysis of a series of 949 patients with vasculitides. *Arthritis Rheum* 2008 ; **58** : 1528-38.
- (7) Kallenberg CG, Tervaert JW, Huitema MG, *et al.* Towards standard sera for the determination of antineutrophil cytoplasmic (ANCA) and anti-myeloperoxidase (aMPO) antibodies. *APMIS* 1989 ; **6** (suppl) : 14-5.
- (8) Jenne DE, Tschopp J, Lüdemann J, *et al.* Wegener's autoantigen decoded. *Nature* 1990 ; **346** : 520.
- (9) Davies DJ, Moran JE, Niall JF, *et al.* Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J* (Clin Res Ed) 1982 ; **285** : 606.
- (10) van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, *et al.* Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985 ; **1** : 425-9.
- (11) Hagen EC, Daha MR, Hermans J, *et al.* Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998 ; **53** : 743-53.
- (12) Mahr A, Batteux F, Tubiana S, *et al.* Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; **66** : 1672-7.
- (13) Teixeira L, Mahr A, Jauregui F, *et al.* Low seroprevalence and poor specificity of antineutrophil cytoplasmic antibodies in tuberculosis. *Rheumatology* (Oxford) 2005 ; **44** : 247-50.
- (14) Hogan SL, Falk RJ, Chin H, *et al.* Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005 ; **143** : 621-31.
- (15) Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, *et al.* Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* 2012 ; **64** : 3452-62.
- (16) Pierrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C, *et al.* Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology* (Oxford) 2010 ; **49** : 2181-90.
- (17) Terrier B, Saadoun D, Sène D, *et al.* Antimyeloperoxidase antibodies are a useful marker of disease activity in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2009 ; **68** : 1564-71.
- (18) Thai LH, Charles P, Resche-Rigon M, *et al.* Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. *Autoimmun Rev* 2014 ; **13** : 313-8.
- (19) Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J, *et al.* ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; **26** : 537-42.
- (20) Mahr A, Katsahian S, Varet H, *et al.* Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis* 2013 ; **72** : 1003-10.
- (21) Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol* 2014 ; **10** : 463-73.
- (22) Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, *et al.* Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012 ; **367** : 214-23.
- (23) Xiao H, Heeringa P, Hu P, *et al.* Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002 ; **110** : 955-63.
- (24) Little MA, Al-Ani B, Ren S, *et al.* Anti-proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies recapitulate systemic vasculitis in mice with a humanized immune system. *PLoS One* 2012 ; **7** : e28626.
- (25) Mouthon L, Millet A, Régent A, *et al.* Pathophysiology of ANCA-associated vasculitides. *Presse Med* 2012 ; **41** : 996-1003.
- (26) Manger BJ, Krapf FE, Gramatzki M, *et al.* IgE-containing circulating immune complexes in Churg-Strauss vasculitis. *Scand J Immunol* 1985 ; **21** : 369-73.
- (27) Kiene M, Csernok E, Müller A, *et al.* Elevated interleukin-4 and interleukin-13 production by T cell lines from patients with Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2001 ; **44** : 469-73.

- (28) de Groot K, Harper L, Jayne DR, *et al.* Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009 ; **150** : 670-80.
- (29) Walsh M, Merkel PA, Mahr A, *et al.* Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 ; **62** : 1166-73.
- (30) Stone JH, Merkel PA, Spiera R, *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010 ; **363** : 221-32.
- (31) Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, *et al.* Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014 ; **371** : 1771-80.
- (32) Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, *et al.* Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; **18** : 2180-8.
- (33) Jayne DR, Chapel H, Adu D, *et al.* Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000 ; **93** : 433-9.
- (34) Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, *et al.* Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum* 2008 ; **58** : 308-17.
- (35) Kim S, Marigowda G, Oren E, *et al.* Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; **125** : 1336-43.
- (36) Moosig F, Gross WL, Herrmann K, *et al.* Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2011 ; **155** : 341-3.
- (37) Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, *et al.* Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis* 2014. Doi:10.1136/annrheumdis-2014-206095.