

Vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles : nouveaux traitements

Systemic Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Necrotizing Vasculitides: New Treatments

L. Guillevin

Reçu le 14 août 2014 ; accepté le 23 octobre 2014
© SRLF et Lavoisier SAS 2014

Résumé Les vascularites nécrosantes systémiques associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) regroupent trois maladies : la granulomatose avec polyangéite, la polyangéite microscopique et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite. Les traitements des vascularites ont progressé de façon importante dans les dernières décennies, notamment depuis que les ANCA ont été mis en évidence. Les stratégies thérapeutiques étaient bien codifiées mais de nouvelles molécules, notamment le rituximab, visant des mécanismes immunologiques précis et identifiés sont susceptibles de modifier ces stratégies thérapeutiques. L'ensemble des aspects thérapeutiques anciens et nouveaux sont revus ici.

Mots clés Vascularites · ANCA · Immunosuppresseur · Cyclophosphamide · Corticoïdes · Rituximab

Abstract Systemic antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) necrotizing vasculitides include three main diseases, i.e. granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Strategies in the treatment of vasculitides have largely been improved since ANCA have been discovered. Therapeutic strategies were codified but new drugs including rituximab, targeting identified immune pathogenic mechanisms have significantly modified patients' care. All these new drugs and strategies are reviewed herein.

Keywords Vasculitides · ANCA · Immunosuppressive agent · Cyclophosphamide · Corticosteroids · Rituximab

L. Guillevin (✉)
Service de médecine interne, hôpital Cochin,
centre de référence maladies systémiques et autoimmunes rares,
Université Paris Descartes, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques,
F-75014 Paris
e-mail : loic.guillevin@orange.fr

Introduction

Les vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont un groupe de maladies regroupant la granulomatose avec polyangéite (GPA) (anciennement maladie de Wegener), la polyangéite microscopique (PAM) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) (Churg-Strauss) [1]. Elles ont des caractéristiques communes, cliniques, biologiques et immunologiques, dont leur association aux ANCA, mais des différences notables quant à leurs signes principaux et la catégorie d'ANCA impliqués : anti-protéinase-3 (PR3) dans la GPA et anti-myéloperoxydase (MPO) dans la PAM et la GEPA. Si la fréquence des ANCA est extrêmement élevée, plus de 80 %, dans la GPA et la PAM avec atteinte rénale initiale [2,3], reflétant un mécanisme pathogénique homogène dans chacune de ces affections, il n'en est pas de même dans la GEPA où les ANCA sont présents dans moins de 40 % des cas [4], traduisant probablement une inhomogénéité phénotypique [5] et pathogénique [6,7] qui a une influence majeure sur les choix thérapeutiques.

Nous aborderons ici les nouvelles modalités thérapeutiques utilisées dans ces vascularites mais nous ne nous affranchirons pas de l'analyse des traitements plus anciens et toujours utilisés car ils gardent une place prépondérante, notamment dans les formes graves de la maladie.

Analyser la situation clinique avant de traiter

Cette première étape est indispensable car elle conditionne non seulement les choix thérapeutiques mais aussi, une fois que ceux-ci auront été faits, les doses des médicaments et la stratégie de leur administration.

Les caractéristiques du malade

Les vascularites touchent des sujets de tous âges, avec un âge moyen autour de 40 ans pour la GEPA, 50 ans pour la

GPA et 60 ans pour la PAM. Plus fréquemment qu'auparavant, des sujets âgés sont hospitalisés avec des formes sévères de vascularites. Ils requièrent une prise en charge spécifique que nous avons étudiée grâce à un protocole thérapeutique spécifique (CORTAGE) [8]. Cette étude a comparé, chez des malades âgés de plus de 65 ans, deux stratégies thérapeutiques : l'une consistait à appliquer aux patients du groupe « âgé » les mêmes doses de médicaments, corticoïdes et immunosuppresseurs que chez les sujets jeunes. Dans ce groupe, une dose totale de 8 g de corticoïdes était prescrite à l'ensemble des patients et pouvait être précédée de 1 g de méthylprednisolone pendant trois jours consécutifs. L'immunosuppression était adaptée en fonction du *Five Factor Score* (FFS) : avec un FFS à 0, les malades ne recevaient pas d'immunosuppresseurs ; avec un FFS supérieur ou égal à 1, les malades atteints de PAN, MPA et GEPA recevaient du cyclophosphamide à la dose de 600 mg/m² toutes les deux semaines pendant 28 jours puis à la dose de 700 mg/m² toutes les trois semaines à raison de trois à six bolus supplémentaires (dose totale moyenne administrée de 5255 mg/traitement). Une immunosuppression d'entretien par azathioprine ou méthotrexate s'ensuivait. Dans le second groupe la dose et la durée de traitement était réduite. La corticothérapie par voie orale était donnée à dose moindre (environ 5 g) et un seul bolus de méthylprednisolone était éventuellement administré. Les bolus de cyclophosphamide étaient administrés systématiquement à la dose totale de 500 mg pour une dose maximale de 3 g (dose moyenne totale administrée 2830 mg). La survie sans rechute était de 47 % à trois ans dans le bras « léger » et de 60 % dans le bras « conventionnel » (ns). Les effets secondaires étaient moins nombreux et moins sévères dans le bras « traitement allégé » (60 %) que dans le bras comparateur (78 %) (p<0,04). Cet ensemble de faits démontre qu'il n'est ni nécessaire, ni souhaitable de traiter les malades âgés de plus de 65 ans par des doses fortes de corticoïdes et d'immunosuppresseurs et qu'un traitement moins lourd a une efficacité comparable en termes de survie et génère moins d'effets secondaires.

Certaines comorbidités, le diabète par exemple, relèvent d'une attitude thérapeutique comparable. Le risque infectieux doit aussi être évalué. Si les malades ont été préalablement traités, ils sont généralement en état d'immunosuppression profonde (baisse des lymphocytes B et T, diminution du taux de gammaglobulines).

Globalement, lorsqu'un malade est hospitalisé en réanimation, la gravité est évaluée par les scores habituellement utilisés dans les unités de soins intensifs. Nous avons montré que les scores pronostiques et de sévérité des vascularites avaient leur pertinence à long terme mais ne pouvaient être employés pour évaluer la gravité à court terme [9].

La sévérité de la maladie

C'est un facteur majeur de la décision thérapeutique [10]. Nous avons montré que les symptômes présents au moment du diagnostic influençaient la mortalité ultérieure [11] et que, selon le score mesuré par le FFS, on pouvait orienter les choix de traitement. Seuls les patients les plus graves sont hospitalisés en unité de soins intensifs et les associations thérapeutiques y sont la règle. Les formes rénales et pneumorénales, combinant une hémorragie alvéolaire grave et une glomérulonéphrite extracapillaire responsable d'insuffisance rénale nécessitent des mesures d'urgence que nous reverrons plus loin mais aussi une adaptation des doses de médicaments en fonction du débit de filtration glomérulaire. La réduction des doses de cyclophosphamide est la règle et habituellement on limite la dose de chaque bolus à 500 mg. L'état nutritionnel, l'amaigrissement précédant l'hospitalisation en milieu de soins intensifs conditionnent aussi les choix thérapeutiques car les malades en mauvais état général présentent plus d'infections, plus de troubles trophiques de décubitus, surtout s'ils sont soumis à une corticothérapie prolongée à forte dose. De même, les atteintes digestives doivent être analysées avec prudence car une mauvaise absorption des médicaments peut être observée, ce qui peut être corrigé par une administration injectable des médicaments. Les atteintes cardiaques, particulièrement fréquentes dans les formes sévères de GEPA, induisent une chute de débit cardiaque responsable de défauts de perfusion rénale et/ou hépatique.

Les traitements médicaux

Les corticoïdes

La corticothérapie par voie injectable est la règle. La dose est variable et définie empiriquement, de même que la durée du traitement. Un bolus peut aller de 120 mg à 1 g. Un à trois bolus sont habituellement prescrits. Il est déconseillé de prescrire plus de trois bolus qui majorent les effets secondaires de la corticothérapie sans preuve supplémentaire d'efficacité. Le relais est pris par une dose de 1 mg/kg de prednisone ou son équivalent par voie injectable. On rappelle que, par voie orale, 5 mg de prednisone équivalent à 4 mg de méthylprednisolone. La durée de la corticothérapie initiale ne doit pas dépasser deux à trois semaines et doit être suivie d'une décroissance rapide des corticoïdes.

Les échanges plasmatiques

Les échanges plasmatiques ont fait la preuve de leur efficacité dans des situations très précises : insuffisance rénale rapidement progressive en rapport avec la glomérulonéphrite extracapillaire, hémorragie alvéolaire grave mettant en jeu le pronostic vital, forme de vascularite multiviscérale résistant

aux traitements corticoïdes et immunosuppresseurs conventionnels. Les échanges plasmatiques ne sont pas utilisés seuls mais en association avec le traitement médicamenteux de fond de la maladie.

Les échanges plasmatiques ne sont toutefois pas un traitement permettant d'assurer à long terme une amélioration de la survie des patients. Toutes les études randomisées le montrent [12-14]. À l'inverse, les échanges plasmatiques ont montré leur supériorité par rapport aux bolus de méthylprednisolone pour améliorer la survie rénale des patients à court terme [14]. Les échanges plasmatiques sont indispensables chez les malades ayant une insuffisance rénale au moment du diagnostic. Dans l'essai prospectif randomisé [14], la créatininémie était de 500 $\mu\text{mol/l}$ ou plus à l'inclusion. Un nouvel essai est actuellement en cours au niveau international, évaluant l'intérêt des échanges plasmatiques chez les patients ayant une créatininémie inférieure à 500 $\mu\text{mol/l}$ mais toujours une insuffisance rénale sévère. Au cours de cet essai, une seconde randomisation a pour objectif d'évaluer une dose de corticoïdes moindre que dans les protocoles habituels.

Pour être efficace, trois à quatre séances d'échanges plasmatiques par semaine doivent être réalisées, pendant deux à trois semaines. La quantité à échanger est de 60 ml/kg. Le soluté de substitution est habituellement de l'albumine ou, en cas d'échanges plasmatiques rapprochés, du plasma frais congelé, afin de suppléer à la baisse des facteurs de coagulation induits par la séance d'échanges plasmatiques. La technique d'échanges est soit la centrifugation, soit la filtration. Les voies d'abord sont soit périphériques, soit centrales. La centrifugation autorise le traitement sur voie périphérique ou centrale. La voie périphérique a l'avantage de réduire le risque d'infections par rapport à la voie centrale. En réanimation, les patients sont habituellement traités par filtration, donc sur voie centrale, souvent un désilet fémoral. Les précautions d'asepsie doivent être rigoureuses, car le risque septique est élevé, notamment lorsque les échanges plasmatiques se prolongent.

Les échanges plasmatiques sont aussi prescrits en cas d'hémorragie alvéolaire, en association avec les corticoïdes et le cyclophosphamide. Aucun essai contrôlé n'a validé cette stratégie thérapeutique mais, par analogie avec le traitement de la vascularite avec anticorps anti-membrane basale glomérulaire (Goodpasture) [15], où les échanges plasmatiques ont montré leur efficacité, ils sont largement prescrits en traitement des hémorragies alvéolaires des vascularites associées aux ANCA.

Les immunosuppresseurs

Traitement d'induction de la rémission

Le cyclophosphamide est le seul traitement dont l'efficacité a été démontrée pour mettre en rémission les malades atteints de

vascularites sévères [16]. En traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA, le méthotrexate a aussi été proposé mais dans une indication restreinte, la GPA sans atteinte rénale [17,18]. Pour le moment, il n'y a pas d'alternative au cyclophosphamide dans les formes graves de vascularites, même si le rituximab a été récemment proposé. De nombreux essais thérapeutiques randomisés ont démontré cette efficacité tant dans la GPA que dans d'autres vascularites [12,16,19-24].

Le cyclophosphamide par voie intraveineuse est aussi efficace que par voie orale mais la voie injectable induit moins d'effets secondaires que la voie orale, notamment néoplasiques [25]. Le mycophénolate mofétil a été comparé au cyclophosphamide pour induire une rémission de la vascularite. Il est inférieur au cyclophosphamide et n'a donc pas de place dans le traitement d'induction [26].

Traitement immunosuppresseur d'entretien

Le cyclophosphamide est aujourd'hui abandonné comme traitement d'entretien. Un essai thérapeutique a montré qu'il donnait des résultats comparables à l'azathioprine pour maintenir la rémission [27]. Le cyclophosphamide est aujourd'hui confiné au traitement d'induction, pour une durée maximale de trois à six mois. Le traitement d'entretien par azathioprine est prolongé 18 à 24 mois, mais ne prévient pas complètement la survenue de la rechute qui demeure d'environ 50 % à cinq ans. Le méthotrexate peut aussi être prescrit comme traitement d'entretien des vascularites. Son efficacité et sa tolérance sont identiques à celle de l'azathioprine [28]. D'autres immunosuppresseurs ont également été proposés pour prévenir les rechutes, dont le mycophénolate mofétil [29]. Comparé à l'azathioprine, son taux de rechute est supérieur, que ce soit pour les rechutes sévères ou pour celles qui ne le sont pas. Le mycophénolate n'est donc pas à proposer en première ligne de traitement d'entretien et doit être positionné plus tardivement dans la stratégie thérapeutique.

Le rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20, déjà largement utilisé dans le traitement des lymphomes et de la polyarthrite rhumatoïde. Il a été proposé dans les vascularites associées aux ANCA et tout particulièrement dans la GPA. La justification pour prescrire ce médicament a été initialement une action directe sur les lymphocytes B impliqués dans la production des ANCA puis on a montré qu'il avait aussi une action directe sur des contingents lymphocytaires B présents dans les granulomes, majoritairement T [30,31], signature anatomique et histologique de la GPA. Le rituximab a aussi montré son efficacité dans le traitement de la PAM et de façon non encore totalement étayée dans la GEPA. Plusieurs séries rétrospectives ont démontré cette efficacité [32-34]. Deux études prospectives ont montré une équivalence d'efficacité avec le

cyclophosphamide en traitement d'induction des patients présentant une GPA ou une PAM [35,36]. Toutefois, dans ces deux études, les malades les plus sévères, relevant d'une prise en charge en réanimation, étaient exclus. On ne peut donc extrapoler les résultats de ces études à l'ensemble des patients relevant éventuellement d'un traitement pour une vascularite systémique. Le rituximab a en traitement d'induction des indications assez claires : échec du cyclophosphamide, rechute (donc seconde ligne thérapeutique), sujet jeune souhaitant avoir des enfants. À l'inverse, le rituximab mérite encore d'être positionné dans d'autres indications y compris les formes aiguës menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie alvéolaire, insuffisance rénale aiguë). Si l'on compare cyclophosphamide et rituximab, la seule question sans réponse claire est le délai d'action du rituximab qui est plus long que celui du cyclophosphamide. En l'absence de nouvelles études contrôlées, nous préférons pour le moment traiter les formes graves, rénales, pneumorénales, cérébrales ou digestives, par cyclophosphamide. Il a également été montré que les formes granulomateuses de la maladie répondaient moins bien au rituximab que les formes à prédominance vasculaire inflammatoire [37]. La tolérance du rituximab est équivalente à celle du cyclophosphamide. La fréquence des infections est la même quel que soit l'immunosuppresseur utilisé. Il a par contre été démontré que le risque infectieux est plus élevé lorsque le cyclophosphamide est associé au rituximab en traitement d'induction [36]. La plupart des infections sont bactériennes et la conséquence de l'hypogammaglobulinémie induite par le rituximab. Toutefois, les infections sont vraisemblablement dues à des mécanismes complexes, mal élucidés. Ceci expliquerait la survenue de rares cas de pneumocystose pulmonaire sous rituximab [33,38] et, à plus long terme de leucoencéphalite à virus JC. Des recommandations d'utilisation ont été récemment publiées pour mieux définir les modalités de prescription et indications du rituximab [38], au sein desquelles une prophylaxie systématique de l'infection par *Pneumocystis jiroveci* est faite.

Les immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV)

Les IgIV sont prescrites depuis plusieurs décennies en traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA. Elles ont été proposées par l'équipe de Lockwood [39] et le mécanisme le plus probable est une neutralisation des ANCA, et une interaction idiotype-antiidiotype. Les immunoglobulines agissent rapidement et sont du plus grand intérêt lorsqu'elles sont prescrites en association à la corticothérapie ou à un immunosuppresseur. Une étude randomisée a montré la supériorité des immunoglobulines par rapport au placebo mais une seule perfusion n'a qu'un effet transitoire, d'environ trois mois [39]. Nous avons montré, dans une étude prospective contrôlée non randomisée, que les immunoglobulines par voie intraveineuse étaient susceptibles,

ajoutées aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, de récupérer les malades en situation d'échec, réfractaires ou résistants à un traitement conventionnel optimal [40]. La dose recommandée est de 2 g/kg par cure, et nous avons traité les malades par une cure mensuelle, durant six mois. Grâce à ce traitement, il a été obtenu 21 réponses immédiates sur 22 malades traités. Neuf mois plus tard, c'est-à-dire trois mois après l'arrêt des six cures mensuelles d'immunoglobulines, 13 patients étaient en rémission complète, un en rémission partielle et sept avaient rechuté. Cette étude positionne les immunoglobulines comme un traitement rapidement actif, pouvant être associé à d'autres molécules chez des malades sévères et réfractaires aux traitements. Les immunoglobulines sont bien tolérées, et elles n'aggravent pas l'immunosuppression induite par les autres thérapeutiques avec leur cortège d'infections. À l'inverse, les immunoglobulines sont contre-indiquées chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/mn, ce qui peut bien sûr poser des problèmes chez les malades souvent atteints d'insuffisance rénale.

Les anti-Tumor necrosis factor (TNF)

Lorsque les anti-TNF ont été mis sur le marché, ils ont suscité quelques espoirs dans le traitement des vascularites associées aux ANCA. En effet, certains d'entre eux avaient des indications dans des maladies granulomateuses et tous étaient de puissants anti-inflammatoires. Les anti-TNF ont été évalués à la fois en traitement d'induction et en traitement d'entretien. Un essai randomisé, comparant l'étanercept au traitement immunosuppresseur conventionnel a montré que ce médicament n'offrait pas d'avantage dans la prévention des rechutes [41]. En traitement d'induction, que ce soit avec l'infliximab ou l'étanercept, de courtes séries [42,43] ont montré leur capacité à obtenir une rémission lorsque le médicament était prescrit chez des malades résistants ou continuant à évoluer malgré un traitement médical bien conduit. Toutefois, les résultats sont contrastés avec certaines réponses brillantes mais aussi des échecs. Les anti-TNF ne se sont donc pas imposés dans la stratégie thérapeutique, même si certains résultats ont été obtenus. Dans la première étude publiée [42] nous avons montré qu'une rémission était obtenue chez la moitié des patients et pouvait se maintenir si le traitement était poursuivi. À l'inverse, dès l'arrêt du traitement, 70 % des malades rechutaient [44]. Nous avons aussi comparé, après randomisation, le rituximab à l'infliximab durant une période d'un an, chez des malades ne répondant pas à un schéma de traitement conventionnel [45]. Bien que des réponses aient été obtenues dans les deux groupes, le rituximab a montré sa nette supériorité sur l'infliximab. Quant à l'étanercept, il ne nous paraît pas avoir d'indication, ni en attaque, ni en entretien car il n'est pas efficace dans les maladies granulomateuses.

Le mepolizumab

Ce biomédicament a une action anti-IL5 et est donc indiqué dans les maladies comportant une hyperéosinophilie : syndrome hyperéosinophilique, asthme et GEPA. Dans cette dernière affection, la littérature est pauvre mais un essai ouvert a montré qu'il était possible de corriger les symptômes de la vascularite tout en diminuant la corticothérapie et en réduisant l'immunosuppression [46,47]. La GEPA est une vascularite s'exprimant sous au moins deux phénotypes, l'un caractérisé par la présence d'ANCA et se traduisant par des signes de vascularite prédominants et l'autre, sans ANCA, caractérisé par une plus forte prédominance de signes cardiovasculaires [5,48]. Ce médicament suscite un intérêt suffisant pour justifier un essai thérapeutique l'évaluant dans la prévention des rechutes.

L'omalizumab

Cette biothérapie cible les IgE et pourrait être indiquée dans le traitement de la GEPA. Ce traitement pourrait présenter un certain intérêt mais son développement dans la GEPA a été arrêté en raison de la publication d'observations faisant état de GEPA apparues sous omalizumab [49,50]. En fait, il est vraisemblable, à la lecture des cas publiés, que la GEPA était présente préalablement à l'introduction de l'omalizumab. L'omalizumab n'est pas utilisé aujourd'hui en traitement d'induction de la GEPA mais peut avoir des indications ponctuelles dans des formes cliniques mal contrôlées par d'autres traitements, tout particulièrement chez les malades ayant initialement des taux élevés d'IgE.

L'abatacept

Cette biothérapie, l'Ig CTLA4, bloque CD28 inhibant l'activation des lymphocytes T. Il était donc logique d'essayer de traiter la GPA, maladie où les lymphocytes jouent un rôle majeur, par l'abatacept [51]. Les résultats d'une étude ouverte sont disponibles. Les patients avaient une rechute non sévère de la maladie. Ils recevaient une perfusion de 500 à 750 mg d'abatacept à J1, J15, J29 puis toutes les quatre semaines. Un autre traitement immunosuppresseur (azathioprine ou méthotrexate) était simultanément autorisé. La corticothérapie devait être progressivement arrêtée. Quarante-vingt-dix pour cent des malades se sont améliorés et une rémission a été obtenue chez 80 % des malades. Dix-neuf pour cent des malades ont rechuté. La rémission a été obtenue en moins de deux mois. Les rechutes sont apparues au bout d'environ six mois. Ces résultats prometteurs ont débouché sur un protocole prospectif, actuellement en cours.

Le tocilizumab

Le tocilizumab (anti-IL6) n'est pas utilisé dans les vascularites associées aux ANCA. Il est évalué dans d'autres vascularites.

Stratégies thérapeutiques

- Quel que soit le traitement proposé, un certain nombre de grands principes régissent le traitement. Dans toutes les vascularites associées aux ANCA, le traitement doit être prolongé au moins 18 mois. En raison du taux important de rechutes, certains conseillent même aujourd'hui de traiter les malades au long cours, sans arrêt programmé [52] ;
- les malades atteints de GPA, ainsi que les formes sévères (FFS ≥ 1) [11] de PAM et de GEPA doivent être traités par une association de corticoïdes et d'un immunosuppresseur. Quant aux malades atteints de GEPA et de PAM, sans facteur de mauvais pronostic (FFS = 0) [11], une corticothérapie seule peut être proposée et de bons résultats ont été obtenus dans des essais thérapeutiques prospectifs à court, moyen [53,54] et long termes [55,56]. Le résultat en termes de survie et de rémission est satisfaisant mais il semble que les malades présentant une neuropathie périphérique au début de la maladie rechuteraient plus que les autres patients, ce qui pourrait justifier une immunosuppression associée aux corticoïdes pour prévenir les rechutes. L'immunosuppression par l'azathioprine est aussi en cours d'évaluation comme traitement d'épargne des corticoïdes. Les résultats de cette étude prospective randomisée ne sont pas connus ;
- les nouveaux médicaments doivent être intégrés dans la stratégie actuelle de traitement. Il serait tentant de remplacer les médicaments plus anciens par ces nouvelles molécules mais de tels choix ne seraient ni logiques, ni souhaitables. Il ne faut, en effet, pas méconnaître les apports des médicaments utilisés jusqu'à maintenant : ils ont permis d'obtenir une rémission des vascularites associées aux ANCA dans plus de 80 % des cas. Le choix d'utiliser de nouveaux médicaments et en particulier des biothérapies doit reposer sur des choix logiques et pas sur ceux de la seule nouveauté. Les nouveaux médicaments pourraient se substituer à des médicaments anciens responsables de nombreux effets secondaires et/ou s'associer à des molécules plus anciennes afin de renforcer leur efficacité, que ce soit en induction thérapeutique ou en traitement préventif de la rechute ;
- parmi toutes les molécules récemment introduites, le rituximab est celle qui émerge nettement pour se positionner comme un traitement futur des vascularites associées aux ANCA. Le médicament est actif en traitement d'induction mais son utilisation doit être, pour le moment, limitée aux formes en rechute et aux patients chez qui les problèmes de fertilité se posent. Des recommandations d'usage ont

été établies par les groupes européens [57] et français [38] afin d'en codifier l'usage. En traitement d'entretien, le rituximab devrait acquérir une place prépondérante car il a été démontré, dans un essai randomisé prospectif qu'il était plus efficace que l'azathioprine en prévention de la rechute. Vingt-huit mois après le début du traitement d'entretien, 5 % des malades traités par rituximab avaient rechuté contre 28 % dans le groupe azathioprine [58] ;

- les autres médicaments sont des alternatives au rituximab, plus que des médicaments devant y être associés. On se doit toutefois de réfléchir à l'association de rituximab avec des immunosuppresseurs conventionnels : une association pourrait être une solution en cas de forme réfractaire ou sévère, même si de telles associations ont montré une majoration des effets secondaires infectieux [36]. Une approche pertinente pourrait être d'associer les médicaments tout en réduisant les doses respectives de chacun d'entre eux. On pourrait ainsi espérer conserver l'efficacité du traitement tout en réduisant la fréquence et peut-être la sévérité des événements infectieux ;
- certains types de traitement peuvent être associés aux médicaments, notamment les échanges plasmatiques en cas de forme rénale sévère et/ou d'hémorragie alvéolaire. Les immunoglobulines sont également des médicaments dont la prescription se conçoit en association avec des traitements conventionnels.

Conclusion

Le traitement des vascularites s'est complexifié au fil des années avec des stratégies de traitement conduisant à une incontestable amélioration de la survie des malades. Toutefois, la prise en charge des vascularites est loin d'être parfaite et le problème de la prévention des rechutes reste entier. Elles sont fréquentes et la prolongation du traitement n'est qu'un moyen imparfait d'y remédier. Les nouveaux médicaments et en particulier le rituximab paraissent une alternative aux traitements d'entretien conventionnels pour réduire le taux de rechute à moyen terme.

Liens d'intérêts : L. Guillevin déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al (2013) 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65:1-11
2. Holle JU, Gross WL, Latza U, et al (2011) Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 63:257-66
3. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al (1999) Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 42:421-30

4. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al (2013) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 65:270-81
5. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al (2005) Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 143:632-8
6. Cordier JF, Cottin V, Guillevin L, et al (2013) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Presse Med* 42:507-10
7. Roufosse F (2013) Eosinophils: How they contribute to endothelial damage and dysfunction. *Presse Med* 42:503-7
8. Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J, et al (2013) Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients ≥ 65 years old: results of the multicenter randomized CORTAGE trial (Abstract). *Presse Med* 42:679-80
9. Cruz BA, Ramanoelina J, Mahr A, et al (2003) Prognosis and outcome of 26 patients with systemic necrotizing vasculitis admitted to the intensive care unit. *Rheumatology (Oxford)* 42:1183-8
10. Godeau B, Boudjadja A, Dhainaut JF, et al (1992) Outcome of patients with systemic rheumatic disease admitted to medical intensive care units. *Ann Rheum Dis* 51:627-31
11. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al (2011) The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 90:19-27
12. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al (1995) Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 38:1638-45
13. Guillevin L, Fain O, Lhote F, et al (1992) Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheum* 35:208-15
14. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al (2007) Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 18:2180-8
15. McAdoo SP, Pusey CD (2013). Novel forms of clinical vasculitis: anti-GBM vasculitis (Goodpasture's disease). *Presse Med* 42:625-8
16. Fauci AS, Katz P, Haynes BF, Wolff SM (1979) Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med* 101:235-8
17. de Groot K, Reinhold-Keller E, Tasis E, et al (1996) Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. Methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum* 39:2052-61
18. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al (2005) Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 52:2461-9
19. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, et al (2007) Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 57:686-93
20. Guillevin L, Cohen P, Mahr A, et al (2003) Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum* 49:93-100
21. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al (1997) A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 40:2187-98

22. G n reau T, Lortholary O, Leclercq P, et al (1994) Treatment of systemic vasculitis with cyclophosphamide and steroids: daily oral low-dose cyclophosphamide administration after failure of a pulse intravenous high-dose regimen in four patients. *Br J Rheumatol* 33:959–62
23. Guillevin L, Jarrass e B, Lok C, et al (1991) Longterm followup after treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angitis with comparison of steroids, plasma exchange and cyclophosphamide to steroids and plasma exchange. A prospective randomized trial of 71 patients. The Cooperative Study Group for Polyarteritis Nodosa. *J Rheumatol* 18:567–74
24. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al (2009) Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 150:670–80
25. Le Guenno G, Mahr A, Pagnoux C, Dhote R, Guillevin L (2011) Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide-treated patients with systemic necrotizing vasculitides. *Arthritis Rheum* 63:1435–45
26. Jones R, Harper L, Ballarin J, et al (2013) A randomized trial of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction of ANCA-associated vasculitis: "MYCIC". On behalf of the European Vasculitis Study Group. *Presse Med* 42:678 (A65)
27. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al (2003) A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 349:36–44
28. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al (2008) Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 359:2790–803
29. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al (2010) Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 304:2381–8
30. Voswinkel J, Assmann G, Held G, et al (2008) Single cell analysis of B lymphocytes from Wegener's granulomatosis: B cell receptors display affinity maturation within the granulomatous lesions. *Clin Exp Immunol* 154:339–45
31. Voswinkel J, Mueller A, Kraemer JA, et al (2006) B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions. *Ann Rheum Dis* 65:859–64
32. Calich AL, Puechal X, Pugnet G, et al (2014) Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients. *J Autoimmun* 50:135–41
33. Charles P, Neel A, Tieulie N, et al (2014) Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford)* 53:532–9
34. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, et al (2006) Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 173:180–7
35. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al (2010) Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363:221–32
36. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al (2010) Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 363:211–20
37. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, et al (2012) Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis* 71:327–33
38. Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B, et al (2013) Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Med* 42:1317–30
39. Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al (2000) Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 93:433–9
40. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al (2008) 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* 58:308–17
41. (2002) Design of the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Control Clin Trials* 23:450–68
42. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al (2002) Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* 41:1126–32
43. Booth AD, Jefferson HJ, Ayliffe W, et al (2002) Safety and efficacy of TNFalpha blockade in relapsing vasculitis. *Ann Rheum Dis* 61:559
44. Josselin L, Mahr A, Cohen P, et al (2008) Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis* 67:1343–6
45. de Menthon M, Cohen P, Pagnoux C, et al (2011) Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol* 29:S63–71
46. Herrmann K, Gross WL, Moosig F (2012) Extended follow-up after stopping mepolizumab in relapsing/refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 30:S62–5
47. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, et al (2011) Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 155:341–3
48. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al (2005) Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 52:2926–35
49. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L (2009) Churg-strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest* 136:507–18
50. Bargagli E, Rottoli P (2008) Omalizumab treatment associated with Churg-Strauss vasculitis. *Int Arch Allergy Immunol* 145:268
51. Langford CA, Monach PA, Specks U, et al (2014) An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis* 73:1376–9
52. Hoffman GS (2013) Vasculitis treatment: is it time to change the standard of care for ANCA-associated vasculitis? *Presse Med* 42:643–50
53. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al (2010) Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum* 62:1186–97
54. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al (2008) Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 58:586–94
55. Samson M, Puechal X, Devilliers H, et al (2013) Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun* 43:60–9
56. Samson M, Puechal X, Devilliers H, et al (2013) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss), polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with no initial Five Factor Score-defined poor prognosis factors (FFS=0) Baseline factors associated with cytotoxic agent and immunomodulator prescription. *Presse Med (Quaterly Med Rev)* 42:666
57. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al (2012) Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 51:634–43
58. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al (2013) Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis *Presse Med* 42:679 (Abstract)