



# VASCULARITE À ANCA

MEMOIRE PRESENTE PAR

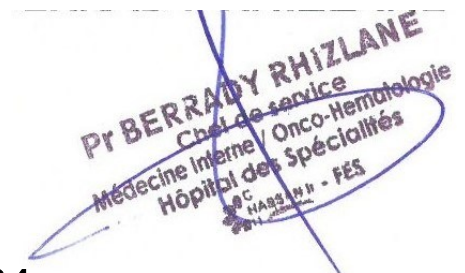
Docteur SANAA BOUCHNAFATI

Née le 11/05/1992

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Médecine Interne

Sous la direction du Professeur BERRADY Rhizlane



Session Septembre 2024

## PLAN

---

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| PLAN                                                               | 1  |
| INTRODUCTION                                                       | 5  |
| PATIENTS ET MÉTHODES                                               | 11 |
| I.    Patiente                                                     | 12 |
| II.   Méthodes                                                     | 12 |
| RÉSULTATS                                                          | 14 |
| I.    Répartition des patients en fonction des vascularites à ANCA | 15 |
| II.   Données sociodémographiques                                  | 16 |
| III.  Données cliniques                                            | 17 |
| 1.  Antécédents                                                    | 17 |
| 2.  Manifestations cliniques                                       | 18 |
| IV.   Bilan immunologique                                          | 19 |
| V.    Les différentes atteintes systémiques                        | 19 |
| 1.  Atteinte ORL                                                   | 19 |
| 2.  Atteinte articulaire                                           | 20 |
| 3.  Atteinte cutanée et muqueuse                                   | 20 |
| 4.  Atteinte pulmonaire                                            | 21 |
| 5.  Atteinte rénale                                                | 22 |
| 6.  Atteinte neurologique                                          | 22 |
| 7.  Atteinte cardiaque                                             | 23 |
| 8.  Atteinte oculaire                                              | 23 |
| 9.  Atteinte digestive                                             | 23 |
| 10. Les anomalies biologiques                                      | 23 |
| VI.   Prise en charge thérapeutique                                | 25 |
| 1.  Traitement d'induction                                         | 25 |

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| 2. Traitement d'entretien      | 25        |
| 3. Traitement de rechutes      | 25        |
| VII. Evolution                 | 26        |
| VIII. SCORE PRONOSTIC          | 26        |
| <b>RESULTATS ANALYTIQUES</b>   | <b>27</b> |
| <b>DISCUSSION</b>              | <b>30</b> |
| I. Données sociodémographiques | 31        |
| 1. Age                         | 31        |
| 2. Sexe                        | 31        |
| II. Données cliniques          | 31        |
| 1. Antécédents                 | 31        |
| 2. Manifestations cliniques    | 32        |
| a. Atteinte rhumatologique     | 33        |
| b. Atteinte digestive          | 35        |
| c. Atteinte pleuropulmonaire   | 36        |
| d. Atteinte neurologique       | 37        |
| e. Atteinte cutanée            | 38        |
| 3. Données immunologiques      | 39        |
| 3.1. Aspects des ANCA          | 39        |
| 4. Données thérapeutiques      | 40        |
| 4.1. Corticothérapie           | 40        |
| 4.2. Les immunosuppresseurs    | 42        |
| 4.3. Les biothérapies          | 44        |
| <b>CONCLUSION</b>              | <b>51</b> |
| <b>RÉFÉRENCES</b>              | <b>53</b> |

# INTRODUCTION

La nomenclature établie en 1994 par la Conférence internationale de consensus de Chapel Hill et révisée en 2012 (image 1,2) décrit différentes formes de vascularite à ANCA, toutes caractérisées par peu ou pas de dépôts immuns dans les parois des vaisseaux et la présence d'ANCA spécifiques de la myéloperoxydase (ANCA-MPO) ou de la protéinase 3 (ANCA-PR3). Les principales variantes clinico-pathologiques de la vascularite à ANCA sont : la polyangéite microscopique (PAM), la granulomatose avec polyangéite (Wegener) (GPA), la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) (GPAE) et les formes limitées au rein sont définis en fonction des caractéristiques cliniques (1,2).

Les vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA) sont un ensemble de troubles impliquant une vascularite sévère, systémique et touchant les petits vaisseaux. Elles se caractérisent par le développement d'autoanticorps dirigés contre les protéines neutrophiles protéinase 3 (PR3-ANCA) ou myéloperoxydase (MPO-ANCA). (3)

Cependant, des découvertes génétiques et d'autres observations cliniques suggèrent que ces syndromes cliniques pourraient être mieux classifiés en tant que vascularites ANCA positives à PR3 (PR3-AAV), vascularites ANCA positives à MPO (MPO-AAV), et pour l'EGPA, en fonction de la présence ou de l'absence d'ANCA.

Il est également reconnu qu'il existe des formes de vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) dites « ANCA-négatives ». Les travaux de Falk et al. ont mis en évidence que ces formes présentent des manifestations cliniques caractéristiques des vascularites associées aux ANCA, même si l'exposition de leur sérum à des

polynucléaires neutrophiles ne génère qu'un signal faible, voire une absence de signal en immunofluorescence.(5,6)

Bien que n'importe quel tissu puisse être impliqué dans les vascularites associées aux ANCA, les voies respiratoires supérieures et inférieures ainsi que les reins sont le plus fréquemment et sévèrement touchés.

Des données récentes sur l'histopathologie suggèrent que les éosinophiles jouent un rôle direct dans les lésions de vascularite des formes ANCA-négatives. (7)

Les vascularites associées aux ANCA présentent une pathogenèse complexe et unique, avec des preuves d'une perte de tolérance aux protéines neutrophiles, ce qui entraîne une activation, un recrutement et une lésion des neutrophiles médiés par les ANCA, avec également la participation des lymphocytes T effecteurs.

L'atteinte rénale est fréquente au cours des vascularites associées aux ANCA, rapportée chez environ 50 à 80% des patients atteints de granulomatose avec polyangéite et 75 à 90% des patients atteints de polyangéite microscopique. Elle est par contre beaucoup moins fréquente au cours du syndrome de Churg et Strauss (20 à 30% des patients environ). (4)

L'inflammation peut endommager les glomérules (petites unités de filtration dans les reins) et les tissus environnants. Il peut en résulter une affection connue sous le nom de glomérulonéphrite rapidement progressive (GPRN), qui se traduit par un déclin rapide de la fonction rénale.

Granulomatose avec polyangéite (GPA) – anciennement granulomatose de Wegener : La GPA se caractérise par une inflammation granulomateuse et affecte généralement les voies respiratoires. Cependant, elle peut également toucher les reins. En cas d'atteinte rénale, la GPA peut provoquer une glomérulonéphrite nécrosante focale, entraînant une altération de la fonction rénale.

Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GPA) – anciennement syndrome de Churg et Strauss : La granulomatose éosinophilique avec polyangéite touche principalement les vaisseaux sanguins de petite et moyenne taille et est souvent associée à l'asthme et à l'éosinophilie. L'atteinte rénale dans l'GEPA peut conduire à une glomérulonéphrite et contribuer à un dysfonctionnement rénal.

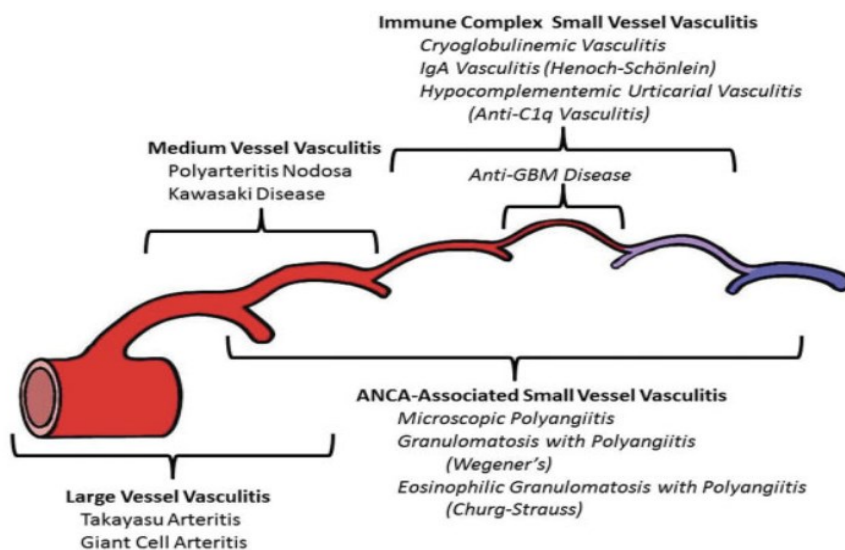
Vascularite limitée aux reins (VLR) : Certains cas d'AAV touchent principalement les reins sans implication significative d'autres organes. On parle alors de vascularite limitée aux reins. Elle présente souvent les caractéristiques de la GNRP et nécessite un diagnostic et un traitement rapides pour éviter l'aggravation des lésions rénales.

Dans le cas de l'AAV, l'atteinte rénale peut se traduire par divers symptômes, notamment une hématurie (présence de sang dans les urines), une protéinurie (présence de protéines dans les urines) et une diminution de la fonction rénale. En l'absence de traitement.

Sans traitement, le pronostic est sombre, mais les traitements, généralement des immunosuppresseurs, ont amélioré la survie, bien que cela s'accompagne d'une morbidité considérable due aux glucocorticoïdes et à d'autres médicaments immunosuppresseurs.

Les défis actuels comprennent l'amélioration des mesures de l'activité de la maladie et du risque de rechute, l'incertitude quant à la durée optimale du traitement et la nécessité de thérapies ciblées présentant moins d'effets indésirables.

Pour relever ces défis, une connaissance plus approfondie de la biologie fondamentale des vascularites associées aux ANCA est nécessaire, ainsi que des recherches internationales coopératives et des essais cliniques avec une contribution significative des patients.



*Image 2: Classification Chapel Hill révisé 2012*

## PATIENTS ET MÉTHODES

## **I. Patients :**

Il s'agit d'une étude monocentrique, descriptive, analytique et rétrospective, réalisée sur l'ensemble des cas à vascularite à ANCA, suivis au sein du service de Médecine Interne du CHU HASSAN II DE FÈS sur une période d'environ 10 ans (depuis 2013 jusqu'à Décembre 2023). Vingt-neuf dossiers ont été retenus.

- **Les critères d'inclusions :**

Âge supérieur à 18 ans au moment du diagnostic.

Patients validant les critères diagnostiques des vascularites à ANCA (GEPa, GPA et MPA) et dont le diagnostic a été retenu au RCP de Médecine interne.

- **Les critères d'exclusion :**

Les cas douteux de vascularite à ANCA.

## **II. Méthodes :**

- **Recueil des données :**

Les données cliniques et paracliniques des patients ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie comportant :

1. **Les données cliniques**

- Les données sociodémographiques : âge, sexe, origine, niveau socio-économique ;
- 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

**2. Les données paracliniques :**

- Hémogramme
- Fonction rénale : urée, créatininémie.
- Sérologie : HIV, HVB, HBC, ...
- Bilan d'inflammation : VS, CRP.
- Bilan radiologique : radiographie standard pulmonaire, TDM.

**3. Les données immunologiques**

**4. Les données anatomopathologiques :**

● **Analyse statistique :**

Les données ont été entrées et analysées dans une feuille de calcul Excel.

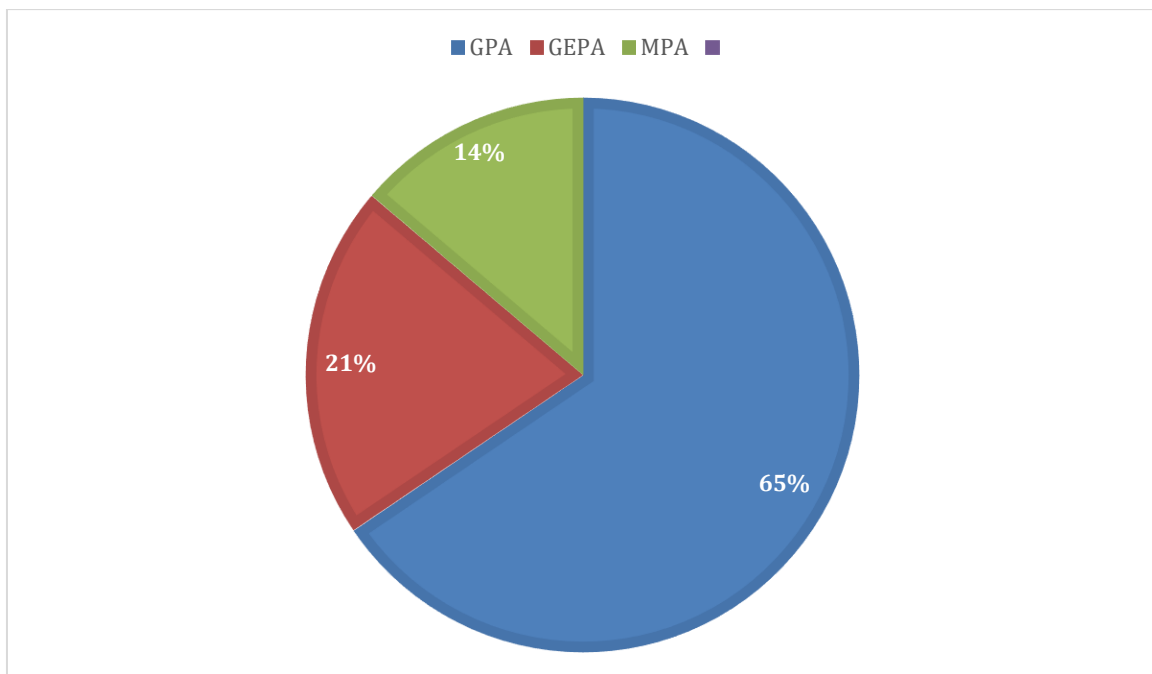
● **Aspects éthiques**

Les données sociodémographiques, cliniques et biologiques ont été collectées en observant les principes éthiques généraux de confidentialité et de protection des données des patients.

## RÉSULTATS

## I. Répartition des patients en fonction des vascularites à ANCA :

Notre série compte 19 cas (65.5%) de granulomatose avec polyangéite (GPA), 6 cas (20.68%) de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) et 4 cas (13.79%) de micropolyangéite (MPA). (*Figure 1*)

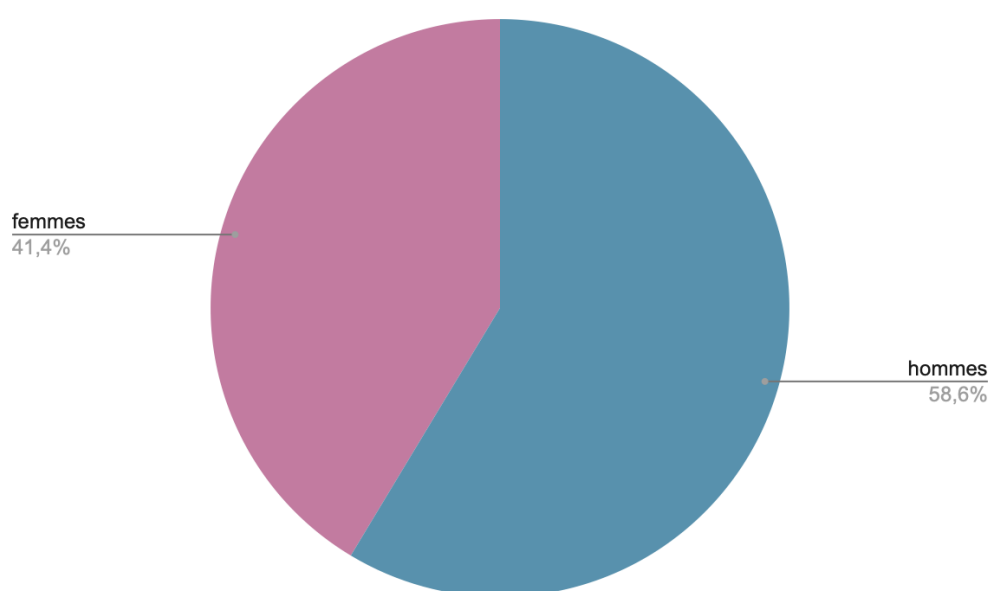


***Figure 1 : Répartition des patients en fonction des vascularites à ANCA***

## II. Données sociodémographiques :

Nous avons colligé 29 patients, 16 hommes et 13 femmes avec un sex ratio H/F de 1,3. (Figure 2)

La moyenne d'âge au moment du diagnostic était de 42,3 ans [15–83 ans].

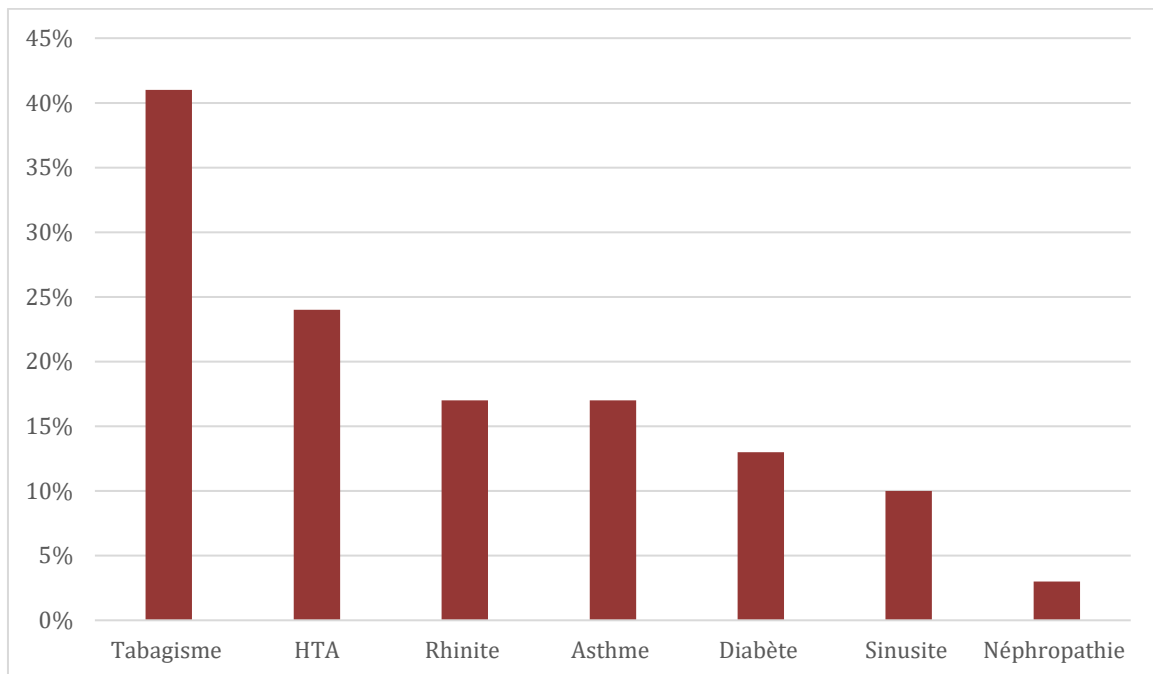


***Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe.***

### III. Données cliniques

#### 1. Antécédents :

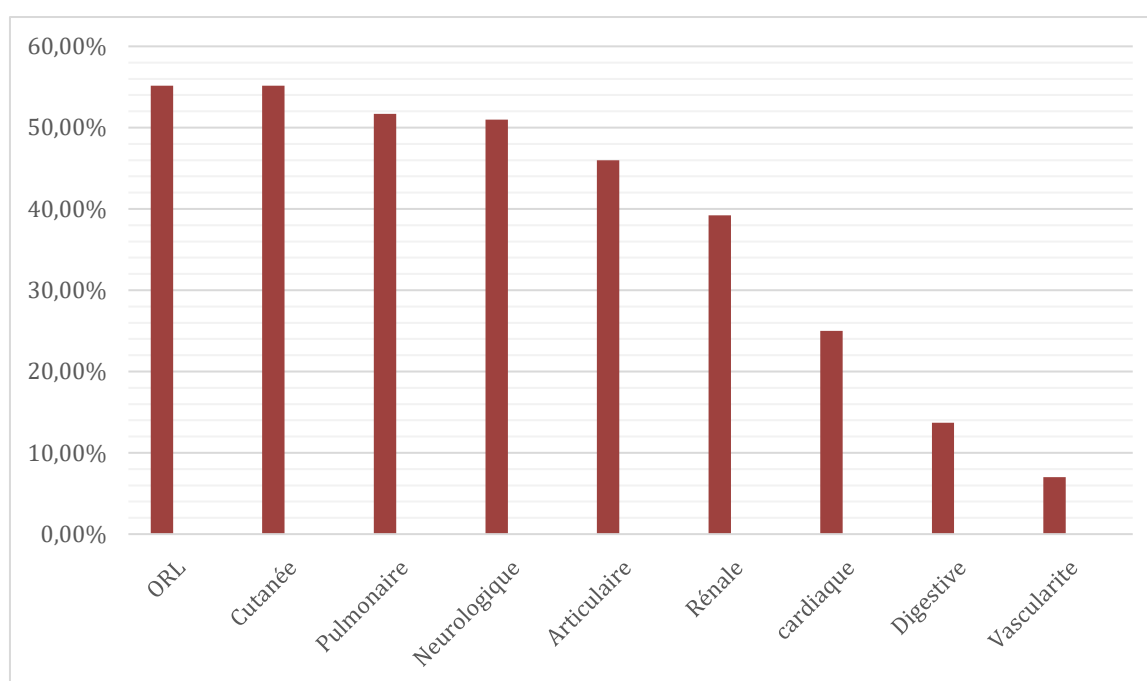
Parmi les antécédents médicaux des patients, nous avons identifié 12 patients fumeurs, 5 patients consommant du cannabis, 7 patients souffrant d'hypertension artérielle et 8 patients ayant des antécédents en oto-rhino-laryngologie. (Figure 3)



***Figure 3 : Présentation des antécédents médicaux variés observés chez nos patients***

## 2. Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques observées chez nos patients, une atteinte ORL et cutanée chez 16 cas (55,16%) respectivement, une atteinte pulmonaire chez 15 cas (51,7%), une atteinte neurologique 15 cas soit (51,7%). Quant à l'atteinte articulaire était observée 13 cas (46%), atteinte rénale 11 cas (39,2%), atteinte cardiaque 7 cas (25%), atteinte digestives 4 cas (13,7%) et l'atteinte vasculaire n'est retrouvé que chez 2 cas soit 7%. (Figure 4)



***Figure 4 : Répartition des manifestations cliniques retrouvées chez les patients de notre série.***

#### IV. Bilan immunologique :

Les ANCA sont positifs chez 38% des patients, le reste des patient était considéré séronégatif.

L'identification par IFI a permis de distinguer un aspect c-ANCA dans 72% des cas et un aspect p-ANCA dans 28% des cas.

#### V. Les différente atteintes systémiques :

##### 1. Atteinte ORL :

L'atteinte ORL était présente chez 55,17% des patients dont 9 rhinites, un tableau clinique faisant évoquer une sinusite chez 29% des patients, 11% dysphonies et 5,8% patient avait présenté un ADP. (Tableau I)

**Tableau I : Manifestations ORL observées chez les patients de notre série.**

|             | Nombres des cas | % des cas |
|-------------|-----------------|-----------|
| Rhinites    | 9               | 52%       |
| Sinusites   | 5               | 29%       |
| Dysphonies  | 2               | 11%       |
| Adénopathie | 1               | 5,8%      |

Pour la pathologie en oto-rhino-laryngologie, les résultats de la scanographique ont révélé une diversité de manifestations. La sinusite prédomine chez 8 patients, dont deux cas de pansinusites, 2 sténoses trachéales, 1 cas de perforation de la cloison nasale, un épaissement glottique, une hypertrophie du septum nasal et un patient présentant une adénopathie.

La biopsie par la nasofibroscopie nasale était réalisé chez 7 patients dont le résultat anatomopathologique était en faveur d'une granulomatose de Wegener dans 3 cas, remaniement inflammatoire dans 2 cas, une biopsie revenue en faveur d'un infiltrat plasmocytaire et une était non contributive.

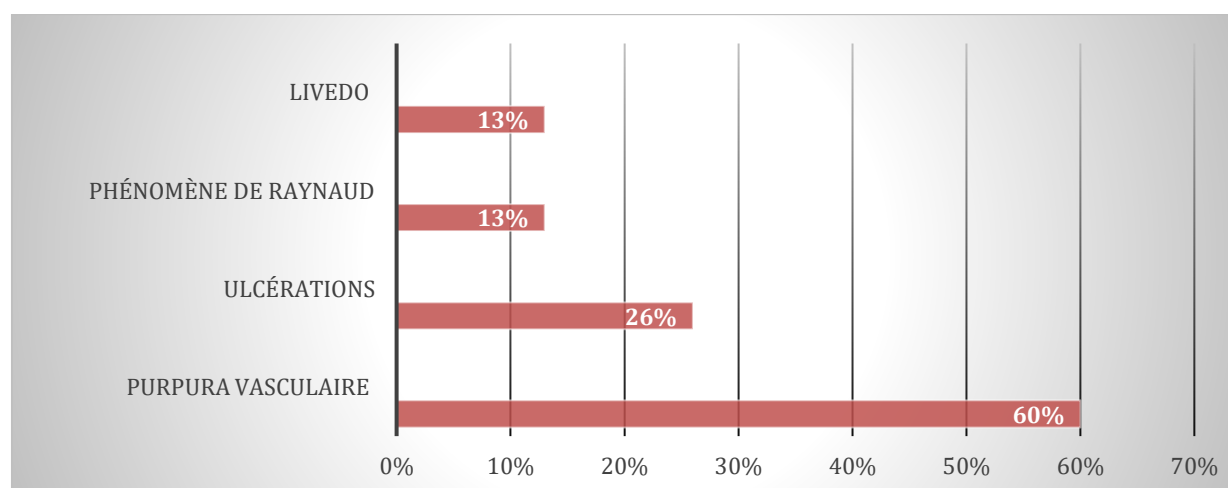
## 2. Atteinte articulaire :

L'atteinte articulaire a été observé chez 13 patients soit (46%). Avec un délai d'apparition de moyenne 7 mois.

L'atteinte était faite d'une polyarthralgie d'allure inflammatoire.

## 3. Atteinte cutanée et muqueuse :

Les manifestations cutanées sont observées chez 55,17% des patients, faite de purpura vasculaire chez la majorité des patients 60%, suivi des ulcérations 26%, puis phénomène de Raynaud 13% et Livedo 13%. (Figure 5), dont 86% sont apparues au moment du diagnostic et le reste à une a 20 mois avant le diagnostic soit 14%. (Figure 5)



***Figure 5 : Manifestations cutanées présentées dans notre série.***

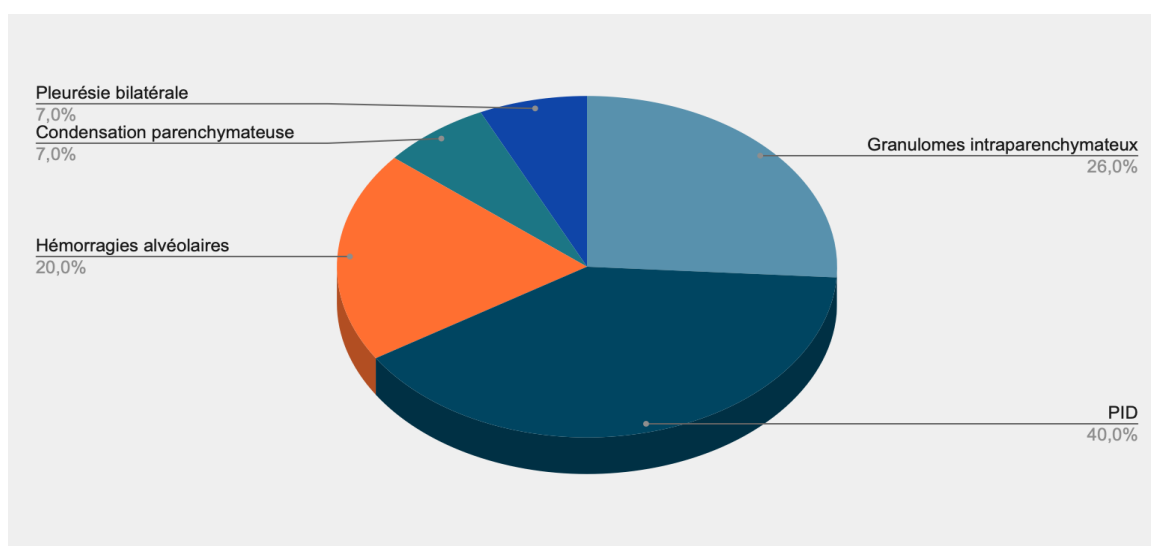
Nous avons pu réaliser une biopsie cutanée chez 6 patients dont le résultat anatomopathologique est revenu en faveur d'une vascularite leucocytoclasique.

#### 4. Atteinte pulmonaire :

Les manifestations pleuropulmonaires ont été retrouvées chez 15 patients représentant 51,7 % des cas, et le symptôme révélateur était essentiellement dyspnée chez 12 patients suivie d'une toux chez deux patients et hémoptysie chez 1 patient..

Le choix des examens radiologiques a été déterminé en fonction des manifestations cliniques observées ou anomalie à la radiologie standard.

Pour les patients présentant des anomalies à la radiographie thoracique, une imagerie complémentaire par scanner thoracique a été prescrite. Dans 48% des cas, cette imagerie a révélé des résultats anormaux, notamment des granulomes intra parenchymateux dans 26% des cas (n=4), une pneumonie interstitielle diffuse chez 40% des cas (n=6), une hémorragie alvéolaire chez 20% des patients (n=3), ainsi qu'un cas de condensation parenchymateuse et un autre présentant une pleurésie bilatérale. (Figure 6)



***Figure 6: Répartition des anomalies au scanner thoracique chez les patients présentant une atteinte pulmonaire.***

**5. Atteinte rénale :**

L'atteinte rénale était observée chez 39 % des patients, caractérisée par la présence d'une protéinurie à la BU dans 60 % des cas et une hématurie dans 20 % des cas.

Un seul patient a pu bénéficier d'une PBR dont le résultat anatomopathologique était en faveur d'une glomérulonéphrite chronique.

**6. Atteinte neurologique :**

Les manifestations neurologiques sont présentes chez 51% des patients faite de troubles sensitifs essentiellement type fourmillement (33%), céphalées (40%) et HTIC (27%). (Tableau II)

**Tableau II : Manifestations neurologiques observées chez les patients de notre série.**

|                                      | Pourcentage des cas |
|--------------------------------------|---------------------|
| Fourmillement des membres inférieurs | 33%                 |
| Céphalées                            | 40%                 |
| HTIC                                 | 27%                 |

Parmi les résultats obtenus aux explorations, nous avons identifié cinq cas de neuropathie sensitivomotrice à l'électromyogramme (EMG), trois cas de méningite lymphocytaire, un cas de névrite optique, et deux cas de complications ischémiques.

**7. Atteinte cardiaque :**

Présente dans 25% des cas, révélé essentiellement lors de l'exploration d'une dyspnée et douleurs thoraciques.

Les manifestations cardiaques observées chez nos patients étaient péricardite chez 4 patients, suivie d'une myocardite chez 2 patients et un seul cas d'HTAP post capillaire.

**8. Atteinte oculaire :**

Les manifestations oculaires présentent chez 34% des patients, qui ont présenté une sclérite chez 4 patients, kératite chez 2 patients, une uvéo-papillite chez 2 cas et hypertension oculaire et un seul patient a présenté une neuropathie optique.

**9. Atteinte digestive :**

Les manifestations digestives des symptômes digestifs étaient observées chez 13,7% des patients, principalement caractérisées par des rectorragies (75%) et des douleurs abdominales chez un seul patient (25%).

A l'exploration un épaississement colique chez 2 patients, un cas de pancréatite classé stade B de Baltazar au scanner et un seul patient ayant bénéficié d'un Tescan revenu en faveur d'un hypermétabolisme digestif.

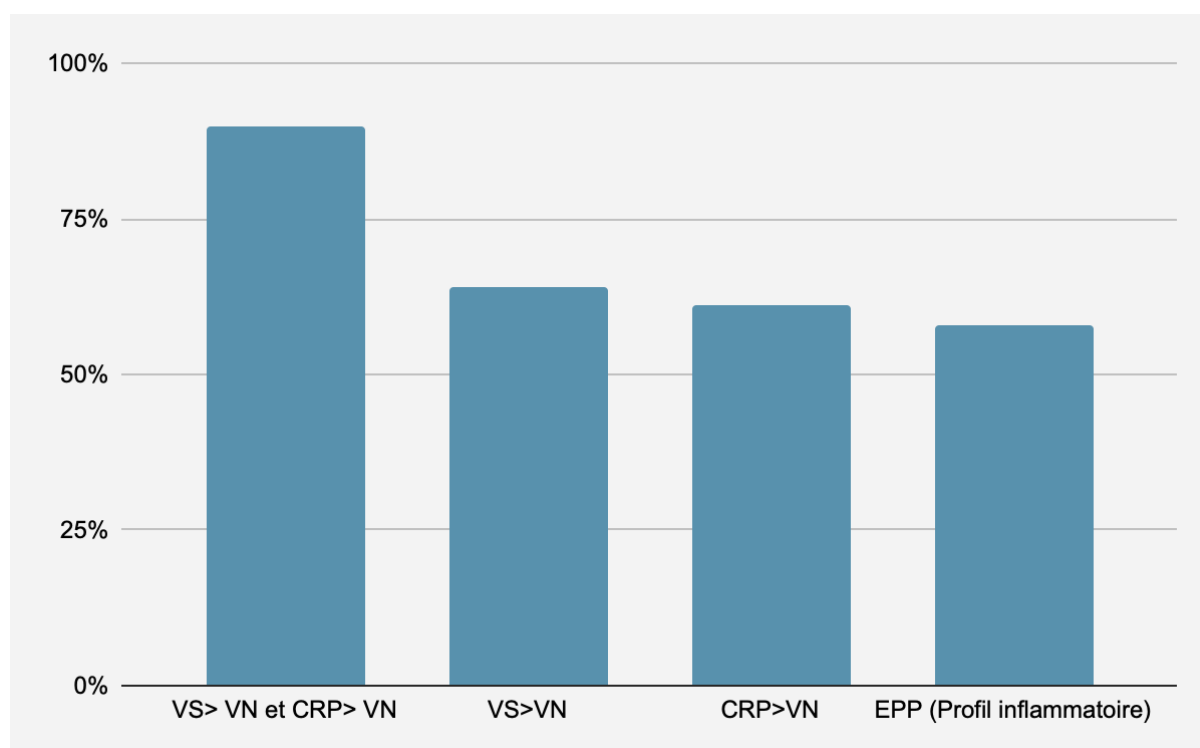
**10. Les anomalies biologiques :**

- **Hémogrammes :**

Les anomalies hématologiques présentent chez 54% étaient dominées par une anémie hypochrome microcytaire dans 76% des cas, une hyperéosinophilie dans 22% des cas et une lymphopénie dans 17% des cas

- **Bilan inflammatoire :**

Nous avons constaté l'existence d'un syndrome inflammatoire chez nos patients, caractérisé par une augmentation des taux de CRP et de VS dans 90% des cas (n=29), ainsi qu'un profil inflammatoire détecté lors de l'électrophorèse des protéines chez 58% des patients (n=18). (Figure 7)



***Figure 7 : Répartition des patients selon la présence de syndrome inflammatoire***

## **VI. Prise en charge thérapeutique :**

### **1. Traitement d'induction.**

- **Corticothérapie :**

La corticothérapie était administrée sous forme de bolus de 3 jours à dose de 15mg/kg chez 18 patients soit 62% en première ligne thérapeutique avec relais par voie orale de 1mg/kg/jr.

- **Cyclophosphamide :**

Le cyclophosphamide a été administré après le bolus de corticothérapie en 1ère ligne thérapeutique chez 12 patients ayant présenté un score FFS>1 soit 41%,

- **Rituximab**

Le rituximab a été une indication en première ligne thérapeutique chez 10 patients, dont l'indication était respectivement en fonction de la fréquence 5 patients pour atteinte rénale, 2 patients pour atteinte pulmonaire, 2 patients pour atteinte neurologique et un seul patient pour atteinte cardiaque.

### **2. Traitement d'entretien.**

- **Azathioprine :**

Il a été prescrit autant qu'un traitement d'entretien après traitement d'induction par cyclophosphamide, chez les patients en rémission soit 7 patients à une dose de 1 – 3mg/kg/jr.

- **Méthotrexate :**

Pour l'atteinte articulaire le Méthotrexate a été prescrite chez deux patients.

### **3. Traitement de rechutes.**

Le Rituximab était l'option thérapeutique que nous avons eue pour nos patients en 2ème ligne thérapeutique était prescrite pour 6 patients.

## **VII. Evolution :**

Durant le suivi de nos patients, 17 n'ont pas présenté de poussée ou ont eu des poussées non graves.

En revanche, 8 patients ont développé des complications graves, parmi lesquelles nous avons eu 5 décès à des complications de la maladie, incluant une hémorragie alvéolaire chez 3 patients, des troubles neurologiques chez 1 patient, et un cas d'embolie pulmonaire massive avec un accident sous traitement par AVK.

Quatre autres patients ont été perdus de vue.

## **VIII. SCORE PRONOSTIC :**

Le score FFS (Five Factor score) est utilisé pour évaluer la gravité des vascularites à ANCA, ce score nous aide à prédire le pronostic du patient en se basant sur cinq facteurs.

Il était compté à 0 chez 14 de nos patients, suivi par un score à 1 chez 8 patients, score à 2 chez 4 patients et 3 patients avaient un score FFS 3.

## RÉSULTATS ANALYTIQUES

Nous avons pu objectiver une association significative entre l'évolution défavorable, l'absence de réponse aux traitements instaurés en urgence ou en différé, et la positivité des ANCA ( $p=0,048$ ), surtout les C-ANCA ( $p=0,016$ ), ainsi qu'avec la présence d'une cardiomyopathie ( $p=0,023$ ) et l'absence d'atteinte ORL en cas de GPA ou GEPA ( $p=0,037$ ). (Tableau III)

**Tableau III : Facteurs associés à une évolution défavorable des vascularites à ANCA**

| Facteur d'évolution défavorable                 | <i>P</i> |
|-------------------------------------------------|----------|
| Positivité des ANCA                             | 0,048    |
| C-ANCA positif                                  | 0,016    |
| Cardiomyopathie                                 | 0,023    |
| Absence d'atteinte ORL en cas de GPA ou de GEPA | 0,037    |

Nous avons approfondi notre étude, en cherchant les facteurs significativement associés au décès en particulier. Il existe une association significative entre l'anorexie ( $p=0,028$ ), l'atteinte pulmonaire ( $p=0,044$ ), les ANCA ( $p=0,003$ ), les C-ANCA en particulier ( $p=0,0001$ ), la créatinine supérieure à 150  $\mu\text{mol/l}$  ( $p=0,026$ ), et l'absence d'atteinte ORL en cas de GPA ou GEPA ( $p=0,008$ ) et le décès chez ces patients. (Tableau IV)

**Tableau IV : Facteurs associés au décès au cours des vascularites à ANCA**

| Facteurs associés au décès                   | <i>P</i> |
|----------------------------------------------|----------|
| Anorexie                                     | 0,028    |
| Atteinte pulmonaire                          | 0,044    |
| Positivité des ANCA                          | 0,003    |
| C-ANCA positif                               | 0,0001   |
| Créatinine supérieure à 150 µmol/l           | 0,026    |
| Absence d'atteinte ORL en cas de GPA ou GEPA | 0,008    |

## **DISCUSSION**

## **I. Données sociodémographiques :**

### **1. Age :**

L'âge moyen des patients à 42.3 ans est en accord avec la littérature, qui rapporte généralement un diagnostic des vascularites associées aux ANCA chez les adultes d'âge moyen à avancer. Par exemple, une étude de Watt et al, a trouvé un âge moyen similaire (10).

Dans l'étude Gonzalez– Gay et al, l'incidence maximale dans le groupe d'âge des 55–64 ans a été signalée. (8)

Ainsi des études montrant que l'incidence de survenue des vascularites à ANCA augmente avec l'âge (9)

### **2. Sexe :**

Les données publiées indiquent une légère prédominance masculine (12, 13). Cependant, il est à noter que les vascularites ANCA–associées sont généralement considérées comme ne montrant pas de préférence sexuelle significative (14)

## **II. Données cliniques :**

### **1. Antécédents :**

Les facteurs de risque de développer une vascularite associée aux ANCA (AAV) comprennent les expositions environnementales telles que la poussière de silice, les infections et les prédispositions génétiques.

Incluent notamment le tabagisme, qui a été identifié comme ayant un lien significatif avec l'activité de la maladie, la nécessité de traitements immunosuppresseurs, et un pronostic de survie plus défavorable. (15)

## 2. Manifestations cliniques :

### 2.1. Manifestations générale :

La présence de symptômes généraux dans 71% des cas de notre étude est conforme aux observations rapportées dans d'autres recherches sur les vascularites à ANCA. (Tableau V)

**Tableau V : comparaison de la fréquence des manifestations générales au cours des vascularites à ANCA entre les différentes séries de la littérature.**

| Séries                       | Notre série | Guillevin<br>(1999)<br>(16) | Della<br>Rossa<br>(2002) (17) | Lauque<br>(2000) (18) |
|------------------------------|-------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Pourcentage des patients (%) | 71%         | 70%                         | 79%                           | 62%                   |

### 2.2. Manifestation rénale :

Dans les vascularites associées aux ANCA, l'atteinte rénale est la complication la plus courante et la plus menaçante, en raison de son impact négatif sur le pronostic. Cette condition se caractérise souvent par une glomérulonéphrite rapidement progressive, identifiable par une combinaison de protéinurie, hématurie et d'une détérioration rapide de la fonction rénale. (Tableau 6)

**Tableau VI : Comparaison de la fréquence de l'atteinte rénale au cours des  
VAA entre les différentes séries de la littérature**

| Séries          | Série<br>tunisienne<br>(20) | Série<br>algérienne<br>(21) | Série<br>Marrakech<br>(22) | Notre série |
|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------------|
| Pourcentage (%) | 31,5%                       | 75%                         | 52%                        | 39.2%       |

**a. Atteinte rhumatologique :**

Dans le contexte des maladies vasculaires impliquant des réactions immunitaires spécifiques, particulièrement celles où le système immunitaire produit des anticorps ciblant le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (connus sous l'acronyme ANCA), les manifestations touchant les os et les articulations sont remarquablement communes.

Ces manifestations se caractérisent essentiellement par des douleurs articulaires qui suivent un rythme inflammatoire, signalant une inflammation. Intéressant à noter, ces douleurs articulaires peuvent se manifester avant l'apparition de signes et symptômes qui sont plus typiquement associés aux vascularites ANCA, agissant ainsi parfois comme un indicateur précoce de ces maladies.

Lorsque les évaluations initiales ne permettent pas à révéler des preuves concluantes de la maladie, il devient crucial d'étendre l'enquête à d'autres manifestations cliniques, notamment celles affectant les reins et le système respiratoire.

Ces symptômes supplémentaires, lorsqu'ils sont examinés en combinaison avec la présence d'anticorps ANCA et confirmés par des analyses histologiques (l'examen microscopique de tissus pour détecter des signes de maladie), peuvent grandement aider à orienter le diagnostic vers une forme spécifique de vascularite. Ces formes sont souvent décrites comme étant « pauci-immunes », un terme indiquant que la maladie est médiée par une réponse immunitaire où peu ou pas d'anticorps sont détectés, excepté les ANCA.

Notre analyse des données cliniques révèle que les complications rhumatologiques sont présentes dans presque la moitié (46%) de tous les cas étudiés, avec une prévalence notable de douleurs articulaires inflammatoires persistantes. Cette observation est en adéquation avec les données déjà publiées dans la littérature médicale, soulignant l'importance des symptômes rhumatologiques dans le cadre des vascularites à ANCA. Cette corrélation appuie l'idée que, bien que les manifestations rhumatologiques soient fréquentes, elles sont aussi un élément clé pour le diagnostic précoce et le traitement efficace de ces maladies vasculaires complexes (104).(Tableau VII)

**Tableau VII: Comparaison des manifestations rhumatologiques**

|                                           | El Jaziri (23) | Série Marrakech<br>(22) | Notre série |
|-------------------------------------------|----------------|-------------------------|-------------|
| Fréquence de l'atteinte<br>rhumatologique | 31%            | 45%                     | 46%         |

**b. Atteinte digestive :**

Dans la vascularite associée aux ANCA, les complications digestives peuvent se manifester sous diverses formes, chacune étant liée à l'inflammation sous-jacente et aux lésions des vaisseaux sanguins dans le tractus gastro-intestinal. Les hémorragies gastro-intestinales sont l'une de ces complications, allant des hématémèses, rectorragie ou méléna, en fonction de la localisation de l'hémorragie. Cet état s'accompagne souvent de douleurs abdominales, qui peuvent varier d'aiguës à chroniques et peuvent être localisées ou diffuses, reflétant l'étendue et la localisation de la vascularite. Dans les cas les plus graves, l'inflammation peut compromettre l'intégrité des parois du tractus gastro-intestinal, entraînant des perforations ou des trous qui constituent une urgence médicale en raison du risque de péritonite. (24,25)

En outre, la vascularite peut entraver la circulation sanguine, entraînant une ischémie ou une réduction de l'apport sanguin au système digestif, provoquant des lésions tissulaires et des conséquences potentiellement graves telles que l'infarctus de l'intestin. Une autre complication notable est l'entéropathie par perte de protéines, une condition dans laquelle des quantités importantes de protéines sont perdues par l'intestin en raison de l'inflammation, ce qui peut entraîner une malnutrition et la nécessité d'un soutien nutritionnel. (26)

(Tableau VIII).

**Tableau VIII : Fréquence de l'atteinte digestive selon les séries de la littérature :**

| Série      | Marrakech (22) | Meddeb et al (27) | Notre série |
|------------|----------------|-------------------|-------------|
| Fréquences | 39%            | 6,3%              | 13,7%       |

**c. Atteinte pleuropulmonaire :**

L'implication pulmonaire joue un rôle clé dans les vascularites associées aux ANCA, présentant des manifestations variées qui dépendent du type spécifique de la maladie.

Pour l'EGPA, presque tous les cas (99–100%) montrent une atteinte pulmonaire, alors que pour la GPA, cette prévalence se situe entre 50 et 75%, et pour la MPA, elle varie de 30 à 55%.

Parmi les manifestations pulmonaires, on retrouve des hémorragies alvéolaires, des granulomatoses nécrosantes, des pneumonies organisées, et des infiltrats éosinophiles. L'atteinte interstitielle pulmonaire est fréquemment rapportée, soulignant une corrélation probablement non fortuite due à sa prévalence élevée. (28,29, 30)

Trois hypothèses principales sont proposées pour expliquer la pathogenèse de ces manifestations pulmonaires dans les vascularites à ANCA. La première repose sur l'idée que des épisodes répétés d'hémorragie alvéolaire, résultant de capillarites pulmonaires, pourraient en être la cause. Une deuxième hypothèse suggère que les anticorps MPO–ANCA pourraient jouer un rôle direct dans le développement de la fibrose pulmonaire, notamment via le stress oxydatif et la production d'acide hypochloreux, qui pourrait initier le processus fibrotique. Enfin, la troisième hypothèse considère que la fibrose interstitielle pulmonaire, souvent présente au moment du diagnostic, pourrait elle-même induire la production d'ANCA suite à la destruction des neutrophiles pendant l'inflammation chronique. Cette inflammation pourrait être exacerbée par des facteurs environnementaux, tels que l'exposition à la fumée de tabac, qui active les cellules épithéliales et

stimule l'expression de la MPO, contribuant ainsi au processus pathologique. (31,32,33)

Ces hypothèses soulignent la complexité de la pathogenèse des manifestations pulmonaires dans les vascularites à ANCA et ouvrent la voie à des recherches futures pour mieux comprendre et traiter ces affections. (34)

**d. Atteinte neurologique :**

En comparaison avec le taux global de 51,7% de manifestations neurologiques observé dans nos résultats, la fréquence de ces manifestations varie significativement entre les différents types de vascularites associées aux ANCA. L'EGPA montre la prévalence la plus élevée avec 60%, indiquant une incidence particulièrement élevée de complications neurologiques au sein de cette sous-catégorie, tandis que la GPA et la MPA présentent des taux inférieurs, respectivement de 10 à 20% pour la GPA et de 28% pour la MPA. (35)

Manifestations neurologiques centrales (5–15%) : Elles incluent les vascularites du SNC, la pachyméningite hypertrophique, les événements cérébrovasculaires, l'hypophysite, le syndrome de l'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et les lésions de masse isolées. La moelle épinière est rarement impliquée. (36, 37)

Les manifestations peuvent également être accompagnées ou précédées d'implications des voies respiratoires, rénales et ORL. Le diagnostic repose fortement sur les tests ANCA, bien que des preuves pathologiques soient le standard d'or mais pas toujours nécessaires. Une fois diagnostiquées, les vascularites à ANCA nécessitent un traitement rapide d'induction comprenant des stéroïdes et d'autres immunosuppresseurs pour atténuer la progression

de la maladie.

Système nerveux périphérique : La neuropathie périphérique est une manifestation courante, avec des présentations variées allant de la neuropathie sensorielle à la neuropathie motrice ou mixte. Les implications peuvent être diffuses ou localisées, affectant divers nerfs ou groupes de nerfs. (38)

**e. Atteinte cutanée :**

La prévalence des manifestations cutanéomuqueuses fluctue en fonction du type de vascularite, s'établissant entre 30 et 60% pour la granulomatose avec polyangéite (GPA), 40 à 70% pour la polyangéite microscopique (MPA), et 50 à 80% pour la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA). Le purpura vasculaire situé principalement sur les membres inférieurs constitue la manifestation la plus courante, bien que d'autres manifestations telles que des ulcérations, nécroses cutanées, hémorragies sous-unguéales et lésions vésiculeuses puissent également être observées. Les nodules sous-cutanés apparaissent avec moins de fréquence. La biopsie cutanée peut révéler une vascularite des petits vaisseaux, parfois nécrosante. Cependant, elle révèle souvent des signes de vascularite leucocytoclasique, ce qui est relativement non spécifique.

Dans notre cohorte, les manifestations cutanéomuqueuses étaient présentes chez 55,16% des patients, faite de purpura vasculaire chez la majorité des patients 60%, suivi des ulcérations 26%, puis phénomène de Raynaud 13% et Livedo 13%.

### 3. Données immunologiques :

#### 3.1. Aspects des ANCA :

Les anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles (ANCA) jouent un rôle central dans la pathogenèse de la vascularite associée aux ANCA, caractérisée par la présence d'ANCA dans le sérum.

Ces anticorps ciblent spécifiquement certaines protéines au sein des neutrophiles, notamment la myéloperoxydase (MPO) et la protéinase 3 (PR3), qui sont impliquées dans l'activation excessive des neutrophiles, conduisant à l'inflammation vasculaire et à la destruction tissulaire observées dans la VAA.

Les ANCA peuvent être détectés par des techniques d'immunofluorescence indirecte sur des neutrophiles fixés à l'éthanol, révélant deux principaux motifs de fluorescence :

- La fluorescence périnucléaire (p-ANCA), généralement associée aux anticorps ciblant la MPO,
- La fluorescence cytoplasmique (c-ANCA), généralement associée aux anticorps ciblant la PR3.

Ces motifs reflètent la localisation des antigènes cibles au sein des neutrophiles. Les tests ELISA, utilisant des plaques revêtues des antigènes cibles, permettent une détection quantitative des ANCA, spécifiquement des MPO-ANCA ou des PR3-ANCA, selon l'antigène utilisé dans le test.

L'interaction des ANCA avec les neutrophiles entraîne une libération excessive de cytokines pro-inflammatoires, d'espèces réactives de l'oxygène et d'enzymes lytiques, ce qui endommage les cellules endothéliales vasculaires.

En outre, l'activation excessive des neutrophiles par les ANCA favorise la formation de pièges extracellulaires neutrophiles (NETs), contribuant davantage à l'atteinte vasculaire.

De plus, les ANCA peuvent stimuler la production d'autres anticorps et sont impliqués dans un cycle vicieux de formation de NETs et de production d'ANCA, exacerbant la pathogenèse de la VAA.

Les vascularites à ANCA sont assez complexes et les ANCA ne sont pas seulement des biomarqueurs de la maladie mais jouent un rôle actif dans son développement et sa progression, soulignant l'importance de comprendre le mécanisme d'action des ANCA pour le développement de thérapies ciblées. (39, 40,41)

#### **4. Données thérapeutiques :**

##### **4.1. Corticothérapie**

L'article de la KDIGO 2024 sur la gestion de la vascularite associée aux ANCA détaille l'importance cruciale des glucocorticoïdes dans le traitement initial et leur gestion au cours de la maladie. Pour l'induction de la rémission, les glucocorticoïdes sont utilisés en combinaison avec soit le rituximab soit le cyclophosphamide. Bien que l'article ne spécifie pas les dosages exacts dans les extraits fournis, il mentionne l'utilisation courante de glucocorticoïdes oraux à des doses initiales élevées, qui sont ensuite progressivement réduites selon un schéma de réduction soigneusement planifié pour minimiser les risques d'effets secondaires tout en maintenant la maladie en rémission.

La réduction des glucocorticoïdes est une partie critique de la gestion à long terme de la vascularite associée aux ANCA, en raison des risques significatifs associés à leur utilisation à long terme, tels que l'ostéoporose, le diabète, l'hypertension, et les infections. (119)

Et selon les recommandations EULAR 2023, l'utilisation combinée de glucocorticoïdes à haute dose avec soit le rituximab soit le cyclophosphamide pour l'induction de la rémission chez les patients atteints de vascularite associée aux ANCA présentant une maladie menaçant la vie ou les organes. Les glucocorticoïdes doivent être réduits progressivement pour atteindre une cible de 5 mg d'équivalent de prednisolone par jour dans les 4 à 5 mois.

En ce qui concerne le remplacement des glucocorticoïdes, l'Avacopan, un antagoniste du récepteur de la C5a, est discuté comme une alternative potentielle pour réduire ou éliminer le besoin de glucocorticoïdes dans certains cas. L'ADVOCATE trial a montré que l'Avacopan était efficace pour induire la rémission chez les patients atteints de vascularite associée aux ANCA, avec un profil d'effets secondaires potentiellement plus favorable, suggérant que l'Avacopan peut être une option pour les patients à haut risque d'effets secondaires liés aux glucocorticoïdes. L'article souligne l'importance de cette découverte, offrant une stratégie prometteuse pour améliorer la gestion de la maladie tout en minimisant les effets indésirables des traitements. (120)

Dans l'ensemble, bien que l'article fournisse un aperçu général de l'utilisation des glucocorticoïdes dans la gestion de la vasculite associée aux ANCA, y compris leur importance dans l'induction de la rémission, la nécessité d'une réduction progressive et les alternatives potentielles pour réduire la dépendance aux glucocorticoïdes.

#### 4.2. Les immunosuppresseurs

- Cyclophosphamide :

Un agent alkylant interfère avec la duplication de l'ADN, empêchant ainsi la division cellulaire. Il est efficace contre une large gamme de cellules immunitaires, y compris les lymphocytes B et T.

Le cyclophosphamide peut être administré par voie orale ou par voie intraveineuse (i.v.), cette dernière étant souvent préférée pour limiter l'exposition globale au médicament et réduire certains effets secondaires, notamment le risque de cystite hémorragique et de malignité à long terme. Après l'induction de la rémission avec le cyclophosphamide, les patients sont généralement transférés à un traitement d'entretien avec un agent moins toxique, comme l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil, pour minimiser les risques d'effets secondaires à long terme tout en maintenant la rémission.

L'utilisation du cyclophosphamide nécessite une surveillance attentive en raison de ses effets secondaires potentiels, qui incluent la toxicité de la moelle osseuse, l'augmentation du risque d'infections, la possibilité de stérilité, et le risque accru de certains cancers. Les décisions concernant l'utilisation du cyclophosphamide doivent donc tenir compte de son potentiel d'efficacité dans l'induction de la rémission contre le risque d'effets secondaires, en adaptant la gestion à la situation clinique individuelle du patient.

Bien que le rituximab soit de plus en plus favorisé pour certaines indications en raison de son profil de sécurité, le cyclophosphamide conserve une place importante dans le traitement des formes sévères de vascularites à ANCA lorsque le rituximab n'est pas disponible, n'est pas efficace, ou est

contre-indiqué.

- **Azathioprine :**

Un immunosuppresseur qui inhibe la synthèse de l'ADN, affectant ainsi la prolifération des lymphocytes T et B.

Après une induction réussie, l'azathioprine est principalement utilisée pour le maintien de la rémission après une phase réussie d'induction de la rémission, particulièrement après l'utilisation du cyclophosphamide ou du rituximab. Elle aide à prévenir les rechutes tout en présentant un profil de risque plus favorable que le cyclophosphamide pour une utilisation à long terme.

L'azathioprine est souvent comparée au méthotrexate et au mycophénolate mofetil (MMF) pour le maintien de la rémission dans les VAA. Le choix entre ces agents dépend de plusieurs facteurs, y compris les préférences du patient, les comorbidités, la tolérance aux médicaments précédents, et les projets de grossesse, car l'azathioprine est considérée comme relativement sûre pendant la grossesse (sous surveillance étroite), contrairement au méthotrexate. Avec un avantage à long terme, l'utilisation de l'azathioprine pour le maintien de la rémission permet de réduire les doses de glucocorticoïdes, minimisant ainsi les risques associés à leur utilisation à long terme.

- **Mycophénolate mofetil (MMF) :**

Inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase, une enzyme clé dans la synthèse des nucléotides, ce qui a pour effet de réduire la prolifération des lymphocytes T et B. Le MMF est utilisé pour le traitement d'entretien. Les effets secondaires comprennent des troubles gastro-intestinaux, des infections, et une leucopénie.

Bien que le MMF ait été étudié pour l'induction de la rémission dans les VAA, il est généralement considéré comme moins efficace que le cyclophosphamide ou le rituximab pour les cas sévères. Il pourrait être envisagé dans les cas de maladie moins sévère ou lorsque les options plus standard ne sont pas appropriées.

Le MMF est considéré comme une alternative aux agents de maintien de la rémission plus traditionnels tels que l'azathioprine et le méthotrexate, en particulier chez les patients qui ne tolèrent pas ces médicaments ou chez qui ils sont contre-indiqués.

Le MMF joue un rôle utile mais spécifique dans la gestion des VAA, principalement comme option de maintien de la rémission pour les patients qui ne sont pas de bons candidats pour l'azathioprine ou le méthotrexate. Sa place dans les protocoles d'induction est plus limitée et doit être considérée au cas par cas, en prenant en compte les circonstances cliniques individuelles et les préférences du patient.

- **Méthotrexate :**

Un antimétabolite qui interfère avec le métabolisme de l'acide folique, inhibant la synthèse de l'ADN et la réplication cellulaire, en particulier des lymphocytes

Le méthotrexate peut être utilisé comme alternative au cyclophosphamide pour le traitement d'entretien après une induction réussie de la rémission. Cela est particulièrement pertinent pour les patients présentant une forme de la maladie moins sévère sans atteinte rénale significative. Le méthotrexate offre l'avantage d'être moins toxique à long terme par rapport au cyclophosphamide, ce qui en fait une option attrayante

pour maintenir la rémission sur une période prolongée.

Le méthotrexate est généralement administré une fois par semaine, et la dose peut être ajustée en fonction de la tolérance et de la réponse du patient. Les effets secondaires potentiels comprennent la toxicité hépatique, la suppression de la moelle osseuse, les lésions muqueuses et la pneumonie, ce qui nécessite une surveillance régulière des patients sous traitement.

Il est important de noter que le méthotrexate n'est pas indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère en raison de son élimination rénale et du risque accru de toxicité dans ce groupe de patients. De plus, comme pour tout traitement immunosuppresseur, il y a un risque accru d'infections, nécessitant une surveillance attentiv

#### **4.3. Les biothérapies**

- **Rituximab :**

Un anticorps monoclonal anti-CD20 utilisé pour dépléter les lymphocytes B. Il est de plus en plus préféré pour l'induction de la rémission, surtout chez les patients atteints de GPA (Granulomatose avec polyangéite) ou MPA (Polyangéite microscopique), et particulièrement dans les cas de maladie récurrente.

Les essais cliniques clés, tels que l'essai RAVE (Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis) et l'essai RITUXVAS, ont démontré l'efficacité du rituximab pour atteindre la rémission chez les patients nouvellement diagnostiqués ainsi que chez ceux présentant une maladie récidivante. Ces études ont comparé le rituximab au régime de cyclophosphamide standard, montrant que le rituximab était au moins aussi efficace que le cyclophosphamide pour induire une rémission, avec l'avantage d'un profil de

sécurité potentiellement plus favorable.

Le rituximab est administré par voie intraveineuse, généralement à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine pendant quatre semaines ou 1 g administré à deux semaines d'intervalle, en fonction du protocole d'induction choisi. Cette thérapie peut être associée à des glucocorticoïdes pour renforcer l'effet immunosuppresseur, tout en permettant une réduction progressive de la dose de glucocorticoïdes pour minimiser leurs effets secondaires.

Maintenance de la rémission : En plus de son rôle dans l'induction de la rémission, le rituximab a également prouvé son utilité dans la maintenance de la rémission des VAA. Des doses d'entretien, typiquement de 1 g tous les six mois après l'induction de la rémission, ont été utilisées pour réduire le taux de récurrence de la maladie. Cette approche permet une déplétion prolongée des lymphocytes B et une réduction soutenue des titres d'ANCA, contribuant à une période de rémission plus longue sans l'utilisation continue d'immunosuppresseurs traditionnels.

- **Avacopan :**

L'avacopan, en tant qu'antagoniste oral du récepteur du complément C5a, joue un rôle crucial dans le traitement des vasculites associées aux ANCA, principalement grâce à sa capacité à réduire de manière significative ou même à éliminer le besoin de glucocorticoïdes. Cette caractéristique a le potentiel de diminuer considérablement les risques d'effets secondaires graves liés à l'utilisation prolongée des glucocorticoïdes, tels que l'ostéoporose, le diabète, l'hypertension, et un risque accru d'infections. L'efficacité et la sécurité de l'avacopan ont été solidement établies par des essais cliniques, en particulier l'essai ADVOCATE, qui a révélé que l'avacopan était non inférieur aux

glucocorticoïdes standards pour induire la rémission à la semaine 26 et supérieur pour la maintenir à la semaine 52, tout en présentant un profil de tolérance favorable. En outre, le traitement par avacopan semble améliorer la qualité de vie des patients, vraisemblablement grâce à la réduction des effets secondaires des glucocorticoïdes et à une gestion efficace de l'inflammation, soulignant ainsi son importance et son potentiel dans la prise en charge des vasculites à ANCA.

- **Mepolizumab :**

Un anticorps monoclonal anti-IL-5 recommandé pour les patients atteints d'EGPA réfractaire ou récurrente, particulièrement ceux avec une éosinophilie marquée.

Dans les recommandations EULAR for the management of ANCA-associated vasculitis : 2022 update", le mepolizumab est spécifiquement recommandé pour les patients atteints de granulomatose éosinophilique avec poly angéite (EGPA), qui présentent une maladie récidivante ou réfractaire sans manifestations menaçant les organes ou la vie. Cette recommandation s'appuie sur la spécificité de l'EGPA parmi les vasculitis associées aux ANCA, en ce que l'EGPA peut souvent impliquer une composante éosinophilique significative. Le Mepolizumab, en ciblant l'IL-5, offre une stratégie thérapeutique pour gérer cette composante éosinophilique. Pour la maintenance de la rémission de l'EGPA après induction de la rémission dans les cas de maladie menaçant les organes ou la vie, le traitement par méthotrexate, azathioprine, Mepolizumab ou rituximab devrait être envisagé, soulignant ainsi le rôle du Mepolizumab non seulement dans le traitement des cas récidivants ou réfractaires mais aussi potentiellement dans le maintien de la rémission. Cela reflète une évolution

dans la gestion de l'EGPA, reconnaissant le rôle potentiel des thérapies ciblées comme le Mepolizumab dans le traitement de cette maladie complexe et hétérogène

## **5. Pronostic**

Les vascularites associées aux ANCA (anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles) représentent un groupe de maladies systémiques auto-immunes rares qui affectent les petits et moyens vaisseaux sanguins. Elles comprennent la granulomatose avec polyangéite (anciennement appelée maladie de Wegener), la polyangéite microscopique et l'éosinophilie granulomatose avec polyangéite (anciennement syndrome de Churg–Strauss). Ces maladies doivent être diagnostiquées et traitées précocement, car sans traitement, elles peuvent rapidement conduire à une défaillance multiviscérale et au décès. Cependant, avec un traitement moderne, ces maladies ne sont plus fatales mais deviennent chroniques. Un diagnostic et un traitement précoces peuvent prévenir la progression vers des dommages organiques terminaux et prolonger une vie en meilleure santé (Berden et al., 2012).

Le pronostic des vascularites associées aux ANCA a considérablement évolué au fil des ans grâce aux avancées dans le diagnostic et le traitement. L'usage des immunosuppresseurs et une meilleure compréhension de la maladie ont mené à une amélioration notable de la survie des patients. Les taux de mortalité ont diminué grâce à des interventions plus efficaces, mais restent élevés en cas de maladie sévère. Les décès précoces sont généralement attribuables à une vascularite active avec défaillance multi organique ou infection, ou les deux. L'incidence des décès tardifs peut être augmentée par les effets à long terme du traitement et le développement de comorbidités

(200)

L'optimisation des thérapies immunosuppressives a conduit à une amélioration marquée de la survie des vascularites associées aux ANCA (AAV), mettant en lumière la gestion des comorbidités et l'amélioration de la qualité de vie comme problématiques principales. Les patients présentent une augmentation significative du risque cardiovasculaire, notamment pour la maladie coronarienne et les événements thromboemboliques, particulièrement pendant la phase active de la maladie. La réduction de la qualité de vie liée à la santé (HRQoL) et une augmentation de la fatigue et de l'anxiété ont été rapportées, soulignant la nécessité d'une gestion intégrée des comorbidités pour améliorer la qualité de vie et les résultats pour les patients (201).

Le Rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20, est devenu un agent biologique couramment utilisé dans le traitement des AAV, montrant une efficacité dans le contrôle de la maladie chez les patients, y compris chez les enfants, les adultes et les personnes âgées. Bien que le Rituximab ne puisse pas complètement prévenir les rechutes, la thérapie d'entretien aide à retarder la réapparition de la maladie et cause une rémission soutenue. La sécurité du Rituximab est relativement bonne par rapport aux thérapies conventionnelles, mais certains effets indésirables graves, principalement des infections, une cytopénie, une hypogammaglobulinémie, des malignités et des hypersensibilités, ont été signalés (202).

Le Five Factor Score (FFS) est utilisé pour évaluer le pronostic des vascularites associées aux ANCA au moment du diagnostic. Une étude a comparé l'exactitude du Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) version 3 et du FFS versions 1996 et 2009 pour évaluer la survie dans les vascularites

associées aux ANCAs (AAV). Cette étude incluait 550 patients avec AAV diagnostiqués entre 1990 et 2016. L'analyse multivariée a montré que le BVAS, le FFS de 1996 et celui de 2009 étaient significativement liés au décès, mais le prédicteur le plus fort était le FFS de 2009. Lors de la comparaison de l'exactitude de ces scores pour prédire la survie, le FFS de 2009 avait la meilleure performance avec des valeurs AUC de l'analyse ROC de 0.74, indiquant que le FFS de 2009 a la meilleure précision pronostique à tout moment du parcours de la maladie (203).

De plus, dans une autre étude portant sur le FFS revisité en 2011, incluant cette fois la granulomatose avec polyangéite (Wegener), l'analyse de 1108 patients consécutifs inscrits dans la base de données du Groupe Français d'Étude des Vascularites a permis d'identifier les facteurs significativement associés à une mortalité plus élevée à cinq ans. Ces facteurs comprennent l'âge supérieur à 65 ans, les symptômes cardiaques, l'atteinte gastro-intestinale et l'insuffisance rénale. La présence de chacun de ces facteurs était accordée à +1 point, mettant en évidence l'impact des atteintes viscérales sur le pronostic (204)

Ces études soulignent l'importance du FFS, en particulier sa version de 2009, dans l'évaluation du pronostic des patients atteints de vascularites associées aux ANCAs, offrant une aide précieuse dans la prise de décision clinique et la planification du traitement.

## CONCLUSION

En résumé, cette série de cas met en lumière les défis diagnostiques et thérapeutiques associés à la vascularite à ANCA. À travers l'analyse des manifestations cliniques, des réponses aux traitements et des issues chez les patients étudiés, nous avons pu identifier les manifestations diverses de cette maladie complexe.

Nos observations soulignent l'importance d'une approche individualisée dans le traitement de la vascularite à ANCA, ainsi que le besoin crucial de poursuivre la recherche pour affiner les stratégies thérapeutiques existantes. En outre, ces cas illustrent l'importance d'une collaboration dans la gestion de la vascularite à ANCA, garantissant ainsi une prise en charge complète et efficace des patients.

Enfin, ce travail incite à une vigilance particulière chez les patients présentant en particulier les C-ANCA, qui sont des indicateurs cruciaux pour prédire l'évolution de la maladie. Leur présence est souvent associée à une progression défavorable, rendant essentiel leur suivi régulier.

Parallèlement, l'identification des facteurs de pronostic joue un rôle clé dans la gestion clinique de ces patients. Des facteurs tels que la cardiomyopathie et des niveaux élevés de créatinine sont des indicateurs de risque significatifs.

La reconnaissance de ces facteurs de risque permet aux cliniciens de prévoir les issues cliniques et d'adapter les traitements en conséquence, améliorant ainsi la prise en charge et le pronostic des patients atteints de vascularites à ANCA.

## RÉFÉRENCES

1. Jennette JC et al (1994) Nomenclature of systemic vasculitis. Proposal of an international consensus conference. *Arthr Rheum* 37:187-192
2. Jennette JC et al (2013) 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthr Rheum* 65(1) :1-11
3. Watts RA et al (2015) Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 30(Suppl 1) :14-22
4. Holle JU, Laudien M, Gross WL. Clinical manifestations and treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 ;36 :507-526.
5. Jennette, J. C., & Falk, R. J. (1990). Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases: a review. *American Journal of Kidney Diseases*, 15(6), 517-529.
6. McCarthy, E., Mustafa, M., & Watts, M. (2017). ANCA-negative granulomatosis with polyangiitis: a difficult diagnosis. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*, 4
7. Nishi R, Koike H, Ohyama K, Fukami Y, Ikeda S, Kawagashira Y, et al. Differential clinicopathologic features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA. *Neurology* 2020;94: e1726-37.
8. Gonzalez-Gay Ma Garcia-Porrúa C Guerrero Jet al. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum*. 2003 ; 49 : 388-393

9. Rathmann J, Segelmark M, Englund M, Mohammad AJ. Stable incidence but increase in prevalence of ANCA-associated vasculitis in southern Sweden: a 23-year study. *RMD Open*. 2023 Mar;9(1):e002949. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002949. PMID: 36894194; PMCID: PMC10008447.
10. Watts, R. A., Mahr, A., Mohammad, A. J., Gatenby, P., Basu, N., & Flores-Suárez, L. F. (2015). Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(suppl\_1), i14-i22.
11. Gibelin, A., Maldini, C., & Mahr, A. (2011, June). Epidemiology and etiology of Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg Strauss syndrome and Goodpasture syndrome: vasculitides with frequent lung involvement. In *Seminars in respiratory and critical care medicine* (Vol. 32, No. 03, pp. 264-273). © Thieme Medical Publishers.
12. Kitching, A.R., Anders, HJ., Basu, N. et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 6, 71 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0204-y>
13. Scott, J., Canepa, C., Buettner, A. et al. A cohort study to investigate sex-specific differences in ANCA-associated glomerulonephritis outcomes. *Sci Rep* 11, 13080 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92629->
14. Patel A, Masiak A, Joshi S, Ziętkiewicz M, Zdrojewski Z. Influence of smoking on disease activity and prognosis of antineutrophil

- cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Pol Arch Intern Med.* 2023 Oct 26;133(10):16478. doi: 10.20452/pamw.16478. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37153962.
15. Prevalence of Churg–Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription–event monitoring cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1999; 8: 179–89.
  16. Lauque, D., Cadranel, J., Lazor, R., Pourrat, J., Ronco, P., Guillevin, L., & Cordier, J. F. (2000). Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage a study of 29 cases and review of the literature. *Medicine*, 79(4), 222–233.
  17. Della Rossa, A., Cioffi, E., Elefante, E., Ferro, F., Parma, A., Vagelli, R., & Talarico, R. (2014). Systemic vasculitis: an annual critical digest of the most recent literature. *Clin Exp Rheumatol*, 32(Suppl 82), S98–105.
  18. Meddeb, Z., Larbi, T., El Ouni, A., Toujani, S., Abdelkafi, C., Hamzaoui, S., ... & Bouslama, K. (2017). Les vascularites associées aux ANCA: à propos d'une cohorte tunisienne. *La Revue de Médecine Interne*, 38, A116–A117.
  19. Vascularites à ANCA Aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs  
M.H BESTAOUI, F. BAICHE, S ZATLA, Z. BENSAOULA, I RAIS, S TCHENAR, A. LOUNICI
  22. Ouchkat, F. (2016). Profil immunologique et clinique des vascularites à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (Doctoral dissertation, Thèse soutenue le 21/06/2016. Faculté de

Médecine de Marrackech).

23. Jaziri, F., Najjar, M., Barbouche, S., Mahfoudhi, M., Eleuch, M., Khedher, M., ... & Abdallah, T. B. (2015). Manifestations ostéo-articulaires au cours des vascularites à ANCA: à propos de 65 cas. *La Revue de medecine interne*, 36, A158.
24. edó, N., Pethő, Á.G. Gastrointestinal symptoms as first remarkable signs of ANCA-associated granulomatosis with polyangiitis: a case report and reviews. *BMC Gastroenterol* 21, 158 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01730-8>
25. Almaani, S.; Fussner, L.A.; Brodsky, S.; Meara, A.S.; Jayne, D. ANCA-Associated Vasculitis: An Update. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 1446.
26. Berden, A., Göçeroğlu, A., Jayne, D., Luqmani, R., Rasmussen, N., Bruijn, J. A., & Bajema, I. (2012). Diagnosis and management of ANCA associated vasculitis. *Bmj*, 344.
27. Meddeb, Z., Larbi, T., El Ouni, A., Toujani, S., Abdelkafi, C., Hamzaoui, S., ... & Bouslama, K. (2017). Les vascularites associées aux ANCA: à propos d'une cohorte tunisienne. *La Revue de Médecine Interne*, 38, A116-A117.
29. B Hervier, C Pagnoux, C Agard, et al, Pulmonary fibrosis associated with ANCA-positive vasculitides. Retrospective study of 12 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:404-7
29. A Schnabel, M Reuter, E Csernok, C Richter, WL Gross, Subclinical alveolar bleeding in pulmonary vasculitides: correlation with indices of disease activity. *EurRespir J.* 1999;14:118-24

30. katsumata Y, Kawaguchi Y, Yamanaka H Interstitial Lung Disease with ANCA-associated Vasculitis. Clin Med Insights CircRespirPulm Med. 2015 Sep 23;9(Suppl 1):51–6.
- 31 . P Guilpain, C Chereau, C Goulvestre, et al, The oxidation induced by antimyeloperoxidase antibodies triggers fibrosis in microscopic polyangiitis. EurRespir J. 2011;37:1503–13.
32. GE Tzelepis, M Kokosi, A Tzioufas, et al, Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. EurRespir J. 2010;36:116–21.
33. A Churg, K Zay, S Shay, et al, Acute cigarette smoke-induced connective tissue breakdown requires both neutrophils and macrophage metalloelastase in mice. Am J Respir Cell Mol Biol. 2002;27:368–74.
34. N. Ghrairi, H. Bouakkez, I. Nahdi, A. Dahmouni, S. Yalaoui, Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) en pneumologie. Immuno-analyse et biologie spécialisée (2011) 26, 137—142.
35. C. Pagnoux, P. Guilpain, L. Guillevin, Polyangéite microscopique. Presse Med. 2007; 36: 895–901.
36. A Wludarczyk, W Szczeklik, Neurological manifestations in ANCA-associated vasculitis – assessment and treatment. Expert Rev Neurother. 2016 Apr 4:1–3.
37. Kitching, A., Anders, H., Basu, N., Brouwer, E., Gordon, J., Jayne, D., Kullman, J., Lyons, P., Merkel, P., Savage, C., Specks, U., & Kain, R.

- (2020). ANCA-associated vasculitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6, 1–27.
38. Zheng, Y., Zhang, Y., Cai, M., Lai, N., Chen, Z., & Ding, M. (2019). Central Nervous System Involvement in ANCA-Associated Vasculitis: What Neurologists Need to Know. *Frontiers in Neurology*, 9.
39. Austin, K., Janagan, S., Wells, M., Crawshaw, H., McAdoo, S., & Robson, J. C. (2022). ANCA associated vasculitis subtypes: recent insights and future perspectives. *Journal of inflammation research*, 2567–2582.
40. Gómez Ortiz, M. E., Pinto Peñaranda, L. F., Muñoz-Grajales, C., Márquez Hernández, J. D., & Velásquez Franco, C. J. (2014). Plasmaféresis y recambio terapéutico de plasma en enfermedades autoinmunes: indicaciones, complicaciones y desenlaces. Descripción de una serie de casos. *Revista Colombiana de Reumatología*, 21(3), 133–135.
41. Sun, X. J., Li, Z. Y., & Chen, M. (2023). Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology and Immunology Research*, 4(1), 11–21.