Manifestations cardiaques des vascularites nécrosantes

RÉSUMÉ : Les vascularites sont des affections systémiques atteignant plusieurs organes dont le cœur. Toutes les tuniques peuvent être touchées avec des degrés de sévérité divers. De même, selon la vascularite, les atteintes cardiaques sont plus ou moins fréquentes.
Le syndrome de Churg-Strauss est l'affection où l'atteinte cardiaque est la plus fréquente et la plus grave. Si l'atteinte péricardique est généralement bénigne, les myocardites sont souvent graves et les endocardites exceptionnelles.
Le traitement précoce de la vascularite avec adjonction d'un immunosuppresseur aux corticoïdes permet d'obtenir une rémission complète. Le pronostic à long terme est fonction de la sévérité de la vascularite elle-même, mais aussi des séquelles cardiaques qu'elle peut avoir engendrées.

→ **L. GUILLEVIN**
Service de Médecine Interne,
Hôpital Cochin,
Université Paris Descartes, PARIS.

Comme d'autres organes, le cœur et les vaisseaux sont une des cibles des vascularites. Toutefois, la fréquence des atteintes cardiaques est variable selon la vascularite en cause. Elles sont parfois au premier plan, mais ce n'est pas la situation clinique la plus fréquente.

Nous aborderons dans cet article les atteintes cardiaques, mais pas les atteintes vasculaires qui sont observées au cours de vascularites différentes comme la maladie de Takayasu ou la maladie de Horton, deux artérites inflammatoires à cellules géantes qui se caractérisent par l'atteinte des artères de plus gros calibre.

Définition des angéites nécrosantes

Trois éléments histologiques sont observés dans toutes les vascularites nécrosantes : la nécrose fibrinoïde de la média de l'artère, une réaction inflammatoire périvasculaire et l'évolution vers la cicatrisation fibreuse.

La lésion histologique évolue en deux étapes principales. Au stade précoce, on observe l'association de la nécrose fibrinoïde et du granulome, lorsqu'il existe. La nécrose prédomine à la partie interne de la média et parfois elle détruit la limitante élastique interne : l'intima est épaissie, et peut être le point de départ d'une thrombose. Le granulome inflammatoire est inconstant. Il est polymorphe, contient des lymphocytes, des plasmocytes et des histiocytes. On peut aussi noter la présence de polynucléaires neutrophiles pycnotiques. La nécrose, lorsqu'elle est sectorielle et intéresse les vaisseaux de moyen calibre, peut être à l'origine de microanévrysmes. Secondairement, les lésions évoluent vers une fibrose et une thrombose.

Certaines angéites nécrosantes comme la périartérite noueuse ou la maladie de Wegener évoluent par poussées et l'on peut retrouver sur les prélèvements des lésions artérielles à des stades évolutifs différents. Le caractère segmentaire des lésions vasculaires est responsable des nouures qui se forment en zones lésées lorsque la vascu-

larite intéresse des vaisseaux de calibre suffisamment gros. Elles prédominent au niveau des bifurcations artériolaires. Tous les territoires artériels peuvent être touchés.

Selon la vascularite en cause, le calibre et la nature des vaisseaux atteints varient. La périartérite noueuse (PAN) touche les artères de moyen calibre, mais aussi des artères de petit calibre, des artérioles et des capillaires sont intéressés, de même que les capillaires et les veinules dans l'angéite de Churg et Strauss, la polyangéite microscopique (PAM), la granulomatose de Wegener et l'angéite leucocytoclasique.

Classification des vascularites

Des critères de classification imparfaits mais pratiques ont été établis par l'*American College of Rheumatology* (ACR) (***tableaux I à III***) [1-3]. La classification la plus actuelle est la Nomenclature de Chapel Hill (***tableau IV***) [4]. Elle a supplanté tous les autres systèmes de classification. Quel que soit le système adopté, il faut séparer les angéites nécrosantes des artérites à cellules géantes. Les angéites nécrosantes ont pour lien histologique commun la présence dans la paroi vasculaire d'une nécrose fibrinoïde de la paroi de l'artère, alors que les angéites à cellules géantes n'en ont pas. Les angéites à cellules géantes sont la maladie de Takayasu et l'artérite temporale de Horton. Elles touchent les artères de gros calibre, mais ne font pas partie du cadre des angéites nécrosantes. Nous n'y reviendrons pas.

La classification proposée par l'ACR pour la PAN [1] a le défaut principal de la confondre avec la PAM : la PAN touche les vaisseaux de moyen calibre et la PAM ceux de petit calibre. Cependant, les malades ayant une

Trois critères sont nécessaires pour classer les malades comme ayant une périartérite noueuse
• Amaigrissement > 4 kg.
• *Livedo reticularis*.
• Douleur testiculaire.
• Myalgies, baisse de la force musculaire, sensibilité des muscles des jambes.
• Mono- ou polyneuropathie.
• Pression artérielle diastolique > 90 mmHg.
• Elévation de l'urée ou de la créatinine.
• Virus de l'hépatite B.
• Artériographie anormale.
• Biopsie d'une artère de petit ou moyen calibre montrant des monocytes et des polynucléaires neutrophiles.

Tableau I : Critères diagnostiques de la périartérite noueuse [1].

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 4 des 6 critères suivants permet le classement comme syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 99,7 %
• Asthme.
• Eosinophilie sanguine ≥ 10 %.
• Mono- ou polyneuropathie.
• Infiltrats pulmonaires labiles.
• Douleur ou opacité sinusienne.
• Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie.

Tableau II : Syndrome de Churg et Strauss. Critères de l'*American College of Rheumatology* (1990) [2].

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 2 des 4 critères suivants permet le classement comme granulomatose de Wegener avec une sensibilité de 88,2 % et une spécificité de 92 %.
• Inflammation nasale ou orale (epistaxis, ulcérations buccales ou faciales douloureuses).
• Anomalies de la radiographie pulmonaire (nodules, cavernes, infiltrats fixes).
• Mono- ou polyneuropathie.
• Sédiment urinaire anormal (hématurie microscopique ou cylindres).
• Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi ou autour des artères ou artérioles).

Tableau III : Granulomatose de Wegener. Critères de l'*American College of Rheumatology* (1990) [3].

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

* Le terme vaisseaux de gros calibre correspond à l'aorte et ses plus grosses branches de division. Les vaisseaux de moyen calibre sont les principales artères viscérales (rénales, hépatique, coronaires et mésentériques). Les vaisseaux de petit calibre correspondent aux veinules, capillaires, artérioles et aux artères intra-parenchymateuses distales qui se connectent avec les artérioles. Certaines vascularites des gros et petits vaisseaux peuvent atteindre les vaisseaux de moyen calibre, mais les vascularites des vaisseaux de moyen calibre ne doivent pas attteindre de vaisseaux plus petits que les artères. En italique, les éléments fréquents mais non essentiels. ** Association fréquente aux ANCA.

Tableau IV : Noms et définitions des vascularites adoptés par la conférence de consensus pour la nomenclature des vascularites systémiques à Chapel Hill, Caroline du Nord, USA, 1993 [4].

atteinte de vaisseaux de calibre différent sont nombreux et les classer peut s'avérer difficile. Les caractéristiques permettant de séparer PAN et PAM sont énoncées au ***tableau V.*** La nomenclature de Chapel Hill [4] est, à l'inverse, trop schématique et ne permet pas de reconnaître les syndromes de chevauchement. Elle est actuellement en cours de révision afin de mieux s'adapter aux préoccupations des cliniciens. Elle devrait aussi intégrer de nouvelles affections. C'est par exemple le cas du syndrome de Goodpasture qui devrait faire son apparition dans la nouvelle classification. Une large place aux vascularites secondaires devrait aussi faire son entrée (vascularites secondaires aux maladies auto-immunes par exemple).

	Périartérite noueuse	Polyangéite microscopique
Histologie		
• Type de vascularite	Vascularite nécrosante, infiltrat inflammatoire polymorphe, rares granulomes.	Vascularite nécrosante, infiltrat inflammatoire polymorphe, pas de granulome.
• Type de vaisseaux	Artères de petit et moyen calibres, rarement artérioles.	Petits vaisseaux (capillaires, veinules ou artérioles). Les artères de moyen calibre peuvent être touchées.
Distribution et localisation		
Atteinte rénale		
• Vascularite rénale avec hypertension rénovasculaire, infarctus rénaux et microanévrysmes.	Oui	Non
• Glomérulonéphrite rapidement progressive	Non	Très fréquente
Atteinte pulmonaire		
• Hémorragie alvéolaire	Non	Oui
Multinévrite	50-80 %	10-20 %
Rechutes	Rares	Fréquentes
Anomalies biologiques		
• p-ANCA, anti-MPO	Rares (<10%)	Fréquents (50-80 %)
• Infection par le virus de l'hépatite B	Oui (10 %)	Non
Anomalies artériographiques (microanévrysmes, sténoses)	Oui	Non

Tableau V : Diagnostic différentiel de la périartérite noueuse et de la polyangéite microscopique.

1. Vascularites touchant les vaisseaux de moyen calibre

• ***La périartérite noueuse ou maladie de Küssmaul-Maier***

>>> Caractères histologiques et évolution de la lésion artérielle

A la phase précoce, on observe la nécrose fibrinoïde. La nécrose prédomine dans la partie la plus interne de la média et parfois dans la couche sous-endothéliale. Elle est fibrinoïde, souvent infiltrée de cellules inflammatoires. Elle détruit le plus souvent les structures élastiques et surtout la limitante élastique interne. L'intima est épaissie par un œdème qui refoule les cellules endothéliales turgescentes. Cette lésion intimale peut être le point de départ d'une thrombose.

Le granulome inflammatoire est rarement observé dans la PAN. Il n'y a pas de granulome tuberculoïde dans la PAN. Ce granulome infiltre toute la paroi artérielle, c'est donc une panartérite plutôt qu'une périartérite, et déborde largement dans l'adventice. Si la nécrose ne porte que sur un secteur de la circonférence du vaisseau, le granulome sera également cantonné au secteur correspondant de l'adventice. Une nécrose sectorielle peut favoriser la formation d'un microanévrysme, dont l'artériographie confirme la réalité et précise la fréquence.

La réparation vasculaire est caractérisée par la disparition de la nécrose et l'évolution vers la fibrose. Cette fibrose est définitive et on peut retrouver les séquelles avec des infarctus viscéraux. Si la lumière du vaisseau était occupée par un thrombus, celui-ci subit une organisation conjonctive.

Au terme de cette phase cicatricielle, les lésions sont d'intensité variable et elles vont d'une mutilation discrète de la média jusqu'à l'oblitération totale de l'artère, dont ne persisteront plus que quelques éléments élastiques au sein d'un bloc fibreux. Au maximum, rien ne persiste plus de la structure initiale du vaisseau et le bloc de sclérose n'a plus aucun caractère qui permette d'en préciser l'origine.

Un caractère anatomique essentiel de la maladie de Küssmaul-Maier résulte de son évolution clinique par poussées rapprochées. On peut ainsi retrouver sur le même prélèvement ou sur deux prélèvements contemporains des lésions artérielles à des sta-

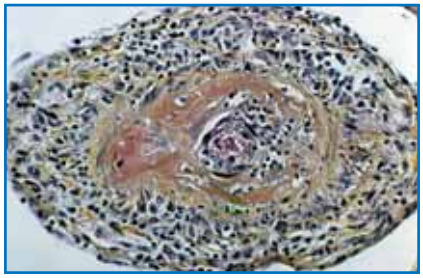

Fig. 1 : Histologie d'une artère de moyen calibre, montrant une nécrose fibrinoïde de la média de l'artère, entourée d'une réaction inflammatoire.

des évolutifs différents. On observe même parfois une seconde lésion de nécrose sur une artériole déjà mutilée par la cicatrice d'une poussée antérieure.

>>> Topographie des lésions et conséquences viscérales

Les lésions artériolaires sont segmentaires, c'est-à-dire que les zones lésées alternent avec des zones saines. C'est au niveau des zones lésées que se forment les "nouures" liées à la réaction inflammatoire périartérielle (***fig. 1***). Ces nouures sont souvent localisées au niveau d'une bifurcation artérielle ou au point de départ d'une collatérale. Tous les vaisseaux de moyen calibre de l'organisme peuvent être intéressés. Au niveau pulmonaire, seules les artères bronchiques sont intéressées, ce qui n'a pas de traduction clinique.

L'atteinte rénale est extrêmement fréquente au cours des vascularites nécrosantes. On observe des lésions dans 70 à 80 % des cas autopsiques. Les lésions artérielles, responsables des infarctus rénaux caractéristiques de la maladie, sont observées au cours de la PAN (maladie de Küssmaul-Maier). Les reins sont de taille normale ou réduite, ils sont le siège d'infarctus à différents stades d'évolution, qui peuvent être très nombreux et quasi confluents, réalisant un aspect qui rappelle celui d'une nécrose corticale. Les nouures artérielles peuvent être macroscopiquement visibles sur la tranche de section.

Histologiquement, l'atteinte porte sur les artères arquées et la partie proximale des artères interlobulaires, plus rarement sur les branches de division de l'artère rénale. Les infarctus n'ont aucune particularité histologique, ce sont des foyers de nécrose ischémique du parenchyme qui vont évoluer vers une cicatrice fibreuse.

Dans cette forme, les lésions glomérulaires sont secondaires, il s'agit de sclérose glomérulaire par ischémie relative au voisinage de l'infarctus, ou de lésions de nécrose glomérulaire que l'on peut attribuer à une hypertension secondaire. C'est en effet dans cette forme de PAN que l'on observe des hypertensions parfois malignes.

● *La maladie de Kawasaki*

Décrite initialement au Japon [5], des milliers d'observations ont été rapportées de par le monde. Les lésions histologiques sont superposables à celles observées dans la PAN. C'est une maladie du nourrisson et du jeune enfant (moyenne d'âge 1 an), mais atteignant parfois l'adulte. Le pronostic global est bon (2 % de mortalité). Son étiologie est inconnue.

Dans un **contexte fébrile** apparaissent une conjonctivite, une angine, une pharyngite, un exanthème du tronc, un œdème des mains et des pieds avec érythème de la paume des mains et de la plante des pieds et des adénopathies cervicales ne suppurant pas. Une insuffisance cardiaque, une diarrhée, une protéinurie, une méningite et une hépatite sont également signalées. Les coronarographies montrent la grande fréquence d'anévrysmes parfois multiples. L'évolution est favorable sous traitement par immunoglobulines intraveineuses [6]. La mortalité est due à une insuffisance cardiaque ou à d'autres complications vasculaires. Elles surviennent le plus souvent au cours des premiers mois de la maladie. Les complications cardiaques sont rares.

2. Vascularites touchant les vaisseaux de petit calibre

● *La polyangéite microscopique*

L'histologie rénale est caractéristique de la distinction avec la PAN classique. Les reins sont plutôt volumineux, gris rosé, bigarrés de suffusions hémorragiques. Histologiquement, les lésions glomérulaires sont au premier plan. Il s'agit de nécrose du floculus, atteignant tout ou partie de celui-ci et touchant une proportion très variable de glomérules. Il y a souvent une prolifération épithéliale secondaire qui peut être prédominante et des lésions de fibrose ou de hyalinose glomérulaire considérées comme cicatricielles.

Les lésions d'angéite nécrosante sont retrouvées dans des artérioles plus petites que celles qui sont atteintes dans la PAN : portion distale des artères interlobulaires, artères afférentes du glomérule. Il y a dans cette forme des lésions d'angéite nécrosante des veinules et des capillaires. L'étude des biopsies rénales montre en immunofluorescence des dépôts de fibrinogène et de C3, sans dépôts d'immunoglobulines. On admet aujourd'hui que la plupart des glomérulopathies extracapillaires pauci-immunes sont en fait des vascularites nécrosantes.

Les principales manifestations cliniques de la PAM sont détaillées dans le ***tableau VI.*** Dans ce tableau, certaines séries anciennes sont rapportées au sein desquelles aucune distinction n'était faite entre PAN et PAM, car la littérature ne distinguait pas ces affections à l'époque où ces publications ont été écrites.

La granulomatose de Wegener

La granulomatose de Wegener associe des atteintes viscérales ORL, faciales, pulmonaires et rénales et la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) dans plus de 80 % des cas. Elle peut être diagnostiquée par la biopsie. La source du matériel biopsique est essentiellement nasale, bronchique, pulmonaire ou rénale. Les lésions anatomiques élémentaires sont de trois ordres : l'angéite nécrosante, le granulome et la nécrose.

Les granulomes entourent souvent les lésions d'angéite, mais sont aussi présents à distance. Ils sont faits de fibroblastes et d'histiocytes avec quelques cellules géantes, de polynucléaires, de cellules mononucléées, de plasmocytes.

La nécrose s'observe en plages importantes, ce qui explique la cavitation fréquente des lésions granulomateuses macroscopiques. Elle contient des débris cellulaires, des polynucléaires pycnotiques et des fibres élastiques, restes de vaisseaux nécrosés.

L'expression clinique de la granulomatose de Wegener est variable, fonction du nombre de sites atteints et de l'intensité des signes généraux d'accompagnement. Nous avons résumé dans le ***tableau VI*** les principales manifestations cliniques de la granulomatose de Wegener. L'évolution de cette vascularite est favorable lorsqu'il s'agit de formes localisées, mais reste encore grave dans les formes systémiques et en particulier lorsqu'une atteinte rénale est présente [7].

	PAN et MPA*	MPA Guillevin* 1999 [24]	SCS Guillevin* 1998 [22]	WG Hoffmann** 1992 [7]
Nombre de patients	519	85	96	158
Age moyen (ans)	51	57	48	41
extrêmes	6-86 ans	16-86 ans	17-74 ans	9-78 ans
Ratio homme/femme	1,34	1,23	1,13	1
Traitement				
Manifestations systémiques (%)				
Signes généraux				
– Fièvre	48	58	57	50
– Amaigrissement	41	73	71	35
Neuropathie périphérique	60	58	78	15
Muscles	42	48	54	
Articulations	46	51	42	
Articulations et muscles	62			67
Peau	45	62	51	46
Rein	42	79	17	77
Hypertension	25	34	13	
Signes digestifs	38	31	33	
Signes respiratoires	0	25	100	65
Système nerveux central	14	12	8	8
Signes cardiaques	15	18	13	2 à 6
Atteinte oculaire	18	12	3	52
Nez, gorge, oreilles	1	1	48	92

* Séries retrospectives ; ** Séries prospectives ; CS : prednisone, CY : cyclophosphamide.

Tableau VI : Principaux signes cliniques des vascularites nécrosantes.

Pathogénie des vascularites

La compréhension de la pathogénie est importante, car le traitement est en partie conditionné par les mécanismes impliqués dans la survenue de la vascularite. Nous n'aborderons ici que certains des mécanismes pathogéniques des vascularites.

1. Complexes immuns

Les mécanismes mettant en jeu le dépôt de complexes immuns sont les suivants :
– passage de complexes immuns en excès d'antigène dans la paroi vasculaire à la faveur d'une augmentation locale de la perméabilité faisant intervenir une altération de l'endothélium vasculaire ;
– dépôt de ces complexes immuns le long de la membrane basale et activation du complément ; afflux local de polynucléaires facilité par le pouvoir chimiotactique de certaines fractions du complément et par le biais de molécules d'adhésion ;
– libération locale d'enzymes lysosomales des polynucléaires et nécrose de la paroi vasculaire.

Le complexe antigène-anticorps pourrait aussi être la conséquence d'une fixation *in situ* d'anticorps sur des antigènes locaux ou "plantés". La localisation et l'intensité des lésions dépendent de multiples facteurs : pression artérielle, qualité physico-chimique des complexes immuns, nature de l'antigène,

demi-vie de ces complexes, facteurs modifiant la perméabilité vasculaire.

2. ANCA

La découverte des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) [8] a été décisive dans la compréhension de la pathogénie des vascularites. Si certaines d'entre elles, comme les cryoglobulinémies liées ou non au virus de l'hépatite C ou la périartérite noueuse classique, sont essentiellement dues à la formation de complexes immuns, la maladie de Wegener, la PAM et le syndrome de Churg-Strauss s'accompagnent, dans des proportions variables, d'ANCA dont le rôle pathogène est établi [9]. Les ANCA ne sont en fait qu'un des éléments de la cascade de l'agression vasculaire.

La présence d'ANCA se traduit par une fluorescence cytoplasmique diffuse (c-ANCA) ou périnucléaire (p-ANCA). La fluorescence diffuse correspond aux ANCA dirigés contre la protéinase 3 (PR3). La fluorescence périnucléaire correspond à des anticorps dirigés contre divers autres antigènes dominés par la myéloperoxydase (MPO). Les ANCA anti-PR3 s'observent préférentiellement au cours de la maladie de Wegener. 90 % des malades atteints de formes systémiques ont des ANCA alors que seulement 50 à 75 % des formes localisées en présentent [10]. Cet anticorps est assez spécifique de la maladie. Les p-ANCA (entre autres anti-MPO-ANCA) sont observés dans certaines vascularites comme la PAM (50 %) [10], le syndrome de Churg-Strauss (moins de 40 % des cas) [11]. Ils sont absents dans la PAN. Les ANCA sont retrouvés dans d'autres affections : infections, rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, angéites non nécrosantes. De ce fait la mise en évidence de p-ANCA est moins spécifique que celle des c-ANCA. Nous rappelons aussi que les ANCA ont une signification diagnostique lorsque la détection est faite en immunofluorescence et confirmée par la technique Elisa.

Manifestations cliniques

Les vascularites peuvent être responsables de manifestations cardiaques dont la fréquence est variable d'une vascularite à l'autre. Les principales manifestations cardiaques des vascularites systémiques sont décrites ci-dessous.

1. Les atteintes coronaires

Toutes les vascularites peuvent être responsables d'une atteinte coronaire, bien que cette éventualité soit en fait assez rarement démontrée et peu documentée. La maladie qui est le plus souvent responsable d'une coronarite est la maladie de Kawasaki. Les sténoses inflammatoires spécifiques de la PAN, de la MPA ou du CSS sont plus rares et d'aspect variable [12]. On doit s'attendre à observer des lésions variables selon le type de vascularite, dans la mesure où celles-ci intéressent des vaisseaux de calibres différents. En fait, pour certains [13, 14], les lésions coronaires sont identiques, lorsqu'elles sont présentes, d'une vascularite à l'autre.

L'examen des coronaires montre une alternance de sténoses et de dilatations, localisées ou, le plus souvent, réparties de façon diffuse. Une coronarite nodulaire avait déjà été observée dans la description princeps de la PAN. De nombreux auteurs [15, 16] ont montré au travers de séries autopsiques que les atteintes coronaires étaient fréquentes mais sous-estimées. Griffith [17] notait 41 % d'atteinte coronaire dans une série autopsique. Des anomalies angiographiques peuvent être observées [18]. Les séries montrant une fréquence élevée d'atteinte cardiaque sont anciennes, souvent autopsiques et antérieures à la large utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs, et démontrent le tropisme cardiaque des vascularites.

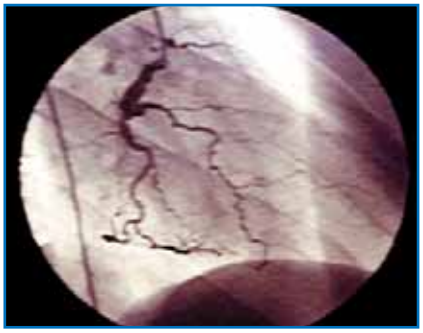

Fig. 2 : Sténoses étagées des artères coronaires en rapport avec une vascularite nécrosante.

Depuis que nous traitons mieux les vascularites, les lésions des gros troncs coronaires sont devenues rares, mais nous en observons régulièrement, notamment lorsque la vascularite débute par une atteinte cardiaque. Tous les malades présentant un angor doivent bénéficier d'une coronarographie qui peut montrer des sténoses des gros troncs, mais aussi sous-estimer la réelle fréquence des atteintes coronaires plus distales qui sont plus fréquentes et fonction de la taille des vaisseaux habituellement atteints par la vascularite (***fig. 2***). L'évolution des lésions angiographiques est peu connue, mais est vraisemblablement superposable à celle observée sur d'autres vaisseaux de calibre comparable. Les angiographies abdominales de contrôle, effectuées 6 à 12 mois après le début d'un traitement, montrent la disparition des sténoses et des microanévrysmes [19]. Cette évolution radiologique authentifie l'évolution vers l'endartérite fibreuse.

Les crises d'angor sont exceptionnelles : 3 fois/130 pour Frohnert [20], 2 fois seulement dans les séries de patients atteints de PAN [21], CSS [22], WG [23] et MPA [24] que nous avons publiées. Les modifications

Fig. 3 : Anévrysmes coronaires au cours d'une maladie de Kawasaki.

électrocardiographiques observées chez des malades asymptomatiques sont plus fréquentes. Elles n'ont rien de spécifique. La nécrose myocardique est rare [25]. Sous traitement, les anomalies peuvent disparaître.

Très rarement, l'atteinte coronaire se traduit par une mort subite due à un probable trouble du rythme [26, 27], **ou à un hémopéricarde par rupture d'un anévrysme coronaire** [28]. Si l'évolution sous traitement se fait vers la cicatrisation des lésions et la disparition des anomalies radiologiques, la survenue d'une coronarite tardive peut survenir et est parfois le fait d'une athéromatose accélérée parfois favorisée par la prise prolongée de corticoïdes [29]. Dans la maladie de Kawasaki, on observe des anévrysmes des artères coronaires (***fig. 3***). Leur évolution se fait habituellement vers la régression sous traitement.

2. L'atteinte myocardique

L'atteinte myocardique est la conséquence de l'atteinte des vaisseaux coronaires ou d'une myocardiopathie spécifique. Le mécanisme le plus probable de l'insuffisance cardiaque est une ischémie myocardique par une vascularite des petits vaisseaux (artérioles, capillaires et veinules). La cardiomyopathie spécifique de la vascularite a été rapportée dans 28 % des cas de PAN [30]. Ce chiffre est élevé et la fréquence observée dans des séries non sélectionnées est moindre dans la PAN. L'insuffisance cardiaque traduit l'atteinte du myocarde, mais peut aussi être la conséquence d'une hypertension artérielle maligne ou sévère d'origine rénale. Elle est le plus souvent gauche, mais peut être globale. Si des atteintes cardiaques peuvent se rencontrer dans toutes les vascularites, c'est au cours du syndrome de Churg-Strauss qu'on les observe le plus fréquemment (***tableau VI***).

L'insuffisance cardiaque est sévère, inaugurale ou survenant précocement dans le cours de l'angéite. Au cours du syndrome de Churg-Strauss, sa fréquence varie entre 15 et 84,6 % [22, 31, 32]. Dans notre série récemment publiée [11], l'atteinte cardiaque était présente dans 35 % des cas, et 24 % pour les cardiomyopathies. C'est dans le syndrome de Churg-Strauss que les mécanismes responsables de l'atteinte cardiaque sont les plus variés : vascularite des artères coronaires, granulomes extravasculaires et infiltrats interstitiels à éosinophiles. Dans le syndrome de Churg-Strauss, une infiltration par les éosinophiles est la découverte anatomopathologique la plus fréquente [31], des granulomes épicardiques et myocardiques sont aussi retrouvés. L'insuffisance cardiaque est responsable du décès chez 3/11 patients décrits par Churg [31] et chez 13 de nos 96 patients [22]. La fibrose endomyocardique est rare [31]. Cette entité a été observée au cours du syndrome hyperéosinophilique, mais rarement dans le syndrome de Churg-Strauss, malgré le taux élevé d'éosinophiles.

Les troubles du rythme accompagnent volontiers les atteintes myocardiques. Les anomalies électrocardiographiques étaient présentes dans 39 % des cas décrits par Blétry [30], les troubles de conduction étaient retrouvés dans 10 cas/54 et des troubles du rythme (extrasystolie ventriculaire et tachycardie supraventriculaire) 10 fois/54 [30].

Le diagnostic de vascularite chez un patient présentant une cardiomyopathie en apparence primitive n'est pas toujours aisé et c'est souvent les signes extra-cardiaques, les biopsies et la réponse au traitement corticoïde et immunosuppresseur qui permettent d'établir ou de confirmer le diagnostic. Une insuffisance cardiaque peut aussi être la conséquence d'une hypertension artérielle maligne ou sévère, éventualité plus fréquemment rencontrée dans la PAN classique où la néphropathie vasculaire peut provoquer de tels symptômes. Nous avons observé une hypertension artérielle chez 31,5 % de 165 malades et elle était maligne chez 4 % d'entre eux [33].

Les ANCA sont présents chez 38 % des patients présentant un syndrome de Churg-Strauss, mais seulement chez 12 % de ceux ayant une atteinte cardiaque. Cette constatation permet d'individualiser deux phénotypes de syndrome de Churg-Strauss, l'un caractérisé entre autres par la présence d'une néphropathie et peu d'atteinte cardiaque, l'autre essentiellement caractérisé par une fréquence plus élevée de cardiomyopathie. La réalisation systématique d'IRM cardiaque permet de faire le bilan d'extension des atteintes cardiaques du syndrome de Churg-Strauss et de détecter des lésions infracliniques. Ce pourrait être aussi un instrument de surveillance utile.

3. La péricardite

Un épanchement péricardique est souvent observé chez les malades présentant une insuffisance cardiaque. Cette péricardite n'a pas de caractéristiques spécifiques. Dans certaines rares observations, une péricardite abondante et de constitution rapide peut être responsable de tamponnade. Il s'agit d'une péricardite inflamma-

Auteurs Référence Année de publication n Décès	Churg [31] 1951 13 11	Revue de la littérature [93] 1984 138 50	Lanham [32] 1984 16 1	Guillevin [22] 1998 96 22	Total 263 84
Atteinte cardiaque (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde)	3	24	1	11	39
Insuffisance rénale	1	9			10
Hémorragie cérébro-méningée	3	8			11
Atteinte digestive	1	4		2	7
Etat de mal asthmatique	1	4			5
Insuffisance respiratoire		1		2	3
Cachexie	1				1
Infection					0
Cancer				2	2
Accident des AVK				2	2
Rupture d'anévrysme aortique					0
Embolie pulmonaire					0
Choc anaphylactique				1	1
Inconnue	1			2	3

Tableau VII : Principales causes de décès au cours du syndrome de Churg et Strauss.

toire devant être évacuée et parallèlement biopsiée. La biopsie peut permettre de porter un diagnostic de vascularite comme nous l'avons observé chez un malade atteint de syndrome de Churg-Strauss appartenant à une série de 96 cas [22]; une observation comparable a également été décrite [34]. Les péricardites inflammatoires peuvent aussi être observées au cours de la granulomatose de Wegener et de la périartérite noueuse [Hu, 1997 #1443].

4. L'hypertension artérielle pulmonaire

Une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) a rarement été rapportée dans la PAN [35] et dans la granulomatose de Wegener.

5. L'atteinte endocardique

Il n'y a, habituellement, pas d'atteinte endocardique dans les vascularites et sa présence doit faire remettre en cause le diagnostic et faire discuter une endocardite d'autre nature : infectieuse ou marastique. Cependant, de rares observations d'atteinte valvulaire, notamment tricuspidiennes, ont été rapportées [12].

Evolution et pronostic

Le pronostic des vascularites systémiques est conditionné par la présence d'atteintes viscérales et l'atteinte cardiaque fait partie des facteurs de mauvais pronostic. C'est particulièrement vrai pour le syndrome de Churg-Strauss où c'est la première cause de mortalité (***tableau VII***). Les décès peuvent être la conséquence d'une insuffisance cardiaque survenant au cours de la phase aiguë d'une vascularite non contrôlée par le traitement, par un trouble du rythme ou par une insuffisance cardiaque séquellaire et réfractaire aux traitements vasodilatateurs, tonicardiaques et à la déplétion.

Les corticoïdes peuvent aussi aggraver une insuffisance cardiaque préexistante par le biais de la rétention hydrosodée, mais aussi à cause de l'accélération de lésions de sclérose vasculaire. Nous avons montré que l'atteinte cardiaque contribuait à alourdir le pronostic de la PAN, de la MPA et du SCS [36] et plus récemment de la granulomatose de Wegener

- Protéinurie > 1 g/24 h.
- Créatininémie > 140 micromoles/L.
- Atteinte gastro-intestinale spécifique de la vascularite.
- Atteinte spécifique du système nerveux central.
- Cardiomyopathie spécifique.
- Un point est attribué à chaque manifestation clinique ou signe biologique.
- La mortalité est de 12 % à 5 ans lorsque le FFS est égal à 0 ; 25 % lorsqu'il est égal à 1 et 50 % lorsqu'il est égal ou supérieur à 2.

Tableau VIII : Le Five Factor Score (FFS).

(non publié). De ce fait, nous avons intégré les manifestations cardiaques dans le score en 5 points que nous avons établi (***tableau VIII***) [36]. Les paramètres qui le composent sont les suivants : protéinurie > 1 g/24 h, créatininémie supérieure à 140 micromoles/l, cardiomyopathie spécifique, manifestations gastro-intestinales sévères et atteinte du système nerveux central. Lorsque le FFS est à 0, la mortalité à 5 ans est de 12 %, lorsque le FFS est égale à 1, la mortalité est de 26 %, lorsque le FFS est égal à 2, la mortalité est de 46 %. Aujourd'hui, la fiabilité de ce score autorise son utilisation pour le choix des traitements, nous y reviendrons.

Traitements

Nous n'aborderons pas ici le traitement symptomatique des manifestations cardiaques des vascularites, car il est comparable à ce qu'il est en dehors des vascularites. Les bêtabloquants qui sont habituellement contre-indiqués chez les asthmatiques peuvent en pratique être prescrits dans les phases aiguës du syndrome de Churg et Strauss, car l'asthme ne se décompense pas dans cette situation où les corticoïdes sont parallèlement prescrits à fortes doses.

Le pronostic des vascularites a été transformé par les corticoïdes et/ou les immunosuppresseurs, tout particulièrement le cyclophosphamide. Les corticoïdes seuls ont permis d'obtenir une augmentation de la survie. L'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs a permis d'augmenter le taux de survie qui atteignait 82 % à 5 ans dès la fin des années 70 [37] et dépasse maintenant 90 %.

Les formes cardiaques doivent être traitées par corticoïdes et immunosuppresseurs, car cette association améliore la survie des malades [38].

1. Traitement des vascularites sans cause infectieuse

- ***Corticoïdes***

Le traitement initial d'une périartérite noueuse sans infection par le virus de l'hépatite B, d'une MPA, d'un syndrome de Churg-Strauss ou d'une maladie de Wegener comprend une corticothérapie. La dose initiale de corticoïdes est de 1 mg par kilo et par jour. Elle est parfois précédée d'un ou plusieurs bolus de méthylprednisolone (15 mg par kilo et par jour). Après un traitement initial de 3 à 4 semaines, les corticoïdes doivent être diminués rapidement jusqu'à obtention d'une dose minimale efficace. La décroissance des corticoïdes doit être progressive. L'arrêt peut intervenir au bout de 12 à 18 mois.

- ***Cyclophosphamide***

Le choix du cyclophosphamide est déterminé, au cours de la PAN, de la PAM et du SCS en fonction d'un score pronostique, comme le *Five Factor Score* [36] (le cyclophosphamide est indiqué lorsque le *Five Factor Score* est égal à 1 ou > 1). Bien qu'il ne soit pas encore prouvé que le traitement doive être choisi en fonction de ce score, il est probable qu'il doive être pris en considération dans la stratégie thérapeutique. Dans la granulomatose de Wegener, l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseur est systématique.

La voie intraveineuse doit être préférée à l'administration orale. Elle permet d'obtenir une réponse plus rapide que celle procurée par le cyclophosphamide par voie orale et sa toxicité est moindre. Le cyclophosphamide par voie orale a été employé avec succès après échec du cyclophosphamide par voie intraveineuse. La durée du traitement par le cyclophosphamide est en général de 4 à 6 mois, y compris pour la granulomatose de Wegener. Un relais par un autre immunosuppresseur, méthotrexate ou azathioprine est alors entrepris pour une durée de 12 à 18 mois [39, 40].

La diminution de la morbidité et de la mortalité nécessite l'établissement de nouvelles stratégies thérapeutiques : adaptation du traitement à la sévérité initiale de la maladie en utilisant des facteurs de pronostic, une meilleure évaluation de l'activité de l'affection, permettant de distinguer ce qui revient aux séquelles et ce qui est attribuable à une maladie toujours active, réduction des doses cumulées d'immunosuppresseur, le développement de thérapeutiques alternatives moins toxiques et la mise en place de traitements d'entretien efficaces.

Chez le malade en insuffisance cardiaque, bien que le cyclophosphamide ait

pu favoriser des décompensations cardiaques, ce médicament doit être utilisé sans arrière-pensée si le clinicien considère l'atteinte cardiaque comme spécifique, en évitant cependant les doses très élevées (supérieures à 0,7 g/m^2) qui sont cardiotoxiques. A l'inverse, l'hydratation rendue nécessaire lors de l'administration de bolus devra être réduite et on utilisera plus volontiers le MESNA par voie orale.

- ***Echanges plasmatiques***

Il n'y a actuellement pas d'argument justifiant l'utilisation d'échanges plasmatiques dans la périartérite noueuse sans infection par le virus de l'hépatite B, y compris chez les malades ayant des facteurs de mauvais pronostic. A l'inverse, les échanges plasmatiques sont efficaces dans les formes de glomérulopathie sévère, responsables d'une insuffisance rénale avec une créatininémie supérieure à 500 micromoles/L [41]. On les propose aussi en cas d'hémorragie alvéolaire sévère. Chez les malades présentant une insuffisance cardiaque, les échanges plasmatiques peuvent être contre-indiqués en raison de l'aggravation potentielle de l'insuffisance cardiaque due à une adaptation difficile des paramètres hémodynamiques durant l'échange.

- ***Les immunoglobulines***

L'intérêt des immunoglobulines par voie intraveineuse dans le traitement des vascularites aiguës découle de leur efficacité dans la maladie de Kawasaki [6] où elles préviennent le développement des anévrysmes coronaires et dans les vascularites associées aux ANCA [42]. Les immunoglobulines intraveineuses ont peu d'effets secondaires à court terme. Les immunoglobulines intraveineuses ont été utilisées dans la granulomatose Wegener et dans les polyangéites microscopiques [41, 42].

2. Traitement des vascularites associées aux virus

Elles sont peu souvent responsables d'atteinte cardiaque et ne sont jamais associées aux ANCA. Nous n'entrerons donc pas dans le détail du traitement de ces formes particulières de vascularites. Toutefois, lorsqu'une atteinte cardiaque est présente, le traitement repose sur l'association d'un traitement antiviral et par échanges plasmatiques, si l'état hémodynamique le permet, de préférence sans corticoïdes ni immunosuppresseurs.

- ***Périartérite noueuse due à une infection par le virus de l'hépatite B***

En cas d'infection virale, une approche thérapeutique spécifique doit être choisie. Le traitement "standard", c'est-à-dire l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs, stimule la réplication virale et aggrave l'évolution des hépatites chroniques. Bien que les corticoïdes et les immunosuppresseurs agissent efficacement sur les symptômes de la vascularite, ils perpétuent l'infection et facilitent la progression vers la cirrhose qui, à plus long terme, peut se compliquer de cancer du foie.

Connaissant l'efficacité des médicaments antiviraux dans l'hépatite chronique B et des échanges plasmatiques dans la périartérite noueuse, nous avons combiné les deux traitements [43]. La justification de cette approche thérapeutique est la suivante : corticothérapie initiale permettant de contrôler les manifestations les plus sévères de la périartérite noueuse, puis arrêt brutal du traitement facilitant la séroconversion. L'adjonction d'échanges plasmatiques permet de mieux contrôler le cours évolutif de la périartérite noueuse. La combinaison des échanges plasmatiques et des antiviraux donne d'excellents résultats et doit être préférée en première approche à tout autre traitement.

Bibliographie

1. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*, 1990 ; 33 : 1 088-93.
2. Masi AT, Hunder GG, Lie JT *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*, 1990 ; 33 : 1 094-100.
3. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*, 1990 ; 33 : 1 101-7.
4. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K *et al.* Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*, 1994 ; 37 : 187-92.
5. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S *et al.* A new infantile acute febrile cutaneomucous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*, 1974 ; 54 : 271-6.
6. Newburger J, Takahashi M, Burns J *et al.* Kawasaki syndrome with intravenous gammaglobulins. *N Engl J Med*, 1986 ; 315 : 341-7.
7. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY *et al.* Wegener granulomatosis : an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*, 1992 ; 116 : 488-98.
8. Van der Woude F, Rasmussen N, Lobatto S *et al.* Autoantibodies against neutrophils and monocytes : tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*, 1985 ; 1 : 425-9.
9. Xiao H, Heeringa P, Hu P *et al.* Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest*, 2002 ; 110 : 955-63.
10. Gross WL. Systemic necrotizing vasculitis. *Baillieres Clin Rheumatol*, 1997 ; 11 : 259-84.
11. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A *et al.* Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Inter Med*, 2005 ; 143 : 632-8.
12. Pagnoux C, Guillevin I. The heart in vasculitis. The heart in Autoimmune diseases, Asherson and Doria A, ed. 2004.
13. Hellemans S, Dens J, Knockaert D. Coronary involvement in the Churg Strauss syndrome. *Heart (British Cardiac Society)*, 1997 ; 77 : 576-8.
14. Isaka N, Araki S, Shibata M *et al.* Reversal of coronary artery occlusions in allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). *Am Heart J*, 1994 ; 128 : 609-13.

15. Holsinger D, Osmundson P, Edward J. The heart in polyarteritis nodosa. *Circulation,* 1962; 25: 610-8.
16. Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exper Rheum,* 2006; 24: S71-81.
17. Griffith G, Voral J. Polyarteritis nodosa. A correlation of clinical and post mortem findings in 70 cases. *Circulation,* 1951; 34: 481-91.
18. Hasley PB, Follansbee WP, Coulehan JL. Cardiac manifestations of Churg-Strauss syndrome: report of a case and review of the literature. *Am Heart J,* 1990; 120: 996-9.
19. Darras-Joly C, Lortholary O, Cohen P *et al.* Regressing microaneurysms in 5 cases of hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *J Rheum,* 1995; 22: 876-80.
20. Frohnert PP, Sheps SG. Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. *Am J Med,* 1967; 43: 8-14.
21. Guillevin L, Le Thi Huong D, Godeau P *et al.* Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: a study in 165 patients. *Br J Rheumatol,* 1988; 27: 258-64.
22. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M *et al.* Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine,* 1999; 78: 26-37.
23. Bligny D, Mahr A, Toumelin PL *et al.* Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum,* 2004; 51: 83-91.
24. Guillevin L, Durand Gasselin B, Cevallos R *et al.* Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum,* 1999; 42: 421-30.
25. Kozak M, Gill E, Green L. The Churg Strauss syndrome. A case report with angiographically documented coronary involvement and a review of the literature. *Chest,* 1995; 107: 578-80.
26. Tang P, Segal A. Polyarteritis nodosa of infancy. *JAMA,* 1971; 217: 1666.
27. Ahronheim J. Isolated coronary periarteritis: report of a case of unexpected death in a young pregnantwoman. *Am J Cardiol,* 1977; 40: 287-90.
28. Holt S, Jackson P. Ruptured coronary aneurysm and valvulitis in an infant with polyarteritis nodosa. *J Pathol,* 1975; 117: 83-7.
29. Pagnoux C, Chironi G, Simon A Atherosclerosis in ANCA-associated vasculitides. *Ann N Y Acad Sciences,* 2007; 1107 : 11-21.
30. Bletry O, Godeau P, Charpentier G *et al.* Manifestations cardiaques de la périartérite noueuse. Fréquence de la cardiomyopathie non hypertensive. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux,* 1980; 73: 1027-35.
31. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol,* 1951; 27: 277-94.
32. Lanham J, Elkon K, Pusey C *et al.* Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine,* 1984; 63: 65-81.
33. Cohen L, Guillevin L, Meyrier A *et al.* Hypertension artérielle maligne au cours de la périartérite noueuse. Incidence, paramètres clinico-biologiques et pronostic chez 165 patients. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux,* 1986; 79: 773-8.
34. Sharma A, de Varennes B, Sniderman A. Churg-Strauss syndrome presenting with marked eosinophilia and pericardial effusion. *Can J Cardiol,* 1993; 9: 329-30.
35. Rose G, Spencer H. Polyarteritis nodosa. *Q J Med,* 1957; 26: 43-81.
36. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M *et al.* Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine,* 1996; 75: 17-28.
37. Leib ES, Restivo C, Paulus HE. Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. *Am J Med,* 1979; 67: 941-7.
38. Gayraud M, Guillevin L, Le Toumelin P *et al.* Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum,* 2001; 44: 666-75.
39. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K *et al.* A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med,* 2003; 349: 36-44.
40. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA *et al.* Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med,* 2008; 359: 2790-803.
41. Jayne D, Gaskin G, Rasmussen N *et al.* Randomised trial of plasma exchange versus methyl prednisolone for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol,* 2007; 18: 2180-8.
42. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C *et al.* Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum,* 2008; 58: 308-17.
43. Guillevin L, Lhote F, Leon A *et al.* Treatment of polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus with short term steroid therapy associated with antiviral agents and plasma exchanges. A prospective trial in 33 patients. *J Rheum,* 1993; 20: 289-98.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.