

Le dossier – Vascularites de l'adulte

Traitements des vascularites associées aux ANCA

RÉSUMÉ : Les vascularites à ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles) regroupent la granulomatose avec polyangéite (GPA), la polyangéite microscopique (MPA) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA).

Le traitement comprend un traitement d'induction pour contrôler l'inflammation et préserver la fonction des organes atteints suivi d'un traitement d'entretien de 18 à 24 mois en prévention des récurrences. Le risque de rechute est plus élevé en présence d'anticorps anti-PR3 au diagnostic.

Le traitement d'induction comporte uniquement des corticoïdes dans les MPA et les GEPA sans facteur de mauvais pronostic. Il doit comporter un immunosuppresseur (rituximab ou cyclophosphamide) dans les GPA et les autres vascularites à ANCA avec un facteur de mauvais pronostic, ainsi que dans les formes réfractaires ou récidivantes malgré les corticoïdes isolés.

Le traitement d'entretien n'est pas parfaitement codifié et fait appel au rituximab, à l'azathioprine ou au méthotrexate en l'absence d'insuffisance rénale. Plusieurs protocoles du Groupe Français d'Étude des Vascularites (GFEV) sont en cours sur ses différentes modalités.



C. FRANCÈS

Service de Dermatologie-Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.



L. GUILLEVIN

Service de Médecine interne,
Hôpital Cochin, PARIS.

Les vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) regroupent la granulomatose avec polyangéite (GPA), la polyangéite microscopique (MPA) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA). La vascularite rénale isolée associée aux ANCA pourrait être considérée comme une quatrième entité bien qu'en pratique elle puisse représenter une forme localisée ou précocement diagnostiquée de GPA ou de MPA. Nous ne l'aborderons pas ici étant donné l'absence de manifestations cutanées. Ces trois vascularites systémiques ont des tableaux cliniques (**tableau 1**) et des pronostics différents [1]. L'identification de sous-groupes en fonction de la positivité des ANCA ou de leur spécificité (anti-MPO ou anti-PR3) ne semble pas déterminante en termes de sévérité et de pronostic vital [2], mais leur persistance chez des malades traités peut augurer de rechutes.

Les incidences annuelles de la MPA et de la GPA sont assez proches chez les sujets de race blanche, variant de 2 à 12 cas par million d'habitant avec une prévalence de 23 à 160 cas par million, la plus grande fréquence des GPA étant observée dans le nord de l'Europe et celle des MPA dans le sud de l'Europe. La GEPA est beaucoup moins fréquente (incidence annuelle : 1-4 cas/million d'habitants ; prévalence : 10-20 cas/million). Des facteurs de susceptibilité génétique ont été mis en évidence, notamment avec certaines molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, non recherchées en routine. L'intérêt pronostique des biomarqueurs sanguins ou urinaires n'est pas encore validé [3], mais toutes les études prospectives récentes montrent un taux de rechute plus faible chez les patients anti-MPO que chez les patients anti-PR3.

Un score de gravité des vascularites, prédictif d'un mauvais pronostic, a été

Le dossier – Vascularites de l'adulte

	MPA	GEPA	GPA
Manifestations cliniques			
• Symptômes généraux (fièvre, arthralgies, myalgies)	55-80 %	30-50 %	70-100 %
• Peau	Purpura (35-60 %)	Purpura, rash urticarien, (50-70 %)	Purpura (10-50 %)
• Manifestations ORL	Rares (2-30 %), non destructrices, non granulomateuses	Fréquentes (20-80 %), rhinite, polyposse, non destructrices	Fréquentes (50-95 %), rhinite croûteuse, sinusite destructrice*, otite médiane
• Atteinte pulmonaire	Fréquente (60-80 %), hémorragie alvéolaire	Fréquente (50 %), infiltrats labiles, pleurésie à éosinophiles, rares nodules	Fréquente (60-80 %), nodules ± excavés, hémorragie alvéolaire, sténose bronchique et/ou sous-glottique
• Asthme	Non	Oui (100 %)	Non
• Atteinte rénale	Fréquente (80 %), glomérulonéphrite nécrisante extracapillaire	Peu fréquente (20 %), glomérulonéphrite nécrisante extracapillaire	Fréquente (60-80 %), glomérulonéphrite nécrisante extracapillaire
• Neuropathie périphérique	Possible (35 %)	Très fréquente (65-75 %)	Possible (25 %)
• Autres manifestations classiques	Thrombose veineuse (7-8 %)	Cardiopathie (10-50 %), thrombose veineuse (7-8 %)	Manif. oculaires, (sclérite, tumeur orbitaire), pachyméningite, thrombose veineuse (7-8 %)
Biologie			
• Standard	Syndrome inflammatoire Surveillance urinaire +++	Éosinophilie souvent > 3 000/mm ³ Syndrome inflammatoire	Syndrome inflammatoire Surveillance urinaire +++
• ANCA	Oui (60-80 %) Surtout anti-MPO	Oui (30 %) Anti-MPO	Oui (90 % si GPA diffuse) Surtout anti-PR3
Histologie	Vascularite nécrisante des petits vaisseaux	Granulome éosinophile, vascularite nécrisante	Granulome, vascularite nécrisante
* Déformation nasale avec ensellure et du septum.			

Tableau I : Principales caractéristiques des trois vascularites systémiques associées aux ANCA [1].

élaboré par le Groupe Français d'Étude des Vascularites (GFEV) en 1996, révisé en 2011 [4]. Il s'agit du FFS (*Five factors score*), représenté dans le **tableau II**, qui prend en compte le terrain, la diversité et la sévérité des atteintes viscérales. Les courbes de survie des malades étaient corrélées à ce score. Un nouveau score fonctionnel est en cours de validation au sein du GFEV.

Le traitement des vascularites à ANCA comprend un traitement d'induction pour contrôler l'inflammation et pré-

- Âge > 65 ans
- Créatininémie > 150 µmol/L
- Atteinte cardiaque
- Atteinte digestive
- Absence d'atteinte ORL (pour la granulomatose avec polyangéite et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite)

Le score pronostique FFS (*Five factors score*) est nul lorsque tous ces facteurs sont absents. Le FFS est de 1 lorsqu'un seul des critères pronostiques est présent. Le FFS est de 2 lorsque 2 critères sont présents, etc.

Tableau II : Facteurs pronostiques péjoratifs de la périartérite noueuse, de la granulomatose avec polyangéite, de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite et de la polyangéite microscopique [3].

server la fonction des organes atteints, suivi d'un traitement d'entretien de 18 à 24 mois pour éviter les récurrences, particulièrement fréquentes en cas de GPA d'où un traitement d'entretien souvent prolongé [5]. Lorsqu'il n'y a pas de signe de gravité (FFS = 0), le traitement de la MPA et de la GEPA repose essentiellement sur les corticostéroïdes prescrits seuls d'après les études de cohorte. Le traitement d'attaque est débuté par une corticothérapie à haute dose (1 mg/kg/j, précédé d'un ou plusieurs bolus de méthylprednisolone à la dose de 7,5 à 15 mg/kg/j). La corticothérapie générale est habituellement diminuée après 2-4 semaines, lorsqu'il y a amélioration des signes cliniques et normalisation de la VS et de la CRP.

La décroissance est progressive (approximativement 10 % toutes les 1 à 2 semaines) pour chercher à obtenir une dose quotidienne aux alentours de 20 mg à 3 mois, 10 mg à 6 mois, 5 mg à 12 mois, et ce jusqu'à l'arrêt du traitement en 12 à 24 mois. Aux États-Unis, certaines équipes essaient d'arrêter la corticothérapie générale dès 6 mois. Le schéma optimal de diminution de la dose et surtout l'éventuelle nécessité de maintenir une faible corticothérapie au long cours sont encore un sujet de débat. L'étude PEXIVAS pourrait donner des éléments de réponse à la première question alors que l'étude internationale TAPIR précisera probablement l'intérêt ou non de maintenir une corticothérapie faible au long cours. Dans l'étude CHUSPAN2, essai randomisé en double aveugle, il a été montré que l'adjonction systématique d'azathioprine aux corticoïdes en traitement d'induction des MPA et GEPA de bon pronostic (FFS = 0) ne permettait pas de diminuer le risque de rechute ni d'épargner les corticoïdes.

En raison de formes résistantes à la corticothérapie, de rechutes ou de mauvais contrôle des signes cliniques et biologiques, l'adjonction aux corticoïdes d'un autre traitement est nécessaire dans plus de la moitié des cas de MPA et de GEPA.

Tous les patients atteints de GPA (localisées ou diffuses), de MPA et GEPA avec un facteur de mauvais pronostic doivent recevoir en traitement d'induction des corticoïdes associés à un immunosuppresseur ou à une thérapie biologique ciblée. Le cyclophosphamide ou le rituximab sont maintenant les deux alternatives possibles en permettant d'obtenir une rémission dans plus de 80 % des cas. Les deux molécules ont montré leur non-infériorité l'une vis-à-vis de l'autre.

Dans la GEPA, les données sur le rituximab sont encore trop limitées pour le préférer d'emblée au cyclophosphamide. Il est parfois utilisé dans des formes ne répondant pas au cyclophosphamide, notamment chez les patients présentant des ANCA anti-MPO.

Chez les malades qui présentent une GPA localisée, le méthotrexate (0,3 mg/kg/sem par voie orale ou injectable) peut également être envisagé. Il induit un taux de rémission similaire à celui du cyclophosphamide avec un risque plus élevé de rechutes.

Le cyclophosphamide peut être prescrit en bolus (15 mg/kg sans dépasser 1 200 mg/perfusion tous les 14 jours pour 1 mois, puis toutes les 3 semaines pour 3 perfusions supplémentaires) ou exceptionnellement aujourd'hui par voie orale (2 mg/kg/j sans dépasser 200 mg/j), doses à adapter en fonction de l'âge [6] et du débit de filtration glomérulaire. Ces deux modes d'administration sont équivalents en termes d'efficacité dans l'induction de la rémission. La voie orale (dose cumulative de 16 g *versus* 8 g pour les perfusions en 3 mois) est associée à une plus grande fréquence d'effets secondaires, notamment de neutropénie, d'infections, d'infertilité et, à long terme, de néoplasies lorsque la dose cumulative dépasse 36 g. La possibilité que nous avons aujourd'hui de prescrire du rituximab rend cette éventualité thérapeutique exceptionnelle dans les pays développés.

Le rituximab s'est révélé aussi efficace que le cyclophosphamide dans le traitement d'induction des MPA et GPA à 6 mois dans deux essais contrôlés (RAVE et RITUXVAS), d'où son approbation par la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2011 en association avec les corticoïdes dans le traitement des formes sévères de MPA et GPA [7, 8]. Dans le sous-groupe de patients traités pour rechute, le rituximab semblait même supérieur au cyclophosphamide. Selon les recommandations du Groupe Français d'Étude des Vascularites [9], le rituximab peut être proposé à la place du cyclophosphamide en traitement de première intention des MPA sévères et des GPA, surtout chez la femme en âge de procréer, en cas d'antécédent de cystite et de cancer vésical. Le schéma d'administration de 375 mg/m²/sem, pendant 4 semaines, utilisé dans les essais, est équivalent à celui de 1 g à J1 et J15. Le cyclophosphamide est encore préféré au rituximab en première intention dans les situations exclues des études, par exemple en cas de GEPA ou d'insuffisance rénale rapidement progressive avec créatininémie supérieure à 350 mmol/L. Un essai institutionnel (REOVAS) est en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance du rituximab en traitement d'induction des GEPA. Le rituximab doit être préféré dans le traitement des rechutes après un traitement d'induction par cyclophosphamide.

Des échanges plasmatiques (7 sur 2 semaines) associés au traitement d'induction peuvent être proposés chez les malades porteurs de formes sévères (glomérulonéphrites actives ou hémorragies intra-alvéolaires en particulier) ne répondant pas, ou trop tardivement, au traitement d'induction. L'étude PEXIVAS déterminera l'apport bénéfique de ces échanges en termes de survie et de fonction rénale à 3 ans.

En traitement d'entretien, les options thérapeutiques sont représentées par l'azathioprine (2 mg/kg/j), le méthotrexate (0,3 mg/kg/sem par voie orale ou injectable).

Le dossier – Vascularites de l'adulte

table), le rituximab et, en dernier rang, le mycophénolate mofétil, moins efficace pour prévenir les rechutes. Le méthotrexate est à éviter en cas d'insuffisance rénale. En analyse multivariée, le principal facteur de risque de rechute était la présence d'anticorps anti-PR3 au diagnostic [10] et sa persistance à 12 mois dans l'essai MAINRITSAN. Une étude contrôlée [11] a montré qu'après un traitement d'induction par le cyclophosphamide, les malades avec MPA et GPA qui recevaient en traitement d'entretien du rituximab (5 perfusions de 500 mg à J0, J15 puis 3 tous les 6 mois) faisaient 5 fois moins de rechutes à 28 mois que ceux traités par l'azathioprine (2 mg/kg/j). Ces résultats se confirment à 60 mois. Un essai est en cours (MAINRITSEG) comparant le rituximab et l'azathioprine en traitement d'entretien des malades avec GEPA. Quelques soient les vascularites traitées, un certain nombre d'incertitudes persistent quant aux modalités du traitement d'entretien par rituximab (la dose optimale, le schéma d'administration et la durée du traitement), d'où les nombreux protocoles en cours du GFEV susceptibles de préciser ces points.

D'autres traitements peuvent aider à maintenir la rémission et à prévenir les récurrences. L'association clotrimazole à la dose de triméthoprim 320 mg/j-sulfaméthoxazole 1600 mg/j, combinée au traitement d'entretien classique, pourrait diminuer la fréquence des récurrences de la GPA. Cette association est également utilisée à dose plus faible (triméthoprim 160 mg-sulfaméthoxazole 800 mg, 3 j/sem) en prévention de la pneumocystose lorsque les lymphocytes TCD4+ sont inférieurs à 250/mm³.

Le mépolizumab (anticorps monoclonal se liant à l'IL5 libre), utilisé en épargne cortisonique dans le traitement de l'asthme, pourrait avoir un intérêt similaire dans la GEPA. Un essai industriel international MIRRA promu par GSK est en cours ; il comporte deux bras (corticoïdes + placebo *versus* corticoïdes + mépolizumab) avec comme critère de

jugement principal la prévention des rechutes. L'omalizumab n'a d'efficacité que chez les patients ayant un taux élevé d'IgE. Dans une étude rétrospective portant sur 17 malades ayant une GEPA réfractaire ou récidivante, une efficacité complète a été obtenue dans 35 % des cas, partielle dans 30 % et absente dans 35 % des cas [12]. La place des thérapeutiques de l'asthme reste encore à préciser au cours de la GEPA.

De nombreuses autres molécules sont en cours d'investigation : CCX168, inhibiteur du C5a récepteur, belimumab, abatacept...

On peut toutefois souligner que les progrès observés dans la prise en charge des vascularites à ANCA ont été autant la conséquence de la mise au point de stratégies thérapeutiques efficaces, de la prévention et du traitement des effets indésirables que de l'innovation thérapeutique.

En conclusion, le traitement des vascularites systémiques à ANCA a progressé ces dernières années, avec des taux de mise en rémission complète dépassant les 80-90 %. Les nouvelles molécules devront démontrer leur supériorité par rapport aux schémas plus anciens et faire la preuve, au travers d'études médico-économiques, de leur efficacité.

BIBLIOGRAPHIE

1. PAGNOUX C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol*, 2016;3:122-133.
2. MILOSLAVSKY EM, LU N, UNIZONY S *et al*. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive and ANCA-negative patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): distinct patient subsets. *Arthritis Rheum*, 2016;68:2945-2952.
3. VEGA LE, ESPINOZA LR. Predictors of poor outcome in ANCA-associated vasculitis (AAV). *Curr Rheumatol Rep*, 2016;18:70.
4. GUILLEVIN L, PAGNOUX C, SEROR R *et al*. French Vasculitis Study Group (FVSG).

The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*, 2011;90:19-27.

5. GUILLEVIN L. Comment traiter une vascularite nécrosante ? *Presse Med*, 2012;41:1024-1030.
6. PAGNOUX C, QUÉMÉNEUR T, NINET J *et al*. French Vasculitis Study Group. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheum*, 2015;67:1117-1127.
7. STONE JH, MERKEL PA, SEO P *et al*. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2010;363:221-232.
8. SPECKS U, MERKEL PA, SEO P *et al*. RAVE-ITN Research Group. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2013;369:417-427.
9. CHARLES P, BIENVENU B, BONNOTTE B *et al*. French Vasculitis Study Group. Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Med*, 2013;42:1317-1330.
10. PUÉCHAL X, PAGNOUX C, PERRODEAU E *et al*. Long-term outcomes among participants in the WEGENT trial of remission-maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum*, 2016;68:690-701.
11. GUILLEVIN L, PAGNOUX C, KARRAS A *et al*. French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2014;371:1771-1780.
12. JACHET M, SAMSON M, COTTIN V *et al*. French Vasculitis Study Group. Anti-IgE Monoclonal Antibody (Omalizumab) in Refractory and Relapsing Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss): Data on Seventeen Patients. *Arthritis Rheum*, 2016;68:2274-2282

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.