

Granulomatose avec polyangéite: quoi de neuf?

Dr MAXIME RINGWALD^a, DEHLIA CHEVALLEY^b, Dr CÉDRIC BONGARD^c, Dr SÉBASTIEN KISSLING^d,
Dr SAMUEL ROTMAN^e, Pr CHRISTOPHE VON GARNIER^f, Pr CAMILLO RIBI^g et Dr DENIS COMTE^a

Rev Med Suisse 2023; 19: 674-9 | DOI : 10.53738/REVMED.2023.19.821.674

La granulomatose avec polyangéite (GPA) fait partie des vasculites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). La maladie touche principalement la sphère ORL, les poumons et les reins. Son incidence est de 10 à 20 cas/million/année. Les ANCA sont pathogéniques en induisant une activation des polynucléaires neutrophiles, entraînant des lésions endothéliales. Le diagnostic est facilité par la détection des ANCA, qui peuvent cependant être absents dans les formes ORL limitées. La prise en charge est multidisciplinaire. Le traitement comprend une phase d'induction et une autre de maintien de la rémission, associant corticostéroïdes et immunosuppresseurs. L'objectif du traitement est de limiter le risque important de rechute et de réduire la toxicité des corticostéroïdes.

Granulomatosis with polyangiitis: what's new?

Within the group of antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitides, granulomatosis with polyangiitis (GPA) is the most frequent. The incidence is around 10 to 20 cases/million/year. Clinical manifestations are varied, with ENT, lungs and kidneys most frequently involved. ANCA are pathogenic by triggering neutrophil activation, which leads to vascular damage. Detection of ANCA is most helpful in establishing the diagnosis, but serology may be negative in GPA limited to the airways. Diagnostic work-up and therapy require a multidisciplinary approach. Treatment includes an induction and maintenance phase, combining corticosteroids and immunosuppressive drugs. It aims at limiting the risk of relapses, which is important in GPA, and at reducing corticosteroids toxicity.

INTRODUCTION

Les vasculites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) concernent classiquement les vaisseaux de petits calibres (avec la polyangéite microscopique et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite). L'inflammation de la paroi vasculaire conduit à sa nécrose, responsable d'une atteinte d'organes éventuellement sévère. Le tableau clinique de granulomatose avec polyangéite (GPA) a été décrit pour la première fois en 1931¹ comme une variante de la périartérite noueuse, avant d'être mieux caractérisée comme entité à part entière.^{2,3} Plus récemment, le terme de GPA a été adopté, pour mieux refléter les caractéristiques physiopathologiques et cliniques de la maladie.⁴

Non traitée, la GPA peut rapidement entraîner une dysfonction d'organes et engager le pronostic vital. Le taux de mortalité à une année du diagnostic sans traitement s'élève à 80%. Le but de cet article est de rappeler les grands principes de la maladie, les quelques drapeaux rouges à ne pas méconnaître dans la pratique quotidienne et de discuter les dernières avancées en termes de physiopathologie et de thérapeutique.

EPIDÉMIOLOGIE

La GPA est la plus fréquente des vasculites associées aux ANCA (AAV). L'incidence est influencée par des facteurs géographiques (plus élevée dans les zones froides) et ethniques (plus importante chez les Caucasiens).⁵ Elle est estimée entre 10 à 20 nouveaux cas/million/année en 2012.⁶

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 45 ans, bien que l'atteinte soit fréquemment décrite chez les hommes entre 45 et 65 ans. La prédominance du sexe dépend de l'âge au début de la maladie, avec une prépondérance féminine en cas de premiers symptômes à l'âge pédiatrique, et masculine lorsque la maladie est diagnostiquée à l'âge adulte.⁷ La GPA est chronique et les rechutes sont fréquentes.

PHYSIOPATHOLOGIE

La GPA se présente dans bon nombre de cas par une atteinte multisystémique. Elle peut prendre la forme d'un syndrome pneumo-rénal rapidement évolutif. La lésion histologique consiste en une inflammation des petits vaisseaux entraînant une nécrose tissulaire. Les ANCA sont des auto-anticorps qui jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie de la GPA. Les différents type d'ANCA sont déterminés sur la base de leur aspect à l'immunofluorescence directe. Deux types principaux de fluorescence ont une pertinence clinique: les c-ANCA (cytoplasmic-ANCA), qui ont un aspect de fluorescence cytoplasmique, dirigés contre la protéinase 3 (PR3) et les p-ANCA (perinuclear-ANCA), avec une fluorescence péri-nucléaire, dirigés principalement contre la myéloperoxydase (MPO) (figure 1). La PR3 et la MPO sont deux protéines contenues dans les granules des neutrophiles et peuvent être exprimées à l'extérieur de la cellule durant la nétose (processus immunitaire des neutrophiles permettant de libérer de l'ADN et des protéines afin de piéger les microorganismes) ou dans

^aService d'immunologie et allergie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne,

^bLaboratoire d'immunologie et allergie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011

Lausanne, ^cService de pneumologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011

Lausanne, ^dService de néphrologie et hypertension, Centre hospitalier universitaire vaudois,

1011 Lausanne, ^eService de pathologie clinique, Centre hospitalier universitaire vaudois,

Université de Lausanne, 1011 Lausanne

maxime.ringwald@chuv.ch | dehlia.chevalley@chuv.ch | cedric.bongard@chuv.ch

sebastien.kissling@chuv.ch | samuel.rotman@chuv.ch | christophe.vongarnier@chuv.ch

camillo.ribi@chuv.ch | denis.comte@chuv.ch

la membrane des neutrophiles apoptotiques. Elles agissent ainsi comme un signal d'alerte, interférant avec la phagocytose des cellules mortes et entretenant l'inflammation et la réponse auto-immune (via notamment la diminution des lymphocytes CD4+ régulateurs).⁸ Il a été démontré que le processus de nérose est entretenu par des neutrophiles stimulés par les ANCA (boucle amplificatrice).⁹ Le système du complément, via l'anaphylatoxine C5a et son récepteur (CD88) sur les neutrophiles, joue également un rôle prépondérant dans l'entretien de la stimulation neutrophilique. La cascade d'événements menant à l'atteinte auto-immune ne reste cependant que partiellement élucidée, comme en témoigne la présence d'ANCA chez des sujets sains. Plusieurs autres facteurs sont donc nécessaires pour développer la maladie.

Les avancées récentes sur le plan génétique, notamment la réalisation d'analyses pangénomiques (Genome Wide Association Study, GWAS), ont permis de mettre en lumière l'association de plusieurs gènes avec la GPA. Plusieurs allèles majeurs des gènes *HLA* ont été évoqués (comme *HLA-DPB1* et *HAL-DPA1* ou *HLA-DR6* et *DR13* dans les populations caucasiennes). Des mutations dans plusieurs autres gènes non associés aux *HLA* ont également été mis en évidence comme

PTPN22 (impliqué dans la stimulation des leucocytes périphériques), *SERPINA1/A1AT* (codant pour l'alpha-1-antitrypsine qui inhibe la PR3 et dont le déficit est associé à une atteinte pulmonaire plus fréquente) ou encore *PRTN3* (gène de la PR3).¹⁰ Alberici et coll. ont également démontré l'association entre un polymorphisme d'un seul nucléotide (single nucleotide polymorphism, SNP) du gène *TNFSF13B*, qui code pour la cytokine BAFF (B-cell activating factor), et la réponse au traitement anti-CD20 ciblant les lymphocytes B (rituximab) chez les patients atteints d'une AAV.¹¹

L'exposition aux poussières de silice est considérée comme un cofacteur dans l'émergence de diverses pathologies auto-immunes comme les AAV, le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde et la sclérodermie. L'asbestose a également été suggérée comme facteur déclencheur d'AAV, mais les données sont limitées.¹² Une étude est en cours en Suisse pour tenter d'établir un lien entre une exposition professionnelle à des toxines et la survenue d'une AAV.¹³

Les infections sont également des événements susceptibles de déclencher des phénomènes auto-immuns. On estime que plus de 60% des patients atteints de GPA sont colonisés par *Staphylococcus aureus*. L'un des mécanismes avancés serait la stimulation des lymphocytes B et T par les superantigènes bactériens. Des données indiquent un effet de réduction de poussées sous cotrimoxazole dans les formes localisées de GPA, mais le traitement par antibiotique seul est considéré insuffisant.¹⁴

La formation de granulomes nécrosants est caractéristique de la GPA. Le mécanisme physiopathologique semble impliquer les macrophages résidant des bronches en réponse aux infections, possiblement *S. aureus*.

Il est important de garder à l'esprit que plusieurs substances comme le lévamisole (utilisé comme additif dans la cocaïne) ou des antithyroïdiens (propylthiouracile, carbimazole) peuvent initier la formation d'ANCA chez les patients via l'effet de ces médicaments sur les polymorphonucléaires neutrophiles, en particulier par la formation de pièges extracellulaires avec libération de PR3 et de MPO (concept de nérose).^{15,16}

DIAGNOSTIC ET MANIFESTATIONS CLINIQUES

Il existe des critères de classification datant des années 1990 émis par la Société américaine de rhumatologie qui sont à tort utilisés comme critères diagnostiques. Plus récemment, le consensus de Chapel Hill a permis de définir des critères diagnostiques.¹⁷ Le diagnostic de la GPA repose sur la mise en évidence à l'histologie de granulomes nécrosants et d'ANCA au bilan biologique (dans la majorité des cas) en présence d'un tableau clinique évocateur (**tableau 1**).

LA GPA est une atteinte inflammatoire touchant principalement la sphère ORL, le rein et les poumons. Elle évolue par poussées et peut engager rapidement le pronostic vital en l'absence de traitement. Dans ce cas, la mortalité à une année est estimée à environ 80%. Dans la majorité des cas (75%), la GPA est associée aux anticorps anti-PR3 (GPA à anti-PR3). Dans 20% des cas, il y a une association avec les anticorps

FIG 1 Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)

Immunofluorescence indirecte sur lame de neutrophiles fixés à l'éthanol.
A. Fluorescence des anticorps anti-PR3. L'aspect est de type cytoplasmique car la fluorescence va se superposer au niveau du cytoplasme des neutrophiles.
B. Fluorescence des anticorps anti-MPO. Contrairement à la fluorescence anti-PR3, la fluorescence va dans ce cas se superposer sur le pourtour du noyau des neutrophiles (aspect périnucléaire).

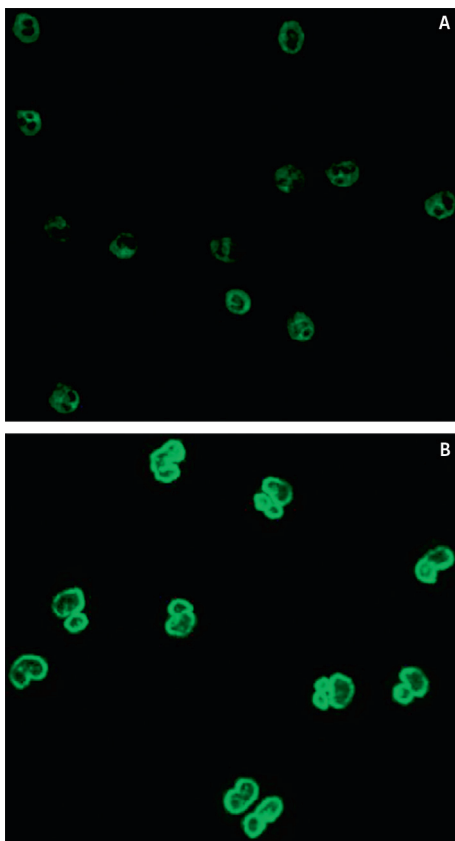


TABLEAU 1 Vasculites primitives responsables d'atteintes pulmonaires et rénales

Les AAV représentent un diagnostic différentiel important de la GPA. ¹ Critères de classification du Consensus de Chapel Hill, révisés en 2012.

AAV: vasculites associées aux ANCA; ANCA: anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles; anti-GBM: anticorps anti-membrane basale glomérulaire; anti-MPO: anticorps anti-myéloperoxydase; anti-PR3: anticorps anti-protéinase 3; GRP: glomérulonéphrite rapidement progressive.

	Granulomatose avec polyangéite (GPA)	Polyangéite microscopie (PAM)	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)	Vascularite avec anticorps anti-membrane basale glomérulaire (GBM)
Critères de classification ¹	Nécrose granulomateuse atteignant généralement les voies aériennes supérieures et inférieures, vasculite nécrosante affectant les vaisseaux de petit et moyen calibres. Glomérulonéphrite nécrosante présente	Vasculite nécrosante, avec peu ou pas de dépôts immuns, affectant surtout les petits vaisseaux. Artérite nécrosante de petit et moyen calibres possiblement présente. Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire parfois présente. Absence d'inflammation granulomateuse	Nécrose granulomateuse riche en éosinophiles atteignant souvent les voies respiratoires, vasculite nécrosante affectant les vaisseaux de petit et moyen calibres, associée à un asthme et une hyperéosinophilie sanguine. Association entre la présence d'ANCA et l'atteinte de glomérulonéphrite	Dépôts d'anti-GBM parfois associés à des molécules du système du complément dans la membrane basale avec atteinte des vaisseaux de petits calibres: capillaires glomérulaires, pulmonaires ou les deux
Marqueurs sanguins	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-PR3 (55-65%) • Anti-MPO (15-25%) • Double négativité (env. 5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-MPO (75%) • Anti-PR3 (20%) • Double négativité (5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-MPO (30%) • Hyperéosinophilie sanguine 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-GBM • Double positivité anti-GBM/anti-MPO (2 à 50% des cas selon les séries)
Bilan biologique de base	<ul style="list-style-type: none"> • Formule sanguine complète et ionogramme sanguin • Fonctions hépatique et rénale avec sédiment et spot urinaire • Paramètres inflammatoires (VS et CRP) • Dépistage des ANCA et anti-GBM • Anticorps antinucléaires (dépistage) et spécificité en fonction • Fractions libres du complément (C3c et C4) • Bilan préimmunosuppression (sérologies hépatites virales, sérologie VIH, quantiféron TB) 			
Manifestations cliniques principales	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestations ORL (atteinte rhinosinusienne typique) • Atteinte pulmonaire (toux, hémoptysie, nodules pulmonaires, hémorragie alvéolaire) • Atteinte rénale (GRP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Arthralgies, myalgies • Atteinte rénale (GRP caractéristique majeure, sténoses urétérales possibles) • Atteinte pulmonaire (hémorragie alvéolaire, capillarite pulmonaire, fibrose) 	<ul style="list-style-type: none"> • Asthme • Hémorragies alvéolaires • Mononeuropathie multiple • Atteinte cutanée (livédo) • Atteinte digestive (hémorragies, perforations) • Atteinte rénale • Atteinte cardiaque (péricardite, troubles du rythme) 	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte rénale (GRP, protéinurie, hématurie) • Atteinte pulmonaire (hémorragie alvéolaire, 25 à 60% des cas) • Symptômes constitutionnels (fatigue, perte de poids, arthralgies), plus fréquents lors de la présence d'anticorps anti-MPO
Traitements d'induction	Corticothérapie, cyclophosphamide, rituximab, avacopan	Corticothérapie, cyclophosphamide, rituximab, avacopan	Corticothérapie, cyclophosphamide, rituximab	Plasmaphérese et immunosuppression concomitante (cyclophosphamide, rituximab)
Traitements d'entretien	Rituximab, ± avacopan	Rituximab (> azathioprine)	Rituximab, benralizumab, mépolizumab	Habituellement non nécessaire

anti-MPO (GPA à anti-MPO) et dans environ 5%, aucun ANCA n'est retrouvé.¹⁸

L'atteinte de la sphère ORL est fréquemment le point d'appel pour rechercher une GPA. Elle peut se manifester par une sinusite chronique, une rhinite chronique ou des épistaxis. Une perte d'audition ainsi qu'une destruction des cartilages et des os sont également possibles. L'atteinte isolée de la sphère ORL est souvent difficile à diagnostiquer en raison de symptômes non spécifiques et en cas de sérologie doublement négative. Cependant, il est important d'évoquer le diagnostic différentiel de GPA devant un tableau de rhinite chronique ou croûteuse.

L'atteinte pulmonaire dans la GPA se manifeste par une inflammation granulomateuse nécrosante ou par une vasculite nécrosante qui peut se présenter sous forme d'un ou plusieurs nodules isolés, avec ou sans nécrose centrale. Des condensations en verre dépoli sont également possibles (figure 2). Il s'est d'ailleurs déjà avéré qu'une image radiologique de tumeur nécrotique révèle à l'histologie des granulomes nécrosants.

FIG 2 Atteinte parenchymateuse dans le cadre d'une GPA

Condensations avec verre dépoli (signe du halo inversé) panlobaire centrées sur les vaisseaux, compatibles en premier lieu avec une vasculite (GPA dans ce cas). GPA: granulomatose avec polyangéite.



L'atteinte de l'arbre trachéobronchique se caractérise plutôt comme des lésions non spécifiques qui peuvent constituer des ulcères et des sténoses. L'atteinte pulmonaire interstitielle et l'hémorragie alvéolaire ont une association plus fréquente avec les anticorps anti-MPO, mais ces deux conditions peuvent se retrouver dans toutes les formes sérologiques de la GPA.¹⁹ La présence d'une hémorragie alvéolaire est un marqueur de sévérité clinique, souvent associé à une détérioration rapide avec insuffisance respiratoire. La surmortalité dans ce cas peut s'élever jusqu'à 50%.²⁰

L'atteinte rénale la plus fréquente au cours de la GPA (et au cours des AAV en général) correspond à une glomérulonéphrite (GN) souvent sévère pouvant conduire rapidement à l'insuffisance rénale terminale. Sa présence détermine l'intensité du traitement. En l'absence de contre-indication, la biopsie rénale permettra de confirmer le diagnostic en révélant une GN proliférative nécrosante, avec des lésions glomérulaires de prolifération extracapillaire réalisant des «croissants» (figure 3). Une néphrite tubulo-interstitielle, éventuellement granulomateuse, est possible, quoique rare. L'absence de dépôts immuns à l'examen en immunofluorescence est caractéristique et assigne le terme «pauci-immune» à cette GN. La biopsie rénale permettra aussi de connaître la sévérité et les scores d'activité (lésions fraîches inflammatoires) et de chronicité (lésions cicatricielles), lesquels permettront de guider le traitement et d'appréhender le pronostic rénal.²¹

Devant une suspicion clinique de GPA, le bilan biologique comprendra un dosage des ANCA. Du point de vue pratique, au laboratoire de diagnostic du Service d'immunologie du CHUV, la recherche des ANCA est effectuée, dans un premier temps, par un test par chimioluminescence qui permet de détecter directement les anticorps anti-PR3 et anti-MPO. La recherche d'ANCA sur lame par immunofluorescence indirecte est réalisée dans un deuxième temps afin de confirmer le résultat du premier test. Le reste du bilan inclura au minimum une formule sanguine complète, l'analyse des fonctions rénale et hépatique ainsi qu'un bilan urinaire, avec notamment la recherche d'une protéinurie et d'une microhématurie. Un

bilan inflammatoire pourra également être effectué (vitesse de sédimentation et CRP sanguines) en plus du reste du bilan sanguin (tableau 1). Une imagerie thoracique sera indiquée, de même qu'un lavage broncho-alvéolaire à la recherche d'une hémorragie alvéolaire et d'une éventuelle co-infection. D'autres investigations seront orientées en fonction de la situation clinique et notamment du diagnostic différentiel (tableaux 1 et 2).

Dans les AAV, il a été démontré une différence de phénotypes entre les anti-PR3 et les anti-MPO. Dans le premier phénotype, on retrouve une atteinte inflammatoire de la sphère ORL avec une destruction des cartilages (oreilles, nez «en selle», larynx), une atteinte des voies aériennes supérieures et inférieures et dans 50 à 60% des cas une atteinte rénale.¹⁰ Quelques auteurs se sont intéressés à ces différents phénotypes dans la GPA. Il en ressort que les patients avec une GPA à anti-MPO sont le plus souvent des femmes jeunes présentant une sténose sous-glottique, ont une atteinte d'organes moins sévère (pulmonaire et surtout rénale) que les patients atteints d'une anti-PR3 GPA. Le risque de récurrence est par contre plutôt associé à la présence d'anticorps anti-PR3.^{22,23}

TRAITEMENTS

Le traitement de la GPA doit être instauré le plus rapidement possible, surtout en cas d'atteinte d'organes nobles. Celui-ci consiste en deux phases: l'induction de la rémission, qui s'étend sur les trois à six premiers mois, et le maintien de la rémission, lequel est conduit sur les deux à quatre années suivantes.

Les glucocorticoïdes, de par leur action rapide, représentent un élément incontournable du traitement d'induction pour la GPA active. Des bolus intraveineux de méthylprednisolone sur trois jours seront relayés par de la prednisone orale qui sera sevrée progressivement dans le temps, au bénéfice d'un traitement d'épargne. Notons que les échanges plasmatiques, longtemps appliqués dans les formes rénales sévères, n'ont pas démontré de bénéfice sur la mortalité ou l'atteinte rénale.²⁴ Ils sont parfois réalisés sur une base individuelle, notamment en cas d'hémorragie alvéolaire sévère.

Le cyclophosphamide, agent alkylant, est utilisé en association avec les glucocorticoïdes pour le traitement d'induction des AAV sévères. Très efficace, son utilisation est limitée par la toxicité, notamment sur les gonades, et le risque élevé de cancer, par exemple de la vessie.²⁵

FIG 3 Histologie rénale

La flèche indique la présence d'un croissant cellulaire caractérisant une prolifération extracapillaire. Il n'a pas été observé d'hypercellularité endocapillaire ni de dépôt en immunofluorescence (glomérulonéphrite pauci-immune). L'étoile indique un glomérule sclérosé avec une fibrose interstitielle (en bleu).

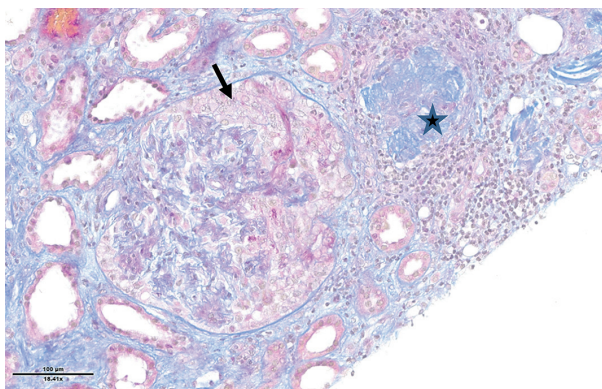


TABLEAU 2 Diagnostic différentiel de la granulomatose avec polyangéite

ANCA: anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles; EGPA: granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

- Artérite gigantomucocellulaire
- Autres vasculites à ANCA (micropolyangéite, EGPA)
- Syndrome pneumorénal (vascularite avec anticorps anti-membrane basale glomérulaire (GBM)) ou syndrome de Goodpasture
- Tuberculose ou autre processus infectieux
- Sarcoidose
- Maladie à IgG4
- Lupus érythémateux systémique
- Cancers

Le rituximab, anticorps monoclonal chimérique ciblant le CD20 présent sur les lymphocytes B, représente actuellement un bon choix de traitement d'induction et d'entretien (combinaisons possibles avec des glucocorticoïdes et/ou du cyclophosphamide). Plusieurs études ont démontré sa non-infériorité par rapport au cyclophosphamide dans les formes modérément sévères et une probable supériorité en termes d'efficacité lors de maladie en rechute.²⁶

Plus récemment, plusieurs molécules ont fait leur apparition sur le marché. Peuvent être cités le blisibimod, antagoniste du BAFF (voie d'activation des lymphocytes B) qui, en association avec le méthotrexate, semblerait donner des résultats prometteurs dans des études de phase II et III.²⁷

L'inhibiteur du protéasome bortézomib améliore l'activité de la maladie chez les patients avec une atteinte réfractaire.²⁸ L'inhibition des lymphocytes T par l'abatacept a également été tentée mais ne semble pas aujourd'hui au premier plan.²⁹

Le blocage du système du complément apparaît comme une option thérapeutique prometteuse, avec en tête l'avacopan qui inhibe le récepteur du C5a. L'approbation par Swissmedic en septembre 2022 se base sur l'étude ADVOCATE.³⁰ Il s'agit d'une étude de phase III qui a inclus 331 patients avec AAV et comparé un régime d'induction par avacopan combiné à une corticothérapie réduite, à un régime classique de prednisone. L'étude a démontré que l'ajout de ce traitement permet de réduire l'exposition aux corticostéroïdes (sans changer le reste du traitement, par exemple, cyclophosphamide ou rituximab) et d'obtenir de meilleurs taux de rémission à 52 semaines. Le médicament s'administre de manière orale. Un suivi des tests hépatiques est nécessaire durant le traitement. Comme toute immunosuppression, le risque infectieux ou de réactivation infectieuse est également à monitorer (VHB, VHC, tuberculose, etc.). L'efficacité de l'écuzumab (un anticorps monoclonal dirigé contre le C5) dans certains cas de GPA sévère a également été rapportée.³¹

CONCLUSION

La GPA appartient à la grande famille des AAV. La présentation clinique peut être variée mais touche le plus souvent les systèmes pulmonaire, rénal et ORL. Du fait de la complexité de l'atteinte, la prise en charge repose sur une collaboration multidisciplinaire. Le diagnostic doit être posé rapidement, l'atteinte non traitée pouvant engager rapidement le pronostic vital. Les corticostéroïdes représentent actuellement la pierre angulaire du traitement d'induction d'une GPA active, cependant de nouveaux traitements prometteurs, comme l'avacopan, ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutique. Le but de tout traitement sera de limiter l'atteinte d'organes et de diminuer le risque de récurrence.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La granulomatose avec polyangéite (GPA) est une vasculite nécrosante touchant principalement la sphère ORL, les poumons et les reins
- Les manifestations de la GPA sont hétérogènes et parfois traitresses, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire
- Une plainte de rhinite chronique, sans argument pour une cause allergique et croûteuse de surcroît doit faire évoquer une GPA dans le diagnostic différentiel
- Devant toute glomérulonéphrite, à plus forte raison lorsque celle-ci est sévère et/ou d'évolution rapide, il faut réaliser un dépistage urgent des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et des anticorps anti-membrane basale glomérulaire
- Le traitement consiste en une phase d'induction d'une rémission (3-6 mois) suivie d'un traitement d'entretien (d'un minimum de 18 mois à plusieurs années)

1 Klinger H. Grenzformen der Periarteriitis nodosa. *Frankf Z Pathol.* 1931;42:455-80.

2 Wegener F. Ueber generalisierte septische Gefäßkrankungen. *Verh Deut Pathol Ges.* 1936;29:202-10.

3 Wegener F. Ueber eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitr Pathol Anat.* 1939;102:30-68.

4 Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Apr;22(4):587-8.

5 *Watts RA, Mooney J, Skinner J, et al. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology.* 2012 May;51(5):926-31.

6 Iudici M, Quartier P, Terrier B, et al. Childhood-onset granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Oct 22;11(1):141.

7 Banerjee P, Jain A, Kumar U, Senapati S. Epidemiology and genetics of granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology Int.*

2021 Dec;41(12):2069-89.

8 *Puéchal X. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Joint Bone Spine.* 2020 Dec;87(6):572-8.

9 Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönhermarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med.* 2009 Jun;15(6):623-5.

10 Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S, et al. Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 3;21(19):7319.

11 Alberici F, Smith RM, Fonseca M, et al. Association of a TNFSF13B (BAFF) regulatory region single nucleotide polymorphism with response to rituximab in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 May;139(5):1684-7.

12 Rihova Z, Maixnerova D, Jancova E, et al. Silica and asbestos exposure in ANCA-associated vasculitis with pulmonary involvement. *Ren Fail.* 2005;27(5):605-8.

13 Expositions à la silice, aux endotoxines et au tabac et risque de vascularites associées aux ANCA: une approche par trajectoires. Numéro BASEC 2022-01168 EKOS 22/107. Institut responsable Dr Solange Gonzalez Chiappe Klinik für Rheumatologie Kantonsspital St. Gallen Rorschacher Str. 95, 9007 St. Gallen.

14 **Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Aug;73(8):1366-83.

15 Jin Q, Kant S, Alhariri J, Geetha D. Levamisole adulterated cocaine associated ANCA vasculitis: review of literature and update on pathogenesis. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018 Dec 11;8(6):339-44.

16 Tomkins M, Tudor RM, Smith D, Agha A. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and agranulocytosis in a patient with Graves' disease. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020 Jan 8;2020:19-0135.

17 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.*

2013 Jan;65(1):1-11.

18 Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):124-37.

19 Sacoto G, Boukhlal S, Specks U, Flores-Suárez LF, Corne C. Lung involvement in ANCA-associated vasculitis. *Presse Med.* 2020 Oct;49(3):104039.

20 Grippi MA, Antin-Ozerkis DE, Dela Cruz CS, et al. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Chapter 74. 6^e éd. New York: McGraw Hill, 2023.

21 Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Oct;12(10):1680-91.

22 **Schirmer JH, Wright MN, Herrmann K, et al. Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Positive Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's) Is a Clinically Distinct Subset of ANCA-Associated Vasculitis: A Retrospective Analysis of 315 Patients

- from a German Vasculitis Referral Center. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Dec;68(12):2953-63.
- 23 Chang DY, Li ZY, Chen M, Zhao MH. Myeloperoxidase-ANCA-positive granulomatosis with polyangiitis is a distinct subset of ANCA-associated vasculitis: A retrospective analysis of 455 patients from a single center in China. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Feb;48(4):701-6.
- 24 Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):622-31.
- 25 de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009 May;150(10):670-80.
- 26 Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1178-82.
- 27 Lenert A, Lenert P. Current and emerging treatment options for ANCA-associated vasculitis: potential role of belimumab and other BAFF/APRIL targeting agents. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Jan 7;9:333-47.
- 28 Nokinov P, Moiseev S, Bulanov N, Shchegoleva E. Bortezomib in refractory ANCA-associated vasculitis: a new option? *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):e9.
- 29 Langford CA, Monach PA, Specks U, et al. An open-label trial of abatacept (CTLA4-Ig) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1376-9.
- 30 Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P, ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384(7):599-609.
- 31 Manenti L, Urban ML, Maritati F, Galetti M, Vaglio A. Complement blockade in ANCA-associated vasculitis: an index case, current concepts and future perspectives. *Intern Emerg Med.* 2017 Sep;12(6):727-31.

* à lire

** à lire absolument