



HAL
open science

Facteurs de risque d'infection chez les patients traités pour une vascularite à ANCA : étude de 97 patients

Caroline Doutrelon-Miguet

► **To cite this version:**

Caroline Doutrelon-Miguet. Facteurs de risque d'infection chez les patients traités pour une vascularite à ANCA : étude de 97 patients. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01081319

HAL Id: dumas-01081319

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01081319>

Submitted on 7 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R des sciences médicales

Année 2014

Thèse n°3030

Thèse pour l'obtention du
Diplôme d'état de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 juin 2014 par

Caroline DOUTRELON-MIGUET

Née le 18 janvier 1985 à Lens (62)

Interne des Hôpitaux des Armées

Elève de l'Ecole du Val de Grâce

Ancienne élève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Bordeaux

Facteurs de risque d'infection chez les patients traités pour une
vascularite à ANCA: étude de 97 patients.

Directeur de thèse:

Monsieur le Professeur Jean-François VIALARD

Jury:

Monsieur le Professeur Jean-Luc PELLEGRIN	Président
Monsieur le Professeur Fabrice BONNET	Juge
Monsieur le Professeur Patrick MERCIE	Juge
Madame le Docteur Sophie SKOPINSKI	Juge
Monsieur le Docteur Alain RAULT	Juge

A notre Président de jury,

Monsieur le Professeur Jean-Luc Pellegrin,

Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier,
Chef du service de Médecine interne et de maladies infectieuses,
Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux,
Doyen de la faculté de Médecine de Bordeaux,

Votre enseignement m'a permis de développer mes connaissances médicales pratique et théorique. Nous vous remercions de nous faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez croire en nos sentiments respectueux.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Fabrice Bonnet,

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Chef du service de l'unité de Médecine Interne, Maladies Infectieuses et Systémiques

Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de juger ce travail et de nous faire l'honneur de faire parti de ce jury. Veuillez croire en l'expression de notre profond respect et le témoignage de notre gratitude.

Monsieur le Professeur Patrick Mercié,

Professeur des Universités,

Praticien Hospitalier,

Chef du service de Médecine interne et immunologie clinique,

Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de juger ce travail et de nous faire l'honneur de faire parti de ce jury. Veuillez croire en l'expression de notre profond respect et le témoignage de notre gratitude.

Madame le Docteur Sophie Skopinski,

Praticien Hospitalier,
Service de Médecine vasculaire et médecine interne,
Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de juger ce travail et de nous faire l'honneur de faire parti de ce jury. Veuillez croire en l'expression de notre profond respect et le témoignage de notre gratitude.

Merci de m'avoir accompagné durant l'ensemble de mon internat et de continuer à me former avec toute ta patience. En espérant que notre collaboration sera aussi agréable pour toi qu'elle l'est pour moi.

Monsieur le Médecin Chef Alain Rault,

Praticien Hospitalier,
Hopital d'instruction des Armées Robert Picqué.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de juger ce travail et de nous faire l'honneur de faire parti de ce jury. Veuillez croire en l'expression de notre profond respect et le témoignage de notre gratitude.

A mon Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-François Viallard,

Professeur des Universités,
Praticien Hospitalier,
Service de Médecine interne et de maladies infectieuses,
Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux.

Merci de m'avoir permis de mener à bien ce travail. En espérant que notre collaboration a été aussi agréable pour vous que pour moi. Veuillez croire en l'expression de mon profond respect et le témoignage de ma gratitude.

A notre rapporteur de thèse,

Monsieur le Docteur Emmanuel Ribeiro,

Praticien Hospitalier,
Service de Médecine interne et immunologie clinique,
Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux,

Merci pour le partage de ton savoir et tes précieux conseils. Veuillez croire en l'expression de notre profond respect et le témoignage de notre gratitude.

A ma famille et mes amis,

A mon mari, et mon meilleur ami, ton soutien et ta présence me permettant de m'épanouir chaque jour un peu plus. Les épreuves de la vie nous rendent plus fort et ta présence à mes côtés m'est indispensable.

A mes parents qui m'ont toujours soutenus et sont fiers de moi.

A mes soeurs, Laura dont l'épanouissement personnel et professionnel m'ont rempli de fierté et à Marion, qui me manque beaucoup et qui est promise à un avenir radieux.

A mes beaux-parents, Françoise et Jean-Pierre qui participent depuis le début à la construction de ma personnalité aussi bien personnelle que professionnelle. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans la famille et de m'avoir fait découvrir de nouveaux horizons.

A Lucki, Elodie et leur petit bout Lutxo, notre seul regret étant de le voir grandir loin de nous...

A Paulette, Charlotte et l'ensemble de la famille qui m'ont accueillie à bras ouvert.

Aux filles du Secteur 2, Audrey, Anaïs, Sophie, Carole, Bérengère, à l'Ecole où tout à commencer, et qui nous a permis de créer ce lien ineluctable même avec les distances qui nous séparent aujourd'hui. Et en particulier, Chachou, ma coturne pendant deux ans avec les hauts et les bas de la colocation mais surtout les hauts et les soirées inoubliables. A ma Gaëllou, que faire sans toi? Toujours de bon conseil, je me tourne souvent vers toi en cas de difficultés... et tu me manques. Aux souvenirs anciens et à venir!

A mes amies d'enfance, Delphine, Chacha, Emilie, Frédérique, il restera toujours des supers souvenirs de notre adolescence.

A Marie, parisienne devenue bordelaise d'adoption, toujours de bonne humeur et de bon conseil, à nos rencontres trop peu fréquentes!

A "la Team G2", Cathy, Sinisa, Mumu et Margot, à nos grand moments dans la salle de staff, aux vidéos d'Emilie, à nos soirées-belote, nos weekend au ski, à Marseille et ceux à venir.

Merci Arnaud pour ta disponibilité et tes remarques pertinentes. Spéciale dédicace à la Calmette qui nous manque à Bayonne! En parlant de Bayonne...

Aux internes qui ont partagé mon quotidien: Christophe, Pauline, Kushmee, Laura, Chandra, Amandine, Christine, Alliette.

A ceux qui m'ont fait "préferer" la réa.... Samir, Gilles, Kévin (félicitation papa) et qui me feront peut-être découvrir la Reun!

A mes derniers cointernes, "départ un peu difficile de la Réa Med": Laure, Chouchou et Camille, Séb, Antoine et Susu (de l'aile 1, mais on les aime quand même...).

A mes rencontres professionnelles,

A mes chefs de clinique qui m'ont fait partager leur savoir et m'ont poussé à me perfectionner: Xavier Roux, Johanna Konopacki, Emmanuel Ribeiro, Claire Ragot, Chloé Gisbert, Charline Sazio.

A l'équipe du département d'Anesthésie Réanimation de l'HIA Robert Picqué, et la petite pointe de déception de ne pas bosser un jour à leurs côtés: Philippe, David, Nicolas F. Et en particulier à Ariane qui en plus d'être brillante partage sa bonne humeur au quotidien!

A l'équipe d'hématologie de l'HIA Percy qui m'ont permis de particulièrement apprécier mon séjour parisien, de médecine interne et de cardiologie de l'HIA Robert Picqué.

Au service de Médecine Vasculaire et Médecine interne du Pr Constant, merci de m'accueillir actuellement comme interne et très prochainement en temps que chef de clinique. En espérant que cette progression en douceur me permettra de m'intégrer au mieux dans le service et ainsi de développer mes compétences professionnelles et humaines.

Au Docteur Hessamfar Mojdane, merci pour votre disponibilité et votre implication dans cette étude. En espérant que ce travail augurera d'autres collaborations professionnelles.

Table des matières

INTRODUCTION	14
I. CONTEXTE	15
I.1. DEFINITION ET NOMENCLATURE DES VASCULARITES SYSTEMIQUES	15
I.1.A. DÉFINITION	15
I.1.B. MISE A JOUR DE LA NOMENCLATURE DES VASCULARITES SYSTEMIQUES	15
I.2. LES VASCULARITES À ANCA	18
I.2.A. EPIDÉMIOLOGIE	18
I.2.B. PHYSIOPATHOLOGIE	20
I.2.C. PRÉSENTATION CLINIQUE	26
I.2.D. BILAN BIOLOGIQUE ET APPORT DE L'IMMUNOLOGIE	31
I.2.E. ANATOMOPATHOLOGIE	32
I.2.F. PRONOSTIC	32
I.2.G. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	35
I.3. DÉFINITION D'UNE INFECTION	43
I.3.A CRITERES DE SEPSIS	43
I.3.B DEFINITION D'UNE INFECTION OPPORTUNISTE	44
I.4. DEFINITION D'UN FACTEUR DE RISQUE	44
II. PATIENTS ET MÉTHODES	46
II.1. TYPE D'ÉTUDE	46
II.2. RECUEIL DE DONNÉES	47
II.3. OBJECTIFS	48
II.4. ANALYSE STATISTIQUE	48
III. RÉSULTATS	50
III.1. RECUEIL DE DONNÉES	50
III.2. CARACTERISTIQUES GENERALES DE LA POPULATION	51
III.3. TRAITEMENT D'INDUCTION ET D'ENTRETIEN	53
III.4. PREVALENCE ET EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DES EPISODES INFECTIEUX	54
III.4.A. ANALYSE DU 1 ^{ER} EPISODE INFECTIEUX	54
III.4.B. ANALYSE DE L'ENSEMBLE DES INFECTIONS	56
III.5. FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION MAJEURE	57
IV. DISCUSSION	63
IV.1. COMPARAISON DE LA POPULATION	63
IV.2. VASCULARITE A ANCA ET INFECTION	64
IV.3. FACTEURS DE RISQUE INFECTIEUX	66
IV.3.A. FACTEUR DE RISQUE INFECTIEUX INTRINSEQUE	67
IV.3.B. FACTEUR DE RISQUE INFECTIEUX EXTRINSEQUE	67
IV.4. MESURES DE PRÉVENTION	70
CONCLUSION	72
ANNEXES	73
REFERENCES	77

Liste des figures et tableaux:

Contexte:

Figure 1: Classification de Chapel-Hill de 1994

Figure 2: Nomenclature de Chapel-Hill révisée en 2012

Figure 3: Proposition de modèle de la réponse immunitaire innée et adaptative des vascularites à ANCA

Figure 4: Fréquence des différentes manifestations cliniques des vascularites à ANCA

Figure 5: Aspect des ANCA à l'IFI

Figure 6: Analyse Kaplan-Meier du traitement des GPA

Figure 7: Récapitulatif de la prise en charge thérapeutique des GPA

Figure 8: Récapitulatif de la prise en charge thérapeutique des MPA

Figure 9: Récapitulatif de la prise en charge thérapeutique des EGPA

Tableau 1: Caractéristiques démographiques et prévalence des patients traités pour une vascularite à ANCA

Tableau 2: Symptômes généraux et spécifiques d'organe retrouvés dans les vascularite à ANCA

Tableau 3: Recommandations de l'EULAR pour la définition et l'utilisation du score d'activité des vascularites

Tableau 4: Score pronostic FFS

Tableau 5: Définition du sepsis et de la défaillance d'organe

Patients et méthode:

Tableau 6: Description des sous-populations lymphocytaires

Résultats:

Figure 10: Recueil de données

Figure 11: Répartition des atteintes en fonction du type de vascularite

Figure 12 : Description des différents traitements

Figure 13: Caractéristique du 1er épisode infectieux

Figure 14: Différents traitement reçus avant la 1^{ère} infection

Figure 15: Description de l'ensemble des épisodes infectieux

Figure 16: Documentation microbiologique des épisodes infectieux

Figure 17 : Doses cumulées de traitement en fonction du suivi

Figure 18: Caractéristique des données biologiques

Figure 19: Evolution du taux de lymphocytes T CD4+ au cours du suivi

Tableau 7: Caractéristiques des patients suivis pour une vascularite à ANCA

Tableau 8: Caractéristiques démographique et clinique des patients

Tableau 9: Caractéristique des traitements reçus par les patients

Tableau 10 : Facteur de risque infectieux chez les patients traités pour une vascularite à ANCA

Discussion :

Tableau 11: Synthèse du nombre d'infection rapportée dans les essais cliniques

Tableau 12 : Recommandation pour les prophylaxies infectieuses et les vaccinations des patients traités par immunosuppresseur

Annexes:

Annexe 1: Critères de l'American College of Rheumatology (1990)

Annexe 2: *Birmingham vasculitis activity score* (BVAS) 2003

Annexe 3: *Birmingham vasculitis activity score* spécifique de la GPA (BVAS/WG)

Annexe 4: Description des micro-organismes responsables d'infection opportuniste

Glossaire:

ACR: *American College of Rheumatology*

ANCA: Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

BAFF/BlyS:

BVAS: *Birmingham vasculitis activity score*

BVAS/WG: *Birmingham vasculitis activity score* spécifique de la GPA

c-ANCA: ANCA à renforcement cytoplasmique

CD: Cluster de différenciation

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CMV: *Cytomegalovirus*

CPA: Cellule présentatrice d'antigène

CRP: C-réactive protein

DC: Dose cumulée

EGPA: Granulomatose à éosinophile avec polyangéite

EULAR: The European League Against Rheumatism

EUVAS: European Vasculitis Study Group

FFS: Five Factor Score

Gammagb: Gammaglobulines

GPA: Granulomatose avec polyangéite

HLA: Human Leucocyte Antigen

hLAMP2: *human lysosomal membrane protein-2*

HSV: *Herpes simplex virus*

Ig: Immunoglobuline

IL: Interleukine

IMC: Indice de masse corporelle

MPA: Polyangéite microscopique

MPO: Myéloperoxydase

NADPH:

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

OR: Odds Ratio

ORL: Otorhinolaryngologique

p-ANCA: ANCA à renforcement périnucléaire

PNE: Polynucléaire éosinophile

PNN: Polynucléaires neutrophiles

PR3: Protéinase 3

SASM: *Staphylocoque aureus sensible à la méticilline*

SRIS: Syndrome de réponse inflammatoire systémique

TEMs: Lymphocyte T mémoire effecteur

TLR: *Toll Like Receptor*

Treg: Lymphocyte T régulateur

VZV: *Varicelle-Zona Virus*

Introduction:

Les vascularites constituent un groupe hétérogène de maladies dont la caractéristique principale est une inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins artériels, veineux et/ou capillaires. Parmi les vascularites dites primitives, on regroupe trois pathologies distinctes mais caractérisées par la présence d'anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA): la granulomatose avec polyangéite, la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite et la polyangéite microscopique. Malgré l'amélioration de la survie depuis l'utilisation des traitements immunosuppresseurs, la morbidité liée à la maladie et au traitement est importante. Les infections sont décrites comme un facteur de risque indépendant de mortalité. Dans une étude de 2010, 59% des décès précoces étaient liés aux effets secondaires des traitements et majoritairement des infections, alors que 14% des décès étaient en rapport direct avec l'évolution de la vascularite (1) . A cet égard, l'identification de facteurs de risque d'infections chez les malades affectés d'une vascularite à ANCA serait utile aux cliniciens afin d'adopter des pratiques préventives.

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique dans trois services de médecine interne du CHU de Bordeaux de janvier 1995 à décembre 2013. Les patients suivis pour une vascularite à ANCA selon les critères de l'ACR étaient inclus dans l'étude. L'objectif était d'identifier les facteurs de risque infectieux cliniques et biologiques et de déterminer la prévalence et le type de complications infectieuses chez les patients traités pour une vascularite à ANCA.

I. Contexte

I.1. Définition et nomenclature des vascularites systémiques

I.1.A. Définition

Les vascularites sont un groupe hétérogène de maladies dont la caractéristique principale est une inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins artériels, veineux et capillaires. L'ensemble de la paroi du vaisseau est touché: l'endothélium, la média et l'adventice. De nombreuses dénominations se sont succédées historiquement de 1952 à 2012 dans le but d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients (2).

I.1.B. Mise à jour de la nomenclature des vascularites systémiques

En raison de l'hétérogénéité épidémiologique, étiologique, physiopathologique, clinique et pronostique, la classification des vascularites a toujours été problématique (3).

La première classification a été proposée par Zeek en 1952, elle adopte le terme d'angéite nécrosante et distingue cinq formes de vascularite: l'angéite d'hypersensibilité, l'angéite granulomateuse allergique, l'artérite rhumatologique, la périartérite noueuse et l'artérite temporale (4). D'autres maladies sont ensuite incluses dans cette définition comme l'artérite de Takayasu et les granulomatoses avec polyangéite. La classification s'affine se basant à la fois sur les critères de Zeek, mais aussi sur la taille des vaisseaux touchés, l'aspect histologique et les atteintes primitives ou secondaires (3).

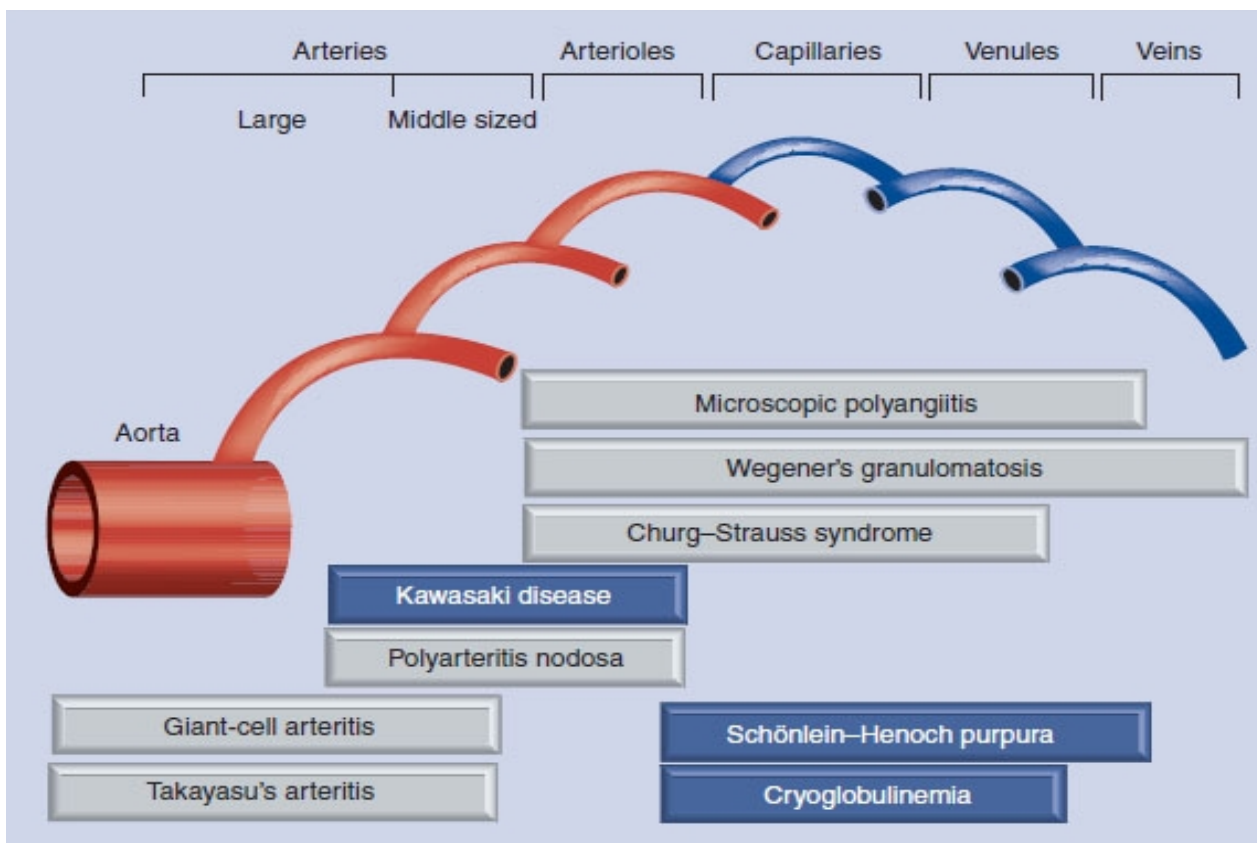
En 1990, *l'American College of Rheumatology* (ACR) publie des critères de classification basés sur l'analyse de 807 dossiers par un groupe d'expert (Annexe 1). Le but de l'ACR n'était pas d'établir des critères diagnostiques pour la pratique clinique mais de définir des critères standards pour les études épidémiologiques et la prise en charge des patients (3). Sept types de vascularites systémiques ont été décrits: l'artérite temporale,

l'artérite de Takayasu, la maladie de Wegener, la maladie de Churg et Strauss, la périartérite noueuse, la vascularite à IgA et la vascularite d'hypersensibilité (5–13).

En 1994, un groupe d'expert est réuni à la conférence de consensus de Chapel Hill dans le but de standardiser le nom et la définition des vascularites systémiques primitives (Figure 1) (2). Dix syndromes sont définis en fonction de critères clinique et histologique et trois groupes sont formés en fonction de la taille des vaisseaux touchés.

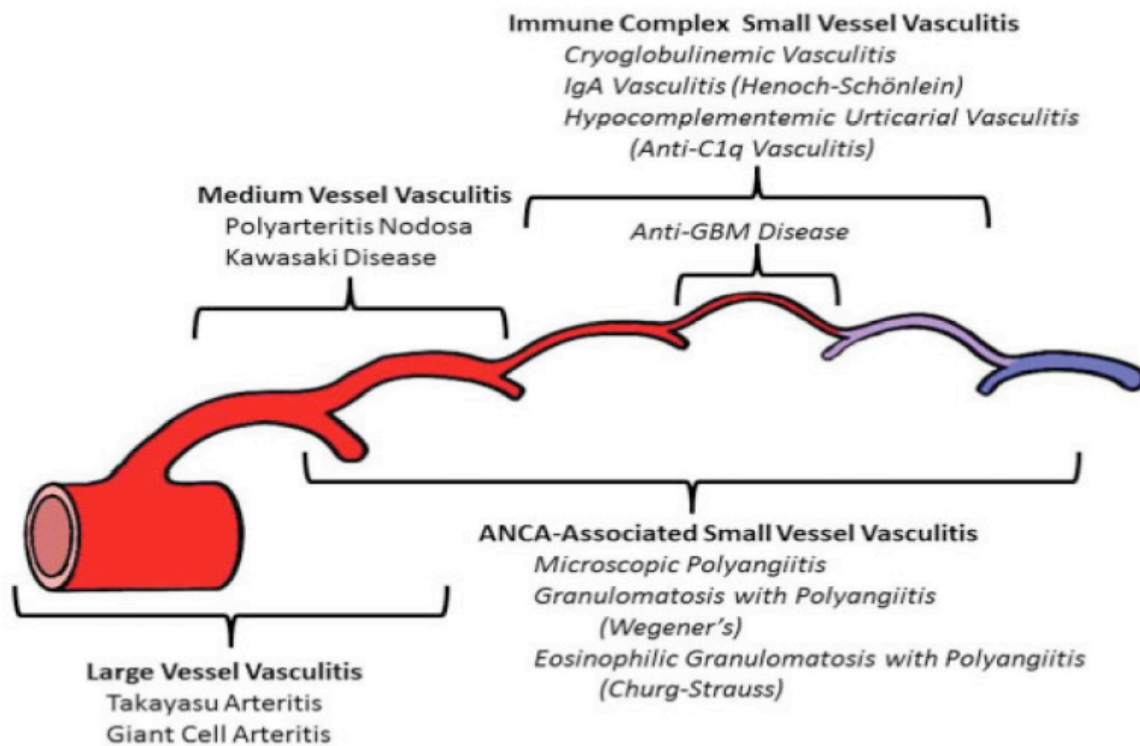
- L'atteinte des gros vaisseaux: l'artérite à cellules géantes et l'artérite de Takayasu (2).
- L'atteinte des vaisseaux de moyen calibre: la maladie de Kawasaki, la périartérite noueuse (2).
- L'atteinte des vaisseaux de petit calibre: la granulomatose avec polyangéite, la granulomatose à éosinophile avec polyangéite, la polyangéite microscopique, le purpura de Schönlein-Henoch et les artérites cryoglobulinémiques (2).

Figure 1: Nomenclature de Chapel Hill 1994 (2)



En 2012, la nomenclature de Chapel Hill a été révisée (Figure 2). Le but était de moderniser le nom et la définition des vascularites systémiques ainsi que d'intégrer les vascularites précédemment exclues (14). Les éponymes ont été remplacés par des noms communs. Les définitions sont basées sur une meilleure compréhension des étiologies, de la physiopathologie, des caractéristiques démographiques et cliniques. Le nom de 'granulomatose de Wegener' a été remplacé par 'granulomatose avec polyangéite', celui de 'syndrome de Churg-Strauss' par celui de 'granulomatose à éosinophile avec polyangéite' et celui de 'purpura de Henoch-Schönlein' par celui de 'vascularite à IgA'. La nomenclature de 2012 a reconnu d'autres vascularites, notamment la maladie de Behçet et le syndrome de Cogan.

Figure 2: Nomenclature de Chapel Hill révisée en 2012 (14)



I.2. Les vascularites à ANCA:

Les vascularites à ANCA sont considérées comme une même entité en raison de similitudes cliniques et physiopathologiques, et de la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Ce terme regroupe pourtant trois pathologies distinctes: la granulomatose avec polyangéite (GPA), la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite (EGPA) et la polyangéite microscopique (MPA) (15).

I.2.A. Epidémiologie

Prévalence

Les vascularites à ANCA sont des maladies rares. Une étude de prévalence a été réalisée par le groupe français des vascularites en 2000 afin de déterminer les caractéristiques démographiques des patients atteints de vascularite à ANCA (Tableau 1) (16). La prévalence est plus importante chez les patients d'origine caucasienne avec un risque relatif de 2 par rapport à la population non caucasienne ($p=0,01$, 95%IC [1,2-3,4,]) (16).

Tableau 1: Caractéristiques démographiques et prévalence des patients traités pour une vascularite à ANCA dans le département de Seine St Denis en 2000 (16):

	Nombre de patients	Age moyen au diagnostic an \pm SD	Sexe ratio M/F	Prévalence par million d'adulte	95% IC
GPA	21	50,6 \pm 17,9	12/9	23,7	16-31
EGPA	8	43,5 \pm 16,8	5/3	10,7	5-17
MPA	16	60,2 \pm 14,3	5/11	25,1	21-40

GPA= granulomatose avec polyangéite; EGPA= granulomatose à éosinophile avec polyangéite, MPA= polyangéite microscopique

De l'ensemble des vascularites à ANCA, l'épidémiologie de la GPA est la plus étudiée. La prévalence varie avec un gradient nord-sud suggérant une prédisposition génétique associée à des facteurs environnementaux (17). Respectivement, la prévalence est estimée à 26/1 Million au Etats-Unis (18), 42/1 Million en Allemagne (19), 53/1 Million en Norvège (20), et 64,8/1 Million au Royaume Uni (21). La plupart des études rapporte une incidence augmentée après 65 ans (22).

Pour l'EGPA, ce gradient est moins marqué avec une prévalence estimée à 2/1 Million en Allemagne (19) et 13/1 Million en Norvège (20).

La prévalence de la MPA est elle aussi moins importante avec une estimation de 9/1 Million en Allemagne (19) et 8/1 Million au Royaume Uni (22).

Mortalité et morbidité

La survie est évaluée de 45 à 91% à 5 ans et de 75 à 88% à 10 ans (23). En l'absence de traitement, la mortalité est évaluée à 80% (23). Malgré les traitements, les patients présentant une vascularite à ANCA ont une mortalité supérieure à la population générale (24). Les causes de mortalité sont les infections la première année, les néoplasies et maladies cardiovasculaires après un an (24).

Malgré l'amélioration de la survie, la morbidité liée à la maladie ou au traitement est importante (25). La présence d'une dysfonction rénale est un des élément pronostique les plus importants. Les patients en dialyse ont une mortalité de plus de 20% à un an du diagnostic (1). Les atteintes ORL de la GPA sont à risque de dommage irréversible et de symptomatologie chronique (25). Parmi elles, on peut observer: une obstruction nasale et des infections récidivantes par destruction du cartilage et irritation de la muqueuse nasale (26), une surdité par obstruction des trompes d'Eustache, des sténoses sous-glottiques, trachéales ou bronchiques, une fibrose pulmonaire séquelleire des hémorragies intra-alvéolaires (27). Les vascularites à ANCA sont associées à un risque de maladie thromboembolique veineuse plus important, d'autant plus que la maladie est active (28).

Les effets secondaires des traitements sont une cause majeure de morbidité (25). Un quart des patients ont une infection grave dans la première année suivant le diagnostic de la maladie. Les infections les plus fréquentes sont les pneumopathies et les septicémies (1). Les autres effets secondaires rapportés sont spécifiques pour chaque traitement. Le cyclophosphamide est associé à un risque de perte de cheveux, de cystite hémorragique et d'infertilité (29). Le risque de néoplasie est controversé et semble plus important lors de prise orale prolongée (30).

Il existe un risque cardiovasculaire élevé, les facteurs de risque étant la présence d'anticorps anti-MPO, l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale chronique (31).

I.2.B. Physiopathologie

L'étiologie des vascularites à ANCA, comme la plupart des maladies auto-immunes, n'est pas identifiée. Une prédisposition génétique et un facteur déclenchant environnemental semblent être impliqués. Ces facteurs seraient responsables d'une activation de la réponse immunitaire innée et adaptative entraînant la cascade inflammatoire à l'origine des lésions de l'endothélium vasculaire et de la formation des granulomes (32).

Le polynucléaire neutrophile (PNN) joue un rôle central dans la physiopathologie des vascularites à ANCA. Il est une cible de la réaction auto-immune, une cellule immunomodulatrice et une cellule effectrice de la destruction endothéliale. Ce rôle est suggéré par l'infiltrat inflammatoire périvasculaire et le développement d'anticorps dirigés contre deux enzymes du PNN, la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxydase (MPO). Cette physiopathologie complexe est dépendante de cellules immunitaires (lymphocytes B et T, cellules dendritiques), de cellules inflammatoires (neutrophiles, monocytes et macrophages) et de cellules résidentes (cellules endothéliales et fibroblastes) (33).

Pathogénicité des ANCA

Les ANCA ont été mis en évidence en 1982 et associés à la GPA en 1985 (34). Les deux cibles antigéniques des ANCA sont des protéines localisées dans les granules

azurophiles des PNN et impliquées dans des mécanismes microbicides: la PR3 et la MPO (33). L'activité enzymatique de la MPO est unique et consiste à générer des oxydants chlorés. La PR3 possède une capacité à s'ancrer à la membrane plasmique lui permettant d'être exprimée en l'absence d'activation du PNN. Les patients atteints d'une GPA ont une proportion de PNN exprimant la PR3 plus importante. Cette expression augmente au cours de l'apoptose retardant la destruction par les macrophages et aggravant l'inflammation (35).

L'origine de la formation des ANCA est débattue. Deux agents microbiologiques impliqués dans la genèse des anticorps sont évoqués. Le *Staphylococcus aureus* en raison de l'atteinte ORL initiale des GPA et de la présence d'une homologie de séquence avec la PR3 (36). Et les bacilles gram négatif devant la mise en évidence d'une espèce d'ANCA dirigés contre *human lysosomal membrane protein-2* (hLAMP2) dont l'épitope cible est homologue à la protéine FimH (37). Ces liens sont controversés même s'il existe des confirmations indirectes d'un facteur déclenchant infectieux par l'étude de la stimulation des lymphocytes B autoréactifs (38) et l'expression accrue des *Toll Like Receptor 2, 4 et 9* par les monocytes et les lymphocytes (39).

L'activation des PNN par les ANCA dépend de deux conditions: l'expression membranaire des cibles antigéniques (PR3 ou MPO) et la stimulation par le TNF α , l'interleukine 8 (IL-8) et le TGF- β . L'activation de la NADPH oxydase entraîne la libération de la forme réactive de l'oxygène induisant la dégranulation des PNN et la libération de protéases et d'enzymes lytiques (33). In vivo, l'activation des PNN par les ANCA se fait par la voie alterne du complément avec C5aR comme récepteur principal (40).

Pathogénicité des polynucléaires neutrophiles

Le PNN joue un rôle central dans la physiopathologie des vascularites à ANCA. Les PNN ont une expression accrue à leur surface de la PR3 par rapport à la population générale (41). La PR3 favorise la fixation des PNN sur les cellules endothéliales entraînant le déclenchement d'une cascade proinflammatoire et la libération de facteurs chimiotactiques. Les protéases et enzymes lytiques favorisent la réaction inflammatoire, et les cytokines de

type BAFF/BlyS sont à l'origine de la croissance et de la différenciation lymphocytaire B (33).

Pathogénicité des lymphocytes

Les lymphocytes sont impliqués à la fois dans la formation des granulomes et dans les lésions inflammatoires endothéliales.

La présence d'un stimulus inflammatoire comme un contact avec *Staphylococcus Aureus* dans les voies respiratoires entraîne une sécrétion d'IL-23 provoquant une prolifération lymphocytaire TH17. La sécrétion d'IL 17 par ces lymphocytes est à l'origine de l'activation des PNN et des macrophages déclenchant la sécrétion de cytokines inflammatoires et de facteurs chimiotactiques (42).

Le déficit en lymphocytes T régulateur (Treg) chez les patients présentant une GPA favorise la réponse immunitaire avec d'une part la constitution d'un pool de Lymphocytes T mémoire effecteur (TEMs) et d'autre part la prolifération de lymphocytes B (43). Lors de la phase active de la maladie, les TEMs circulants se fixent sur les cellules endothéliales par interaction du NKG2D à leur surface et de la protéine endothéliale MICA. Cette interaction active la fonction natural killer, libère des perforines et des granzymes aboutissant à la lyse des cellules endothéliales et à l'inflammation périvasculaire (44).

L'implication des lymphocytes B dans la pathogénie des vascularites à ANCA est actuellement établie par l'efficacité des traitements par anticorps monoclonal anti-CD20 (45). L'activation des lymphocytes B induit la production d'autoanticorps qui aggravent l'inflammation locale par activation des PNN et par production de réactifs oxygénés, et favorisent la formation des granulomes (46).

Influence de facteurs génétiques

La majorité des études génétiques sont décevantes et ne retrouvent qu'un polymorphisme aspécifique (32). De nombreuses analyses de gène candidat ont été réalisées sans mettre en évidence d'association franche.

L'association la plus fortement répliquée est la région HLA *DPB1 x 0401* (47). Certaines études ont évoqué une association avec l'allèle rare Z de *SERPINA 1* qui code pour l'alpha-1 antitrypsine, enzyme inhibitrice de sérine protéase qui a pour substrat la PR3 (48). D'autres polymorphismes fonctionnels sur les récepteurs Fc (FCGR3B et FCAR) et sur le promoteur de PR3 (A564G) ont été rapportés mais doivent être confirmés (49).

En résumé (figure 3)

Certains antigènes et peptidoaminoglycanes de *Staphylococcus Aureus* activent des cellules présentatrices d'antigène (CPA) au niveau du tractus respiratoire induisant la production d'interleukine 23. L'IL-23 entraîne la prolifération de lymphocytes T helper CD17+ et la libération d'IL-17. Les cellules épithéliales du tractus respiratoire secrètent des chimiokines attirant les PNN et les macrophages et déclenchant une réponse inflammatoire locale. Cette cascade proinflammatoire est favorisée par l'expression de PR3 au niveau des PNN et l'inhibition de l'apoptose des PNN.

Le déficit en lymphocytes Treg empêche l'inhibition de la réponse autoimmune au niveau du granulome. La stimulation par la PR3 et les CPA entraînent la formation d'un pool de lymphocytes T mémoire effecteur (TEMs) et l'activation de lymphocytes B.

A la phase active de la maladie, l'expression de la molécule de stimulation NKG2D par les TEMs active la protéine endothéliale MICA qui induit l'expression de la fonction Natural Killer et la cytotoxicité à l'origine des lésions inflammatoires vasculaires.

L'activation des lymphocytes B entraîne la production d'auto-anticorps (ANCA) qui aggravent l'inflammation locale par la sécrétion d'anti-PR3 et induit la formation de granulomes au niveau de la paroi vasculaire (43).

L'étiologie reste floue avec probablement l'intrication d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux (32). Une exposition environnementale a été évoquée devant le gradient nord-sud de la GPA (17) et la prédominance de la MPA au Japon (54).

Le trigger infectieux semble plus probable avec deux hypothèses: *staphylococcus aureus* et les bacilles gram négatif (32). Même si la reconnaissance d'épitope direct ou indirect déclenche l'activation auto-immune et la formation d'auto-anticorps, c'est insuffisant pour expliquer la dysrégulation des lymphocytes T helper et les phénomènes de tolérance immune (32).

Pour *Staphylococcus Aureus*, c'est surtout la présence de certains superantigènes qui a été associée à un risque de récurrence de GPA (55) mais il n'existe pas d'études formelles identifiant cet élément comme facteur déclenchant (56). Sur le plan physiopathologique, aucune étude n'a permis de montrer le rôle pathogène de *Staphylococcus Aureus* dans l'activation immunitaire innée ou adaptative (57).

I.2.C. Présentation clinique:

Le diagnostic de vascularite à ANCA est difficile devant l'hétérogénéité de la présentation clinique et la sévérité des atteintes. Le diagnostic doit être le plus précoce possible compte tenu des complications potentiellement sévères (58). La découverte des ANCA a permis de réduire le délai diagnostique de 17 à 4 mois entre les années 1980-90 et les années 1991-2000 (59).

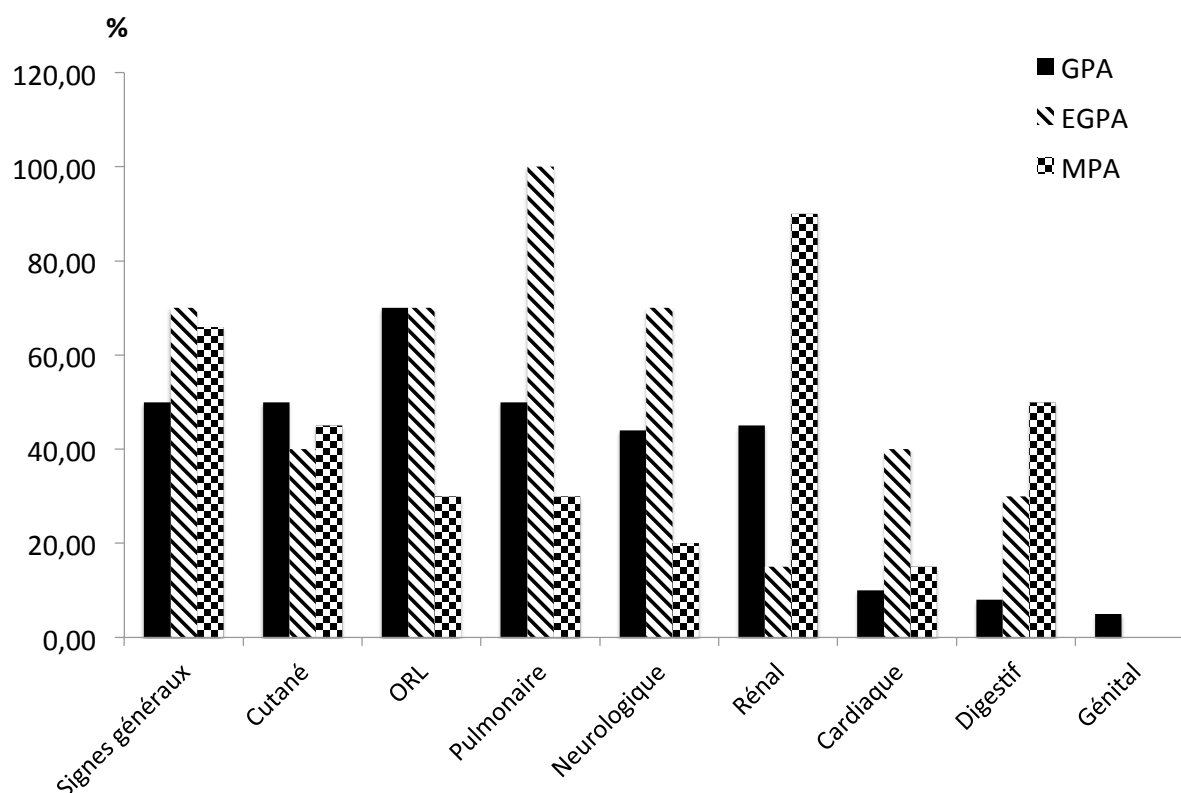
La présentation clinique typique des vascularites à ANCA repose sur l'association de prodromes, de symptômes généraux et d'atteintes spécifiques d'organe (tableau 2) (58).

Tableau 2: Symptômes généraux et spécifiques d'organe retrouvés dans les vascularites à ANCA (58)

Constitutional symptoms	Fevers Weight loss Polyarthralgia Polymyalgia Headache Neck ache Malaise Fatigue Polyarthrititis
Organ specific symptoms	
Ear Nose and Throat	Nasal crusting, epistaxis, sinusitis, nasal pain, deafness, Hoarse voice
Chest	Cough, wheeze, haemoptysis, dyspnoea "Antibiotic-resistant" pneumonia
Eye	Pain, redness, visual loss
Gastrointestinal tract	Abdominal pain
Kidneys	Smoky urine or visible haematuria Asymptomatic haematuria and proteinuria
Nervous system	Paresthesiae, numbness, weakness

**Fréquence des différentes manifestations cliniques des vascularites à ANCA (Figure 4)
(60–62)**

Figure 4: Fréquence des principales manifestations cliniques des vascularite à ANCA.



Granulomatose avec polyangéite:

On distingue des formes limitées/localisées et des formes diffuses/systemiques. Les formes limitées concernent les atteintes ORL et/ou cutanées sans engagement du pronostic vital. Les formes diffuses sont plus graves et associent des signes généraux et des atteintes viscérales sévères (63).

- Atteinte cutanée: La présence d'un purpura vasculaire est le plus souvent localisé aux membres inférieurs. Il s'agit d'un purpura pétéchial infiltré limité qui peut évoluer vers une nécrose voire une gangrène distale (64,65).
- Atteinte ORL: Modérée et non spécifique allant d'une obstruction nasale, une rhinite croûteuse, une épistaxis, une otite moyenne à des sinusites à répétition. Des lésions destructrices peuvent être retrouvées comme une perforation de la cloison nasale, une chondrite des cartilages de la face, une atteinte laryngée avec dysphonie et une sténose trachéale (64,65).
- Atteinte ophtalmologique: Infiltration des muscles rétro-orbitaires entraînant une exophtalmie voire une ophtalmoplégie, des épisclérites récidivantes, des conjonctivites, voire des ulcérations cornéennes (60).
- Atteinte pulmonaire: Les atteintes sont sévères et font le pronostic de la maladie, allant de la toux avec quelques crachats hémoptoïques, au nodule pulmonaire isolé et à la détresse respiratoire aiguë avec hémorragie intra-alvéolaire (64,65).
- Atteinte neurologique: La neuropathie périphérique est fréquemment décrite avec une multinévrite asymétrique secondaire à une ischémie des nerfs périphériques par le biais d'une vascularite des *vasa nervorum* (66). L'atteinte du système nerveux central est plus rare et peut se manifester par une atteinte des paires crâniennes, un déficit moteur ou sensitif (67).
- Atteinte rénale: Le dépistage de l'atteinte rénale est primordial compte tenu de l'impact sur la survie des patients (68). L'atteinte peut être frustre avec une hématurie microscopique et une faible protéinurie sans retentissement sur la fonction rénale. Une glomérulonéphrite rapidement progressive avec une protéinurie plus marquée et une altération progressive de la fonction rénale est aussi rapportée (68).
- Les autres atteintes sont plus rares et sont retrouvées dans moins de 10% des cas: cardiaque (péricardite, ischémie myocardique, troubles de la conduction), digestive

(iléocolite et gastrite, lésions pancréatiques ou hépatiques) et gynécologique (mammaire ou utérine) (60).

Granulomatose à éosinophiles avec polyangéite

- Atteinte pulmonaire: Les signes d'asthme tardif précèdent la vascularite dans 96 à 100% des cas (69,70). Il s'agit d'un asthme sévère corticodépendant (61).
- Atteinte ORL: Rhinite, obstruction nasale, polypose nasale, sinusite non destructive (61).
- Atteinte neurologique: La neuropathie périphérique est la manifestation extrapulmonaire la plus fréquente. Il s'agit d'une mononévrite sensitivomotrice multiple prédominante au niveau des membres inférieurs. Les atteintes du système nerveux central sont rares (61).
- Atteinte cutanée: Un purpura nécrotique localisé des membres inférieurs, des nodules ou des lésions urticariennes (61).
- Atteinte digestive: Les atteintes peuvent être sévères. Dans les cas de douleurs abdominales simples avec nausées et vomissements ou diarrhées, le pronostic est favorable. Alors qu'en cas de lésions ischémiques intestinales pouvant conduire à des perforations digestives ou des saignements, le pronostic vital peut être engagé (71).
- Atteinte cardiaque: Il s'agit de la principale cause de mortalité. Les mécanismes sont multiples: soit une vascularite coronaire, soit une toxicité directe des éosinophiles, soit une atteinte granulomateuse du myocarde (72).
- Atteinte rénale: Les atteintes sont moins fréquentes que dans les autres vascularites à ANCA mais les lésions glomérulaires sont similaires: une glomérulonéphrite extracapillaire ou rapidement progressive (70).

- Atteinte ophtalmologique: les manifestations sont plus rares et incluent des épisclérites, des sclérites, des nodules conjonctivaux, des kératites et des uvéites (73).

Polyangéite microscopique

- Atteinte rénale: L'atteinte principale est une glomérulonéphrite nécrosante extracapillaire dite rapidement progressive (GNRP). Elle se manifeste par une hématurie ou une protéinurie sans association permanente à une altération de la fonction rénale (62).
- Atteinte pulmonaire: Une hémorragie intra-alvéolaire est présente chez un tiers des patients. Les hémoptysies sont plus ou moins sévères et peuvent se manifester par une détresse respiratoire aiguë. Associée à l'atteinte rénale, elle constitue le syndrome pneumo-rénal (62). Quelques cas de fibrose interstitielle pulmonaire ont été décrits (74).
- Atteinte cutanée: Le purpura vasculaire déclive des membres inférieurs est la manifestation la plus fréquente (75). On peut aussi observer des ulcérations, des nécroses cutanées, des hémorragies sous unguéales, des lésions vésiculeuses, des nodules sous cutanés... (75).
- Les autres atteintes sont au second plan: les neuropathies périphériques avec des tableaux de multinévrite; les atteintes digestives allant de douleurs abdominales à des perforations; les atteintes cardiaques sont rares. Au niveau ophtalmologique des épisclérites, iridocyclites, vascularites choroïdienne ou rétinienne ont été décrites (76). Les manifestations ORL sont peu fréquentes et souvent non spécifiques: sinusite ou rhinite (62).

I.2.D. Bilan biologique et apport de l'immunologie

La phase active des vascularites à ANCA se caractérise par un syndrome inflammatoire aspécifique avec une hyperleucocytose à PNN, une anémie inflammatoire et une augmentation de la protéine C-réactive (60).

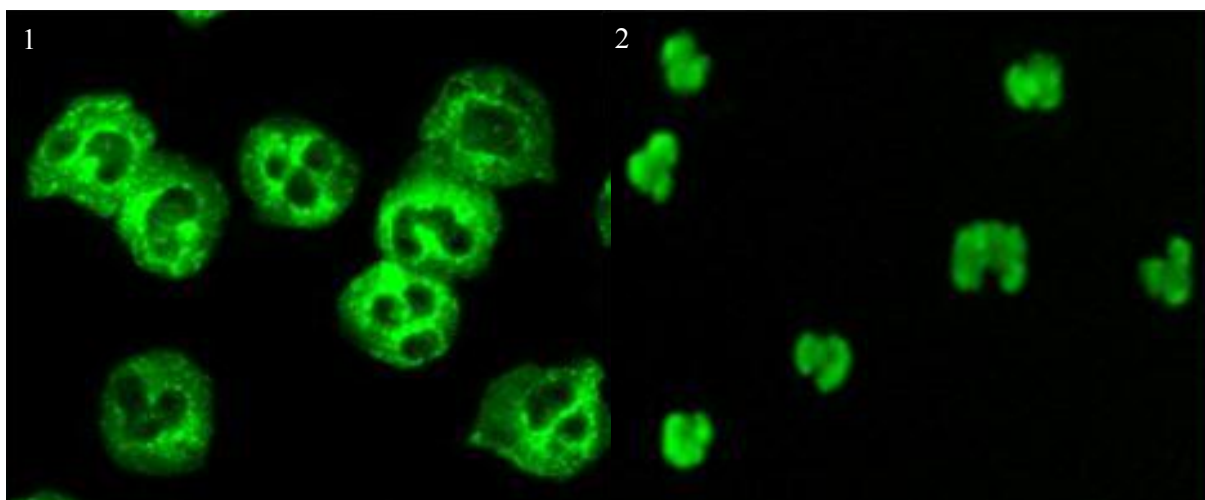
Dans l'EGPA, une hyperéosinophilie supérieure à 10% des leucocytes ou à 1500/mm³ est quasi constante (77). Les valeurs moyennes des polynucléaires éosinophiles vont de 4400 à 8190/mm³ (69).

La présence d'ANCA est variable, mais la découverte des ANCA et de leur spécificité a eu un apport diagnostique indéniable (34).

Les ANCA sont positifs dans plus de 95% des cas de GPA avec atteinte diffuse. Ce pourcentage est plus faible dans les formes limitées (60). Plus de 90% des patients présentant une GPA systémique avec atteinte rénale ont des ANCA à renforcement cytoplasmique (c-ANCA) et une spécificité anti-PR3 (78).

Les ANCA à renforcement périnucléaire (p-ANCA) et avec spécificité anti-MPO ne sont présents que dans 40% des cas d'EGPA (61). La présentation clinique est différente: les patients avec ANCA positifs ont plus fréquemment une atteinte rénale, une hémorragie intralvéolaire et une atteinte systémique, mais moins d'atteintes cardiaques (72). Des ANCA avec une spécificité anti-MPO sont détectés chez 75 à 80% des PAM (79,80).

Figure 5: Aspect des ANCA à l'immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2 (34)



1. c-ANCA: fluorescence finement granulaire dans la cytoplasme mais absente au niveau des noyaux
2. P-ANCA: fluorescence uniquement au niveau des noyaux et absente au niveau du cytoplasme

I.2.E. Anatomopathologie

Le diagnostic de vascularite à ANCA est confirmé par l'analyse histologique d'une biopsie d'un organe cible (cutanée, neuromusculaire, rénale, ORL ou pulmonaire) (81). La classification histologique de la GPA et de l'EGPA a été définie par l'ACR en 1990. Par contre la MPA n'est pas individualisée (81).

La GPA touche les artères et les veines de petit calibre. L'anatomopathologie retrouve des granulomes des voies aériennes supérieures et inférieures, une vascularite nécrosante des artères et des veines de petit calibre, et une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale associée à une prolifération extracapillaire (82).

L'EGPA est caractérisée par un infiltrat cellulaire inflammatoire périvasculaire avec prédominance de polynucléaires éosinophiles, une nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux et des granulomes géantocellulaires extravasculaires sans nécrose caséuse (82).

La MPA est une vascularite des petits vaisseaux (artérioles, capillaires et veinules) sans granulome extravasculaire. Au niveau rénal, la capillarite est responsable d'une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale associée à une prolifération extracapillaire (83).

I.2.F. Pronostic

Score d'activité

Les définitions de la réponse au traitement et des formes réfractaires ont été établies par le groupe européen EUVAS à partir de scores d'activité simplifiés (Tableau 3) (84). Le *Birmingham vasculitis activity score* (BVAS) 2003 (Annexe 2) et le BVAS spécifique de la GPA (BVAS/WG) (Annexe 3) sont les plus utilisés (85,86). Ces scores prennent en compte des paramètres cliniques et biologiques établis selon un panel d'expert. Leur intérêt est limité en pratique courante, l'objectif étant d'obtenir une rémission complète et un score nul (86).

Tableau 3: Recommandations de l'EULAR pour la définition et l'utilisation du score d'activité des vascularites (84):

Activity state	Definition
Remission	Absence of disease activity attributable to active disease qualified by the need for ongoing stable maintenance immunosuppressive therapy. The term "active disease" is not restricted to vasculitis only, but also includes other inflammatory features like granulomatous inflammation in WG or tissue eosinophilia in CSS.
Response	50% reduction of disease activity score and absence of new manifestations
Relapse	Re-occurrence or new onset of disease attributable to active vasculitis
Major	Re-occurrence or new onset of potentially organ- or life-threatening disease
Minor	Re-occurrence or new onset of disease which is neither potentially organ- nor life-threatening
Refractory disease	Unchanged or increased disease activity in acute AAV after 4 weeks of treatment with standard therapy in acute AAV, or Lack of response, defined as $\leq 50\%$ reduction in the disease activity score, after 6 weeks of treatment, or Chronic, persistent disease defined as presence of at least one major or three minor items on the disease activity score list (eg, BVAS or BVAS/WG) after ≥ 12 weeks of treatment
Low-activity disease state	Persistence of minor symptoms (eg, arthralgia, myalgia) that respond to a modest increase of the GC dose and do not warrant an escalation of therapy beyond a modest dose increase in the current medication

AAV, anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; BVAS/WG, Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's granulomatosis; CSS, Chug-Strauss syndrome; GC, glucocorticoid; WG, Wegener's granulomatosis.

Score pronostique:

Un score pronostique a été développé pour la MPA et l'EGPA à partir de cinq critères afin d'établir un risque de mortalité à cinq ans: le Five-Factor Score (FFS) (Tableau 4) (87). Les patients les plus graves (score FFS ≥ 1) au diagnostic nécessitent un traitement immunosuppresseur intensifié (88).

Il n'existe pas de score pronostique pour la GPA. L'atteinte ORL et l'absence d'atteinte rénale (Créatininémie $< 150 \mu\text{mol/L}$) sont associée à un risque inférieur de mortalité (89). Tandis que l'atteinte pulmonaire et la positivité d'ANCA anti-PR3 sont associées à un risque supérieur de rechute (90).

Tableau 4: Score pronostic FFS (87)

	FFS	Survie à 5 ans (%)	Risque relatif de décès
Protéinurie > 1 g/24 h			
Créatininémie > 140 μ mol/L	0	88,1	0,62
Atteinte gastro-intestinale spécifique	1	74,1*	1,35
Cardiomyopathie spécifique	≥ 2	54,1**	2,40
Atteinte neurologique centrale spécifique			

*p < 0,005 et **p < 0,0001 par comparaison avec les patients dont le FFS = 0

1 point pour chacune de ces caractéristiques si présente(s)

I.2.G. Prise en charge thérapeutique

Le schéma thérapeutique est similaire pour la GPA et la MPA mais un peu différent pour l'EGPA. Pour la GPA et la MPA, le traitement se décompose en deux parties : le traitement d'induction et le traitement d'entretien. Le traitement d'induction permet d'obtenir une rémission à la phase aiguë de la maladie et le traitement d'entretien maintient la rémission et évite les rechutes précoces ou tardives (60). Pour l'EGPA, le traitement est basé sur la corticothérapie à laquelle peut être associé un immunosuppresseur dans les formes sévères ou corticorésistantes (61).

Granulomatose avec polyangéite

Le traitement d'induction associe une corticothérapie à forte dose et un traitement immunosuppresseur.

La corticothérapie est habituellement utilisée en bolus (15mg/kg/j de méthylprednisolone pendant 3 jours consécutifs), suivi d'une corticothérapie orale à la dose de 1mg/kg/j en décroissance progressive sur au moins un an (64).

Le traitement immunosuppresseur de référence est le cyclophosphamide en bolus intraveineux (500 à 700mg/m²) ou sous forme orale (2mg/kg/j) pendant 3 à 6 mois. Il n'existe pas de différence significative concernant l'obtention ou le délai de rémission entre les deux formes d'administration. Cependant la forme orale semble être plus toxique avec des effets secondaires hématologiques et infectieux (91). Le rituximab a été testé en traitement d'induction et ne montre pas de différence significative avec le cyclophosphamide, la dose serait de 375 mg/m² en injection hebdomadaire pendant un mois. Les effets secondaires précoces sont similaires et la mortalité de 18% dans les deux groupes. Son utilisation permettrait de diminuer l'exposition au cyclophosphamide notamment chez les patients avec un antécédent de néoplasie. Des essais complémentaires doivent être réalisés afin de confirmer ces données (92,93). La place des échanges plasmatiques reste à définir. Son

utilisation réduirait la morbidité des patients présentant une atteinte rénale sévère et une créatininémie supérieure à 500 $\mu\text{mol/l}$ (94).

Le traitement d'entretien débute dès l'obtention de la rémission. Il est basé sur l'association d'une corticothérapie au long cours et un traitement immunosuppresseur (60). La dose et la durée de la corticothérapie est toujours débattue. Les experts recommandent de ne pas maintenir des doses supérieures à 10 mg/j au delà des six premiers mois de traitement en raison des effets secondaires (60).

Le traitement immunosuppresseur est discuté entre cyclophosphamide oral, azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil et rituximab.

Le traitement de référence était le cyclophosphamide par voie orale. En raison de la toxicité hématologique et potentiellement néoplasique importante, d'autres molécules ont donc été proposées (65).

Le traitement alternatif était l'azathioprine qui n'entraîne pas plus de récurrence (Figure 6), et dont les effets secondaires sont moins importants (95). Les essais cliniques n'ont pas montré de différence en terme de récurrence et d'effets secondaires entre l'azathioprine et le méthotrexate (Figure 6) (96). Le mycophénolate mofétil est une alternative mais une étude récente a montré un risque de récurrence supérieur avec un odds ratio à 1,6 (IC95%, 1.06-2.70; $P = 0.03$) chez les patients suivis pour une GPA (97). Le rituximab semble aussi efficace en traitement d'entretien en injection semestrielle dans les données rétrospectives (98). Un essai clinique comparant l'azathioprine au rituximab tous les 6 mois est en cours par le groupe français des vascularites (99). L'essai anglais RITAZAREM montre une supériorité du rituximab par rapport à l'azathioprine dans la prévention des rechutes sans augmenter le risque infectieux lié à la déplétion B (100). La durée optimale de traitement est elle aussi incertaine. Les auteurs s'accordent pour une durée entre deux et quatre ans suivant la mise en rémission (60).

Les immunoglobulines intraveineuses sont proposées en association au traitement immunosuppresseur habituel en cas de rechute. Elles sont efficaces et bien tolérées à dose immunomodulatrice. Par contre, les rechutes sont fréquentes à l'arrêt du traitement (101).

Un traitement par cotrimoxazole est systématiquement associé en prévention de la pneumocystose chez des patients traités par immunosuppresseur et corticothérapie au long cours. Ce traitement serait par ailleurs associé à une diminution du risque de récurrence par diminution du risque infectieux ORL (102).

Figure 6: Analyse Kaplan-Meier de la date de 1^{ère} récurrence de GPA lors du traitement d'entretien: (95)

A- azathioprine et cyclophosphamide oral. B- azathioprine et methotrexate

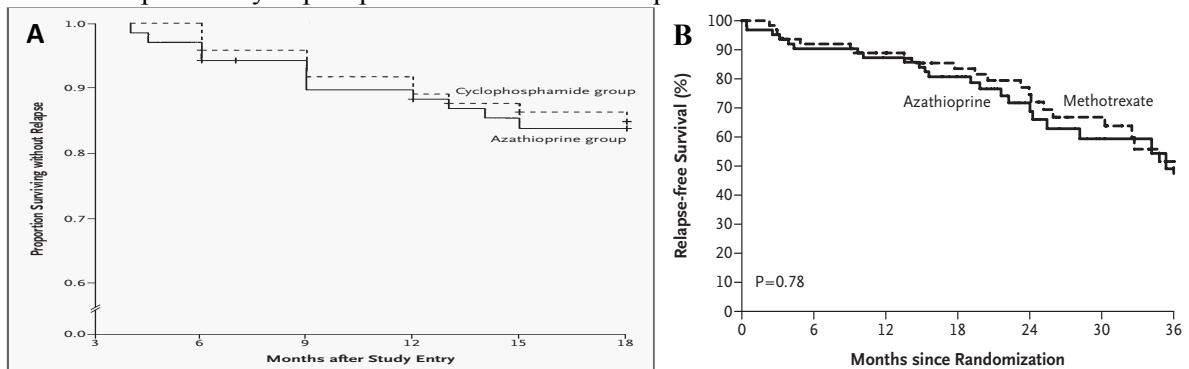
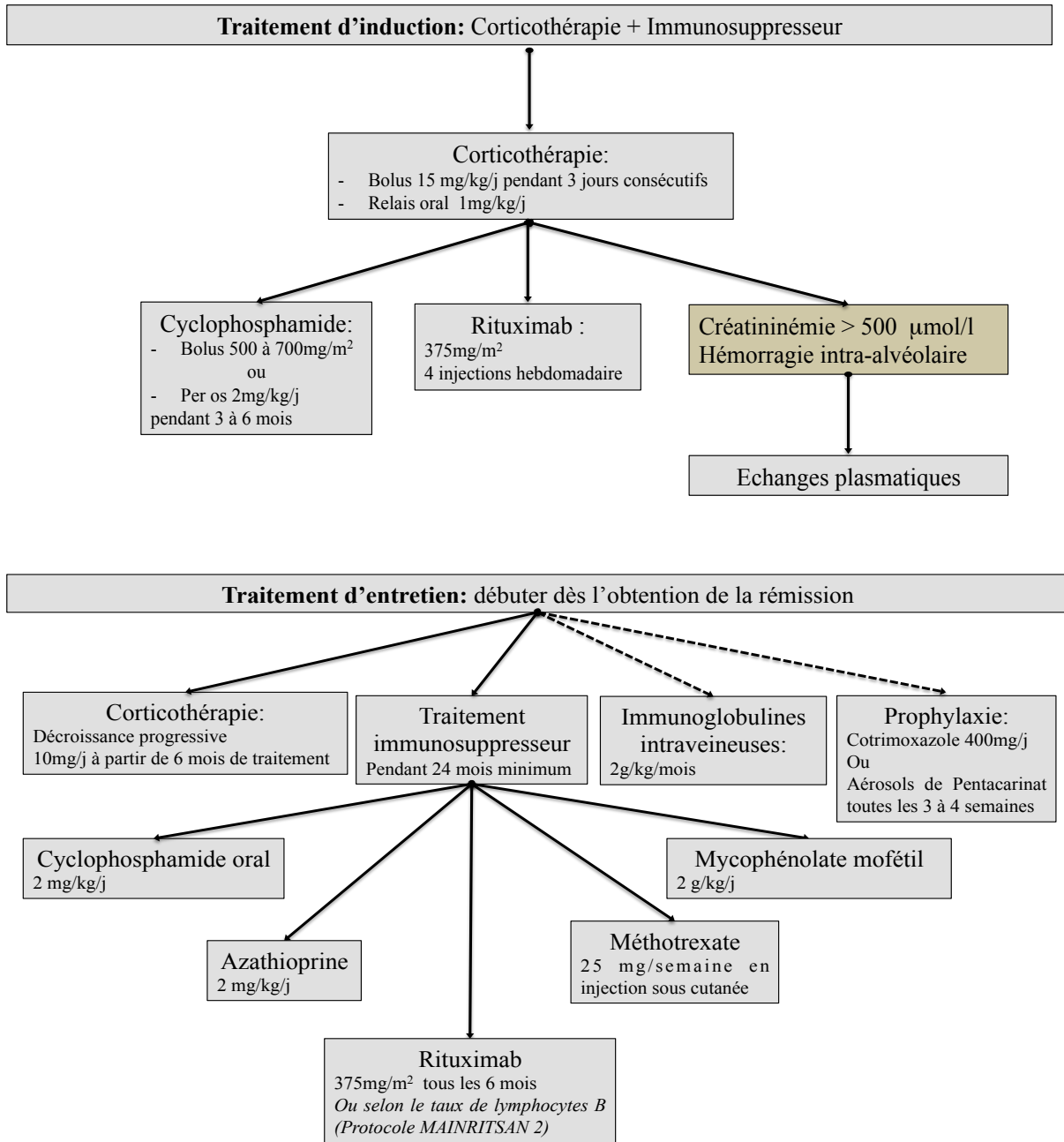


Figure 7: Récapitulatif de la prise en charge thérapeutique des GPA



Polyangéite microscopique

Le traitement d'induction est basé sur la corticothérapie avec une posologie à 1mg/kg/j et une décroissance très progressive (103). Les rechutes sont favorisées par une décroissance trop rapide indépendamment de l'adjonction d'un autre traitement immunosuppresseur (104).

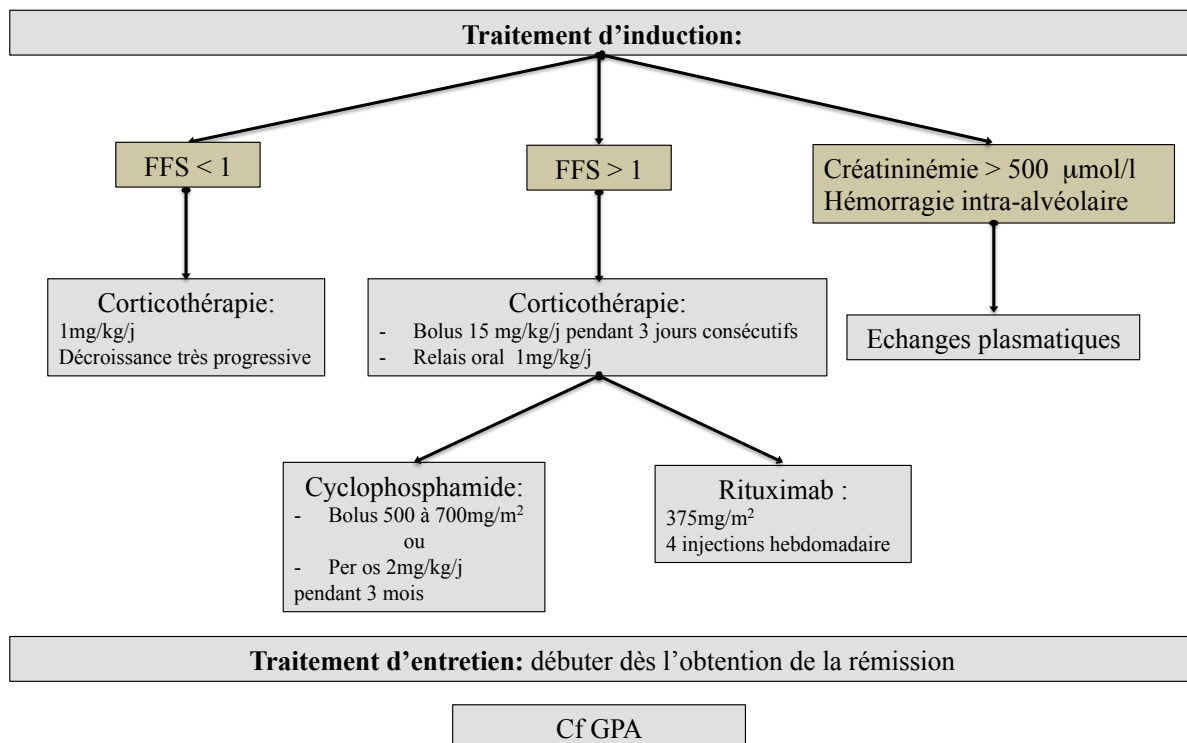
L'association à un autre traitement immunosuppresseur est discutée en fonction de la sévérité de l'atteinte déterminée selon le score BVAS (105). Malgré de nombreuses recommandations internationales, le cyclophosphamide en bolus intraveineux est moins utilisé que pour la GPA (106). La dose recommandée est de 600 mg/m², avec six bolus en trois mois. Il n'existe pas de différence d'efficacité entre la forme orale et la forme intraveineuse, cependant la forme orale est associée à plus d'effets secondaires (106). Des bolus de corticoïdes peuvent précéder les bolus de cyclophosphamide dans les formes sévères (106). D'autres traitements immunosuppresseurs ont été testés dans la MPA. Le rituximab n'est pas inférieur au cyclophosphamide et pourrait même être plus efficace dans les formes sévères (45). Les échanges plasmatiques sont préconisés dans les atteintes rénales sévères avec une créatininémie supérieure à 500 µmol/l et dans les atteintes pulmonaires de type hémorragie intra-alvéolaire engageant le pronostic vital. Sans amélioration de la survie, les échanges plasmatiques permettraient de favoriser la récupération de la fonction rénale (94). Les immunoglobulines à dose immunomodulatrice peuvent être proposées lors des rechutes et semblent être efficaces (107).

Le traitement d'entretien est prolongé au moins 24 mois après l'obtention de la rémission (108). Comme pour la GPA, l'efficacité est similaire entre le cyclophosphamide oral, l'azathioprine et le méthotrexate. Le mycophénolate mofétil pourrait être un peu moins efficace que l'azathioprine (108).

La recherche de facteur génétique prédictif de la réponse au traitement a été réalisée dans une étude japonaise. Celle-ci met en évidence 16 gènes impliqués dans la réponse inflammatoire systémique et humorale dont l'altération par le traitement pourrait prédire de façon précoce la réponse au traitement et par extension le risque de rechute. Cette évaluation est réalisée une semaine après la mise en place du traitement. Elle permettrait d'intensifier le

traitement immunosuppresseur quelque soit l'atteinte clinique en fonction de l'altération des gènes. Ces résultats à petite échelle doivent être confirmés par des études de plus grande ampleur (109).

Figure 8: Récapitulatif de la prise en charge thérapeutique des MPA



Granulomatose à éosinophiles avec polyangéite

Le traitement d'induction est basé sur la corticothérapie. La corticothérapie est recommandée en monothérapie dans les formes sans atteinte rénale, cardiaque, digestive ou du système nerveux central (110). Le traitement est débuté par voie intraveineuse à la posologie de 7,5 à 15 mg/kg/j pendant un à trois jours avec un relais oral à 1 mg/kg/j (61).

Dans les formes sévères ou lors d'échec de la corticothérapie ou de récurrence à la décroissance des corticoïdes, un traitement immunosuppresseur est associé. Les bolus de cyclophosphamide donnant des résultats similaires à l'azathioprine (110) et au méthotrexate (111). Le mycophénolate mofétil n'a pas été testé dans l'EGPA, son efficacité n'est rapportée

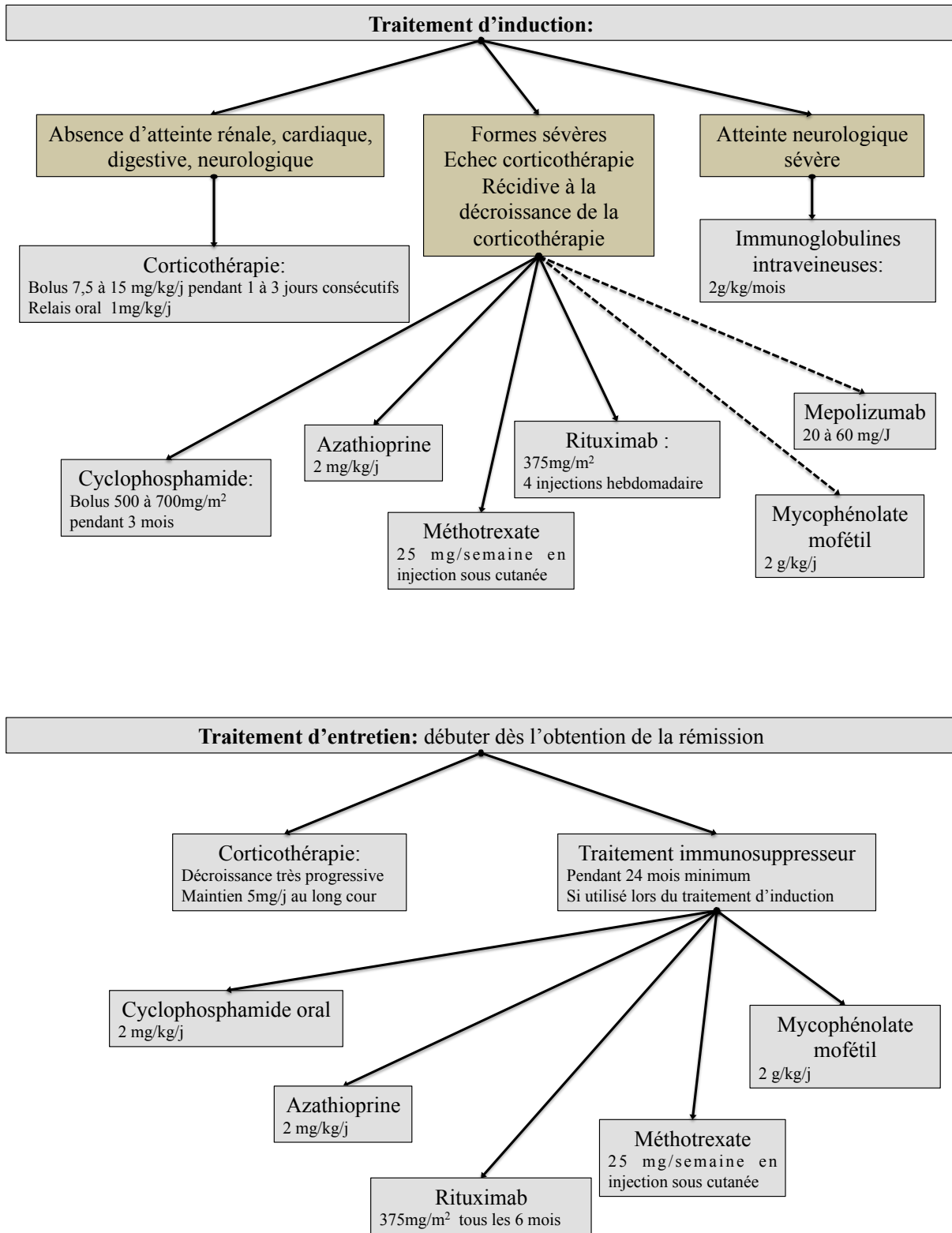
que dans quelques cas isolés (112). Le rituximab a été testé dans des études pilotes et semble être efficace pour l'obtention de la rémission dans l'EGPA même en l'absence d'atteinte rénale (113).

Les immunoglobulines intraveineuses à dose immunomodulatrice sont proposées dans les formes avec atteinte neurologique sévère (114).

L'Interleukine 5 (IL-5) est une cytokine majeure dans l'induction et la prolifération des polynucléaires éosinophiles (PNE) (115). Un essai clinique randomisé utilisant le Mepolizumab a montré une réduction des dépôts d'éosinophiles et du taux sanguin de PNE dans le syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique (116). Deux études pilotes ont été réalisées dans l'EGPA, dix-sept patients traités, montrant une efficacité de ce traitement en particulier chez les patients réfractaires aux autres traitements immunosuppresseurs (117,118).

La corticothérapie est la molécule majeure du traitement d'entretien, avec une décroissance rapide puis le maintien d'une dose à 5 mg/j pendant souvent plusieurs années. La corticothérapie permet alors de contrôler l'asthme même lorsque la vascularite est considérée comme guérie (61). Lorsqu'un traitement immunosuppresseur a été associé à la phase initiale, il est poursuivi avec la même molécule. A noter que douze bolus de cyclophosphamide plutôt que six sont nécessaires pour éviter les rechutes (119). La mise en place de ce traitement avec de potentiels effets secondaires est donc à évaluer en comparaison à l'azathioprine ou au méthotrexate (110). Le méthotrexate semble moins efficace dans la prévention des rechutes (111). Enfin, le rituximab peut être proposé comme traitement d'entretien (113).

Figure 9: Récapitulatif de la prise en charge thérapeutique des EGPA



I.3. Définition d'une infection:

I.3.A Critères de sepsis:

Pour Hippocrate, le terme de “sepsis” signifie “quelque chose qui s'apparente à une putréfaction”. Depuis le siècle dernier et la description de micro-organismes microscopiques, le terme de sepsis s'éloigne de la notion de putréfaction pour suggérer une infection.

Actuellement, le terme de sepsis est utilisé pour décrire une réponse inflammatoire systémique secondaire à une infection (120). La conférence de consensus de 1991 a permis d'établir une définition uniforme du sepsis et de ses complications (Tableau 5) (121).

Tableau 5: Définition du sepsis et de la défaillance d'organe selon l' American College of Chest Physicians et the Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (121).

Infection	A microbial phenomenon characterized by an inflammatory response to the presence of microorganisms or the invasion of normally sterile host tissue by those organisms.
Bacteremia	The presence of viable bacteria in the blood. (The presence of other organisms in the blood should be described in a similar manner—viremia, fungemia, etc.)
Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)	The systemic inflammatory response to a variety of severe clinical insults, including infection, pancreatitis, ischemia, multiple trauma and tissue injury, hemorrhagic shock, immune-mediated organ injury, and exogenous administration of inflammatory mediators such as tumor necrosis factor or other cytokines. SIRS is manifested by (but not limited to) two or more of the following conditions: <ul style="list-style-type: none">● Temperature: > 38°C or < 36°C● Heart rate: > 90 beats/min● Respiratory rate: > 20 breaths/min or arterial oxygen tension < 32 mm Hg● White blood cell count: > 12,000 cells/mm³, < 4,000 cells/mm³, or > 10% immature (band) forms These changes should represent an acute alteration from baseline in the absence of another known cause for the abnormalities.
Sepsis	The systemic response to infection. This response is identical to SIRS, except that it must result from infection.
Severe sepsis	Sepsis associated with organ dysfunction, perfusion abnormalities, or hypotension. Perfusion abnormalities may include (but are not limited to) lactic acidosis, oliguria, and an acute alteration in mental status. Hypotension is defined as a systolic blood pressure < 90 mm Hg or a reduction of > 40 mm Hg from baseline in the absence of another known cause for hypotension.
Septic shock	Sepsis with hypotension (as defined above) despite adequate fluid resuscitation, in conjunction with perfusion abnormalities (as defined above). Patients who are receiving inotropic or vasopressor agents may not be hypotensive at the time that perfusion abnormalities are measured, yet may still be considered to have septic shock.
Multiple organ dysfunction syndrome (MODS)	Presence of altered organ function in an acutely ill patient, such that homeostasis cannot be maintained without intervention. Primary MODS is the direct result of a well-defined insult in which organ dysfunction occurs early and can be directly attributable to the insult itself. Secondary MODS develops as a consequence of a host response and is identified within the context of SIRS.

I.3.B Définition d'une infection opportuniste:

Les infections opportunistes sont dues à un micro-organisme ne provoquant pas de maladie chez les sujets immunocompétents mais qui devient pathogène à la faveur d'une immunosuppression (122). Les premières infections opportunistes ont été décrites lors de l'épidémie de VIH. Par la suite d'autres infections ont été rapportées avec les différents traitements immunosuppresseurs (123). Différents types d'infections opportunistes bactériennes, virales, parasitaires et fongiques sont décrites (Annexe 4).

I.4. Définition d'un facteur de risque:

Le risque est défini comme la probabilité qu'un évènement se produise. En épidémiologie, il exprime la probabilité qu'un résultat apparaisse suite à une exposition particulière.

La notion de facteur de risque introduit un lien statistique entre une exposition et un résultat (124). Dans le dictionnaire d'épidémiologie de 1960, un facteur de risque était décrit comme "un aspect du comportement personnel ou mode de vie, une exposition à l'environnement, une caractéristique innée ou héréditaire qui, sur la base de données épidémiologiques, est connu pour être associé à une maladie" (125). Une définition plus précise est apparue en 1996 décrivant un facteur de risque comme "un facteur environnemental, comportemental ou biologique confirmé par une séquence temporelle qui augmente directement la probabilité d'une maladie ou en cas d'absence en réduit la probabilité. L'élimination du facteur de risque ne permettant pas d'obtenir une guérison" (124). D'après l'OMS, un facteur de risque est "tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme"(126).

L'association entre l'exposition à un facteur de risque et la survenue d'une maladie est mise en évidence dans des études épidémiologiques étiologiques. Quelque soit le type

d'étude, l'objectif est d'identifier un facteur de risque dont l'exposition entraîne le développement de la maladie.

En fonction de la chronologie du recueil de données, il existe des études prospectives et des études rétrospectives. En prospectif, l'enregistrement du facteur de risque a lieu avant l'apparition de la maladie. En rétrospectif, l'enregistrement se fait après la survenue de la maladie.

Il existe plusieurs types d'études étiologiques:

- Les études de cohorte sont prospectives. Un groupe de patients exposés ou non à un facteur de risque est suivi pendant une période de temps donnée lors de laquelle on recueille l'apparition de la maladie. On détermine le risque relatif de développer la maladie chez les sujets exposés.
- Les études cas-témoins sont rétrospectives. Deux groupes de patients sont établis : les malades et les non-malades. Les facteurs de risques sont recherchés à posteriori par l'interrogatoire ou le recueil de données dans les dossiers médicaux.

Dans les études cas-témoins, les deux groupes de patients doivent être comparable pour éviter les biais de confusion. Le risque est estimé par le calcul de l'odds ratio (OR). Si l'OR est supérieur à 1, le facteur de risque augmente d'autant la probabilité d'avoir la maladie. S'il est inférieur à 1, le facteur est dit "protecteur" et diminue la probabilité de développer la maladie. Après l'estimation de l'OR, la précision de la mesure et la significativité statistique sont déterminées par le calcul de l'intervalle de confiance. Le résultat est considéré comme significatif si l'intervalle de confiance ne comprend pas 1, selon une marge d'erreur (alpha) de 5% (127).

II. Patients et Méthodes

II.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée dans trois services de médecine interne du CHU de Bordeaux de janvier 1995 à décembre 2013. Les patients suivis pour une vascularite à ANCA (polyangéite granulomateuse, polyangéite granulomateuse à éosinophiles ou polyangéite microscopique) étaient inclus dans l'étude. Le diagnostic de vascularite à ANCA était défini selon les critères de l'ACR (Annexe 3) (5). Les patients ont été séparés en deux groupes: ceux qui n'ont pas présenté de sepsis au cours de leur suivi (Infection -) et ceux qui ont présenté au moins un épisode de sepsis (Infection +).

Le sepsis est défini par la présence d'une infection associée à un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS). Le diagnostic d'infection est basé sur la présence d'un point d'appel clinique et d'une élévation des marqueurs biologiques d'inflammation, plus ou moins une confirmation par documentation microbiologique. Le SRIS est défini par la présence d'au moins deux critères sur quatre: une température supérieure à 38°C ou inférieure à 36°C, une fréquence cardiaque supérieure à 90 bpm, une fréquence respiratoire supérieure à 20/minute (ou une PaCO₂ inférieure à 32 mmHg en air ambiant) et un taux de leucocytes supérieur à 12000/mm³ ou inférieur à 4000/mm³ (ou plus de 10% de cellules immatures en l'absence d'autre cause) (121). Les infections sont considérées comme significatives si elles nécessitent une hospitalisation du patient ou une antibiothérapie intraveineuse.

II.2. Recueil de données

Pour chaque patient, les données concernant l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC), les antécédents médico-chirurgicaux, le type de vascularite, la présence d'ANCA, l'analyse anatomopathologique d'un organe atteint, la date de diagnostic, le score pronostic FFS (Five Factor Score) pour les EGPA et les MPA, le nombre et le type d'atteintes cliniques ou biologiques, les différentes lignes de traitement ainsi que les doses cumulées et la durée de prise, l'utilisation d'une prophylaxie médicamenteuse ou vaccinale sont analysées.

Les épisodes de sepsis sont décrits en fonction du type d'infection, du site, de la documentation microbiologique, de la nécessité d'hospitalisation dans un service médical, chirurgical ou de réanimation, du délai de survenue après le début de la maladie, des traitements reçus, du nombre de décès.

Les données biologiques concernant la numération formule sanguine, l'uricémie, la créatininémie, la protidémie, l'albuminémie, la C-réactive protein (CRP), le taux d'immunoglobulines sur l'électrophorèse des protéines sériques, le dosage pondéral des immunoglobulines (IgG, IgA, IgM) et l'analyse des sous population lymphocytaires (Tableau 6) au moment du diagnostic, à 3 mois de la prise en charge, au dernier suivi et lors de l'épisode infectieux sont recueillies.

Tableau 6: Description des sous-populations lymphocytaires:

Lymphocytes circulants	CD45 / CD3 / CD4 / CD8	Abréviations
Lymphocytes CD3- Totaux		Non-CD3+
Lymphocytes CD3+ Totaux	CD3 + CD8- CD4+	CD4+
	CD3 + CD4- CD8+	CD8+
Lymphocytes T activés	CD3 / CD4 / DR	
	CD4+ HLA/DR+	CD4 DR+
	CD8+ HLA/DR+	CD8 DR+

II.3. Objectifs

L'objectif principal est d'identifier les facteurs de risque infectieux clinique et biologique chez les patients traités pour une vascularite à ANCA.

L'objectif secondaire est de déterminer la prévalence et le type de complications infectieuses chez les patients suivis pour une vascularite à ANCA.

II.4. Analyse statistique

Concernant les analyses statistiques, s'il s'agissait de variables quantitatives distribuées de façon normale, les résultats étaient exprimés en moyennes assorties de leurs écart-types. S'il s'agissait de variables quantitatives distribuées de façon non normale, les résultats étaient décrits en médianes assorties de leurs quartiles 25 et 75. S'il s'agissait de variables qualitatives, les résultats étaient exprimés en pourcentage.

L'identification de facteurs de risque associés à un épisode infectieux était réalisée par une analyse univariée suivie d'une analyse multivariée.

Deux groupes étaient comparés : les patients qui avaient présenté au moins un épisode infectieux (Infection +) et les patients qui n'avaient jamais présenté d'infections (Infection -) durant l'ensemble de leur suivi. En analyse univariée, la comparaison de deux variables qualitatives était établie selon un test de chi 2 (X^2) et la comparaison d'une variable qualitative et d'une variable quantitative était réalisée par un test de student (t-test). Le seuil de significativité statistique était défini par un risque alpha de 5% soit un « p » inférieur à 0,005. Les données étudiées comprennent l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), l'antécédent de néoplasie, le type de vascularite à ANCA, la présence d'ANCA, les atteintes ORL, pulmonaires, cardiaques, rénales ou du système nerveux central, le score FFS, le nombre de ligne thérapeutique, les différents types de traitements (corticoïdes, cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, mycophénolate-mofétil, rituximab, immunoglobulines à dose immunomodulatrice et substitutive), leurs doses cumulées totales, à douze, vingt-quatre, trente six et quarante huit mois, la durée totale de traitement en mois, et

les données biologiques au diagnostic, à 3 mois de traitement et lors du dernier suivi.

Lorsque il existait une différence significative avec un ' $p < 0,25$ ', les données étaient analysées selon un test de régression logistique. Le risque était estimé par le calcul de l'odds ratio (OR). Si l'OR était supérieur à 1, le facteur de risque augmentait d'autant la probabilité d'avoir la maladie. S'il était inférieur à 1, le facteur était considéré comme "protecteur". Après l'estimation de l'OR, la précision de la mesure et la significativité statistique était déterminée par le calcul de l'intervalle de confiance selon une marge d'erreur (alpha) de 5%.

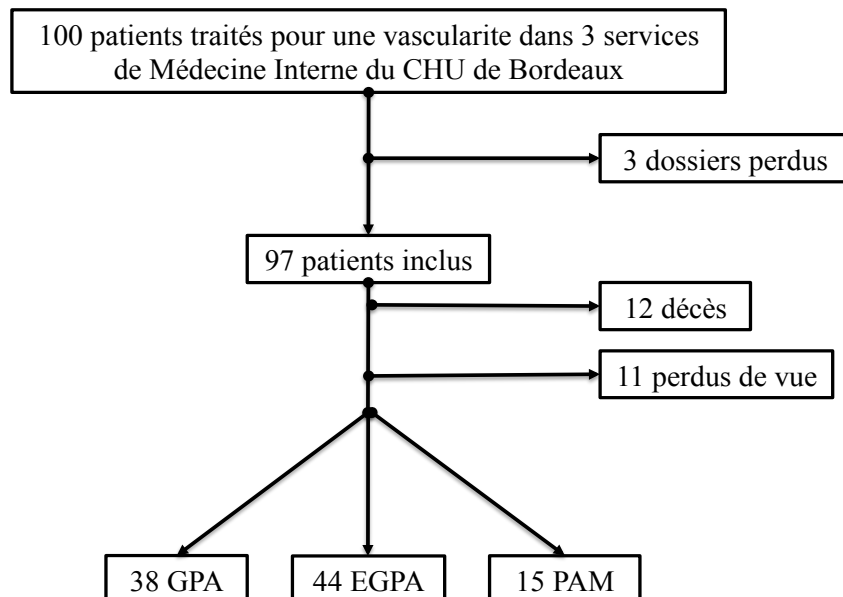
III. Résultats

III.1. Recueil de données

D'après les données du PMSI, cent patients ont été pris en charge pour une vascularite à ANCA dans les trois services de médecine interne du CHU de Bordeaux entre janvier 1995 et décembre 2013. Trois dossiers ont été perdus. Quarante-vingt-dix-sept patients ont été inclus dans l'étude (Figure 10).

La répartition des vascularites était de 39% de GPA, 45% d'EGPA et 15% de MPA.

Figure 10: Description du recueil de données:



III.2. Caractéristiques générales de la population

Parmi les 97 patients, il y avait 54 hommes, la médiane d'âge était de 62 ans [53; 75]. Les autres caractéristiques démographiques sont regroupées dans le Tableau 7.

La médiane des atteintes était de 3 par patient [2; 4]. Les patients avaient une localisation pulmonaire de la maladie dans 81% des cas, ORL dans 42% des cas, du système nerveux périphérique dans 42% des cas, articulaire dans 32% des cas, cutanée dans 30% des cas, rénale dans 26% des cas, cardiaque dans 19% des cas, du système nerveux central dans 11% des cas, puis respectivement digestive, musculaire, vasculaire, hépatique et hématologique dans 9, 6, 5, 4 et 1% des cas (Figure 11) . La médiane de suivi était de 5,9 ans [2; 8] (Tableau 7).

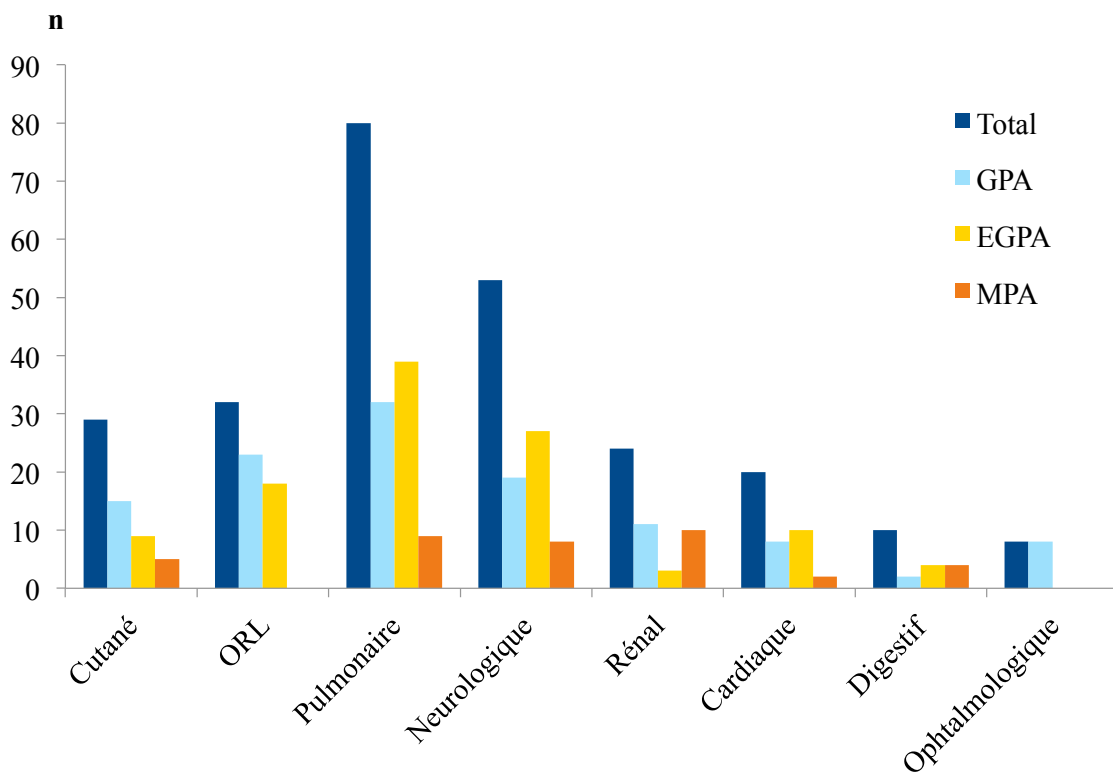
Douze décès ont été rapportés : aucun décès n'a été en rapport avec la vascularite, huit décès étaient en rapport avec des complications potentielles du traitement et quatre décès étaient de cause inconnue. Parmi les décès liés à une complication : quatre étaient d'origine cardiaque, deux étaient d'origine néoplasique (une leucémie aigue myéloblastique et un adénocarcinome bronchique pulmonaire) et deux étaient des complications infectieuses.

La confirmation du diagnostic était biologique avec la présence d'ANCA dans 66% des cas et anatomopathologique dans 60% des cas. La présence d'ANCA et une documentation histologique étaient retrouvées chez 42% des patients. Les ANCA présentaient une spécificité anti-MPO et anti-PR3 chez respectivement 34 et 29% des patients. L'analyse anatomopathologique retrouvait des stigmates de vascularite dans 52% des cas, la présence de granulome dans 31% des cas et une nécrose fibrinoïde dans 27% des cas.

Tableau 7: Caractéristiques des patients suivis pour une vascularite à ANCA :

Caractéristiques	Résultat
Sexe	H = 54 / F = 43
Age (ans)	62 [53; 75]
Poids (kg)	69,8 [60; 78]
Taille (cm)	167 [160; 174]
IMC (kg/m ²)	23,8 [21; 26,6]
Comorbidités	n=74
Insuffisance cardiaque	n=15
Insuffisance rénale	n=6
Insuffisance respiratoire	n=9
Insuffisance hépatocellulaire	n=3
Néoplasie	n=16
Tabagisme	n=35
Médiane de traitement par patient (mois)	2,9 [2; 4]
Suivi (ans)	5,9 [2; 8]

Figure 11: Répartition des atteintes en fonction du type de vascularite:

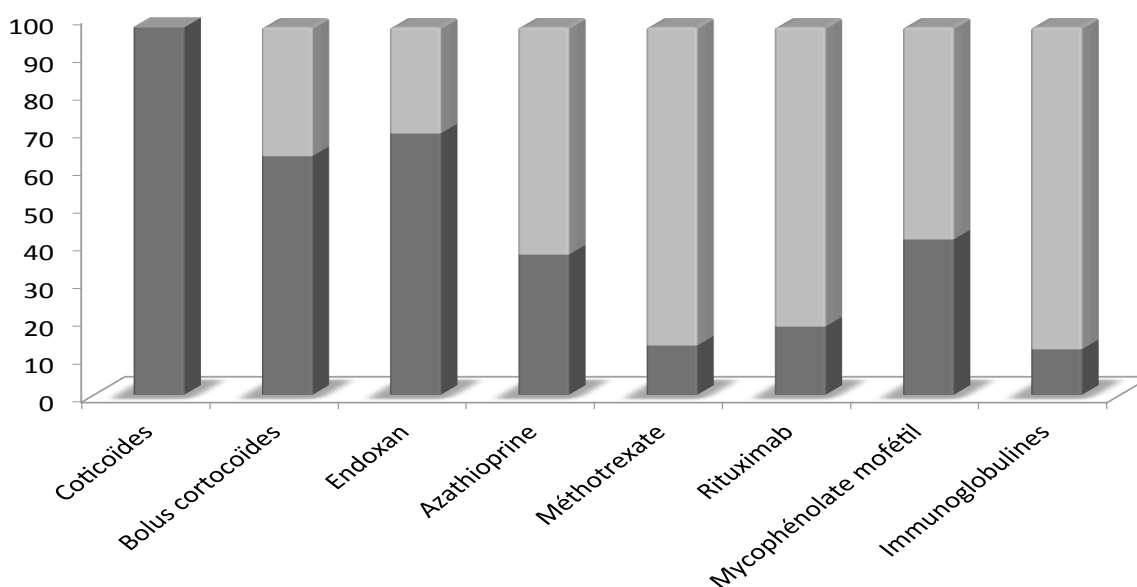


III.3. Traitement d'induction et d'entretien

Les patients avaient été traités par une médiane de 2,9 molécules différentes [2; 4]. Tous les patients ont été traités par corticoïdes dont 65% par des bolus. Les traitements immunosuppresseurs reçus par les patients étaient de 71% d'endoxan, 38% d'azathioprine, 13% de méthotrexate, 18% de rituximab, 41% de mycophénolate mofétil et 12% d'immunoglobulines à dose immunomodulatrice (Figure 12).

La prescription d'une prophylaxie anti-infectieuse a été rapportée chez 62% des patients: 6% par immunoglobulines polyvalentes, 59% par cotrimoxazole et 26% par valacyclovir. Parmi les patients substitués par immunoglobulines polyvalentes, quatre ont présenté un épisode infectieux et la substitution avait pourtant débuté avant la première infection. Aucun patient ne présentait d'hypogammaglobulinémie au diagnostic. Les données concernant les vaccinations n'étaient pas contributives, les données n'étaient pas retrouvées dans les dossiers médicaux des patients.

Figure 12: Différents traitements administrés sur l'ensemble du suivi:



III.4. Prévalence et épidémiologie descriptive des épisodes infectieux

Cinquante et un patients ont présenté au moins un épisode infectieux soit une prévalence de 52%. Au total soixante-treize infections ont été rapportées soit une moyenne de $1,6 \pm 0,8$ infection par patient. La médiane de survenue de la première infection était de 40,5 mois [6; 60] après la confirmation du diagnostic. Deux patients sont décédés suite à une infection grave prise en charge en réanimation pour un choc septique sur une pneumopathie non documentée et sur une endocardite de la valve aortique native à *Staphylocoque Aureus* sensible à la méticilline (SASM).

III.4.A. Analyse du 1^{er} épisode infectieux

Le type d'infection était supposé bactérien chez 41 patients, viral chez 8 patients et fongique chez deux patients. La localisation principale était pulmonaire dans 29 cas. Les autres localisations étant moins fréquentes : cutanée, urinaire, digestive, ORL, cardiaque et neurologique (Figure 13). Suite à cet épisode infectieux, l'ensemble des patients a été hospitalisé dont 7% en service de réanimation.

Au moment de l'infection, la médiane de PNN et de lymphocytes était respectivement de $7130/\text{mm}^3$ [5180; 10787] et de $1075/\text{mm}^3$ [662; 1508]. Chez l'ensemble des patients infectés, un était neutropénique et vingt-trois étaient lymphopéniques.

Avant le premier épisode infectieux, 100% des patients avaient été traités par corticoïdes, 64% par cyclophosphamide, 28% par azathioprine, 8% par méthotrexate, 3% par rituximab, 36% par mycophénolate mofétil et 6% par immunoglobulines à dose immunomodulatrice (Figure 14). Les patients avaient été traités par une médiane d'une molécule avant la première infection [1 ;2].

Figure 13: Caractéristique du premier épisode infectieux:

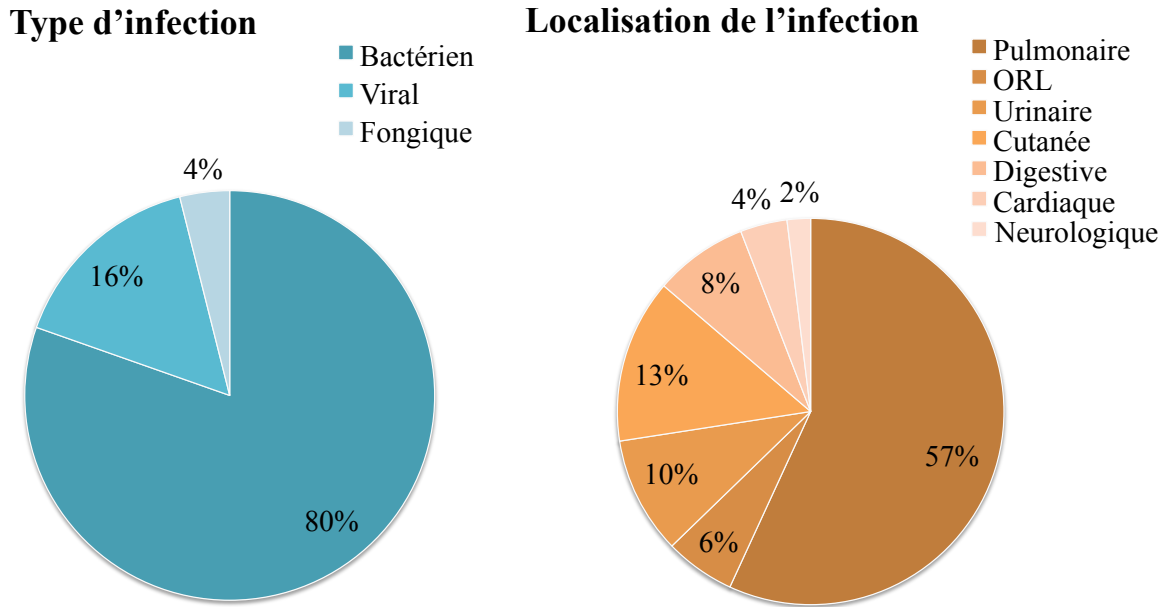
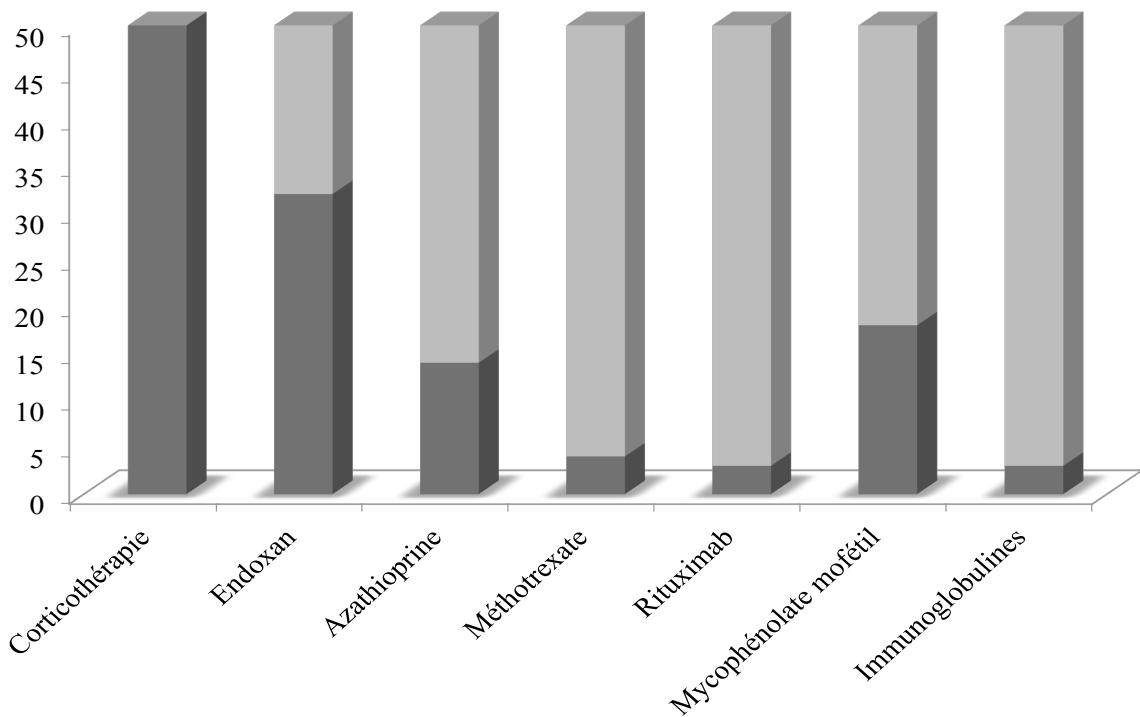


Figure 14: Répartition des traitements reçus avant la 1^{ère} infection :



III.4.B. Analyse de l'ensemble des infections

Parmi les épisodes infectieux, 63 étaient supposés d'origine bactérienne, 7 virale et 3 fongique. Il était rapporté 43 infections pulmonaires, 10 urinaires et 9 ORL. Les autres localisations étaient cutanées, digestives, cardiaques et neurologiques (Figure 15). Ces complications ont entraîné une hospitalisation pour chaque épisode infectieux dont 8% de séjour en réanimation. Trente trois infections ont été documentées dont dix-sept étaient des infections opportunistes (Figure 16).

Figure 15: Caractéristiques de l'ensemble des épisodes infectieux:

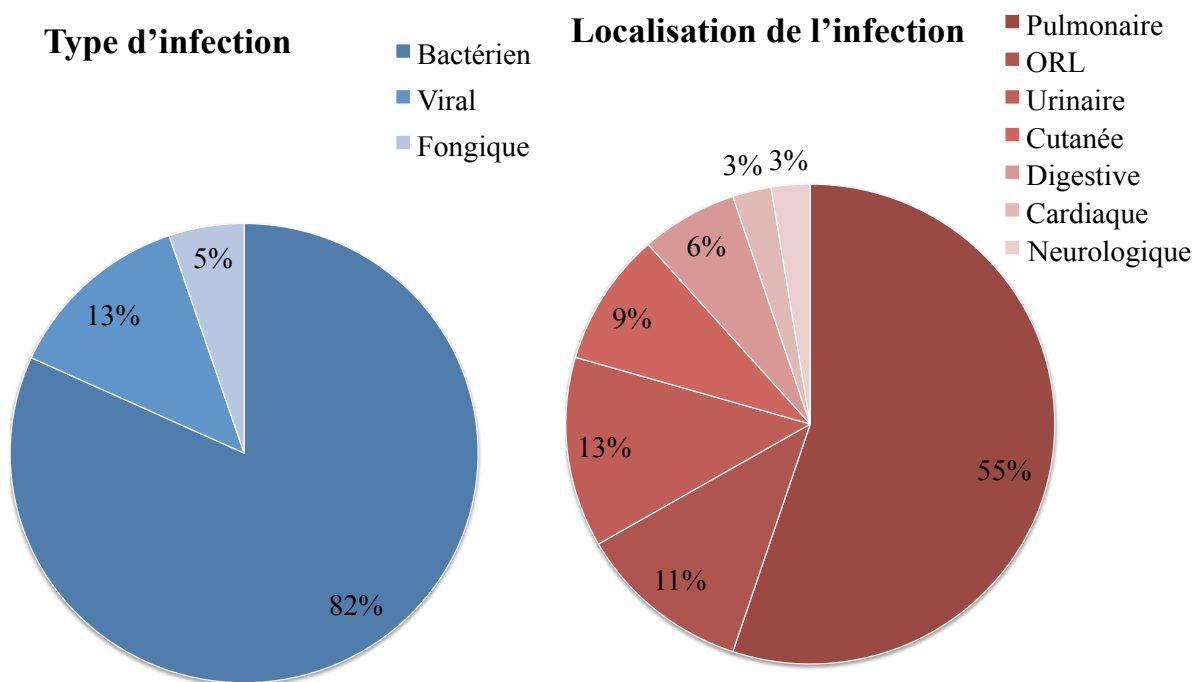
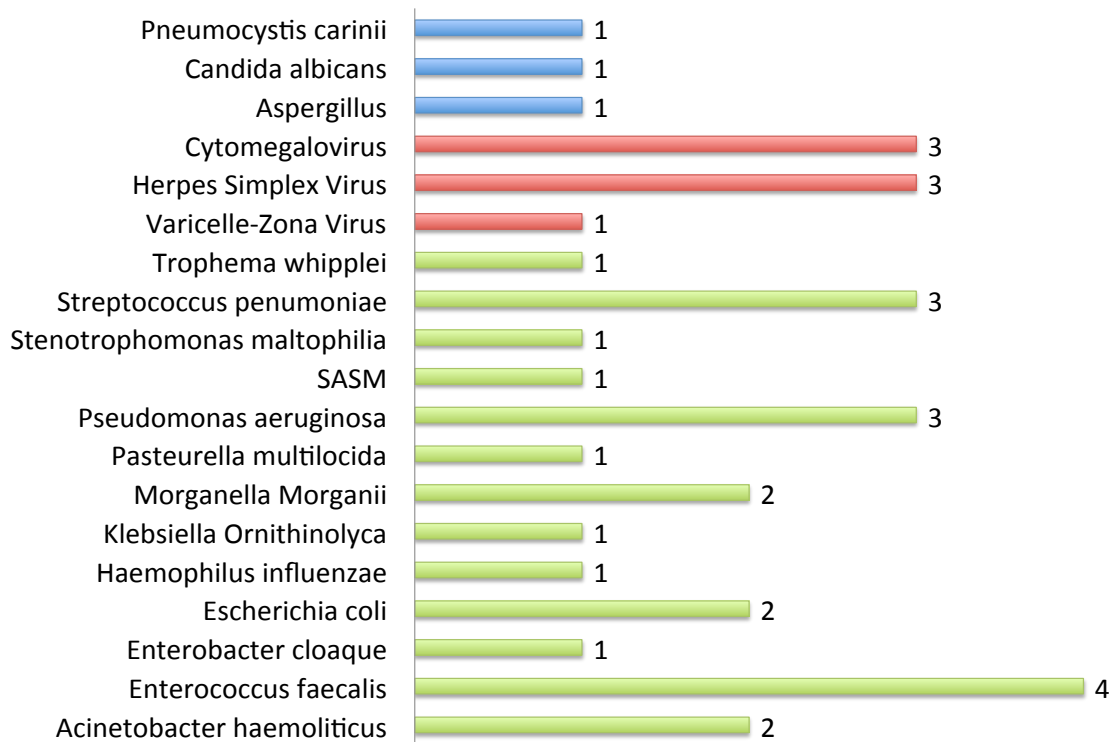


Figure 16: Documentation microbiologique des épisodes infectieux:



III.5. Facteurs de risque d'infection majeure

Aucune différence significative n'était retrouvée en terme d'IMC, de comorbidité, de type de vascularite, de score pronostic FFS pour l'EGPA et la MPA entre les deux groupes de patients. La médiane d'âge des patients était statistiquement plus élevée dans le groupe 'Infection +'. Les atteintes ORL initiales de la vascularite étaient plus fréquentes chez les patients du groupe 'Infection -' que dans le groupe 'Infection +' avec respectivement 25 et 16 patients concernés avec une différence à la limite de la significativité statistique ($p=0,028$) (Tableau 8).

Il n'existait pas de différence significative entre le groupe 'Infection +' et le groupe 'Infection -' pour l'utilisation des corticoïdes, du cyclophosphamide, de l'azathioprine, du méthotrexate, du mycophénolate mofétil et des immunoglobulines à dose immunomodulatrice. L'utilisation du rituximab était deux fois plus fréquente dans le groupe 'Infection -', avec un résultat à la limite de la significativité statistique ($p=0,073$). Il

n'existait aucune différence significative entre les deux groupes concernant les doses cumulées (DC) totales, à douze, vingt-quatre, trente six et quarante huit mois quelque soit le traitement reçu. La durée totale d'exposition au traitement immunosuppresseur était similaire dans les deux groupes pour le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et les immunoglobulines à dose immunomodulatrice. En revanche, le groupe 'Infection +' avait reçu une corticothérapie plus longue avec une exposition médiane de 60 mois [36;108] contre 36 mois [24;84] dans le groupe 'Infection -' (p=0,079) (Tableau 9 et Figure 17).

Aucune différence statistiquement significative n'était retrouvée au niveau biologique au diagnostic, à 3 mois et au cours du suivi entre les deux groupes excepté le taux de lymphocytes CD3⁺CD4⁻CD8⁺ au diagnostic qui était plus élevé dans le groupe 'Infection+' (307/mm³ [154;475]) que dans le groupe 'Infection-' (225/mm³ [121;352]), avec une différence à la limite de la significativité statistique (p=0,014) (Figure 18).

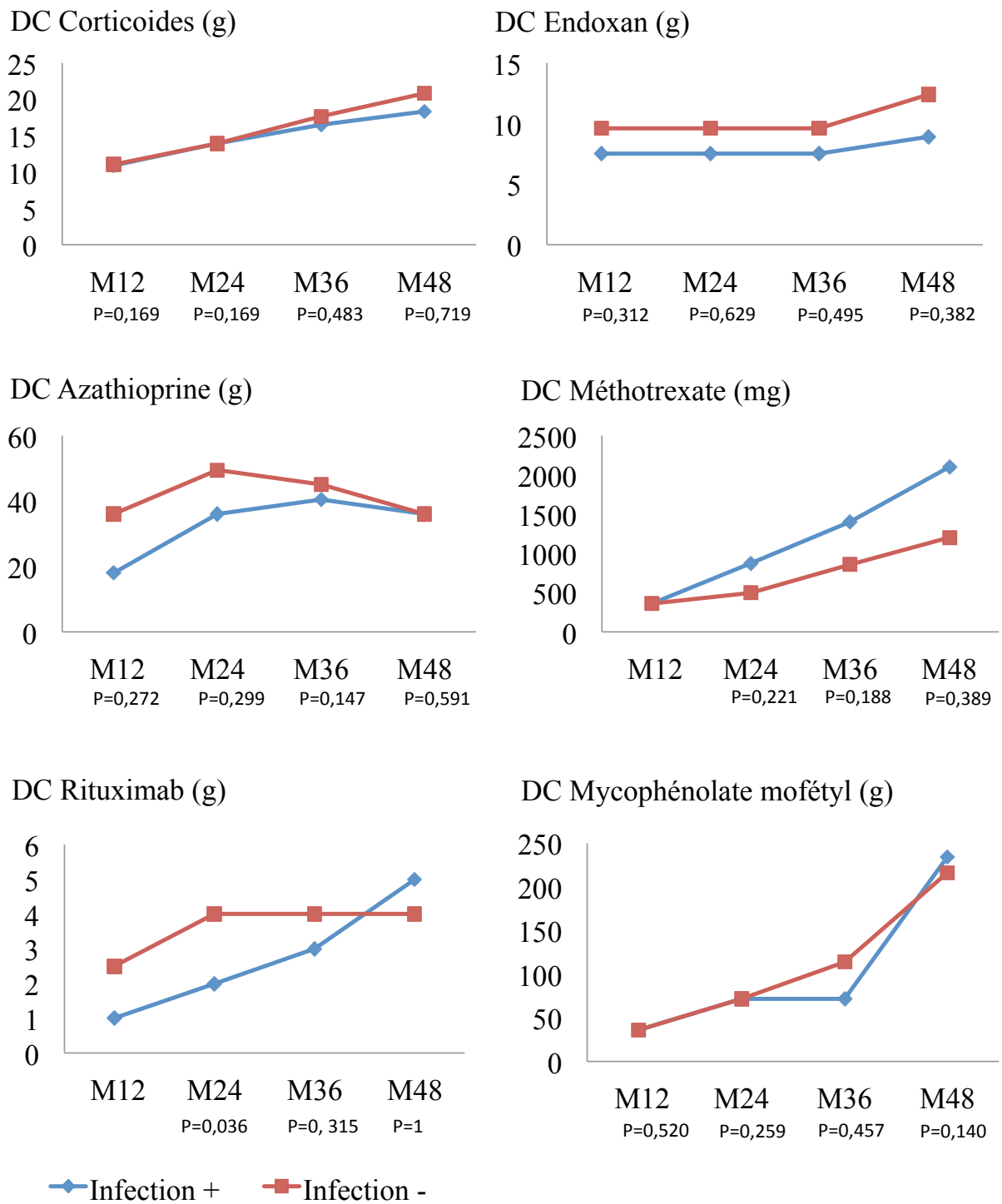
Tableau 8: Caractéristiques démographique et clinique des patients:

Caractéristiques	Infection +	Infection -	p
Démographique:			
Age (ans)	67 [60; 77]	56 [48; 65]	<10 ⁴
IMC (kg/m ²)	23,4 [21; 25,7]	24,2 [20,7; 27,7]	0,313
Néoplasie	n= 11	n= 5	0,108
Tabagisme	n= 17	n= 18	0,409
Type de vascularite:			
GPA	n= 16	n= 22	0,099
EGPA	n= 24	n= 20	0,369
PAM	n= 10	n= 5	0,160
Présence d'ANCA	n=35	n= 30	0,334
Atteintes:			
ORL	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,373
ORL	n= 16	n= 25	0,028
Pulmonaire	n= 39	n= 40	0,368
Cardiaque	n= 7	n= 11	0,176
Rénale	n= 12	n= 13	0,428
Système nerveux périphérique	n= 23	n= 18	0,287
Score FFS	0 [0; 1]	0,5 [0; 1]	0,637

Tableau 9: Caractéristique des traitements reçus par les patients:

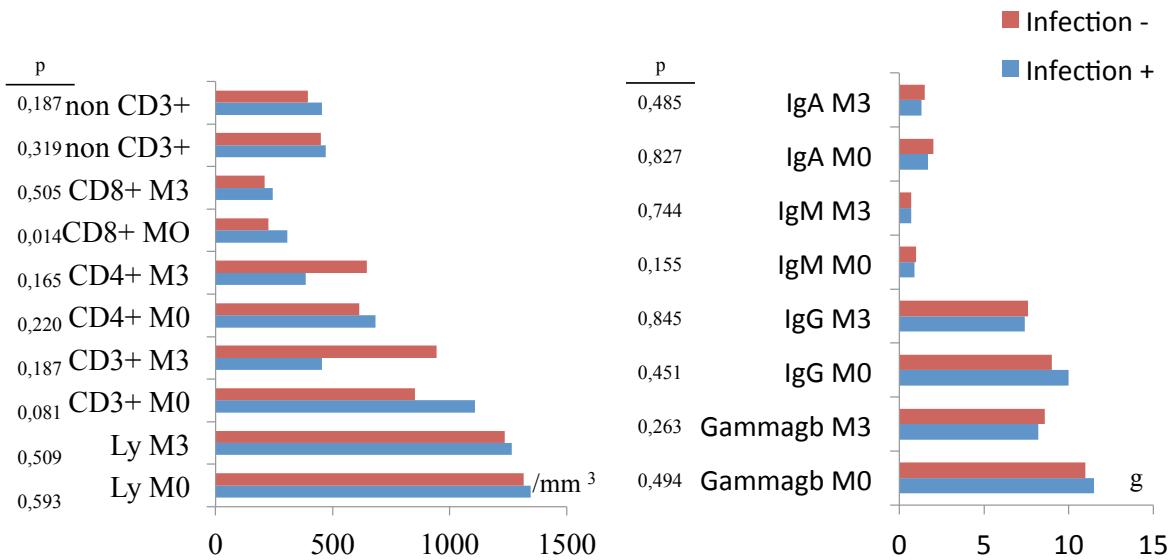
Traitement	Infection +	Infection -	p
CORTICOIDES	n= 50	n= 47	X
Bolus	n= 34	n= 29	0,331
DC Totale (g)	23,5[19;40]	19[11;28]	0,163
Durée (mois)	60[36;108]	36[24;84]	0,079
CYCLOPHOSPHAMIDE	n= 36	n= 33	0,512
DC Totale (g)	7,1[6,8;14,5]	9[6;14]	0,590
AZATHIOPRINE	n= 20	n= 17	0,429
DC Totale (g)	54[18;129]	45[13,5;126]	0,469
Durée (mois)	12[6;24]	16[10;43]	0,671
METHOTREXATE	n= 5	n= 8	0,237
DC Totale (mg)	1000[300;1400]	950[700;2000]	0,451
Durée (mois)	30[10,5;65]	33,5[16;49]	0,389
RITUXIMAB	n= 6	n= 12	0,073
Nombre d'injection	2[4;6]	5 [4;7]	0,395
MYCOPHENOLATE MOFETIL	n= 24	n= 17	0,165
DC Totale (g)	135[31;373]	216[48;288]	0,302
Durée (mois)	3[3;11]	24[17;28]	0,975
Immunoglobulines à dose immunomodulatrice	n= 5	n= 7	0,336

Figure 17: Doses cumulées de traitement en fonction du suivi



DC= dose cumulée, M= mois

Figure 18: Caractéristique des données biologiques:



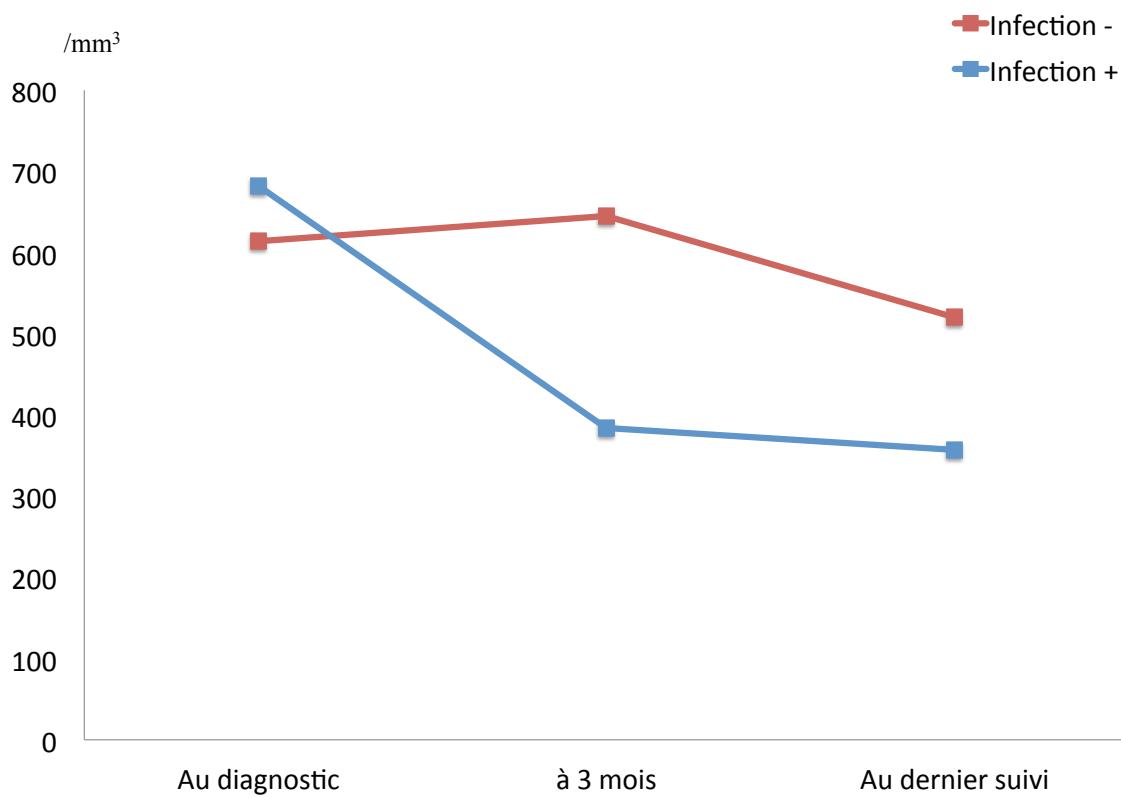
L'analyse statistique de l'ensemble de ces données met en évidence deux facteurs de risque d'infection et un facteur protecteur (Tableau 10). La médiane d'âge est statistiquement plus élevée dans le groupe 'Infection +' avec un OR= 1,12 ($p < 10^{-4}$, [1,07; 1,19]). Si on considère les patients de plus de 60 ans, l'OR s'élève à 6,52 ($p=0,001$, [2,21; 19,2]). Le seul traitement immunosuppresseur associé à un risque infectieux est le mycophénolate mofétyl, OR= 6,1 ($p=0,005$ [1,75; 21,58]).

Sur le plan biologique, un taux de lymphocytes T CD4⁺ supérieur à 500/mm³ à 3 mois du début de la prise en charge thérapeutique est un facteur protecteur, OR= 0,1 ($p=0,002$, [0,04; 0,48]) (Figure 19).

Tableau 10: Facteur de risque infectieux chez les patients traités pour une vascularite à ANCA

Facteur de risque	Infection +	Infection -	OR	95% IC	p
Age (ans)	67 [60;77]	56 [48;65]	1,12	[1,06; 1,19]	<10 ⁴
Age > 60 ans	n= 39	n= 18	6,52	[2,21; 19,2]	0,001
Mycophénolate mofétyl	n= 24	n= 17	6,1	[1,75; 21,58]	0,005
CD4+ M3 (mm ³)	384 [296;739]	645 [366;977]	0,997	[0,995; 0,999]	0,003
CD4+ M3 > 500/mm ³	n= 20	n= 30	0,1	[0,04; 0,48]	0,002

Figure 19: Evolution du taux de lymphocytes T CD4+ au cours du suivi



IV. Discussion:

IV.1. Comparaison de la population

La population de notre étude est plus âgée, avec une médiane de 62 ans, que dans les autres études où la médiane d'âge est de 56 ans pour la GPA et la MPA (128) et 48 ans pour l'EGPA (61). Les données épidémiologiques semblent difficiles à comparer car les études publiées ne s'intéressent qu'à un type de vascularite GPA ou MPA ou EGPA.

Concernant les atteintes d'organe: la proportion de symptômes ORL, neurologique, cardiaque et cutané est superposable à celle de la littérature. Il existe dans notre étude plus d'atteinte pulmonaire avec 81% des patients et moins d'atteinte rénale avec environ 26% des patients. Cette différence est probablement en rapport avec la forte proportion d'EGPA qui concerne 45% des patients (60–62). La présence d'ANCA chez 66% patients, moins importante que dans les études, est aussi expliquée par le nombre de patients atteints d'EGPA (80). La durée de suivi est similaire à l'étude de Charlier *et al* avec une médiane de 6 ans (129).

La prise en charge thérapeutique des patients est conforme aux recommandations française et internationale (106). Dans notre cohorte, le traitement d'induction est basé sur deux molécules: la corticothérapie forte dose et le cyclophosphamide avec respectivement 100 et 71% des patients. Le traitement d'entretien est constitué par une corticothérapie avec une décroissance progressive et un traitement immunosuppresseur avec 38% d'azathioprine, 13% de méthotrexate, 18% de rituximab, 41% de mycophénolate mofétyl et 12% d'immunoglobulines à dose immunomodulatrice. La proportion plus importante de mycophénolate mofétyl par rapport à l'azathioprine est en rapport avec un 'effet centre' et n'est pas retrouvée dans les études où l'azathioprine est plus utilisée (106,110).

La durée de traitement est d'environ 24 mois pour le traitement immunosuppresseur. Cette durée est plus prolongée pour la corticothérapie avec une médiane de 64 mois, plus longue que dans les recommandations (106). L'utilisation de la prophylaxie par cotrimoxazole chez 59% des patients est moins importante que dans l'étude de Charlier *et al* avec 77% de prescription. Néanmoins cette étude ne concernait que les patients atteints de

GPA (129). Notre pratique reste à améliorer afin de prévenir les risques infectieux chez les patients atteints de GPA mais aussi chez les patients sous traitement immunosuppresseur au long cours.

La mortalité de notre étude est relativement faible avec une mortalité totale de 12% et une mortalité liée à une infection de 2% en comparaison avec les données épidémiologiques qui rapportent une mortalité de 9 à 55% à 5 ans (23).

IV.2. Vascularite à ANCA et infection

La prise en charge thérapeutique des vascularites à ANCA par le traitement immunosuppresseur a totalement modifié le pronostic de ces maladies (64). Néanmoins, ces traitements ont été associés à un risque infectieux majeur et au développement d'infections opportunistes.

Les infections sont décrites comme un facteur de risque indépendant de mortalité. Dans une étude de 2010, 59% des décès précoces étaient liés aux effets secondaires des traitements et majoritairement des infections, alors que 14% des décès étaient en rapport direct avec l'évolution de la vascularite (1). Lors des essais cliniques pour la prise en charge des vascularites à ANCA, les infections concernaient de 5 à 44% des patients. Avec 52% des patients ayant présenté au moins un épisode infectieux, notre étude retrouve plus de complications infectieuses que dans la moyenne. Ces infections graves se compliquent de façon non-négligeable par un décès du patient allant de 1 à 19 décès par étude (Tableau 11) (45,68,88,94–96,107,110,113,119,130).

Tableau 11: Synthèse du nombre d'infections rapportées dans les études

	Nombre total de patients	Nombre de patients infectés	% d'infection	Décès de cause infectieuse
Données personnelles	97	51	52	2
Charlier et al	113	35	31	2
Jayne et al	144	33	23	0
Pagnoux et al	126	46	36	1
Cohen et al	55	21	38	3
Martinez et al	21	3	14	0
Silva et al	17	1	5	0
Asarod et al	108	35	32	5
Jayne et al	137	61	44	19
Cartin-Ceba et al	4	1	25	0
Stone et al	197	14	7	0
Ribi et al	72	9	13	0
Guillevin et al	47	13	27	1

Dans la littérature, l'infection opportuniste la plus rapportée après l'introduction des traitements immunosuppresseurs était la pneumocystose pulmonaire. Elle pouvait représenter jusqu'à 10% des infections pulmonaires (108). En dix mois de prescription associant corticothérapie et cyclophosphamide chez des patients atteints de GPA avec atteinte rénale, six cas de pneumocystose pulmonaire documentés ont été rapportés entraînant 50% de mortalité (131). Les infections à *Pneumocystis carinii* étaient décrites dans les trois premiers mois de prise en charge et associées à une lymphopénie inférieure à 600/mm³ à trois mois de traitement (132). L'utilisation par la suite d'une prophylaxie par cotrimoxazole a permis de diminuer le nombre de pneumocystoses pulmonaires (133,134).

Dans notre étude un seul cas de pneumocystose pulmonaire a été décrit.

Les données bibliographiques retrouvent une nette diminution des complications infectieuses avec la standardisation de la prise en charge thérapeutique (129). Actuellement, les infections les plus fréquentes sont les pneumopathies bactériennes communautaires et notamment les pneumopathies à *Streptococcus pneumoniae* (68). Notre étude retrouve 82% de complications infectieuses bactériennes et 55% de localisations pulmonaires. Ces données

confirment l'importance de la vaccination anti-pneumococcique dans la prise en charge globale des patients traités pour une vascularite à ANCA.

D'après nos données, les infections opportunistes représentent environ la moitié des complications infectieuses documentées. Trois types d'infections opportunistes sont décrites: bactériennes, virales et fongiques.

En comparaison avec les autres études, les infections opportunistes bactériennes sont documentées à bacilles gram négatif comme par exemple *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter Haemoliticus* et peuvent représenter jusqu'à un tiers des infections (68).

Les infections opportunistes virales sont de plus en plus fréquentes et notamment des infections invasives à *Cytomegalovirus*. Les infections invasives à CMV entraînent des atteintes pulmonaires et digestives et aboutissent à un décès chez trois patients (68,119,129). Cette constatation doit faire discuter l'association d'une prophylaxie antivirale à la prophylaxie anti-pneumocystose, seulement un quart de nos patients étaient sous prophylaxie antivirale au long cours.

Enfin, les complications fongiques sont dominées par les candidoses invasives et notamment les localisations digestives et pulmonaires (68,110,129). Une pneumopathie à *Candida albicans* a entraîné le décès d'un patient. Un seul cas d'aspergillose pulmonaire a été rapporté dans notre étude, aucun cas d'aspergillose n'a été rapporté par ailleurs.

IV.3. Facteurs de risque infectieux

Dans les vascularites, il est difficile d'établir si l'immunodépression est liée aux traitements utilisés ou à la vascularite en elle-même (135). Certaines infections peuvent même mimer une rechute de la vascularite, l'utilisation des ANCA peut parfois permettre de rétablir le diagnostic (135).

IV.3.A. Facteur de risque infectieux intrinsèque

Chez des patients traités pour EGPA ou MPA, les patients décédés d'un choc septique étaient plus âgés avec une moyenne de 63,5 ans contre 53,6 ans au diagnostic (136). L'âge est rapporté contre un facteur de risque indépendant de mortalité avec un risque relatif de mortalité de 5,45 [1,97-15,02] chez les patients de plus de 50 ans au diagnostic (65). Dans notre étude, l'âge est un facteur de risque majeur d'infection avec odds ratio à 6,52 [2,21; 19,2] chez les patients de plus de 60 ans au diagnostic, un risque relatif de 3,3 [1,2-9] chez les patients de plus de 65 ans a été retrouvé dans une autre étude (68).

IV.3.B. Facteur de risque infectieux extrinsèque

Prise en charge thérapeutique

De nombreuses études ont tenté d'établir un lien entre les traitements reçus par les patients et les infections. Lors de onze décès en rapport avec un choc septique, tous les patients avaient reçu un traitement par cyclophosphamide (six par voie orale et cinq par voie intraveineuse) (136).

Dans l'étude de McGregor, chez des patients traités par une corticothérapie au long cours, il existait une différence significative d'infection entre le groupe recevant plus de 5 mg par jour et celui ne recevant pas de corticoïdes au début de la prise en charge, avec respectivement 0,64 infection/patient/an [0,56-0,73] et 0,39 infection/patient/an [0,35-0,43] (137). Cette différence était confirmée à 6 mois de traitement avec respectivement 0,42 infection/patient/an [0,39-0,46] et 0,23 infection/patient/an [0,21-0,25] (137). Ces résultats pourraient donc suggérer que la dose cumulée de corticoïdes est un facteur de risque d'infection. Néanmoins, la méthodologie est fondamentalement différente de celle de notre étude. En effet, elle compare deux groupes de patient, l'un traité par 5 mg de corticoïdes et le second qui ne reçoit pas de corticoïdes. Or, il paraît difficile de ne pas donner de corticoïdes à nos patients. De plus le protocole d'étude est l'inverse du notre puisqu'il compare un groupe traité et un groupe non traité et analyse le nombre d'infections dans chaque groupe.

Notre étude retrouve en revanche une tendance de durée médiane de traitement par corticoïdes plus long chez les patients qui ont présenté une infection (60 mois [36;108] versus 36 mois [24;84] pour le groupe 'Infection -', $p=0,079$).

Dans la littérature, l'utilisation des bolus de corticoïdes serait aussi un facteur de risque d'infection, mais cette différence n'est pas retrouvée en facteur de risque indépendant (138).

Dans notre étude, le seul traitement associé à un risque infectieux statistiquement significatif est le mycophénolate mofétil avec un odds ratio à 6. Une seule étude de patients traités par mycophénolate mofétil pour un néphrolupus montre un risque d'infection à 1,57 ($p<0,001$) par rapport au traitement associant cyclophosphamide et azathioprine (139). Les patients traités par mycophénolate mofétil présentaient plus de complications infectieuses virales que le groupe traité par azathioprine. Le risque relatif d'infection invasive à *CMV* était de 10.4 [95%CI, 2.7-38.4]. En revanche il n'existait pas d'autres complications infectieuses (140).

Plusieurs essais cliniques comparant le mycophénolate mofétil avec d'autres traitements immunosuppresseurs dans le lupus érythémateux disséminé avec atteinte rénale n'ont pas mis en évidence plus de complications infectieuses (141–143). Il n'existait pas non plus de complications infectieuses dans l'étude comparant le mycophénolate mofétil et le cyclophosphamide dans le traitement de la GPA et de la MPA (130).

Chez les patients greffés rénaux, le recul de l'utilisation du mycophénolate mofétyl est plus important. Les complications infectieuses semblent plus importantes chez les patients transplantés rénaux traités par mycophénolate mofétil (144).

Une étude retrouve une augmentation des complications infectieuses et en particulier les infections à *CMV* (145). Une méta-analyse de 2004 retrouve une augmentation des infections virales avec une posologie de 3g par jour, cette notion n'est pas retrouvée avec une dose plus faible de 2g par jour (146).

Une étude rapporte une augmentation des infections urinaires chez les transplantés rénaux traités par mycophénolate mofétil par rapport à l'azathioprine, mais ce facteur de risque n'est pas confirmé en tant que facteur de risque indépendant (147). Cette notion n'est pas confirmée dans une étude de 150 patients greffés rénaux comparant l'association tacrolimus/mycophénolate mofétil, tacrolimus/sirolimus et cyclosporine/sirolimus (148).

Nos analyses statistiques retrouvent le rituximab comme un facteur protecteur avec une différence à la limite de la significativité. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que cette molécule n'est utilisée que depuis quelques années et qu'il nous manque sans doute un délai de recul suffisant afin d'objectiver les complications infectieuses. La médiane de survenue du premier épisode infectieux était de 40,5 mois [6;60]. Cette différence n'est pas retrouvée dans les essais cliniques comparant le rituximab et le cyclophosphamide.

Dans notre cohorte, il n'existe pas de différence en terme de doses cumulées de traitement entre les groupes de patients quelque soit le traitement immunosuppresseur étudié. Cette donnée est confirmée par une étude de 113 patients traités pour une GPA (129). Cette même étude retrouve une différence significative dans les doses cumulées de corticoïdes, cyclophosphamide oral ou intraveineux, azathioprine et méthotrexate si l'infection survient dans les trois premières années de suivi. Les doses cumulées de traitement immunosuppresseur étaient plus importantes dans le groupe où l'infection est précoce (129). Ces résultats confirment l'importance d'utiliser la dose et la durée minimales de traitement efficace (138).

Effets secondaires des traitements:

Les traitements utilisés pour la prise en charge des vascularites à ANCA ont des effets secondaires notamment hématologiques (65). Cinquante-deux pour cent des patients ayant présenté une infection avaient une neutropénie associée (95).

Dans une étude de 1997, la pneumocystose pulmonaire était associée à une lymphopénie inférieure à $600/\text{mm}^3$, le taux de lymphocytes T CD4^+ n'était pas étudié car les données n'étaient pas disponibles (132). Aucune étude à notre connaissance n'a retrouvé de corrélation entre leucopénie et risque infectieux.

Notre étude montre qu'un taux de lymphocytes T CD4^+ supérieur à $500/\text{mm}^3$ est un facteur protecteur contre les infections avec un odds ratio à 0,14 [0,04; 0,48]. Cette notion pourrait servir de seuil pour mettre en place une prophylaxie anti-infectieuse par analogie avec la prise en charge du VIH.

Ces données doivent être confirmées sur des études prospectives d'autant plus que certains lymphocytes T de phénotype CD4⁺CD28⁻ auraient une expression cytotoxique. Ce phénotype s'exprimerait par l'expression de CD57⁺, de granzyme B et de perforine (150) et les capacités de prolifération seraient favorisées par une stimulation antigénique virale (151,152). L'augmentation de lymphocytes T CD4⁺CD28⁻ en pourcentage ou en valeur absolue serait associée à une augmentation du risque infectieux chez les patients séropositifs pour le CMV avec respectivement un risque relatif à 1,7 (p=0,027, [1,1-2,8]) et à 3 (p=0,003, [1,5-6,4]), alors que la présence de lymphocytes T naïfs chez des patients CMV+ traités pour une GPA diminuerait de 75% le risque d'infection. Cette association était retrouvée quelque soit l'âge, la fonction rénale ou l'administration de cyclophosphamide (153).

IV.4. Mesures de prévention:

L'utilisation d'une prophylaxie anti-pneumocystose est recommandée en particulier chez les patients traités pour une GPA (102). Son utilisation a permis de diminuer le risque de pneumocystose chez les patients traités par des corticoïdes et des immunosuppresseurs au long cours (138). Dans notre étude, 60% des patients étaient traités par cotrimoxazole.

La modification de l'épidémiologie infectieuse doit faire discuter l'utilisation d'autres prophylaxies infectieuses (Tableau 12) (138).

L'émergence de complications bactériennes communautaires comme le *Streptococcus pneumoniae* montre l'importance de la vaccination. Nous avons rapporté trois pneumopathies graves à pneumocoque. La vaccination est recommandée chez les patients traités pour une vascularite à ANCA avec une stratégie de deux injections: une première dose de vaccin conjugué 13-valent (Prévenar13®) suivi deux mois après par une injection de vaccin polyosidique 23-valent (Pneumo23®) avec un rappel tous les deux ans (154).

Les complications infectieuses virales à CMV sont de plus en plus fréquentes (129). Notre étude retrouve sur 7 infections virales, trois infections invasives à CMV. Un quart des patients recevait une prophylaxie antivirale. Chez les patients qui ont présenté une infection virale, aucun n'avait de prophylaxie. Dans la littérature, une prophylaxie virale par

valacyclovir n'est recommandée actuellement que chez les patients avec un antécédent d'infection virale sévère ou récurrente (138).

Les complications fongiques restent rares malgré l'immunodépression prolongée. Nous avons rapporté un cas de candidose invasive et un cas d'aspergillose pulmonaire, ces données sont superposables à celles de la littérature (129). La dosage de l'antigénémie aspergillaire pourrait être une aide au diagnostic, son taux restant interprétable chez les patient suivis pour une vascularite à ANCA (128). Néanmoins, il ne semble pas licite de généraliser la prescription une prophylaxie antifongique potentiellement délétère (138).

Tableau 12: Recommandation pour les prophylaxies infectieuses et les vaccinations des patients traités par immunosuppresseur (138):

Prophylactic intervention Specific pathogen	Recommendation
Antibiotics	
Tuberculosis	For all patients with a history of tuberculosis, Mantoux test >10 mm or positive interferon- γ assay. Prophylaxis is a 3-month regimen combining isoniazid and rifampicin.
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Daily co-trimoxazole (400 mg sulfamethoxazole/80 mg trimethoprim). In the case of allergy to sulfonamides, replace with monthly pentamidine aerosol or daily atovaquone. For methotrexate-treated patients, co-trimoxazole prophylaxis is contraindicated (risk of cytopenia despite folic acid supplementation).
Antifungal therapy	Prophylaxis is not systematically recommended, except for specific contexts
Aspergillosis	Voriconazole: 200–400 mg/day.
Candidiasis	Fluconazole: 200–400 mg/day or caspofungin: 50–70 mg/day.
Antiviral treatment	
Herpes zoster	Daily valacyclovir for patients with recurrent herpes zoster. No systematic prophylaxis is recommended for patients without prior herpes zoster infection.
Vaccination	
Anti-pneumococcal pneumonia	Systematic immunisation at vasculitis diagnosis; according to French guidelines: 7-valent pneumococcal conjugate vaccine then, 2 months later, 23-valence pneumococcal polysaccharide vaccine. Vaccination is effective for 5 years.
Influenza	Systematic every year.
Tetanus, poliomyelitis, diphtheria	Can be proposed but are not mandatory.
Herpes zoster	Attenuated-virus vaccine: recommended before starting immunosuppressants, but contraindicated for patients receiving steroids, cytotoxic agents or biotherapy.
Yellow fever	Contraindicated for patients receiving steroids, cytotoxic agents or biotherapy. (Can be proposed for patients taking prednisone <5 mg/day.)
Hepatitis B	When HBV infection is concomitant, systematic antiviral therapy is recommended (tenofovir, entecavir...) for patients who must take steroids and/or immunosuppressants.
Hepatitis C	When HCV infection is concomitant, systematic antiviral therapy is not recommended for patients who must take steroids and/or immunosuppressants, but virus replication should be measured before making that decision.
HIV infection	All HIV-positive patients must be treated.

Conclusion:

L'utilisation des traitements immunosuppresseurs a modifié le pronostic des vascularites à ANCA. Néanmoins, la morbidité reste importante et en particulier les complications infectieuses. Dans notre étude 73 épisodes infectieux ont été rapportés chez 51 patients soit une prévalence de 52% et une moyenne de $1,6 \pm 0,8$ infection par patient. La médiane de survenue du premier épisode infectieux était tardive à 40,5 mois [6; 60] après la confirmation du diagnostic. Deux décès ont été rapportés à une étiologie infectieuse.

Les pathogènes impliqués dans ces infections se sont modifiés. En effet, au début de l'utilisation du cyclophosphamide oral, la pneumocystose pulmonaire était l'infection la plus rapportée. La généralisation de la prophylaxie anti-pneumocystose a permis d'enrayer cette complication. Les agents pathogènes actuellement rapportés sont des germes bactériens communautaires (*Streptococcus pneumoniae*) et nosocomiaux (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*), des virus et plus particulièrement les infections invasives à *CMV*, et quelques complications infectieuses fongiques. Notre pratique doit s'adapter à ces nouveaux germes et généraliser la prescription de la vaccination anti-pneumococcique et d'une prophylaxie médicamenteuse antivirale.

Un des facteurs de risque majeurs mis en évidence est l'âge des patients, en particulier ceux de plus de 60 ans qui présentent un risque 6 fois plus important d'infection grave. Le seul traitement associé aux complications infectieuses est le mycophénolate mofétil.

Enfin, un taux de lymphocyte T CD4⁺ supérieur à 500/mm³ est un facteur protecteur face aux infections. Ce seuil doit être confirmé dans d'autres études, mais il pourrait servir de limite pour la mise en place ou l'arrêt des prophylaxies anti-infectieuses.

Annexe 1: Critères de l'American College of Rheumatology (1990):

Granulomatose avec polyangéite:

La présence de 2 des critères permet de confirmer le diagnostic avec une sensibilité de 88,2% et une spécificité de 92%.

Inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations buccales ou faciales douloureuses)

Anomalies de la radiographie thoracique (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 et des artérioles)

Granulomatose avec polyangéite à éosinophile:

La présence de 4 des critères permet de confirmer le diagnostic avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 99,7%.

Asthme

Eosinophile sanguine supérieure à 10%

Antécédent d'allergie

Infiltrat pulmonaire labile

Douleur ou opacités sinusiennes

Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie

Annexe 2: Birmingham vasculitis activity score (BVAS) 2003

VASCULITIS ACTIVITY SCORE

o Tick box **only** if abnormality is newly present since last assessment or **worse** in the last **few weeks** (use the Vasculitis Damage Index, VDI to score items of damage)

o Tick box **only** if abnormality is due to **active** (but not new or worse) vasculitis

Tick box if more information (specialist opinion/tests) is requested
 @ oral/axillary temperatures; rectal temperatures are 0.5 C higher

1. Subject ID:

2. Clinic ID:

3. Date form completed:

4. Investigator:

	PERSISTENT	NEW/WORSE		PERSISTENT	NEW/WORSE
1. GENERAL	<input type="checkbox"/> (none)				
malaise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
myalgia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
arthralgia/arthritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
headache	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
fever (<38.5C) @	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
fever (>=38.5C) @	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
wt loss (>=2kg)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
2. CUTANEOUS	<input type="checkbox"/> (none)				
infarct	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
purpura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
other skin vasculitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
ulcer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
gangrene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
multiple digit gangrene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
3. MUCOUS MEMBRANES/EYES	<input type="checkbox"/> (none)				
mouth ulcers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
genital ulcers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
significant proptosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
red eye conjunctivitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
red eye- episcleritis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
blurred vision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
sudden visual loss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
ophthalmic opinion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
no active vasculitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
uveitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
retinal exudates	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
retinal haemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
4. ENT	<input type="checkbox"/> (none)				
Nasal obstruction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Bloody nasal discharge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Nasal crusting	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Sinus involvement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Hearing loss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Hoarseness/stridor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
ENT opinion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
no active vasculitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Granulomatous sinusitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Conductive hearing loss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Sensorineural hearing loss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Significant Subglottic inflammation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
5. CHEST	<input type="checkbox"/> (none)				
persistent cough	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
dyspnoea or wheeze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Haemoptysis/haemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
chest radiology performed	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
no active vasculitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
nodules or cavities	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
pleural effusion/pleurisy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Infiltrate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
massive haemoptysis or alveolar haemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
respiratory failure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
6. CARDIOVASCULAR	<input type="checkbox"/> (none)				
aortic incompetence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
pericardial pain/rub	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
ischaemic cardiac pain	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
congestive cardiac failure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
cardiology opinion/tests	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
no active vasculitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
pericarditis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
myocardial infarct/angina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
cardiomyopathy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
7. ABDOMINAL	<input type="checkbox"/> (none)				
severe abdominal pain	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
bloody diarrhoea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
surgical opinion/tests	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
no active vasculitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
gut perforation/infarct	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
acute pancreatitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
8. RENAL	<input type="checkbox"/> (none)				
hypertension (diastol>95)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
proteinuria > 1+>0.2g/24h	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
haematurial>1+>10rbc/ml)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
creatinine 125-249 µmol/l	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
creatinine 250-499 µmol/l	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
creatinine > 500 µmol/l	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
rise in creatinine > 30% or fall in creatinine clearance > 25%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
9. NERVOUS SYSTEM	<input type="checkbox"/> (none)				
organic confusion/dementia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
seizures (not hypertensive)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
stroke	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
cord lesion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
sensory peripheral neuropathy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
cranial nerve palsy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
motor mononeuritis multiplex	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
10. OTHER	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Annexe 3: Birmingham vasculitis activity score spécifique de la GPA (BVAS/WG)

BVAS/WG (adaptation française – GFEV)

BIRMINGHAM VASCULITIS ACTIVITY SCORE FOR WEGENER'S GRANULOMATOSIS EVALUATION FORM

NOM :
Prénom :
Date :
Médecin :

Les signes « récents » correspondent à des signes nouveaux survenus ou s'étant aggravés dans les 28 derniers jours au plus, et considérés en rapport avec l'activité de la vascularite. Les signes « persistants » correspondent à des manifestations témoignant d'une vascularite toujours active mais présents depuis plus de 28 jours.
Les manifestations majeures sont en caractères gras et précédées d'un astérisque (*).

	Récents / Persistants			Récents / Persistants	
1. Signes généraux			6. Signes digestifs		
Arthralgies / arthrites	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	* Ischémie mésentérique	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Fièvre ≥ 38°C	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	7. Signes pulmonaires		
2. Signes cutanés			Epanchement pleural	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Purpura	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	Nodule(s) / Nodule(s) excavé(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Ulcération(s) cutanées	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	Infiltrat pulmonaire radiologique lié à la GW	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
* Gangrène	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	Sténose / atteinte endobronchique	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
3. Atteintes muqueuses et oculaires			* Hémorragie intra-alvéolaire	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Ulcération buccale	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	* Détresse respiratoire	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Conjonctivite / épisclérite	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	8. Atteinte rénale		
Tumeur rétro-orbitaire / exophtalmie	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	Hématurie ≥10 GR/champ ou ≥1+ à la BU	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Uvélite	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	* Hématurie avec cylindre (« RBC casts »)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
* Sclérite	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	* Augmentation de la créatininémie >30% ou diminution de la clairance de la créatinine >25%	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
* Hémorragie rétinienne / exsudats rétiens	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	9. Atteinte neurologique		
4. Signes ORL			* Méningite	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Epistaxis / croûtes nasales / ulcération des muqueuses nasales	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	* Atteinte médullaire (myélite)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Sinusite	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	* Accident vasculaire cérébral	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Inflammation des glandes salivaires	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	* Atteinte de(s) paire(s) crânienne(s)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Sténose / inflammation sous-glottique	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	* Neuropathie périphérique sensitive	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Baisse d'audition de transmission (conduction)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	* Multinévrite avec atteinte motrice	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
* Baisse d'audition de perception (sensorielle)	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	10. Autre atteinte spécifique		
5. Signes cardiovasculaires			Préciser :	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
Péricardite	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>	Préciser :	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
			Préciser :	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
			Préciser :	<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>

Nombres de critères **majeurs récents** |__| (a),

Nombre de critères **majeurs persistants** |__| (c),

Nombre de critères mineurs **récents** |__| (b),

Nombre de critères mineurs **persistants** |__| (d).

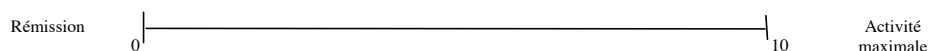
BVAS/WG Total = (3 x a) + (1 x b) + (3 x c) + (1 x d) = |__| (maximum 68)

EVALUATION GLOBALE DE L'ACTIVITE DE LA MALADIE :

Poussée grave et systémique (≥ 1 critère majeur récent) Maladie persistante (critères persistants uniquement)

Poussée limitée (≥ 1 critère mineur récent) Maladie en rémission (aucun critère)

Indiquer d'un trait votre appréciation de l'activité de la maladie dans les 28 derniers jours (ne pas y inclure les séquelles) :



Valeur de l'activité selon l'échelle visuelle analogue = |__| / 10 (distance du repère « 0 » au trait tracé, en millimètres)

Annexe 4: Description des micro-organismes responsables d'infection opportuniste

Bactérienne:

Legionella
Listeria monocytogenes
Mycobactéries
M. tuberculosis +++
M. avium-intracellulare
M. chelonae
M. xenopi
M. abscessus
M. arum
M. bovis
M. fortuitum
M. marinum
M. mucigenum
M. peregrinum
M. szylgai
Nocardia sp
Actinomyces meyeri

Fongique:

Pneumocystis jiroveci +++
Candida sp +++
Aspergillus fumigatus
Cryptococcus neoformans, *Cryptococcus albidus*
Histoplasma capsulatum
Coccidioïdomycose
Mucormycose
Blastomycose
Zygomycose
Trichophyton rubrum
Sporothix schenckii
Prothoteca

Parasitaire:

Leishmania
Toxoplasma gondii
Strongyloides stercoralis
Microsporidiose

Virale:

Herpès simplex +++
Herpès varicella zoster +++
Cytomégalovirus
Epstein-Barr virus
Virus des hépatites B et C
Virus de l'immunodéficience humaine
HHV 8

Références:

1. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1036–43.
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994 Feb;37(2):187–92.
3. Waller R, Ahmed A, Patel I, Luqmani R. Update on the classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 Feb;27(1):3–17.
4. ZEEK PM. Periarteritis nodosa; a critical review. *Am J Clin Pathol*. 1952 Aug;22(8):777–90.
5. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1065–7.
6. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1094–100.
7. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1114–21.
8. Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1108–13.
9. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1088–93.
10. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1129–34.
11. Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1068–73.
12. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1135–6.
13. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug;33(8):1101–7.
14. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1–11.
15. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 1997 Nov 20;337(21):1512–23.
16. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa,

microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb 15;51(1):92-9.

17. Watts RA, Gonzalez-Gay MA, Lane SE, Garcia-Porrúa C, Bentham G, Scott DG. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis.* 2001 Feb;60(2):170-2.

18. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum.* 1996 Jan;39(1):87-92.

19. Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, Gross WL. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatol Oxf Engl.* 2000 Dec;39(12):1396-402.

20. Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study. *Clin Rheumatol.* 1998;17(5):364-8.

21. Watts RA, Al-Taiar A, Scott DGI, Macgregor AJ. Prevalence and incidence of Wegener's granulomatosis in the UK general practice research database. *Arthritis Rheum.* 2009 Oct 15;61(10):1412-6.

22. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2000 Feb;43(2):414-9.

23. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul;67(7):1004-10.

24. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):488-94.

25. Harper L. L42. Morbidity in patients with ANCA-associated vasculitis. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2013 Apr;42(4 Pt 2):612-6.

26. Laudien M, Lamprecht P, Hedderich J, Holle J, Ambrosch P. Olfactory dysfunction in Wegener's granulomatosis. *Rhinology.* 2009 Sep;47(3):254-9.

27. Arulkumaran N, Periselneris N, Gaskin G, Strickland N, Ind PW, Pusey CD, et al. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study. *Rheumatol Oxf Engl.* 2011 Nov;50(11):2035-43.

28. Stassen PM, Derks RPH, Kallenberg CGM, Stegeman CA. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis--incidence and risk factors. *Rheumatol Oxf Engl.* 2008 Apr;47(4):530-4.

29. Le Guenno G, Mahr A, Pagnoux C, Dhote R, Guillevin L, French Vasculitis Study Group. Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide-treated patients with systemic necrotizing vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2011 May;63(5):1435-45.

30. Heijl C, Harper L, Flossmann O, Stücker I, Scott DGI, Watts RA, et al. Incidence of malignancy in patients treated for antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: follow-up data from European Vasculitis Study Group clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011 Aug;70(8):1415-21.

31. Suppiah R, Judge A, Batra R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res.* 2011 Apr;63(4):588-

96.

32. Flint J, Morgan MD, Savage COS. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 Aug;36(3):463–77.
33. Mouthon L, Millet A, Régent A, Pederzoli-Ribeil M, Witko-Sarsat V. Physiopathologie des vascularites ANCA-positives. *Presse Médicale*. 2012 Oct;41(10):996–1003.
34. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*. 1985 Feb 23;1(8426):425–9.
35. Witko-Sarsat V, Reuter N, Mouthon L. Interaction of proteinase 3 with its associated partners: implications in the pathogenesis of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Jan;22(1):1–7.
36. Pendergraft WF 3rd, Preston GA, Shah RR, Tropsha A, Carter CW Jr, Jennette JC, et al. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med*. 2004 Jan;10(1):72–9.
37. Kain R, Exner M, Brandes R, Ziehermayr R, Cunningham D, Alderson CA, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med*. 2008 Oct;14(10):1088–96.
38. Tadema H, Abdulahad WH, Lapse N, Stegeman CA, Kallenberg CGM, Heeringa P. Bacterial DNA motifs trigger ANCA production in ANCA-associated vasculitis in remission. *Rheumatol Oxf Engl*. 2011 Apr;50(4):689–96.
39. Tadema H, Abdulahad WH, Stegeman CA, Kallenberg CGM, Heeringa P. Increased expression of Toll-like receptors by monocytes and natural killer cells in ANCA-associated vasculitis. *PloS One*. 2011;6(9):e24315.
40. Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2009 Feb;20(2):289–98.
41. Van Rossum AP, Rarok AA, Huitema MG, Fassina G, Limburg PC, Kallenberg CGM. Constitutive membrane expression of proteinase 3 (PR3) and neutrophil activation by anti-PR3 antibodies. *J Leukoc Biol*. 2004 Dec;76(6):1162–70.
42. Kallenberg CGM. Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Dec;12(6):399–405.
43. Abdulahad WH, Stegeman CA, Kallenberg CGM. Review article: The role of CD4(+) T cells in ANCA-associated systemic vasculitis. *Nephrol Carlton Vic*. 2009 Feb;14(1):26–32.
44. Abdulahad WH, Lamprecht P, Kallenberg CGM. T-helper cells as new players in ANCA-associated vasculitides. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):236.
45. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):221–32.
46. Voswinkel J, Assmann G, Held G, Pitann S, Gross WL, Holl-Ulrich K, et al. Single cell analysis of B lymphocytes from Wegener's granulomatosis: B cell receptors display affinity maturation within the granulomatous lesions. *Clin Exp Immunol*. 2008 Dec;154(3):339–45.
47. Jagiello P, Gencik M, Arning L, Wiczorek S, Kunstmann E, Csernok E, et al. New genomic region for Wegener's granulomatosis as revealed by an extended association screen with 202 apoptosis-related genes. *Hum Genet*. 2004 Apr;114(5):468–77.
48. Chen M, Kallenberg CGM. ANCA-associated vasculitides--advances in pathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Nov;6(11):653–64.

49. Kelley JM, Monach PA, Ji C, Zhou Y, Wu J, Tanaka S, et al. IgA and IgG antineutrophil cytoplasmic antibody engagement of Fc receptor genetic variants influences granulomatosis with polyangiitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Dec 20;108(51):20736–41.
50. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest*. 2002 Oct;110(7):955–63.
51. Little MA, Smyth CL, Yadav R, Ambrose L, Cook HT, Nourshargh S, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo. *Blood*. 2005 Sep 15;106(6):2050–8.
52. Primo VC, Marusic S, Franklin CC, Goldmann WH, Achaval CG, Smith RN, et al. Anti-PR3 immune responses induce segmental and necrotizing glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol*. 2010 Mar;159(3):327–37.
53. Little MA, Al-Ani B, Ren S, Al-Nuaimi H, Leite M Jr, Alpers CE, et al. Anti-proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies recapitulate systemic vasculitis in mice with a humanized immune system. *PloS One*. 2012;7(1):e28626.
54. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DGI. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010 Aug;36(3):447–61.
55. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1994 Jan 1;120(1):12–7.
56. Deurenberg RH, Nieuwenhuis RF, Driessen C, London N, Stassen FR, van Tiel FH, et al. The prevalence of the *Staphylococcus aureus* *tst* gene among community- and hospital-acquired strains and isolates from Wegener's Granulomatosis patients. *FEMS Microbiol Lett*. 2005 Apr 1;245(1):185–9.
57. Popa ER, Tervaert JWC. The relation between *Staphylococcus aureus* and Wegener's granulomatosis: current knowledge and future directions. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2003 Sep;42(9):771–80.
58. Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Jun;23(3):445–53.
59. Takala JH, Kautiainen H, Malmberg H, Leirisalo-Repo M. Wegener's granulomatosis in Finland in 1981-2000: clinical presentation and diagnostic delay. *Scand J Rheumatol*. 2008 Dec;37(6):435–8.
60. Karras A, Guiard E, Lévi C, Thervet E. [Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis)]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2012 Oct;41(10):1014–23.
61. Guillevin L. [Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome)]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2012 Oct;41(10):1004–13.
62. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Polyangéite microscopique. *Presse Médicale*. 2007 May;36(5, Part 2):895–901.
63. Stone JH, Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2299–309.
64. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992 Mar 15;116(6):488–98.
65. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum*. 2000 May;43(5):1021–32.

66. De Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol.* 2001 Aug;58(8):1215–21.
67. Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol.* 1993 Jan;33(1):4–9.
68. Aasarød K, Iversen BM, Hammerstrøm J, Bostad L, Vatten L, Jørstad S. Wegener's granulomatosis: clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2000 May;15(5):611–8.
69. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005 Nov 1;143(9):632–8.
70. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore).* 1999 Jan;78(1):26–37.
71. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore).* 2005 Mar;84(2):115–28.
72. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep;52(9):2926–35.
73. Androudi S, Iaccheri B, Brazitikos P, Papadaki T, Foster CS. Bilateral chronic anterior uveitis & neuro-ophthalmologic manifestations in a patient with Churg-Strauss syndrome: an unusual ocular presentation. *Ocul Immunol Inflamm.* 2004 Mar;12(1):59–63.
74. Eschun GM, Mink SN, Sharma S. Pulmonary interstitial fibrosis as a presenting manifestation in perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody microscopic polyangiitis. *Chest.* 2003 Jan;123(1):297–301.
75. Homas PB, David-Bajar KM, Fitzpatrick JE, West SG, Tribelhorn DR. Microscopic polyarteritis. Report of a case with cutaneous involvement and antimyeloperoxidase antibodies. *Arch Dermatol.* 1992 Sep;128(9):1223–8.
76. Caster JC, Shetlar DJ, Pappolla MA, Yee RW. Microscopic polyangiitis with ocular involvement. *Arch Ophthalmol.* 1996 Mar;114(3):346–8.
77. Guillevin L, Dunogué B. Definition for eosinophilia in Churg-Strauss syndrome. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2011 Feb;40(2):224–5.
78. Westman KW, Selga D, Bygren P, Segelmark M, Baslund B, Wiik A, et al. Clinical evaluation of a capture ELISA for detection of proteinase-3 antineutrophil cytoplasmic antibody. *Kidney Int.* 1998 May;53(5):1230–6.
79. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999 Mar;42(3):421–30.
80. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol.* 1989 Nov;135(5):921–30.
81. Puéchal X. Vasculites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires. *Rev Rhum.* 2007 Oct;74(9):824–32.
82. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of

Vasculitis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1074–87.

83. Rahmattulla C, Berden AE, Bajema IM. L21. Kidneys in ANCA-associated vasculitis: what to learn from biopsies? *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2013 Apr;42(4 Pt 2):563–5.

84. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007 May;66(5):605–17.

85. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 1994 Nov;87(11):671–8.

86. Pagnoux C, Seror R, Puéchal X. Vasculites systémiques: critères de classification, scores d'activité et scores pronostiques. *Rev Rhum Monogr.* 2010 Apr;77(2):121–7.

87. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996 Jan;75(1):17–28.

88. Guillevin L, Cohen P, Mahr A, Arène J-P, Mouthon L, Puéchal X, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum.* 2003 Feb 15;49(1):93–100.

89. Gottenberg J-E, Mahr A, Pagnoux C, Cohen P, Mouthon L, Guillevin L, et al. Long-term outcome of 37 patients with Wegener's granulomatosis with renal involvement. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2007 May;36(5 Pt 1):771–8.

90. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, Falk RJ, Guillevin L, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep;58(9):2908–18.

91. De Groot K, Harper L, Jayne DRW, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, 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 19;150(10):670–80.

92. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):211–20.

93. Niles J. Rituximab in induction therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) vasculitis. *Clin Exp Immunol.* 2011 May;164 Suppl 1:27–30.

94. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2007 Jul;18(7):2180–8.

95. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003 Jul 3;349(1):36–44.

96. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa J-J, Ruivard M, Ducroix J-P, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008 Dec 25;359(26):2790–803.

97. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA J Am*

Med Assoc. 2010 Dec 1;304(21):2381–8.

98. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Méaux-Ruault N, Grasland A, Zoulim A, LE Guen J, et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol*. 2012 Jan;39(1):125–30.

99. Charles P, Guillevin L. S3. Rituximab for ANCA-associated vasculitides: the French experience. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2013 Apr;42(4 Pt 2):534–6.

100. Jayne D. S2. Rituximab for ANCA-associated vasculitis: the UK experience. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2013 Apr;42(4 Pt 2):532–4.

101. Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, Musini VM. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD007057.

102. Zycinska K, Wardyn KA, Zielonka TM, Krupa R, Lukas W. Co-trimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement. *Eur J Med Res*. 2009 Dec 7;14 Suppl 4:265–7.

103. Luqmani RA. Can we identify patients with microscopic polyangiitis who are at risk of relapse? *J Rheumatol*. 2012 Mar;39(3):455–7.

104. Wada T, Hara A, Arimura Y, Sada K-E, Makino H, Research Group of Intractable Vasculitis, Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. Risk factors associated with relapse in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol*. 2012 Mar;39(3):545–51.

105. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1827–32.

106. Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2007 Oct;46(10):1615–6.

107. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, Vinzio S, Mahr A, Mouthon L, 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 Jan;58(1):308–17.

108. Langford CA. Cyclophosphamide as induction therapy for Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Immunol*. 2011 May;164 Suppl 1:31–4.

109. Ishizu A, Tomaru U, Murai T, Yamamoto T, Atsumi T, Yoshiki T, et al. Prediction of response to treatment by gene expression profiling of peripheral blood in patients with microscopic polyangiitis. *PloS One*. 2013;8(5):e63182.

110. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène J-P, Lauque D, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb;58(2):586–94.

111. Metzler C, Hellmich B, Gause A, Gross WL, de Groot K. Churg Strauss syndrome--successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(6 Suppl 36):S52–61.

112. Assaf C, Mewis G, Orfanos CE, Geilen CC. Churg-Strauss syndrome: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol*. 2004 Mar;150(3):598–600.

113. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, Sethi S, Fervenza FC. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2011 Sep;26(9):2865–71.

114. Ballanti E, Di Muzio G, Novelli L, Perricone C, Perricone R. Churg-Strauss syndrome with neurologic manifestations: successful treatment with intravenous immunoglobulins. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2012 Sep;14(9):583-5.
115. Moosig F. L6. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: future therapies. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2013 Apr;42(4 Pt 2):510-2.
116. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon H-U, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1215-28.
117. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;125(6):1336-43.
118. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, Bremer JP, Hellmich B. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2011 Sep 6;155(5):341-3.
119. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène J-P, Mouthon L, Le Guern V, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum*. 2007 May 15;57(4):686-93.
120. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis*. 1991 May;163(5):937-45.
121. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55.
122. Armstrong D. Epidemiologic and clinical aspects of opportunistic infections. *Adv Exp Med Biol*. 1986;202:1-33.
123. Marie I, Guglielmino E. Infections opportunistes non tuberculeuses au cours des traitements par les anti-TNF α . *Rev Médecine Interne*. 2010 May;31(5):353-60.
124. Burt BA. Definitions of risk. *J Dent Educ*. 2001 Oct;65(10):1007-8.
125. Last JM. Making the Dictionary of Epidemiology. *Int J Epidemiol*. 1996 Oct;25(5):1098-101.
126. OMS | Facteurs de risque [Internet]. WHO. [cited 2014 Jan 1]. Available from: http://www.who.int/topics/risk_factors/fr/
127. Bréart G, Bouyer J. [Epidemiological methods in evaluation]. *Rev Dépidémiologie Santé Publique*. 1991;39 Suppl 1:S5-14.
128. Yoshida M. Strategy of Infection Control in Immunosuppressive Therapy for ANCA-Associated Vasculitis. *Ann Vasc Dis*. 2013;6(1):9-15.
129. Charlier C, Henegar C, Launay O, Pagnoux C, Berezné A, Bienvenu B, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):658-63.
130. Silva F, Specks U, Kalra S, Hogan MC, Leung N, Sethi S, et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement--a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2010 Mar;5(3):445-53.
131. Jarrousse B, Guillevin L, Bindi P, Hachulla E, Leclerc P, Gilson B, et al. Increased risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol*. 1993 Dec;11(6):615-21.
132. Godeau B, Mainardi JL, Roudot-Thoraval F, Hachulla E, Guillevin L, Huong Du LT, et al. Factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in Wegener's

- granulomatosis. *Ann Rheum Dis*. 1995 Dec;54(12):991–4.
133. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, Kerr GS, Reda D, Fauci AS, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Mar;151(3 Pt 1):795–9.
134. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Jul 4;335(1):16–20.
135. George J, Levy Y, Kallenberg CG, Shoenfeld Y. Infections and Wegener's granulomatosis--a cause and effect relationship? *QJM Mon J Assoc Physicians*. 1997 May;90(5):367–73.
136. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus 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 Mar;44(3):666–75.
137. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, Jennette CE, Falk RJ, Nachman PH. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2012 Feb;7(2):240–7.
138. Guillevin L. Infections in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013 Feb;27(1):19–31.
139. Tse KC, Tang CSO, Lam MF, Yap DYH, Chan TM. Cost comparison between mycophenolate mofetil and cyclophosphamide-azathioprine in the treatment of lupus nephritis. *J Rheumatol*. 2009 Jan;36(1):76–81.
140. Bernabeu-Wittel M, Naranjo M, Cisneros JM, Cañas E, Gentil MA, Algarra G, et al. Infections in renal transplant recipients receiving mycophenolate versus azathioprine-based immunosuppression. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2002 Mar;21(3):173–80.
141. Yap DYH, Ma MKM, Mok MMY, Tang CSO, Chan TM. Long-term data on corticosteroids and mycophenolate mofetil treatment in lupus nephritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013 Mar;52(3):480–6.
142. Rivera F, Illescas ML, López-Rubio E, Fulladosa J, Poveda R, Baltar J, et al. Mycophenolate as maintenance therapy for lupus nephritis with impaired renal function. *Am J Nephrol*. 2013;37(6):509–17.
143. Kittanamongkolchai W, Rukrung C, Supasiri T, Lertjirachai I, Somparn P, Chariyavilaskul P, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil for the treatment of severely active lupus nephritis. *Lupus*. 2013 Jun;22(7):727–32.
144. Hanvesakul R, Kubal C, Jham S, Sarkar E, Eardley K, Adu D, et al. Increased incidence of infections following the late introduction of mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2008 Dec;23(12):4049–53.
145. Ritter ML, Pirofski L. Mycophenolate mofetil: effects on cellular immune subsets, infectious complications, and antimicrobial activity. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2009 Aug;11(4):290–7.
146. Wang K, Zhang H, Li Y, Wei Q, Li H, Yang Y, et al. Safety of mycophenolate mofetil versus azathioprine in renal transplantation: a systematic review. *Transplant Proc*. 2004 Sep;36(7):2068–70.
147. Barbouch S, Cherif M, Ounissi M, Karoui C, Mzoughi S, Hamida FB, et al. Urinary tract infections following renal transplantation: a single-center experience. *Saudi J*

- Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab. 2012 Nov;23(6):1311-4.
148. Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, Brown R, Hanson L, et al. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2011 Sep;22(9):1758-68.
149. Jacobson PA, Huang J, Wu J, Kim M, Logan B, Alousi A, et al. Mycophenolate pharmacokinetics and association with response to acute graft-versus-host disease treatment from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2010 Mar;16(3):421-9.
150. Van Leeuwen EMM, Remmerswaal EBM, Vossen MTM, Rowshani AT, Wertheim-van Dillen PME, van Lier RAW, et al. Emergence of a CD4+CD28- granzyme B+, cytomegalovirus-specific T cell subset after recovery of primary cytomegalovirus infection. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2004 Aug 1;173(3):1834-41.
151. Thewissen M, Somers V, Hellings N, Fraussen J, Damoiseaux J, Stinissen P. CD4+CD28null T cells in autoimmune disease: pathogenic features and decreased susceptibility to immunoregulation. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2007 Nov 15;179(10):6514-23.
152. Kato M, Matsuguchi T, Ono Y, Hattori R, Ohshima S, Yoshikai Y. Characterization of CD28(-)CD4(+) T cells in living kidney transplant patients with long-term allograft acceptance. *Hum Immunol*. 2001 Dec;62(12):1335-45.
153. Morgan MD, Pachnio A, Begum J, Roberts D, Rasmussen N, Neil DAH, et al. CD4+CD28- T cell expansion in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) is driven by latent cytomegalovirus infection and is associated with an increased risk of infection and mortality. *Arthritis Rheum*. 2011 Jul;63(7):2127-37.
154. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010 Sep 3;59(34):1102-6.



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.