



**HAL**  
open science

# Prévalence et impact clinique du déficit en alpha-1-antitrypsine dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite : une étude rétrospective de 36 patients

Cédric Costa

► **To cite this version:**

Cédric Costa. Prévalence et impact clinique du déficit en alpha-1-antitrypsine dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite : une étude rétrospective de 36 patients. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03566051

**HAL Id: dumas-03566051**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03566051v1>**

Submitted on 11 Feb 2022

**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 CAEN NORMANDIE

-----  
UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

**THÈSE POUR L'OBTENTION**  
**DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le : 08 octobre 2021

par

M. Cédric COSTA

Né le 17/01/1992 à Neuilly sur Marne (93)

**TITRE DE LA THÈSE :**

**Prévalence et impact clinique du déficit en alpha-1-antitrypsine dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite : une étude rétrospective de 36 patients**

**Président :** Monsieur le Professeur AOUBA Achille

**Membres :** Monsieur le Professeur BERGOT Emmanuel

Madame la Dr GRANDHOMME Frédérique

Monsieur le Dr MARTIN SILVA Nicolas

Monsieur le Dr DUMONT Anaël

Monsieur le Dr DESHAYES Samuel

**Directeur de thèse : Dr DESHAYES Samuel**

**Année Universitaire 2020/2021****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

|     |                              |   |
|-----|------------------------------|---|
| M.  | <b>AGOSTINI Denis</b>        | Biophysique et médecine nucléaire         |
| M.  | <b>AIDE Nicolas</b>          | Biophysique et médecine nucléaire         |
| M.  | <b>ALEXANDRE Joachim</b>     | Pharmacologie clinique                    |
| M.  | <b>ALLOUCHE Stéphane</b>     | Biochimie et biologie moléculaire         |
| M.  | <b>ALVES Arnaud</b>          | Chirurgie digestive                       |
| M.  | <b>AOUBA Achille</b>         | Médecine interne                          |
| M.  | <b>BABIN Emmanuel</b>        | Oto-Rhino-Laryngologie                    |
| M.  | <b>BÉNATEAU Hervé</b>        | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| M.  | <b>BENOIST Guillaume</b>     | Gynécologie - Obstétrique                 |
| M.  | <b>BERGER Ludovic</b>        | Chirurgie vasculaire                      |
| M.  | <b>BERGOT Emmanuel</b>       | Pneumologie                               |
| M.  | <b>BIBEAU Frédéric</b>       | Anatomie et cytologie pathologique        |
| Mme | <b>BRAZO Perrine</b>         | Psychiatrie d'adultes                     |
| M.  | <b>BROUARD Jacques</b>       | Pédiatrie                                 |
| M.  | <b>BUI Thanh-huy Eric</b>    | Psychiatrie d'adultes                     |
| M.  | <b>BUSTANY Pierre</b>        | Pharmacologie                             |
| Mme | <b>CHAPON Françoise</b>      | Histologie, Embryologie                   |
| Mme | <b>CLIN-GODARD Bénédicte</b> | Médecine et santé au travail              |
| M.  | <b>DAMAJ Ghandi Laurent</b>  | Hématologie                               |
| M.  | <b>DAO Manh Thông</b>        | Hépatologie-Gastro-Entérologie            |

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>M. DEFER Gilles</b>               | Neurologie                                |
| <b>M. DELAMILLIEURE Pascal</b>       | Psychiatrie d'adultes                     |
| <b>M. DENISE Pierre</b>              | Physiologie                               |
| <b>Mme DOLLFUS Sonia</b>             | Psychiatrie d'adultes                     |
| <b>Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne</b> | Dermatologie                              |
| <b>M. DREYFUS Michel</b>             | Gynécologie - Obstétrique                 |
| <b>M. DU CHEYRON Damien</b>          | Réanimation médicale                      |
| <b>Mme ÉMERY Evelyne</b>             | Neurochirurgie                            |
| <b>M. ESMAIL-BEYGUI Farzin</b>       | Cardiologie                               |
| <b>Mme FAUVET Raffaèle</b>           | Gynécologie – Obstétrique                 |
| <b>M. FISCHER Marc-Olivier</b>       | Anesthésiologie et réanimation            |
| <b>M. GÉRARD Jean-Louis</b>          | Anesthésiologie et réanimation            |
| <b>M. GUÉNOLÉ Fabian</b>             | Pédopsychiatrie                           |
| <b>Mme GUITTET-BAUD Lydia</b>        | Epidémiologie, économie de la             |
| santé et prévention                  |   |
| <b>M. HAMON Martial</b>              | Cardiologie                               |
| <b>Mme HAMON Michèle</b>             | Radiologie et imagerie médicale           |
| <b>M. HANOUIZ Jean-Luc</b>           | Anesthésie et réa. médecine péri-         |
| opératoire                           |   |
| <b>M. HITIER Martin</b>              | Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale   |
| <b>M. HULET Christophe</b>           | Chirurgie orthopédique et                 |
| traumatologique                      |   |
| <b>M. ICARD Philippe</b>             | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| <b>M. JOIN-LAMBERT Olivier</b>       | Bactériologie - Virologie                 |
| <b>Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence</b>    | Cancérologie                              |
| <b>M. JOUBERT Michael</b>            | Endocrinologie                            |
| <b>M. LAUNOY Guy</b>                 | Epidémiologie, économie de la santé et    |
| prévention                           |   |
| <b>M. LE HELLO Simon</b>             | Bactériologie-Virologie                   |
| <b>Mme LE MAUFF Brigitte</b>         | Immunologie                               |
| <b>M. LOBBEDEZ Thierry</b>           | Néphrologie                               |
| <b>M. LUBRANO Jean</b>               | Chirurgie viscérale et digestive          |
| <b>M. MAHE Marc-André</b>            | Cancérologie                              |
| <b>M. MANRIQUE Alain</b>             | Biophysique et médecine nucléaire         |

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>M. MARCÉLLI Christian</b>    | Rhumatologie  |
| <b>M. MARTINAUD Olivier</b>     | Neurologie  |
| <b>M. MAUREL Jean</b>           | Chirurgie générale  |
| <b>M. MILLIEZ Paul</b>          | Cardiologie   |
| <b>M. MOREAU Sylvain</b>        | Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie                           |
| <b>M. MOUTEL Grégoire</b>       | Médecine légale et droit de la santé                      |
| <b>M. NORMAND Hervé</b>         | Physiologie   |
| <b>M. PARIENTI Jean-Jacques</b> | Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication |
| <b>M. PELAGE Jean-Pierre</b>    | Radiologie et imagerie médicale                           |
| <b>Mme PIQUET Marie-Astrid</b>  | Nutrition   |
| <b>M. QUINTYN Jean-Claude</b>   | Ophtalmologie   |
| <b>Mme RAT Anne-Christine</b>   | Rhumatologie  |
| <b>M. REPESSE Yohann</b>        | Hématologie   |
| <b>M. REZNIK Yves</b>           | Endocrinologie  |
| <b>M. ROD Julien</b>            | Chirurgie infantile                                       |
| <b>M. ROUPIE Eric</b>           | Médecine d'urgence  |
| <b>Mme THARIAT Juliette</b>     | Radiothérapie   |
| <b>M. TILLOU Xavier</b>         | Urologie  |
| <b>M. TOUZÉ Emmanuel</b>        | Neurologie  |
| <b>Mme VABRET Astrid</b>        | Bactériologie - Virologie                                 |
| <b>M. VERDON Renaud</b>         | Maladies infectieuses                                     |
| <b>Mme VERNEUIL Laurence</b>    | Dermatologie  |
| <b>M. VIVIEN Denis</b>          | Biologie cellulaire                                       |

#### **PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

|                                 |                     |
|---------------------------------|---------------------|
| <b>Mme BELLOT Anne</b>          | Pédiatrie           |
| <b>M. DE LA SAYETTE Vincent</b> | Neurologie          |
| <b>M. GUILLAUME Cyril</b>       | Médecine palliative |
| <b>M. LE BAS François</b>       | Médecine Générale   |
| <b>M. SABATIER Rémi</b>         | Cardiologie         |

#### **PRCE**

|                          |         |
|--------------------------|---------|
| <b>Mme LELEU Solveig</b> | Anglais |
|--------------------------|---------|

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

|  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| <b>M. DERLON Jean-Michel</b>                       | Neurochirurgie                    |
| <b>M. GUILLOIS Bernard</b>                         | Pédiatrie                         |
| <b>M. HABRAND Jean-Louis</b>                       | Cancérologie option Radiothérapie |
| <b>M. HURAUULT de LIGNY Bruno</b>                  | Néphrologie                       |
| <b>Mme KOTTLER Marie-Laure</b>                     | Biochimie et biologie moléculaire |
| <b>M. LE COUTOUR Xavier</b><br>santé et prévention | Epidémiologie, économie de la     |
| <b>M. LEPORRIER Michel</b>                         | Hématologie                       |
| <b>M. RAVASSE Philippe</b>                         | Chirurgie infantile               |
| <b>M. TROUSSARD Xavier</b>                         | Hématologie                       |
| <b>M. VIADER Fausto</b>                            | Neurologie                        |

**Année Universitaire 2020/2021****Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

**Assesseurs**

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3<sup>ème</sup> cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS  
HOSPITALIERS**

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| Mme BENHAÏM Annie              | Biologie cellulaire  |
| M. BESNARD Stéphane            | Physiologie  |
| Mme BONHOMME Julie             | Parasitologie et mycologie                                   |
| M. BOUVIER Nicolas             | Néphrologie  |
| M. BROSSIER David              | Pédiatrie  |
| M. COULBAULT Laurent           | Biochimie et Biologie moléculaire                            |
| M. CREVEUIL Christian          | Biostatistiques, info. médicale et<br>tech. de communication |
| M. DE BOYSSON Hubert           | Médecine interne   |
| Mme DINA Julia                 | Bactériologie - Virologie                                    |
| Mme DUPONT Claire              | Pédiatrie  |
| M. ÉTARD Olivier               | Physiologie  |
| M. GABEREL Thomas              | Neurochirurgie   |
| M. GRUCHY Nicolas              | Génétique  |
| M. ISNARD Christophe           | Bactériologie Virologie                                      |
| M. JUSTET Aurélien             | Pneumologie  |
| Mme KRIEGER Sophie             | Pharmacie  |
| M. LEGALLOIS Damien            | Cardiologie  |
| Mme LELONG-BOULOUARD Véronique | Pharmacologie fondamentale                                   |
| Mme LEVALLET Guénaëlle         | Cytologie et Histologie                                      |

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>M. MACREZ Richard</b>         | Médecine d'urgence                           |
| <b>M. MITTRE Hervé</b>           | Biologie cellulaire                          |
| <b>M. MOLIN Arnaud</b>           | Génétique                                    |
| <b>M. SAINT-LORANT Guillaume</b> | Pharmacie                                    |
| <b>M. SESBOÜÉ Bruno</b>          | Physiologie                                  |
| <b>M. TOUTIRAIS Olivier</b>      | Immunologie                                  |
| <b>M. VEYSSIERE Alexis</b>       | Chirurgie maxillo-faciale et<br>stomatologie |

### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

**M. HUMBERT Xavier**

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS**

|                                   |                   |
|-----------------------------------|-------------------|
| <b>Mme ABBATE-LERAY Pascale</b>   | Médecine générale |
| <b>M. BANSARD Mathieu</b>         | Médecine générale |
| <b>M. COUETTE Pierre-André</b>    | Médecine générale |
| <b>Mme NOEL DE JAEGHER Sophie</b> | Médecine générale |
| <b>M. PITHON Anni</b>             | Médecine générale |
| <b>M. SAINMONT Nicolas</b>        | Médecine générale |
| <b>Mme SCHONBRODT Laure</b>       | Médecine générale |

### **MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES**

|                               |                            |
|-------------------------------|----------------------------|
| <b>Mme DEBRUYNE Danièle</b>   | Pharmacologie fondamentale |
| <b>Mme DERLON-BOREL Annie</b> | Hématologie                |
| <b>Mme LEPORRIER Nathalie</b> | Génétique                  |

## Remerciements

Au Professeur Achille Aouba, vous me faites l'honneur d'accepter la présidence du jury. Vous nous avez apporté un soutien dans notre formation et une implication indéfectible dans le développement de notre spécialité. Recevez le témoignage de ma respectueuse considération.

À mon Directeur de thèse le Dr Samuel Deshayes pour la confiance que tu m'as accordé dans la réalisation de ce travail. Merci pour tes relectures, ta disponibilité, tes conseils et ta patience. J'ai beaucoup appris grâce à toi sur la réalisation des travaux universitaires.

Au Professeur Emmanuel Bergot, pour l'honneur que vous me faites d'être dans mon jury de thèse. Il m'était important de vous présenter mon travail afin que vous puissiez partager votre expérience. Recevez toute ma reconnaissance.

Au Dr Frédérique GRANDHOMME, vous me faites l'honneur d'être dans mon jury de thèse. Ce projet de travail n'aurait pu être réalisé sans votre aide. Recevez l'expression de ma gratitude toute particulière.

Au Dr Nicolas MARTIN SILVA pour l'honneur que tu me fais d'être dans mon jury de thèse. J'ai beaucoup appris durant mes deux stages de médecine interne grâce à ta rigueur, et pouvoir partager tes connaissances sur ce sujet que tu connais me paraissait indispensable.

Au Dr Anaël DUMONT. Je suis très honoré que tu fasses parti de mon jury de thèse. J'ai eu la chance de travailler et d'apprendre beaucoup à tes côtés d'abord comme co-interne puis maintenant que tu es chef de clinique.

À mes co-internes de médecine interne en particulier Sophie, Paul, Ségolène et à tous les autres pour ces journées de stage parfois intenses mais toujours avec de l'entraide, et beaucoup de folie.

À mes amis, Cécile et Vincent avec qui j'ai démarré mon aventure à Caen, et à tous les autres Cristoliens, Parisiens, et Caennais.

À Artur, pour ton amitié et ta bienveillance depuis toutes ces années. Je suis heureux que tu puisses être présent aujourd'hui.

À Zoé, pour ton affection et ta présence malgré la distance. Une nouvelle page s'ouvre bientôt et je suis pressé de l'écrire à tes côtés.

À ma famille, mes parents et grands-parents, ma sœur Amélie et mon frère Louis grâce à qui j'ai pu m'accomplir dans ma profession et dans ma vie en général. Merci pour votre amour et votre soutien tout au long de ces années d'études.

## **Abréviations**

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

BVAS : Birmingham Vasculitis Activity Score

CH50 : Complément Hémolytique à 50%

CSI : Corticoïdes Inhalés

FFS : Five Factor Score

GEPA : Granulomatose Eosinophilique avec Polyangéite

GPA : Granulomatose avec Polyangéite

IFN $\alpha$  : Interféron alpha

Ig IV : Immunoglobulines Intraveineuses

IgE : Immunoglobuline E

IL-5 : Interleukine 5

IL-5R : Récepteur à l'interleukine 5

IS : Immunosuppresseurs

MPO : Myéloperoxydase

ORL : Oto-Rhino-Laryngologique

PAM : Polyangéite Microscopique

PAN : Périartérite Nœuse

PNE : Polynucléaire à éosinophile

PNN : Polynucléaire neutrophile

PR3 : Protéinase 3

VAA : Vascularites à ANCA

$\alpha$ 1AT : Alpha-1-Antitrypsine

## Liste des tableaux

|   |    |
|---|----|
| <b>Tableau 1</b> : Caractéristiques générales des 36 patients inclus.....   | 18 |
| <b>Tableau 2</b> : Comparaison des patients atteints d'une granulomatose éosinophilique à ANCA positif avec ceux à ANCA négatif.....  | 21 |
| <b>Tableau 3</b> : Comparaison entre les patients atteints d'une granulomatose éosinophilique avec polyangéite présentant au moins un allèle déficitaire (Z, S) avec les patients n'en présentant aucun ..... | 24 |

## Liste des figures

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 1</b> : Diagramme de flux .....  | 18 |
| <b>Figure 2</b> : Courbes de survie sans rechute entre les patients avec et sans ANCA..  | 23 |
| <b>Figure 3</b> : Courbes de survie sans rechute entre les patients présentant au moins un allèle déficitaire (Z ou S) et ceux n'en présentant aucun ..... | 26 |

## Table des matières

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. Introduction</b> .....   | <b>1</b>  |
| A. La granulomatose éosinophilique avec polyangéite .....                                | 2         |
| 1. Epidémiologie et particularités .....   | 2         |
| 2. Clinique et anatomopathologie .....   | 2         |
| a) Histoire naturelle .....  | 2         |
| b) Clinique .....  | 3         |
| ➤ Atteinte ORL, cardiopulmonaire et digestive .....                                      | 3         |
| ➤ Atteinte rénale, cutanée et neurologique .....   | 3         |
| ➤ Histologie .....   | 4         |
| 3. Physiopathologie .....  | 4         |
| a) Relation entre GEPA, maladie allergique, asthmatique et réponse lymphocytaire T ..... | 5         |
| b) Facteurs génétiques .....   | 7         |
| c) Phénotype vascularitique .....  | 7         |
| ➤ Rôle des polynucléaires neutrophiles .....   | 7         |
| ➤ Rôle des lymphocytes B .....   | 8         |
| ➤ Rôle des ANCA anti-MPO .....   | 8         |
| d) Phénotype non vascularitique : une dysfonction du polynucléaire éosinophile .....     | 9         |
| 4. Pronostic et traitement .....   | 10        |
| B. L'alpha-1-antitrypsine .....  | 11        |
| 1. Généralités .....   | 11        |
| 2. Déficit en alpha-1-anti-trypsine .....  | 12        |
| 3. Alpha-1-anti-trypsine et GEPA .....   | 13        |
| <b>II. Méthodes</b> .....  | <b>15</b> |
| A. Conception de l'étude et population étudiée .....                                     | 15        |
| B. Collecte des données .....  | 15        |
| C. Définitions .....   | 15        |
| D. Ethique .....   | 16        |
| E. Analyses statistiques .....   | 16        |
| <b>III. Résultats</b> .....  | <b>17</b> |
| A. Description générale de la population .....   | 17        |
| B. Caractéristiques des patients en fonction de la présence d'ANCA ....                  | 20        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| C.         | Caractéristiques de la population en fonction de leur statut allélique | 23        |
| <b>IV.</b> | <b>Discussion</b>  | <b>27</b> |
| A.         | Population générale et formes cliniques                                | 27        |
| B.         | Prévalence et impact clinique du déficit en $\alpha$ 1AT               | 27        |
| C.         | Limites et points forts de l'étude                                     | 28        |
| <b>V.</b>  | <b>Conclusion</b>  | <b>29</b> |

## I. Introduction

Les vascularites nécrosantes regroupent des maladies hétérogènes caractérisées par une inflammation des vaisseaux artériels et/ou veineux pouvant conduire à une altération de leur paroi, entraînant des sténoses et/ou des thromboses. Selon la classification de Chapel Hill, on distingue un sous-groupe de vascularites touchant les petits et moyens vaisseaux associé aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (1). Celui-ci inclut la granulomatose avec polyangéite (GPA), la polyangéite microscopique (PAM) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA). À ce jour, la physiopathologie de ces différentes maladies n'est pas complètement élucidée. Ces dernières années, la présentation clinique de la GEPA a été scindée en deux entités. En effet, les formes sans ANCA se distinguent des autres vascularites à ANCA (VAA) par une plus forte prévalence d'infiltrats pulmonaires mais surtout d'une atteinte cardiaque responsable d'une surmortalité. À l'inverse, les GEPA avec ANCA se rapprochent des autres VAA par l'association plus fréquente d'une atteinte cutanée, neurologique, rénale et articulaire. Ces différences ont abouti aux concepts de GEPA dite « éosinophilique » ou « vascularitique » (2).

L'alpha-1-anti-trypsine ( $\alpha$ 1AT) est une protéine produite principalement par les hépatocytes et appartenant à la famille des inhibiteurs de protéases. Son rôle principal est d'inhiber l'élastase pulmonaire bien qu'elle ait aussi des propriétés immunomodulatrices et anti-infectieuses. La survenue d'une mutation pathogène sur le gène *SERPINA1* est responsable d'un défaut de conformation entraînant une polymérisation des protéines d' $\alpha$ 1AT entre elles puis d'une rétention intracellulaire, à l'origine de maladies génétiques héréditaires qui touchent une personne sur 2000 en Europe (3). Au niveau du foie, cette accumulation aboutit à une toxicité hépatique directe et un risque de cirrhose, tandis que la diminution de sa concentration dans les tissus et dans le sang entraîne un risque d'emphysème pulmonaire et de lésions cutanées (4). L'allèle sain du gène est appelé M, tandis que les allèles S et Z sont les allèles déficitaires les plus fréquents. Ainsi, si l'on s'intéresse à leurs répartitions sur environ 72 000 échantillons états-uniens, on retrouve une prévalence de la

combinaison MM de 80,4%, MZ de 7,6%, MS de 7,1%, ZZ de 1,1% et SZ de 0,74% (5). Les symptômes surviennent le plus souvent entre 20 et 30 ans, et de façon plus précoce chez les patients homozygotes ZZ qui ont une présentation plus sévère (6). Il a été retrouvé une surreprésentation de patients porteurs d'au moins un allèle déficitaire d' $\alpha$ 1AT dans les VAA avec ANCA anti-protéinase 3 (PR3) et anti-myéloperoxydase (MPO) (7,8).

Néanmoins, à ce jour, aucune étude ne s'est spécifiquement intéressée à la prévalence du déficit en  $\alpha$ 1AT dans les GEPA. Nous faisons l'hypothèse que les patients ayant une GEPA avec ANCA aient une prévalence plus élevée d'allèles déficitaires en  $\alpha$ 1AT que les patients ayant une GEPA sans ANCA.

## **A. La granulomatose éosinophilique avec polyangéite**

### 1. Epidémiologie et particularités

Depuis sa première description en 1951 jusqu'à la dernière conférence de consensus de nomenclature des vascularites en 2012, la GEPA était appelée syndrome de Churg et Strauss (1,9). La GEPA est la plus rare des VAA avec une incidence estimée de 0,9 cas par million d'habitants par an et une prévalence de 14-18 par million d'habitants (10,11), et ne présente pas de gradient nord-sud *a contrario* des autres VAA (12). Elle se distingue aussi de la GPA et/ou de la PAM par la présence d'une éosinophilie sanguine et tissulaire, de granulomes péri et extravasculaires, d'un asthme souvent tardif et sévère, et par une faible prévalence de la positivité des ANCA (31-38%) de spécificité anti-MPO en ELISA (13–16). L'âge moyen au diagnostic est de 48 ans (15). Elle est exceptionnellement décrite chez l'enfant (17). Les rechutes, définies par une reprise des signes systémiques de la vascularite en dehors des manifestations ORL et asthmatiques, concernent jusqu'à 40% des patients dans les 5 ans qui suivent la rémission (14,18).

### 2. Clinique et anatomopathologie

#### a) Histoire naturelle

Le développement de la GEPA suit classiquement trois phases, parfois superposables : la première dite prodromale où l'on retrouve un asthme et des manifestations oto-rhino-laryngologiques (ORL) précoces, la deuxième caractérisée par une

hyperéosinophilie tissulaire et sanguine ; et la dernière où les signes de vascularite apparaissent associés à une altération de l'état général (19).

b) Clinique

➤ *Atteinte ORL, cardiopulmonaire et digestive*

L'atteinte pulmonaire se caractérise avant tout par un asthme quasiment constant (96-100% des cas) (14). Il se distingue de l'asthme atopique par une apparition tardive vers 30 ans avec une forme sévère d'emblée, corticodépendante, et une éosinophilie sanguine (20). Les infiltrats pulmonaires sont fréquents (40-60%), volontiers périphériques et migrateurs (14,21). On retrouve plus rarement des hémorragies alvéolaires ou une atteinte spécifique pleurale de type exsudat éosinophilique lorsqu'elle est objectivée (15).

L'atteinte ORL est fréquente et prédomine à la phase prodromique de la maladie sous la forme d'une rhinite, de sinusites non destructrices et/ou d'une polypose nasale récidivante en l'absence d'immunosuppresseurs (22,23).

L'atteinte cardiaque rapportée chez 30-45% des patients représente la cause principale de morbi-mortalité et un facteur de mauvais pronostic (14,24–26). Le myocarde et le péricarde sont les deux tuniques les plus touchées en lien avec une infiltration éosinophilique (27) alors que l'atteinte de l'endocarde et des valves cardiaques restent exceptionnelles.

Le tractus digestif est rarement touché et ses manifestations classiques sont aspécifiques (douleurs abdominales, diarrhée, saignements) (28). Cependant, 22-45% des patients présentent une complication comme une perforation digestive, un iléus ou une pancréatite, nécessitant parfois le recours à une chirurgie (29,30) et s'accompagnant d'un surrisque létal (26).

➤ *Atteinte rénale, cutanée et neurologique*

L'atteinte rénale est classiquement plus rare et moins sévère en comparaison aux autres VAA et à la périartérite noueuse (PAN). Il s'agit d'anomalies mineures du sédiment urinaire dans près de 25% des cas sans insuffisance rénale associée.

Cependant, il est observé une glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) chez environ 5% des patients (31).

Les atteintes cutanées sont fréquentes, retrouvées dans près de 40% des cas, mais peu spécifiques et polymorphes. Il s'agit d'un purpura vasculaire dans près de 50% des cas et de nodules sous-cutanés dans un tiers des cas. D'autres manifestations cutanées tels qu'un livédo reticularis, des lésions urticariennes, ulcéro-nécrotiques et des exanthèmes maculo-papuleux sont décrits (24).

Les manifestations articulaires et musculaires sont fréquentes et regroupent des arthro-myalgies volontiers diffuses et migratrices, parfois d'authentiques arthrites non destructrices.

Le système nerveux périphérique est atteint chez plus de 50 % des patients. La neuropathie est souvent sévère et asymétrique avec une atteinte sensitivo-motrice (32). L'atteinte du système nerveux central est rare, rapportée par Comarmond *et al.* chez un patient sur vingt (14).

#### ➤ *Histologie*

La GEPA se caractérise par trois types de lésions élémentaires histologiques qui ne sont ni pathognomoniques ni constantes chez les patients : une vascularite nécrosante segmentaire ; un infiltrat éosinophilique ; et des granulomes extravasculaires caractérisés par une nécrose fibrinoïde centrale entourée d'une couronne de macrophages se transformant en cellules épithélioïdes (9).

### 3. Physiopathologie

La physiopathologie de la GEPA reste mal connue. En 2005, deux équipes indépendantes ont identifié deux phénotypes distincts de la maladie. Sinico *et al.* ont rapporté que, chez 93 patients atteints de GEPA, les patients avec positivité des ANCA avaient plus de purpura, d'hémorragie pulmonaire, de neuropathie et de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP), mais avec moins d'atteinte myocardique que les patients sans ANCA (16,24). Ces données cliniques ont été confirmées par Sablé-Fourtassou *et al.* et Comarmond *et al.* en 2013 au sein d'une

cohorte de 383 patients (14,24). Toutefois, ces hypothèses basées sur des éléments cliniques manquaient de fondements physiopathologiques mais ont récemment été supportées par une étude pangénomique au sein d'une cohorte de 584 cas et 6888 contrôles, retrouvant des neuropathies et des glomérulopathies plus fréquentes au sein des patients avec positivité des ANCA (en lien avec une activité vascularitique) alors que les infiltrats pulmonaires et la cardiomyopathie se retrouvaient plus fréquemment chez les patients sans ANCA (en lien avec la toxicité des éosinophiles) (33).

Par conséquent, nous présenterons la physiopathologie de la GEPA en deux parties : l'une impliquant les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes B, et les ANCA anti-MPO caractérisant le phénotype vascularitique, et l'autre impliquant les polynucléaires à éosinophiles (PNE) dans le phénotype non vascularitique. Toutefois, certains facteurs semblent communs aux deux phénotypes tels que les facteurs génétiques, environnementaux, médicamenteux voire infectieux et la présence d'un asthme.

a) Relation entre GEPA, maladie allergique, asthmatique et réponse lymphocytaire T

Bien que l'allergie semble surreprésentée chez les patients présentant une GEPA, un certain nombre de caractéristiques les différencient de l'allergie atopique classique tels que l'absence de saisonnalité des symptômes et des taux de positivité des tests allergologiques aux allergènes environnementaux plus faibles comparés à ceux d'une population de patient asthmatique (20).

Pourtant, de nombreux facteurs environnementaux semblent associés au déclenchement de la GEPA comme des médicaments, parmi lesquels des anti-asthmatiques de la classe des anti-leucotriènes (Montelukast) ou des anti-IgE (Omalizumab) (34–44). Ces associations restent controversées car il n'est pas exclu que le déclenchement de la GEPA soit lié à la décroissance des corticoïdes permise par l'administration des médicaments antiasthmatiques (45). Des agents infectieux ont aussi été incriminés (15), ou non infectieux tels que des antigènes inhalés de céréales, de farine et de pigeons (46). Ces stimulations antigéniques seraient responsables d'un recrutement de cellules de l'immunité innée, tels que les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, engendrant la formation de granulomes allergiques et l'activation du système immunitaire adaptatif.

Les stimuli antigéniques environnementaux inhalés activent ainsi l'épithélium respiratoire. Celui-ci produit en réponse des cytokines telles que la lymphopoïétine stromale thymique, l'interleukine (IL)-25 et l'IL-33 capables d'activer la réponse immunitaire adaptative par l'activation des cellules mastocytaires et langerhansiennes respiratoires (47). Comme dans l'asthme atopique, certaines chémokines telles que le CCL7 (ligand 7) et l'éotaxine-3 capables de recruter les cellules inflammatoires dans les tissus ont été retrouvées dans la GEPA (48,49).

La GEPA se caractérise par une polarisation lymphocytaire Th2 associée à une production accrue d'IL-4, 5 et 13. Ces cytokines se retrouvent dans les sérums, les biopsies sinusiennes et pulmonaires et les lavages broncho-alvéolaires des patients (48,50). Les cytokines ainsi excrétées activent les PNE et produisent une hypersécrétion de mucus en agissant sur l'épithélium respiratoire ainsi que sur les cellules musculaires lisses, responsables des manifestations asthmatiques constantes dans la GEPA (47,51). Ce même mécanisme s'observe au niveau de l'épithélium des voies respiratoires hautes (sinus, gorge, nez) expliquant la rhino-sinusite chronique et la polypose (22).

Au cours de la GEPA, il existe aussi une réponse lymphocytaire T orientée vers le phénotype Th1 et Th17. En effet, l'analyse des ARN messagers dans des lésions cutanées retrouvaient une surexpression d'IL-12 et d'IFN- $\gamma$  (52). Les cellules lymphocytaire Th17 sanguines, caractérisées par la production d'IL-17A et IL-22, étaient plus fréquemment retrouvées chez des patients ayant une GEPA active par rapport à une population contrôle ou à des patients avec une GEPA en rémission dans une étude japonaise publiée en 2009 (53).

Cette augmentation du nombre de lymphocytes Th17 s'accompagne d'une rupture de la tolérance immunitaire comme en témoigne la diminution du taux de lymphocytes T régulateurs (Treg) sanguins chez les patients faisant des rechutes fréquentes (54).

Enfin, chez les patients ayant une GEPA, il a été mis en évidence une expansion clonale V $\beta$  des lymphocytes T CD8+ qui présentent un phénotype de lymphocytes T effecteurs (CD45RA+, avec CD62L, CD28 ou CCR7) (55). Il a également été montré

que les lymphocytes T CD8+ produisant des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IFN- $\gamma$  et le TNF $\alpha$ , exprimaient des marqueurs membranaires de lymphocytes mémoires comme CD195 et CXCR3 (56). Cette population lymphocytaire montrait aussi une forte expression des récepteurs activateurs NKG2D et CD107 à leur surface, suggérant l'implication des lymphocytes NK (natural killer) (57).

#### b) Facteurs génétiques

De nombreuses études génétiques et une étude d'association pangénomique ont mis en lumière l'implication de plusieurs gènes dans la survenue d'une GEPA. En effet, certains gènes du système majeur d'histocompatibilité HLA (Human Leukocyte Antigen) semblent favoriser son apparition (HLA-DRB1\*04 et \*07) ou au contraire jouent un rôle protecteur (HLA-DRB3 et -DRB1\*13) (58,59).

#### c) Phénotype vascularitique

##### ➤ *Rôle des polynucléaires neutrophiles*

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) jouent un rôle clé, à la fois de cibles car ils contiennent de la myéloperoxydase, mais aussi de cellules effectrices capables d'induire des lésions endothéliales. Dans une situation pro-inflammatoire, le tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) et l'IL1- $\beta$  (sécrétés par les macrophages) entraînent l'expression de la MPO à la surface des PNN et leur adhérence à l'endothélium. Puis, la fixation des ANCA anti-MPO aux PNN entraînent la production et la libération de radicaux oxydatifs et d'enzymes lysosomiales (60). Enfin, *in vitro*, les PNN sont capables de transférer la MPO encore active aux cellules endothéliales par contact direct via une  $\beta$ 2 intégrine, ce qui pourrait augmenter l'exposition antigénique et être à l'origine d'une fixation directe des ANCA sur l'endothélium (61).

Le PNN est aussi connu pour pouvoir entraîner la formation de pièges extracellulaires appelés neutrophil extracellular traps (NET), composés de granules et de chaînes d'ADN. Dans la littérature, ce processus est moins décrit dans la GEPA mais a été associé au développement d'ANCA anti-MPO dans des modèles animaux. En effet, certains auteurs ont montré que la production d'ANCA anti-MPO et l'apparition d'une capillarite pulmonaire survenaient chez les rats ayant produit des NETs, après qu'un traitement par propylthiouracil et d'acétate de phorbolmyristate leur soit administré

(62). Ainsi, une étude parue dans *Blood* en 2012 a suggéré que ces NETs pourraient jouer un rôle de déclencheur du système immunitaire adaptatif, conférant aux PNN un rôle de présentateur antigénique aux lymphocytes (63,64).

➤ *Rôle des lymphocytes B*

Les lymphocytes B semblent aujourd'hui un élément important de la physiopathologie des VAA, notamment du fait de l'efficacité des biothérapies anti-CD20 dans les GPA et PAM (65). Dans la GEPA, Tsurikisawa *et al.* ont démontré une élévation de lymphocytes B activés de type CD80+ CD27+ et CD95+ dans le sang des patients présentant une GEPA en rechute en comparaison à des patients asthmatiques ou des GEPA en rémission (54). De plus, ils retrouvent un taux de lymphocytes B activés et mémoires associé à un taux d'IgG plus bas chez les patients ayant un taux de rechute faible. Les auteurs émettent l'hypothèse que les rechutes sont déclenchées par une apoptose accrue des lymphocytes B mémoires (54). L'activation des lymphocytes B entraîne une production d'anticorps ciblant la MPO dans un tiers des cas (64). Enfin, le rituximab semble montrer une meilleure efficacité chez les patients GEPA avec positivité des ANCA sur une cohorte rétrospective de 41 patients (66).

➤ *Rôle des ANCA anti-MPO*

Dans les conditions physiologiques, la MPO est une enzyme contenue au sein des PNN et des monocytes produisant de l'acide hypochloreux, un agent anti-microbien très puissant (56). En présence de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), elle peut aussi produire de puissants oxydants comme le monoxyde d'azote (67) qui, comme l'acide hypochloreux, peut entraîner des lésions glomérulaires ou endothéliales (68,69).

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* montrent que les ANCA pourraient jouer un rôle pathogène. Par exemple, il est possible d'induire le développement d'une glomérulonéphrite et d'une capillarite pulmonaire provoquées par l'injection de cellules spléniques de souris immunisées contre la MPO à des souris immunodéficientes ou normales (57). D'autres auteurs ont rapporté un tableau de PAM devant l'association d'une hémorragie pulmonaire avec atteinte rénale chez un nouveau-né via le passage transplacentaire des ANCA anti-MPO maternels (58).

Néanmoins, l'imputabilité directe des ANCA n'a pas été démontrée dans la GEPA, et l'immunisation anti-MPO pourrait survenir par mimétisme moléculaire avec une autre peroxydase ou une rupture de tolérance du système immunitaire suite à une dysfonction enzymatique.

d) Phénotype non vascularitique : une dysfonction du polynucléaire éosinophile

La présence d'une éosinophilie tissulaire et sanguine dans la GEPA suppose qu'elle joue un rôle comme dans les autres désordres éosinophiliques dont elle fait partie (70). En effet, le taux de PNE décrit au sein d'une cohorte de 383 patients était est de  $7569 \pm 6428/\text{mm}^3$  (14), les PNE sont retrouvés au sein des granulomes (9) et l'infiltration peut affecter tous les organes (71).

Ces PNE sont activés, comme en témoigne l'élévation de l'expression membranaire de CD69+ et de CD25+ retrouvés chez des patients en phase active de la maladie (72,73). Une résistance à l'apoptose des PNE est présente et pourrait expliquer le niveau d'infiltration éosinophilique (64,73–75). L'analyse des PNE sanguins de 9 patients atteints d'une GEPA active, en comparaison à des sujets contrôles et des patients atteints d'une GEPA en rémission, a révélé que l'expression des gènes pro-apoptotiques (CL2L13, CASP2, CARD4) était plus faible (72). Des études ont mis en évidence chez 8 patients atteints de GEPA que le CD95 (récepteur transmembranaire au ligand Fas permettant l'induction de l'apoptose par les lymphocytes T) passait à l'état soluble, conférant ainsi une résistance supplémentaire à l'apoptose (74).

Parallèlement, un certain nombre de cytokines et de chimiokines sont sécrétées par les PNE comme l'IL-25 et l'IL-5 permettant de maintenir leur activation et leur prolifération (76,77).

Après ces étapes, les PNE ont la capacité d'infiltrer puis d'induire des lésions tissulaires. En effet, la sécrétion de chimiokines telles que le ligand-17 (CCL-17, aussi appelés TARC) et l'éotaxine-3 dont les taux sériques sont élevés au cours de la GEPA permettent leur recrutement tissulaire. Par ailleurs, les PNE ont aussi la capacité d'adhérer à l'endothélium (77), qui exprime les intégrines 41, 47 ainsi que VCAM (78,79).

À terme, les granules contenues dans les PNE libèrent de grandes quantités de toxines et de protéines telles que la peroxydase éosinophilique, la protéine basique majeure (MCP) et la protéine cationique éosinophilique (ECT) responsables de lésions tissulaires (80).

#### 4. Pronostic et traitement

Avant l'ère de la corticothérapie, près de 90% des GEPA (comprises avec les PAN) décédaient dans les 5 ans suivant le diagnostic (81). Actuellement, la rémission est obtenue dans près de 90% des cas mais le taux de rechute reste important, de l'ordre de 40% à 5 ans (14,18). Dans les dernières cohortes, la survie à 5 ans est bonne autour de 90% (82,83). Les patients avec positivité des ANCA semblent avoir un taux de rechute plus important mais un taux de mortalité plus faible que les patients sans ANCA (14). À l'heure actuelle, il existe peu de traitements spécifiques à la GEPA et la plupart des recommandations extrapolent le traitement des GEPA par rapport à celui des autres VAA.

Selon les recommandations françaises de 2019, le traitement systémique des formes sans facteur de mauvais pronostic (c'est-à-dire ayant un Five Factor Score de 1996 FFS=0) se base sur une corticothérapie prolongée, en général de 24 à 48 mois (83,84). Le traitement des formes sévères (FFS  $\geq$  1) associe un traitement d'induction comprenant une corticothérapie éventuellement précédée de bolus intraveineux, et du CYCLOPHOSPHAMIDE, adapté à l'âge et à la fonction rénale (85). Le traitement de maintenance ou des formes réfractaires et corticodépendantes comprend l'utilisation des immunosuppresseurs conventionnels comme l'AZATHIOPRINE ou le METHOTREXATE (84). Le traitement des manifestations ORL et asthmatique récurrentes, hors rechutes, fait appel aux traitements locaux, aux anti-leucotriènes, et à l'OMALIZUMAB (anti-IgE). Les mesures associées comprennent la vaccination anti-pneumococcique et antigrippale, l'éviction du tabac et parfois une prophylaxie anti-pneumocystose par le cotrimoxazole (86–88).

Plusieurs biothérapies sont désormais utilisées ou en cours de développement dans la GEPA. Le MEPOLIZUMAB est un anti-IL-5 qui a montré son efficacité sur le maintien de la rémission, le taux de rechutes et la dose cumulée de corticoïdes et a donc été

approuvé en tant que complément d'épargne aux corticoïdes (89). Le BENRALIZUMAB et le RESLIZUMAB sont deux autres anticorps monoclonaux ciblant l'axe IL-5 en cours d'étude dans la GEPA. Le RITUXIMAB est un anticorps chimérique monoclonal anti-CD20 ne bénéficiant pas encore d'une autorisation de mise sur le marché mais qui est en cours d'évaluation dans deux essais contrôlés randomisés REOVAS et MAINRITSEG respectivement pour le traitement d'induction et d'entretien. Enfin, les anti-IL-13 et anti-IL-4 sont en cours d'étude chez les asthmatiques et pourraient représenter des stratégies thérapeutiques dans la GEPA (90). L'interféron-alpha a montré une efficacité dans une petite cohorte de 30 patients sur la mise en rémission et la maintenance au prix d'effets secondaires non négligeables, tandis que les anti-TNF $\alpha$  n'ont pas fait la preuve de leur efficacité sur des cohortes contrôlées randomisées (91,92).

## **B. L'alpha-1-antitrypsine**

### **1. Généralités**

L' $\alpha$ 1AT (ou SERPINA1) est l'antiprotéase la plus abondante circulante dans le sang, capable de migrer dans les tissus et les fluides corporels (liquide alvéolaire, salive, bile, urine...) (93). C'est une glycoprotéine de 52 kDalton appartenant à la superfamille des Serpines. Elle est produite principalement dans le foie par les hépatocytes, et dans une moindre mesure par des cellules pulmonaires (pneumocytes de type II), pancréatiques, digestives, et des cellules du système immunitaire (monocytes, macrophages, PNN) (4,93,94). L' $\alpha$ 1AT détient plusieurs rôles et lutte contre certains médiateurs de l'inflammation. En effet, en réponse à des stimuli environnementaux microbiens ou toxiques, les cellules pro-inflammatoires telles que les PNN sécrètent un certain nombre de peptidases potentiellement pathogènes pour l'organisme (enzymes capables d'hydrolyser la liaison peptique entre deux acides aminés) comme l'élastase, la MPO, la PR3 et les cathepsines, dont certaines sont inactivées par l' $\alpha$ 1AT. De plus, l' $\alpha$ 1AT exerce une action anti-inflammatoire en bloquant la leucotriène B4 (cytokine chimio-attractrice pour les PNN), et d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF $\alpha$  et les IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 et IL-32 (94–96). Elle protège aussi de nombreux tissus comme les alvéoles pulmonaires, les cellules endothéliales, les cellules bêta pancréatiques, les cardiomyocytes et les fibroblastes cutanés en inhibant la caspase 1 et 3 (97). Les deux allèles codant pour l' $\alpha$ 1AT (désignés MM à l'état

normal) sont situés sur le bras long (q31-32.3) du chromosome 14 et sont hérités de manière codominante. En conditions pro-inflammatoires, la traduction de l' $\alpha$ 1AT est stimulée(98,99).

## 2. Déficit en alpha-1-anti-trypsine

Le déficit en alpha-1-anti-trypsine est une maladie métabolique génétique de transmission autosomique récessive. Elle peut être le résultat de mutations génétiques diverses mais dont la plus courante est la mutation en position 343 d'un nucléotide (entraînant le changement d'acide aminé d'une Glutamine en Lysine) (100). En 1970, Fagerhol et Laurell désignent pour la première fois les allèles déficitaires par une lettre, correspondant à leur vitesse de migration sur une électrophorèse (l'allèle M pour médium, S pour Slow, F pour Fast, etc.) (101). À ce jour, plus de 100 allèles déficitaires ont été découverts (102), mais les plus fréquents sont l'allèle S et Z avec respectivement une prévalence chez les caucasiens de 5-10% et 1 à 3 % (5).

Habituellement, le dosage sanguin de l' $\alpha$ 1AT est réalisé par néphélométrie ou turbidimétrie et son phénotypage par Polymerase Chain Reaction ou immunoélectrophorèse qui est une technique de choix pour distinguer les différentes isoformes de la protéine (103). La concentration normale en  $\alpha$ 1AT est comprise entre 0,9-2 g/L (104). Des études ont montré qu'un taux inférieur à 1 g/L était un bon marqueur d'évolution vers des lésions emphysémateuses pulmonaires entre les patients SS/MZ et MM/MS (105) et qu'un taux inférieur à 0,85 g/L est prédictif du phénotype ZZ (5). Cependant, son dosage reste sujet à de nombreuses variations comme dans des situations pro-inflammatoires (cancer, infection), de substitutions (transfusions) ou de forte imprégnation oestrogénique (grossesse).

Les conséquences d'une baisse d'activité anti-protéasique de l' $\alpha$ 1AT se manifestent par une atteinte pulmonaire avec une symptomatologie similaire à la bronchopneumopathie obstructive chronique (emphysème, bronchectasie), hépatique (hépatite, cirrhose et cancer) ou plus rarement cutanée (panniculite) (106) et digestive (colite ulcéro-hémorragique) (107).

Le traitement des formes homozygotes repose principalement sur des mesures préventives : sevrage en tabac et en alcool, vaccinations contre le pneumocoque, la

grippe et l'hépatite A et B, perte de poids et éviction des polluants inhalés (108). Les traitements pharmacologiques spécifiques sont principalement indiqués en cas d'atteinte pulmonaire chez des patients homozygotes ZZ ou hétérozygotes ZS et font appel à la thérapie de substitution à vie par perfusion intraveineuse à la dose de 60 mg/kg par semaine (99,109–114). Des alternatives ont été étudiées comme la thérapie génique et l'inhibition de la dégradation d' $\alpha$ 1AT grâce à l'IFN $\gamma$  (115). Le traitement des complications peut aboutir à une transplantation hépatique ou pulmonaire.

Enfin, plusieurs cohortes ont révélé que le phénotype homozygote ZZ, particulièrement chez les patients fumeurs et les hommes, induit une surmortalité en comparaison à la population générale, essentiellement secondaire à l'emphysème pulmonaire puis à l'atteinte hépatique. Le taux de mortalité standardisé variant de 2 à 3,1% (116–119).

### 3. Alpha-1-anti-trypsine et GEPA

Le déficit métabolique en  $\alpha$ 1AT a été décrit comme associé aux vascularites à ANCA depuis longtemps, tant les VAA associées aux ANCA anti-PR3 qu'anti-MPO (120). En 1995, une réponse thérapeutique efficace (après échec de la corticothérapie) de la substitution en  $\alpha$ 1AT a été rapporté chez un patient de phénotype ZZ avec une vascularite systémique (121). Lyon *et al.* ont réalisé en 2012 une étude pangénomique parmi des GPA et des PAM confirmant leur association avec le gène *SERPINA1* (122), qui n'a cependant pas été retrouvé comme associé à la GEPA (33). Cependant, l'étude de ce déficit dans la GEPA est peu décrite dans la littérature. En effet, sur les 86 patients rapportés par Belyava *et al.* en 2017, uniquement 12 patients avec une GEPA étaient inclus, et aucun ne présentait de variants pathologiques (123), deux cas de GEPA à ANCA négatif de phénotype SZ ont été rapportés en 2016 (124), et enfin 9 cas décrits en 1996 sur une série Londonienne sans qu'on sache s'ils présentaient un déficit en  $\alpha$ 1AT (120).

A l'échelle cellulaire, plusieurs éléments soutiennent une association entre le déficit en  $\alpha$ 1AT et la GEPA, en particulier lorsqu'on s'intéresse au PNN, une des pierres angulaires de ces deux maladies. D'abord, l' $\alpha$ 1AT glycosylée a la capacité d'inhiber le chimiotactisme des PNN en se liant avec l'IL-8 et ainsi empêcher sa fixation sur son récepteur, le CXCR1. De plus, ce complexe  $\alpha$ 1AT et IL-8 se fixe à la membrane du PNN et diminue l'excrétion du fragment Fc gamma récepteur de type IIIb en inhibant

la métalloprotéase ADAM-17 (95). De la même façon, les sécrétions bronchiques de patients déficitaires en  $\alpha$ 1AT ont des taux plus élevés que les contrôles en IL-8 et leucotriène B4 (125). Le TNF $\alpha$  joue un rôle central dans le développement de nombreuses maladies auto-immunes tandis que l' $\alpha$ 1AT s'oppose à certains médiateurs de l'inflammation. Or, chez les patients homozygotes ZZ, il existe une activation de la voie du TNF $\alpha$ , comme en témoignent la présence accrue de TNF membranaires et une augmentation des récepteurs membranaires solubles de type 1 au TNF. A l'inverse, l'adjonction d'une thérapie substitutive en  $\alpha$ 1AT diminue leurs concentrations (126).

Enfin, la polymérisation locale intrapulmonaire de l'isoforme Z de l' $\alpha$ 1AT (127) (dépourvue de toute activité anti-protéasique) est chimio-attractive pour les PNN, favorise leur adhésion tissulaire et la sécrétion de MPO (128,129).

## **II. Méthodes**

### **A. Conception de l'étude et population étudiée**

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique au Centre Hospitalier Universitaire de Caen en Normandie. Nous avons sélectionné les patients ayant un diagnostic de GEPA ou Périartérite avec atteinte pulmonaire dans la base de données des hospitalisations nommée Programmes de Médicalisation des Systèmes d'Informations (PMSI) sous le code M301 selon la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) ou ayant une positivité des ANCA de décembre 2010 à décembre 2020 à partir des données du laboratoire d'immunologie. Nous avons inclus tous les patients adultes (>18 ans) et répondant au moins à un des jeux de critères de classification de la GEPA parmi ceux de l'American College of Rheumatology (130), de Lanham (19) ou des critères de l'étude MIRRA (89). Nous avons exclu les patients n'ayant pas de sérum disponible.

### **B. Collecte des données**

Les données suivantes ont été collectées à partir des dossiers médicaux informatiques : caractéristiques démographiques, positivité des ANCA par immunofluorescence et spécificité ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay), CRP, dosage du complément (CH50, C3, C4), des immunoglobulines E totales, taux d'alpha-1-anti-trypsin et phénotype réalisés respectivement par néphélométrie (Image de la société Beckman®) et immunoélectrophorèse (Hydrasys2 de la société Sébia®), score d'activité de la vascularite par le Birmingham Activity Score au diagnostic et à la rechute (BVAS) (131), FFS 1996 (26), atteintes d'organes, durée du suivi, nombre de rechutes et différents traitements reçus par les patients. Dans la mesure du possible, les sérums utilisés étaient ceux prélevés à distance de tout épisode inflammatoire ou infectieux.

### **C. Définitions**

Les rechutes ou une GEPA réfractaire étaient déterminées par la présence de signes systémiques ou d'une atteinte d'organe, hors exacerbation asthmatique ou ORL, et nécessitant une modification du schéma thérapeutique. Ainsi, les variations isolées de la CRP, du taux de PNE et du taux d'anticorps anti-MPO n'étaient pas pris en compte.

L'atteinte rénale spécifique (c'est-à-dire une glomérulonéphrite) était définie par la présence d'une protéinurie de deux croix à la bandelette urinaire, d'une hématurie avec des cylindres ou d'une déformation des hématies > 10% ou à plus de deux croix à la bandelette urinaire, et/ou d'une histologie compatible (132).

La distinction entre phénotype « vascularitique » ou « éosinophilique » s'appuyait sur les critères suivants : glomérulonéphrite, atteinte neurologique périphérique, infiltrats pulmonaires et cardiomyopathie (33). Lorsque les patients présentaient des critères mixtes, ils étaient catégorisés comme étant « indifférenciés ».

#### **D. Ethique**

Cette étude a été menée conformément aux principes éthiques énoncés dans la Déclaration d'Helsinki et a reçu l'accord du Comité Local d'Ethique de la Recherche en Santé du CHU de Caen (n° 2057). La sérothèque est enregistrée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (DC-2008-559). Une lettre d'information et de non-opposition a été envoyée aux patients, 15 jours avant le début du recueil.

#### **E. Analyses statistiques**

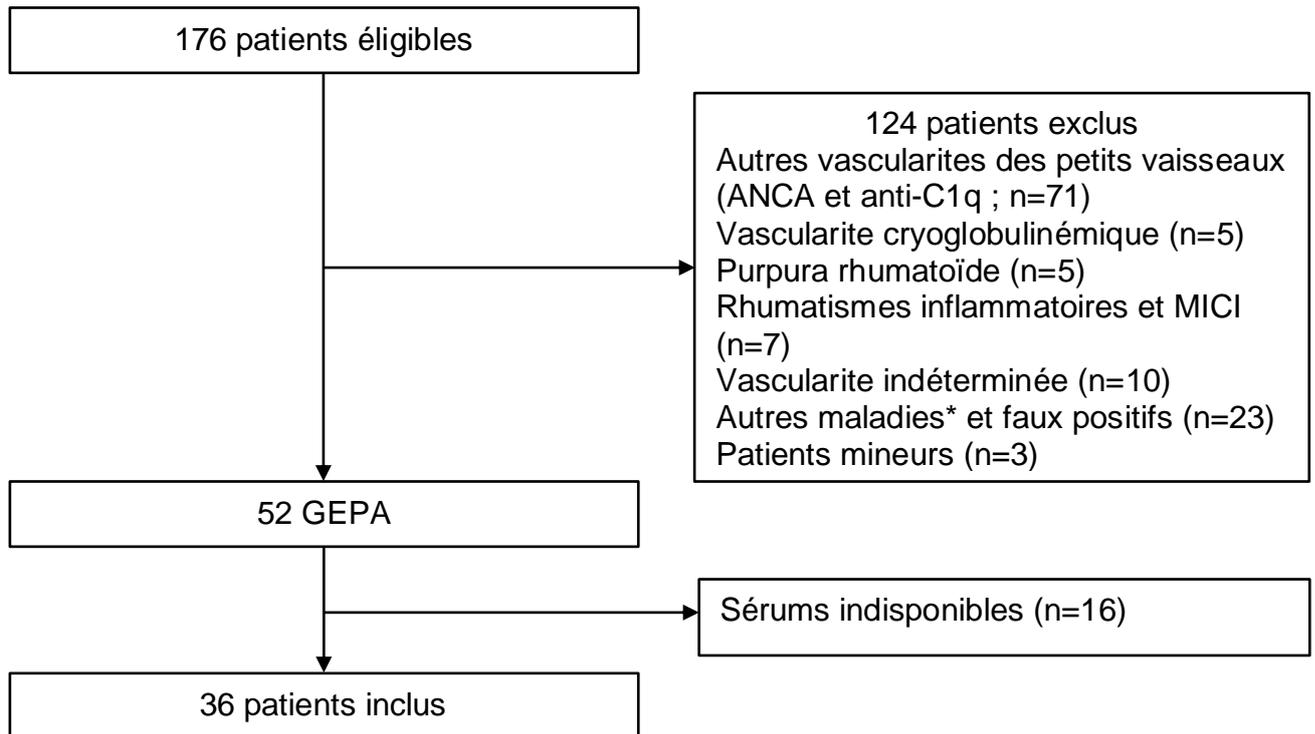
Les variables catégorielles étaient exprimées sous la forme de pourcentage puis analysées à l'aide du test du Chi<sup>2</sup>, ou du test exact de Fisher lorsque les fréquences attendues étaient inférieures à 5. Les variables quantitatives étaient présentées sous forme de médiane [premier quartile-troisième quartile], et analysées à l'aide du test de Mann-Whitney. Les courbes de survie sans rechute ont été réalisées par des courbes de Kaplan-Meier et la comparaison effectuée à l'aide du test de Log-rank. Les patients étaient censurés à l'occasion de la première rechute ; du décès ou des dernières nouvelles. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R 4.1.0 (133), et une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative dans notre étude. Ainsi, l'objectif de notre étude était d'étudier la prévalence du déficit en  $\alpha 1AT$  au sein des patients présentant une GEPA. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'association d'un déficit en  $\alpha 1AT$  avec les phénotypes cliniques (vascularitique ou éosinophilique) et leurs évolutions.

### **III. Résultats**

#### **A. Description générale de la population**

Sur les 176 patients éligibles, nous avons exclu 3 patients mineurs et 121 patients qui présentaient un diagnostic alternatif : autre vascularite des petits vaisseaux (n=71), vascularite cryoglobulinémique (n=5), purpura rhumatoïde (n=5), rhumatisme inflammatoire ou maladie inflammatoire chronique de l'intestin (n=7), vascularite inclassée (n=10), et diagnostics autres et/ou un dosage positif isolé des ANCA (n=23). Finalement, sur les 52 patients présentant une GEPA, 16 n'avaient pas de sérum disponible au laboratoire d'immunologie, et nous avons donc inclus 36 patients dans notre étude (Figure 1) dont les caractéristiques sont déclinées dans le Tableau 1.

**Figure 1** : Diagramme de flux



\*Autres : périartérite noueuse, sclérose en plaque, syndrome de Sneddon, dermatomyosite anti-NXP2, angiodermite nécrosante, artérite à cellules géantes, fibrose péri-aortique, lupus, cholangiocarcinome, cirrhose biliaire primitive, syndrome de Sweet, leucémie lymphoïde chronique, asthme éosinophilique, pneumopathie à éosinophiles.

*GEPA* : Granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; *MICI* : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; *ANCA* : anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles

**Tableau 1** : Caractéristiques générales des 36 patients inclus

| <b>Données démographiques</b>                          |                          |
|--|--------------------------|
| Hommes   | 19 (53%)                 |
| Age aux premiers symptômes                             | 48,5 [40-58]             |
| Age au diagnostic                                      | 53 [46,75-60,25]         |
| Tabagisme  | 8 (22%)                  |
| <b>Manifestations générales et atteintes d'organes</b> |                          |
| Signes généraux  | 23 (64%)                 |
| Glomérulonéphrite                                      | 4 (11%)                  |
| Protéinurie (g/24h)                                    | 0,25 [0,1-0,37], n=30    |
| Hématurie (hématies/mL)                                | 13300 [7950-27500], n=19 |
| ORL  | 29 (81%)                 |
| Rhinite  | 22 (61%)                 |
| Sinusite   | 25 (69%)                 |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| Polypose nasale                               | 16 (44%)                |
| Pulmonaire                                    | 34 (94%)                |
| Asthme  | 32 (89%)                |
| Infiltrats pulmonaires                        | 16 (44%)                |
| Cutanée                                       | 13 (36%)                |
| Ophtalmologique                               | 3 (8%)                  |
| Musculaire                                    | 13 (36%)                |
| Articulaire                                   | 10 (28%)                |
| Neurologique                                  | 24 (67%)                |
| Mononeuropathie                               | 13 (36%)                |
| Polyneuropathie                               | 8 (22%)                 |
| Système nerveux central                       | 5 (14%)                 |
| Digestive                                     | 9 (25%)                 |
| Cardiaque                                     | 13 (36%)                |
| Myocardite                                    | 11 (31%)                |
| Péricardite                                   | 8 (22%)                 |
| Présentation vascularitique                   | 13 (36%)                |
| Présentation éosinophilique                   | 13 (36%)                |
| Présentation indifférenciée                   | 10 (28%)                |
| BVAS initial                                  | 15 [13-19], n=31        |
| FFS initial                                   | 1 [0-1]                 |
| <b>Données biologiques</b>                    |                         |
| CRP (mg/L)                                    | 46 [23-93], n=29        |
| Positivité des anticorps anti-MPO             | 15 (42%)                |
| Taux d'éosinophiles (par mm <sup>3</sup> )    | 4500 [2895-10500], n=34 |
| Concentration en $\alpha$ 1AT (g/L)           | 1,345 [1,13-1,74]       |
| Fréquence allélique de M                      | 65 (90%)                |
| Fréquence allélique de Z                      | 2 (3%)                  |
| Fréquence allélique de S                      | 5 (7%)                  |
| IgE totales (UI/mL)                           | 246 [114-469], n=26     |
| C3 (mg/L)                                     | 1210 [1097-1472], n=14  |
| C4 (mg/L)                                     | 271 [252-290], n=13     |
| CH50 (%)                                      | 123 [110-146,3], n=12   |
| <b>Suivi</b>                                  |                         |
| Durée de suivi (mois)                         | 78 [27,75-108]          |
| Nombre de patients ayant rechuté              | 9 (26%)                 |
| Intervalle jusqu'à la première rechute (mois) | 30 [18-36]              |
| BVAS à la première rechute                    | 6 [4,5-10,5]            |
| Taux d'exacerbation respiratoire              | 18 (50%)                |
| Taux d'exacerbation ORL                       | 12 (33%)                |
| Décès   | 2 (0,06%)               |
| Temps jusqu'au décès (mois)                   | 42 [27-57]              |

Les valeurs sont exprimées en effectifs (%) ou en médiane [premier quartile-troisième quartile].

*ORL : Oto-Rhino-Laryngologique ; BVAS : Birmingham Vasculitis Activity Score ; FFS : Five Factor Score ;  $\alpha$ 1AT : Alpha-1-Antitrypsine ; MPO : myéloperoxydase ; CH50 : Complément Hémolytique à 50% ; CRP : C Reactive Protein*

Dans notre cohorte, le phénotypage de l' $\alpha$ 1AT révélait une fréquence allélique M de 90,3%, et celles des allèles déficitaires S et Z respectivement de 6,9% et 2,8%. Les données biologiques marquantes montraient un dosage médian en  $\alpha$ 1AT de 1,345 g/L, un taux de PNE médian à 4500 éléments/mm<sup>3</sup> et 42% de GEPA anti-MPO positif. Le tableau clinique associait des signes généraux chez près de deux tiers des patients, une atteinte ORL et pulmonaire dans respectivement 80% et 94% des cas et pour un tiers d'entre eux une atteinte cardiaque, musculaire, articulaire et cutanée. Le score BVAS médian au diagnostic était de 15. Au cours d'un suivi moyen de 78 mois, 9 (soit 26%) de nos patients ont présenté au moins une rechute de la vascularite, et respectivement 33% et 50% des exacerbations ORL ou respiratoire. Nous comptons 3 décès (soit 0,06%), survenus dans un délai médian de 42 mois.

## **B. Caractéristiques des patients en fonction de la présence d'ANCA**

Les données démographiques étaient similaires dans les deux groupes (Tableau 2). L'analyse des manifestations cliniques entre les deux groupes montrait une surreprésentation non significative chez les patients ANCA+ des atteintes articulaires (19% vs 40%). L'atteinte neurologique périphérique et plus précisément la polyneuropathie était significativement plus fréquente chez les patients ANCA+ (87% vs 48% ;  $p=0,033$ ). Le taux  $\alpha$ 1AT était significativement plus élevé chez les patients ANCA+ (1,75 g/L vs 1,37g/L ;  $p=0,007$ ), bien que les fréquences alléliques M, Z et S étaient comparables dans les deux groupes. La durée de suivi, le score BVAS au diagnostic et à la première rechute ainsi que le taux de rechutes étaient similaires dans les deux groupes. Le taux d'exacerbation respiratoire était significativement plus élevé au sein des patients ANCA+ (71% vs 20 % ;  $p=0,006$ ). Enfin, la durée de survie sans rechute ne différait pas au sein des deux groupes ( $p=0,6$  ; Figure 2).

**Tableau 2** : Comparaison des patients atteints d'une granulomatose éosinophilique à ANCA positif avec ceux à ANCA négatif

|  | Granulomatose éosinophilique avec polyangéite ANCA-<br>n=21 | Granulomatose éosinophilique avec polyangéite ANCA+<br>n=15 | Valeur de p  |
|--|---|---|--------------|
| <b>Données démographiques</b>                          |   |   |              |
| Age aux premiers symptômes                             | 48 [40-57]  | 50 [40-62]  | 0,6          |
| Age au diagnostic                                      | 51 [47-58]  | 57 [46,5-75]  | 0,28         |
| Hommes   | 11 (52%)  | 8 (53%)   | 0,96         |
| Tabac  | 3 (14%)   | 5 (33%)   | 0,24         |
| <b>Manifestations générales et atteintes d'organes</b> |   |   |              |
| HTA  | 5 (24%)   | 4 (27%)   | 1            |
| Signes généraux  | 14 (67%)  | 9 (60%)   | 0,69         |
| Glomérulonéphrite                                      | 2 (10%)   | 2 (13%)   | 1            |
| Protéinurie (g/24h)                                    | 0,145 [0,09-0,31],<br>n=18                                  | 0,295 [0,21-0,41],<br>n=12                                  | 0,13         |
| Hématurie (hématies/mL)                                | 13050 [7025-24775], n=10                                    | 19500 [9900-47700], n=9                                     | 0,61         |
| Atteinte ORL   | 18 (86%)  | 11 (73%)  | 0,42         |
| Rhinite  | 14 (67%)  | 8 (53%)   | 0,42         |
| Sinusite   | 15 (71%)  | 10 (67%)  | 1            |
| Polypose nasale  | 11 (52%)  | 5 (33%)   | 0,26         |
| Pulmonaire   | 21 (100%)   | 13 (87%)  | 0,17         |
| Asthme   | 20 (95%)  | 12 (80%)  | 0,29         |
| Infiltrats pulmonaires                                 | 11 (52%)  | 5 (33%)   | 0,26         |
| Cutanée  | 7 (33%)   | 6 (40%)   | 0,69         |
| Ophtalmologique  | 1 (5%)  | 2 (13%)   | 0,56         |
| Musculaire   | 6 (29%)   | 7 (47%)   | 0,27         |
| Articulaire  | 4 (19%)   | 6 (40%)   | 0,27         |
| Neurologique   | 11 (52%)  | 13 (87%)  | 0,032        |
| Mononeuropathie  | 7 (33%)   | 6 (40%)   | 0,69         |
| Polyneuropathie  | 2 (10%)   | 6 (40%)   | <b>0,047</b> |
| Système nerveux central                                | 3 (14%)   | 2 (13%)   | 1            |
| Digestive  | 6 (29%)   | 3 (20%)   | 0,71         |
| Cardiaque  | 9 (43%)   | 4 (27%)   | 0,32         |
| Myocardite   | 8 (38%)   | 3 (20%)   | 0,3          |
| Péricardite  | 6 (29%)   | 2 (13%)   | 0,43         |
| BVAS initial   | 15,5 [13,25-18,75], n=18                                    | 15 [13-19], n=13  | 0,91         |
| Présentation vascularitique                            | 5 (24%)   | 8 (53%)   | 0,07         |
| Présentation éosinophilique                            | 11 (52%)  | 2 (13%)   | <b>0,02</b>  |
| Présentation indifférenciée                            | 5 (24%)   | 5 (33%)   | 0,71         |

### Données biologiques

|  |                            |                         |              |
|--|----------------------------|-------------------------|--------------|
| CRP (mg/L)                                     | 42,5 [24-86,5],<br>n=18    | 68 [24-145], n=11       | 0,69         |
| Numération des éosinophiles (mm <sup>3</sup> ) | 5000 [3090-9000]           | 3900 [2860-13670], n=13 | 1            |
| Taux d' $\alpha$ 1AT (g/L)                     | 1,21 [1,07-1,38]           | 1,68 [1,39-2,1]         | <b>0,008</b> |
| Phénotype déficitaire (au moins 1 allèle)      | 3 (14%)                    | 3 (20%)                 |              |
| Fréquence allélique de M                       | 38 (91%)                   | 27 (90%)                | 1            |
| Fréquence allélique de Z                       | 1 (2%)                     | 1 (3%)                  | 1            |
| Fréquence allélique de S                       | 3 (7%)                     | 2 (7%)                  | 1            |
| IgE totales (UI/mL)                            | 224,5 [104,25-854,75], n=5 | 246 [145-460]           | 0,89         |
| C3 (mg/L)                                      | 1105 [963,25-1510], n=6    | 1290 [1160-1378], n=8   | 0,57         |
| C4 (mg/L)                                      | 269 [202,5-282,25], n=6    | 288 [259,5-310,5], n=7  | 0,4          |
| CH50 (%)                                       | 122 [114,5-141,75], n=6    | 133 [108,75-146], n=6   | 0,94         |

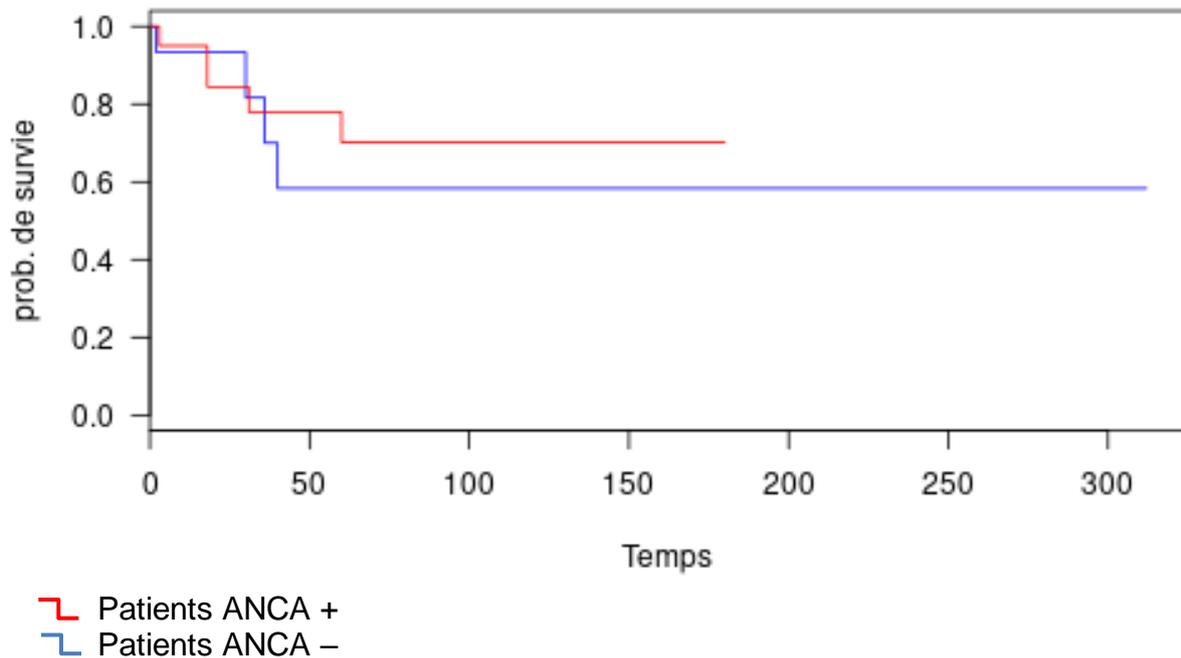
### Suivi

|   |                   |                 |              |
|---|-------------------|-----------------|--------------|
| Durée de suivi (mois)                         | 90 [46-108]       | 61 [14-97]      | 0,37         |
| Taux de rechute                               | 5 (24%)           | 4 (27%)         | 1            |
| Intervalle jusqu'à la première rechute (mois) | 18 [18-31]        | 33 [23-37]      | 0,91         |
| BVAS à la première rechute                    | 4,5 [4-6.75], n=4 | 9 [7.5-17], n=3 | 0,22         |
| Taux d'exacerbation respiratoire              | 15 (71%)          | 3 (20%)         | <b>0,003</b> |
| Taux d'exacerbation ORL                       | 9 (43%)           | 3 (20%)         | 0,16         |
| Décès   | 1 (5%)            | 1 (7%)          | 1            |

Les valeurs sont exprimées en effectifs (%) ou en médiane [premier quartile-troisième quartile].

ORL : Oto-Rhino-Laryngologique ; BVAS : Birmingham Vasculitis Activity Score ;  $\alpha$ 1AT : Alpha-1-Antitrypsine ; MPO : Myéloperoxydase ; CH50 : Complément Hémolytique à 50% ; CRP : C Reactive Protein

**Figure 2 :** Courbes de survie sans rechute entre les patients avec et sans ANCA



\*Valeur de p selon le test du Log-Rank = 0,6

\*En abscisse : durée de suivi exprimée en mois ; en ordonnée : probabilité de survie sans rechute des patients

### **C. Caractéristiques de la population en fonction de leur statut allélique**

L'âge médian au diagnostic était plus élevé au sein des patients ayant au moins un allèle déficitaire (75 vs 51 ans ;  $p=0,04$ ). L'atteinte articulaire était plus fréquente chez les patients porteurs d'au moins un allèle déficitaire (67% vs 21% ;  $p=0,04$ ). Il n'existait pas de différence remarquable sur le taux d' $\alpha 1AT$ , le taux de positivité des anticorps anti-MPO, la numération en éosinophiles et la CRP.

**Tableau 3** : Comparaison entre les patients atteints d'une granulomatose éosinophilique avec polyangéite présentant au moins un allèle déficitaire (Z, S) avec les patients n'en présentant aucun

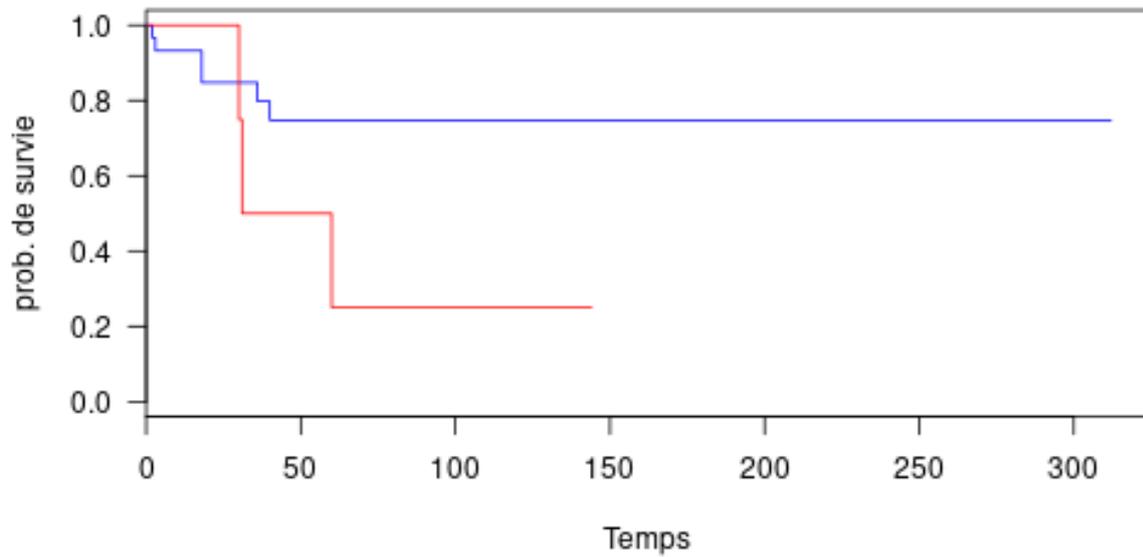
|  | Granulomatose éosinophilique avec polyangéite sans allèles déficitaires n=30 | Granulomatose éosinophilique avec polyangéite avec allèles déficitaires n=6 | Valeur de p |
|--|--|---|-------------|
| <b>Données démographiques</b>                          |  |   |             |
| Age aux premiers symptômes                             | 47,5 [38,5-56,75]  | 65 [52,75-75,75]  | 0,06        |
| Age au diagnostic                                      | 51 [45,25-58]  | 75 [58,5-77,25]   | <b>0,03</b> |
| Hommes   | 17 (57%)   | 2 (33%)   | 0,4         |
| Tabac  | 6 (20%)  | 2 (33%)   | 0,6         |
| <b>Manifestations générales et atteintes d'organes</b> |  |   |             |
| HTA  | 6 (20%)  | 3 (50%)   | 0,16        |
| Signes généraux  | 19 (63%)   | 4 (67%)   | 1           |
| Glomérulonéphrite                                      | 4 (13%)  | 0   | 1           |
| Protéinurie (g/24h)                                    | 0,25 [0,1-0,38], n=25  | 0,18 [0,11-0,24], n=5   | 0,66        |
| Hématurie (hématies/mL)                                | 17500 [8050-28600], n=15   | 11250 [8825-16400], n=4   | 0,54        |
| Atteinte ORL   | 25 (83%)   | 4 (67%)   | 0,58        |
| Rhinite  | 19 (63%)   | 3 (50%)   | 0,66        |
| Sinusite   | 22 (73%)   | 3 (50%)   | 0,35        |
| Polypose nasale  | 15 (50%)   | 1 (17%)   | 0,2         |
| Pulmonaire   | 28 (93%)   | 6 (100%)  | 1           |
| Asthme   | 27 (90%)   | 5 (83%)   | 0,54        |
| Infiltrats pulmonaires                                 | 15 (50%)   | 1 (17%)   | 0,2         |
| Cutanée  | 11 (37%)   | 2 (33%)   | 1           |
| Ophtalmologique  | 2 (67%)  | 1 (17%)   | 0,44        |
| Musculaire   | 10 (33%)   | 3 (50%)   | 0,65        |
| Articulaire  | 6 (20%)  | 4 (67%)   | <b>0,04</b> |
| Neurologique   | 19 (63%)   | 5 (83%)   | 0,64        |
| Mononeuropathie  | 11 (37%)   | 2 (33%)   | 1           |
| Polyneuropathie  | 5 (17%)  | 3 (50%)   | 0,11        |
| Système nerveux central                                | 4 (13%)  | 1 (17%)   | 1           |
| Digestive  | 7 (23%)  | 2 (33%)   | 0,63        |
| Cardiaque  | 12 (40%)   | 1 (17%)   | 0,39        |
| Myocardite   | 10 (33%)   | 1 (17%)   | 0,65        |
| Péricardite  | 8 (27%)  | 0   | 0,31        |

|   |                          |                        |      |
|---|--------------------------|------------------------|------|
| BVAS initial                                  | 15,5 [13,25-19,75], n=26 | 15 [11-18], n=5        | 0,51 |
| Présentation<br>vascularitique                | 10 (33%)                 | 3 (50%)                | 0,65 |
| Présentation<br>éosinophilique                | 13 (43%)                 | 0                      | 0,07 |
| Présentation<br>indifférenciée                | 7 (23%)                  | 3 (50%)                | 0,32 |
| <b>Données<br/>biologiques</b>                |                          |                        |      |
| CRP (mg/L)                                    | 51 [26,75-93] n=29       | 21 [11-72] n=5         | 0,35 |
| Positivité des<br>anticorps anti-<br>MPO      | 12 (40%)                 | 3 (50%)                | 0,68 |
| Taux<br>d'éosinophiles<br>(/mm <sup>3</sup> ) | 5895 [3375-11668], n=28  | 2975 [1697,5-4522,5]   | 0,24 |
| Taux d'α1AT (g/L)                             | 1,345 [1,18-1,71]        | 1,325 [1,05-1,72]      | 0,56 |
| IgE totales<br>(UI/mL)                        | 246 [114-661], n=22      | 239,5 [190-262,8], n=4 | 0,7  |
| Durée de suivi (mois)                         | 85 [28,5-107,75]         | 61 [32,75-111,75]      | 0,76 |
| Taux de rechute                               | 6 (20%)                  | 3 (50%)                | 0,16 |
| Intervalle jusqu'à la<br>première rechute     | 18 [6,75-31,5]           | 31 [30,5-45,5]         | 0,25 |
| BVAS à la première<br>rechute                 | 10,5 [7,75-15,25]        | 5 [4,5-5,5]            | 0,29 |
| Taux d'exacerbation<br>respiratoire           | 16 (53%)                 | 2 (33%)                | 0,66 |
| Taux d'exacerbation<br>ORL                    | 11 (37%)                 | 1 (17%)                | 0,64 |
| Décès   | 1 (3%)                   | 1 (17%)                | 0,31 |

Les valeurs sont exprimées en effectifs (%) ou en médiane [premier quartile-troisième quartile].

ORL : *Oto-Rhino-Laryngologique* ; BVAS : *Birmingham Vasculitis Activity Score* ; α1AT : *Alpha-1-Antitrypsine* ; MPO : *Myéloperoxydase* ; CRP : *C-Reactive Protein*

**Figure 3** : Courbes de survie sans rechute entre les patients présentant au moins un allèle déficitaire (Z ou S) et ceux n'en présentant aucun



- └─ Patients avec au moins un allèle déficitaire
- └─ Patients sans allèles déficitaires

\*Valeur de p selon le test du Log-Rank = 0,14

\*En abscisse : durée de suivi exprimée en mois ; en ordonnée : probabilité de survie sans rechute des patients

## IV. Discussion

À notre connaissance, notre étude est la plus grande cohorte de patients ayant une GEPA pour laquelle il a été recherché un déficit en  $\alpha$ 1AT. Il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre la GEPA et la présence d'au moins un allèle déficitaire en  $\alpha$ 1AT dans notre population, notamment dans le sous-groupe de patients avec ANCA.

### A. Population générale et formes cliniques

L'âge moyen au diagnostic et le sexe ratio dans notre série avec respectivement 54 ans et 53% d'hommes étaient proches de ceux des différentes cohortes décrites dans la littérature avec un âge moyen au diagnostic de 50 ans et un sexe ratio proche de 1 (14,15). De même, notre population était comparable sur les atteintes ORL, pulmonaires, neurologiques périphériques et centrales (14,15). En revanche, nos patients avaient moins d'atteinte rénale ( $n=4$  soit 11% vs près de 21%), articulaire (28% vs 51% dans certaines séries), cutanée et musculaire (14,15,134,135). Cette fréquence est inattendue si l'on considère que la proportion de patients avec une positivité des ANCA (42%) était dans les limites hautes de ce qui est usuellement décrit, entre 30 à 40% (16).

Le taux de rechute de nos patients et leur survie sans rechute étaient comparables, alors que les patients avec ANCA ont classiquement plus de rechutes dans la littérature (11,59). Enfin, nous avons significativement plus d'exacerbations respiratoires dans le groupe de patients sans ANCA, mais ces résultats ne sont pas corroborés par la littérature (14,24,136).

### B. Prévalence et impact clinique du déficit en $\alpha$ 1AT

Les fréquences observées dans notre étude de l'allèle Z et S respectivement de 2,8% et de 6,9% sont similaires à celles retrouvées en population générale en France, respectivement de 1,28% et 7,6% (137–139). Elles ne permettent donc pas d'affirmer une corrélation entre leur présence et la survenue d'une GEPA. Au sein de notre cohorte et bien que non significatives, certaines données montrent une tendance en faveur d'une forme vascularitique de la GEPA chez les patients porteurs d'au moins un allèle déficitaire en  $\alpha$ 1AT. En effet, les atteintes arthromusculaires et neurologiques

sont plus fréquentes, et notamment l'atteinte articulaire qui est significativement plus représentée chez les patients déficitaires (21% vs 66,7% ;  $p= 0,04$ ). À l'inverse, les manifestations classiquement attribuées aux GEPA sans ANCA tels que les infiltrats pulmonaires, les atteintes cardiaques et le taux de PNE sont plus bas. Néanmoins, le taux de positivité des ANCA était comparable dans les deux groupes et les atteintes rénales survenaient exclusivement dans le groupe sans allèle déficitaire.

Sur notre série de 6 patients porteurs d'au moins un allèle déficitaire de l' $\alpha 1$ AT, il n'a pas été retrouvé d'atteinte clinique spécifique du déficit en  $\alpha 1$ AT. Une patiente de phénotype MS présentait des lésions emphysémateuses s'intégrant à une BPCO avec un tabagisme > 20 paquets-années. Nous n'avions qu'un seul patient homozygote SS. À noter qu'un seul des 36 patients inclus a présenté un tableau d'hémorragie intra-alvéolaire, et présentait un phénotype MZ et des anticorps anti-MPO. Cette association entre HIA et la présence d'allèle S/Z a été décrite au sein de deux cohortes de VAA anti-PR3 et anti-MPO hors GEPA (140,141).

Lorsqu'on s'intéresse aux durées de survie sans rechute (Figure 3), on note une nette différence, bien que non significative, entre les deux courbes avec une probabilité de rechute de 50% à 25 mois dans le groupe déficitaire alors qu'elle est inférieure à 20% dans le groupe sans allèle déficitaire à 24 mois. Malgré quelques études contradictoires, il n'a pas été décrit de différence sur la survie, la survie sans rechute ni même la sévérité dans les autres VAA avec au moins un allèle déficitaire sur une importante cohorte de 855 patients par Morris *et al.* (142).

### **C. Limites et points forts de l'étude**

Notre étude comporte plusieurs biais liés au recueil rétrospectif, avec des données cliniques et biologiques manquantes notamment lors du diagnostic mais aussi du suivi lorsqu'ils ont été pris en charge dans un autre hôpital. Le faible effectif de notre cohorte engendre un manque de puissance ne permettant pas la comparaison fiable avec d'autres grandes études ou de mettre en évidence des données statistiquement significatives.

Notre étude est intéressante car la GEPA est fréquemment dissociée des autres VAA mais partage des éléments de physiopathologie communs notamment chez les

patients avec ANCA positif. De plus, elle est faiblement représentée dans les cohortes historiques ayant étudié la corrélation avec le déficit en  $\alpha$ 1AT.

## V. Conclusion

Cette étude rétrospective n'a pas permis de corréler une augmentation de la prévalence des allèles déficitaires Z ou S dans la GEPA ni dans le groupe des GEPA à ANCA positif. Cependant, certaines de nos données tendent à montrer que le déficit métabolique en  $\alpha$ 1AT pourrait entraîner des manifestations vascularitiques plutôt qu'éosinophiliques mais nos effectifs sont faibles. Une étude sur une population plus importante pourrait apporter une puissance suffisante mais, à l'heure actuelle, il ne semble pas licite de proposer un dépistage systématique à toute GEPA.

## **Bibliographie**

1. 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;65(1):1-11.
2. Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology (Oxford)*. 1 mai 2020;59(Supplement\_3):iii84-94.
3. Bouchecareilh M. Le déficit en alpha-1-antitrypsine. *Med Sci (Paris)*. oct 2014;30(10):889-95.
4. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 25 juill 2005;365(9478):2225-36.
5. Bornhorst JA, Greene DN, Ashwood ER, Grenache DG.  $\alpha$  1 -Antitrypsin Phenotypes and Associated Serum Protein Concentrations in a Large Clinical Population. *Chest*. avr 2013;143(4):1000-8.
6. Dummer J, Dobler CC, Holmes M, Chambers D, Yang IA, Parkin L, et al. Diagnosis and treatment of lung disease associated with alpha one-antitrypsin deficiency: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology*. mars 2020;25(3):321-35.
7. Mahr AD, Edberg JC, Stone JH, Hoffman GS, St Clair EW, Specks U, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency-related alleles Z and S and the risk of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2010;Dec;62(12):3760–7.
8. Rahmattulla C, Mooyaart A, van Hooven D, Schoones JW, Bruijn J, Dekkers O, et al. Genetic variants in ANCA-associated vasculitis: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 7 oct 2015;75.
9. Churg J, Strauss L. Allergic Granulomatosis, Allergic Angiitis, and Periarteritis Nodosa. *Am J Pathol*. avr 1951;27(2):277-301.
10. 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 Care Res*. 2004;51(1):92-9.
11. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford)*. août 2007;46(8):1329-37.
12. Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, Suzuki K, Jayne DRW, Scott DGI, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the U.K. *Rheumatology (Oxford)*. oct 2011;50(10):1916-20.

13. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg–Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis.* 1 juin 2013;72(6):1011-7.
14. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier J-F, Hamidou M, Viallard J-F, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):270-81.
15. 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.* janv 1999;78(1):26-37.
16. 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.* sept 2005;52(9):2926-35.
17. Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, Manger B, Schett G. Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients. *Semin Arthritis Rheum.* oct 2009;39(2):108-15.
18. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun.* 1 juin 2013;43:60-9.
19. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore).* mars 1984;63(2):65-81.
20. Bottero P, Bonini M, Vecchio F, Grittini A, Patrino GM, Colombo B, et al. The common allergens in the Churg-Strauss syndrome. *Allergy.* nov 2007;62(11):1288-94.
21. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* avr 2006;27(2):148-57.
22. Bacciu A, Buzio C, Giordano D, Pasanisi E, Vincenti V, Mercante G, et al. Nasal polyposis in Churg-Strauss syndrome. *Laryngoscope.* févr 2008;118(2):325-9.
23. Bacciu A, Bacciu S, Mercante G, Ingegnoli F, Grasselli C, Vaglio A, et al. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Acta Otolaryngol.* mai 2006;126(5):503-9.
24. 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.* 1 nov 2005;143(9):632-8.

25. Neumann T, Manger B, Schmid M, Kroegel C, Hansch A, Kaiser WA, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore)*. juill 2009;88(4):236-43.
26. 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)*. janv 1996;75(1):17-28.
27. Hazebroek MR, Kemna MJ, Schalla S, Sanders-van Wijk S, Gerretsen SC, Dennert R, et al. Prevalence and prognostic relevance of cardiac involvement in ANCA-associated vasculitis: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Int J Cardiol*. 15 nov 2015;199:170-9.
28. 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)*. mars 2005;84(2):115-28.
29. Vaglio A, Corradi D, Ronda N, Garini G, Buzio C. Large bowel obstruction heralding Churg-Strauss syndrome. *Am J Gastroenterol*. mars 2004;99(3):562-3.
30. Fraioli P, Barberis M, Rizzato G. Gastrointestinal presentation of Churg Strauss syndrome. *Sarcoidosis*. mars 1994;11(1):42-5.
31. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Tosoni C, Bottero P, Sabadini E, et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis*. mai 2006;47(5):770-9.
32. Cattaneo L, Chierici E, Pavone L, Grasselli C, Manganelli P, Buzio C, et al. Peripheral neuropathy in Wegener's granulomatosis, Churg–Strauss syndrome and microscopic polyangiitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. oct 2007;78(10):1119-23.
33. Lyons PA, Peters JE, Alberici F, Liley J, Coulson RMR, Astle W, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun*. 12 nov 2019;10(1):5120.
34. Dietz A, Hübner C, Andrassy K. [Macrolide antibiotic-induced vasculitis (Churg-Strauss syndrome)]. *Laryngorhinootologie*. févr 1998;77(2):111-4.
35. Mathur S, Dooley J, Scheuer PJ. Quinine induced granulomatous hepatitis and vasculitis. *BMJ*. 3 mars 1990;300(6724):613.
36. Imai H, Nakamoto Y, Hirokawa M, Akihama T, Miura AB. Carbamazepine-induced granulomatous necrotizing angiitis with acute renal failure. *Nephron*. 1989;51(3):405-8.
37. Guillevin L, Guittard T, Bletry O, Godeau P, Rosenthal P. Systemic necrotizing angiitis with asthma: causes and precipitating factors in 43 cases. *Lung*. 1987;165(3):165-72.

38. Knoell DL, Lucas J, Allen JN. Churg-Strauss syndrome associated with zafirlukast. *Chest*. juill 1998;114(1):332-4.
39. Green RL, Vayonis AG. Churg-Strauss syndrome after zafirlukast in two patients not receiving systemic steroid treatment. *Lancet*. 27 févr 1999;353(9154):725-6.
40. Franco J, Artés MJ. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax*. juin 1999;54(6):558-60.
41. Wechsler ME, Finn D, Gunawardena D, Westlake R, Barker A, Haranath SP, et al. Churg-Strauss syndrome in patients receiving montelukast as treatment for asthma. *Chest*. mars 2000;117(3):708-13.
42. Puéchal X, Rivereau P, Vinchon F. Churg-Strauss syndrome associated with omalizumab. *Eur J Intern Med*. juill 2008;19(5):364-6.
43. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest*. août 2009;136(2):507-18.
44. Giavina-Bianchi P, Giavina-Bianchi M, Agondi R, Kalil J. Administration of anti-IgE to a Churg-Strauss syndrome patient. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;144(2):155-8.
45. Hauser T, Mahr A, Metzler C, Coste J, Sommerstein R, Gross WL, et al. The leucotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study. *Thorax*. août 2008;63(8):677-82.
46. Mouthon L, Khaled M, Cohen P, Guillevin L, Mouthon L, Subra JF. Systemic small sized vessel vasculitis after massive antigen inhalation. *Ann Rheum Dis*. sept 2001;60(9):903-4.
47. Erle DJ, Sheppard D. The cell biology of asthma. *J Cell Biol*. 9 juin 2014;205(5):621-31.
48. Dallos T, Heiland GR, Strehl J, Karonitsch T, Gross WL, Moosig F, et al. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. nov 2010;62(11):3496-503.
49. Zwerina J, Bach C, Martorana D, Jatzwauk M, Hegasy G, Moosig F, et al. Eotaxin-3 in Churg-Strauss syndrome: a clinical and immunogenetic study. *Rheumatology (Oxford)*. oct 2011;50(10):1823-7.
50. Jakiela B, Szczeklik W, Plutecka H, Sokolowska B, Mastalerz L, Sanak M, et al. Increased production of IL-5 and dominant Th2-type response in airways of Churg-Strauss syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)*. oct 2012;51(10):1887-93.
51. Cohn L, Woodruff PG. Update in asthma 2013. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2014;189(12):1487-93.

52. Fujioka A, Yamamoto T, Takasu H, Kawano K, Masuzawa M, Katsuoka K, et al. The analysis of mRNA expression of cytokines from skin lesions in Churg-Strauss syndrome. *J Dermatol.* mars 1998;25(3):171-7.
53. Saito H, Tsurikisawa N, Tsuburai T, Oshikata C, Akiyama K. Cytokine production profile of CD4+ T cells from patients with active Churg-Strauss syndrome tends toward Th17. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149 Suppl 1:61-5.
54. Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C, Tsuburai T, Akiyama K. Decreases in the numbers of peripheral blood regulatory T cells, and increases in the levels of memory and activated B cells, in patients with active eosinophilic granulomatosis and polyangiitis. *J Clin Immunol.* juill 2013;33(5):965-76.
55. Guida G, Vallario A, Stella S, Boita M, Circosta P, Mariani S, et al. Clonal CD8+ TCR-V $\beta$  expanded populations with effector memory phenotype in Churg Strauss Syndrome. *Clin Immunol.* 1 août 2008;128:94-102.
56. Boita M, Guida G, Circosta P, Elia AR, Stella S, Heffler E, et al. The molecular and functional characterization of clonally expanded CD8+ TCR BV T cells in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). *Clin Immunol.* juin 2014;152(1-2):152-63.
57. Boita M, Rolla G, Mallone R, Martinuzzi E, Heffler E, Circosta P, et al. Expression of NKG2D and CD107 in CD8(+) effector memory lymphocytes in Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* févr 2012;30(1 Suppl 70):S57-61.
58. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, Grasselli C, Zanetti A, Pesci A, et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* sept 2007;56(9):3159-66.
59. Wiczorek S, Hellmich B, Gross WL, Epplen JT. Associations of Churg-Strauss syndrome with the HLA-DRB1 locus, and relationship to the genetics of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: comment on the article by Vaglio et al. *Arthritis Rheum.* janv 2008;58(1):329-30.
60. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* juin 1990;87(11):4115-9.
61. Jerke U, Rolle S, Purfürst B, Luft FC, Nauseef WM, Kettritz R.  $\beta$ 2 Integrin-mediated Cell-Cell Contact Transfers Active Myeloperoxidase from Neutrophils to Endothelial Cells. *J Biol Chem.* 3 mai 2013;288(18):12910-9.
62. Nakazawa D, Tomaru U, Suzuki A, Masuda S, Hasegawa R, Kobayashi T, et al. Abnormal conformation and impaired degradation of propylthiouracil-induced neutrophil extracellular traps: Implications of disordered neutrophil extracellular traps in a rat model of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3779-87.

63. Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C, Guarnotta C, Cappetti B, Casalini P, et al. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity. *Blood*. 11 oct 2012;120(15):3007-18.
64. Chaigne B, Dion J, Guillevin L, Mouthon L, Terrier B. Physiopathologie de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss). *Rev Med Interne*. mai 2016;37(5):337-42.
65. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 6 nov 2014;371(19):1771-80.
66. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry M-J, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis*. févr 2016;75(2):396-401.
67. Eiserich JP, Hristova M, Cross CE, Jones AD, Freeman BA, Halliwell B, et al. Formation of nitric oxide-derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils. *Nature*. 22 janv 1998;391(6665):393-7.
68. Hartman CL, Ford DA. MPO (Myeloperoxidase) Caused Endothelial Dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1 août 2018;38(8):1676-7.
69. Johnson RJ, Couser WG, Chi EY, Adler S, Klebanoff SJ. New mechanism for glomerular injury. Myeloperoxidase-hydrogen peroxide-halide system. *J Clin Invest*. mai 1987;79(5):1379-87.
70. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. oct 2019;94(10):1149-67.
71. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). *J Autoimmun*. mars 2014;48-49:99-103.
72. Jakiela B, Szczeklik W, Sokolowska B, Mastalerz L, Sanak M, Plutecka H, et al. Intrinsic pathway of apoptosis in peripheral blood eosinophils of Churg-Strauss syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. oct 2009;48(10):1202-7.
73. Tsukadaira A, Okubo Y, Kitano K, Horie S, Momose T, Takashi S, et al. Eosinophil active cytokines and surface analysis of eosinophils in Churg-Strauss syndrome. *Allergy Asthma Proc*. févr 1999;20(1):39-44.
74. Müschen M, Warskulat U, Perniok A, Even J, Moers C, Kismet B, et al. Involvement of soluble CD95 in Churg-Strauss syndrome. *Am J Pathol*. sept 1999;155(3):915-25.
75. Kahn J-E, Blétry O, Guillevin L. Hypereosinophilic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. oct 2008;22(5):863-82.

76. Terrier B, Bièche I, Maisonobe T, Laurendeau I, Rosenzweig M, Kahn J-E, et al. Interleukin-25: a cytokine linking eosinophils and adaptive immunity in Churg-Strauss syndrome. *Blood*. 25 nov 2010;116(22):4523-31.
77. Shahabuddin S, Ponath P, Schleimer RP. Migration of eosinophils across endothelial cell monolayers: interactions among IL-5, endothelial-activating cytokines, and C-C chemokines. *J Immunol*. 1 avr 2000;164(7):3847-54.
78. Anwar AR, Walsh GM, Cromwell O, Kay AB, Wardlaw AJ. Adhesion to fibronectin primes eosinophils via alpha 4 beta 1 (VLA-4). *Immunology* 1994;82:222–8.
79. Meerschaert J, Vrtis RF, Shikama Y, Sedgwick JB, Busse WW, Mosher DF. Engagement of alpha4beta7 integrins by monoclonal antibodies or ligands enhances survival of human eosinophils in vitro. *J Immunol* 1999;163:6217–27.
80. Guilpain P, Guillevin L, Mouthon L. [Eosinophil granule cationic proteins: eosinophil activation markers]. *Rev Med Interne*. mai 2006;27(5):406-8.
81. Frohnert PP, Sheps SG. Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. *Am J Med*. 1 juill 1967;43(1):8-14.
82. 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*. 15 mai 2007;57(4):686-93.
83. 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*. févr 2008;58(2):586-94.
84. PNDs 2019 sur le traitement des vascularites à ANCA [Internet]. 2017 [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/vascularites-a-anca/granulomatose-eosinophilique-polyangeite-churg-strauss/prise-en-charge/>
85. Raffray L, Guillevin L. Updates for the treatment of EGPA. *Presse Med*. oct 2020;49(3):104036.
86. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. sept 2015;26(7):545-53.
87. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 1 févr 2014;43(2):343-73.
88. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with

- rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis.* mai 2018;77(5):644-9.
89. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 18 mai 2017;376(20):1921-32.
  90. Sriaroon P, Ballow M. Biological Modulators in Eosinophilic Diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 1 avr 2016;50(2):252-72.
  91. Seeliger B, Förster M, Happe J, Forberg T, Moeser A, Neumann T, et al. Interferon- $\alpha$  for Induction and Maintenance of Remission in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Single-center Retrospective Observational Cohort Study. *J Rheumatol.* 1 juin 2017;44(6):806-14.
  92. Arbach O, Gross WL, Gause A. Treatment of Refractory Churg-Strauss-Syndrome (CSS) by TNF- $\alpha$  Blockade. *Immunobiology.* 1 janv 2002;206(5):496-501.
  93. de Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med.* oct 2014;276(4):311-35.
  94. Janciauskiene SM, Bals R, Koczulla R, Vogelmeier C, Köhnlein T, Welte T. The discovery of  $\alpha$ 1-antitrypsin and its role in health and disease. *Respir Med.* 2011;Aug;105(8):1129–39.
  95. Bergin DA, Reeves EP, Meleady P, Henry M, McElvaney OJ, Carroll TP, et al.  $\alpha$ -1 Antitrypsin regulates human neutrophil chemotaxis induced by soluble immune complexes and IL-8. *J Clin Invest.* 2010;Dec;120(12):4236–50.
  96. Pott GB, Chan ED, Dinarello CA, Shapiro L. Alpha-1-antitrypsin is an endogenous inhibitor of proinflammatory cytokine production in whole blood. *J Leukoc Biol.* mai 2009;85(5):886-95.
  97. Petrache I, Fijalkowska I, Medler TR, Skirball J, Cruz P, Zhen L, et al. alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis. *Am J Pathol.* oct 2006;169(4):1155-66.
  98. Long GL, Chandra T, Woo SL, Davie EW, Kurachi K. Complete sequence of the cDNA for human alpha 1-antitrypsin and the gene for the S variant. *Biochemistry.* 9 oct 1984;23(21):4828-37.
  99. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* oct 2003;168(7):818–900.
  100. Pierce JA, Jeppsson J-O, Laurell C-B.  $\alpha$ -1 Antitrypsin phenotypes determined by isoelectric focusing of the cysteine-antitrypsin mixed disulfide in serum. *Anal Biochem.* juill 1976;74(1):227-41.

101. Fagerhol MK, Laurell CB. The Pi system-inherited variants of serum alpha 1-antitrypsin. *Prog Med Genet.* 1970;7:96-111.
102. Ferrarotti I, Poplawska-Wisniewska B, Trevisan MT, Koepke J, Dresel M, Koczulla R, et al. How can we improve the detection of Alpha1-antitrypsin deficiency? *PloS one.* 13 août 2015;10(8):e0135316.
103. Greulich T, Vogelmeier CF. Alpha-1-antitrypsin deficiency: increasing awareness and improving diagnosis. *Ther Adv Respir Dis.* 2016;Feb;10(1):72–84.
104. Dati F, Schumann G, Thomas L, Aguzzi F, Baudner S, Bienvenu J, et al. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP Reference Material (CRM 470). International Federation of Clinical Chemistry. Community Bureau of Reference of the Commission of the European Communities. College of American Pathologists. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* juin 1996;34(6):517-20.
105. Ferrarotti I, Thun GA, Zorzetto M, Ottaviani S, Imboden M, Schindler C, et al. Serum levels and genotype distribution of  $\alpha$ 1-antitrypsin in the general population. *Thorax.* 1 août 2012;67(8):669-74.
106. Hatipoğlu U, Stoller JK.  $\alpha$ 1-Antitrypsin Deficiency. *Clin Chest Med.* sept 2016;37(3):487-504.
107. Stockley RA, Turner AM.  $\alpha$ -1-Antitrypsin deficiency: clinical variability, assessment, and treatment. *Trends Mol Med.* 2014;Feb;20(2):105–15.
108. Safka KA, McIvor RA. Non-pharmacological management of chronic obstructive pulmonary disease. *Ulster Med J.* janv 2015;84(1):13-21.
109. JM HP, S FG, A AP. Successful  $\alpha$ 1-antitrypsin replacement therapy in a patient with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency and granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;Apr;52(4):755–7.
110. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of  $\alpha$ -1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res.* 5 oct 2010;11:136.
111. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* juill 1998;158(1):49-59.
112. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 3(3):668-82.
113. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of

- pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. nov 2017;50(5):1700610.
114. Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, Swayze SC, McPhaul KM, Wittes JT, et al. Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med*. 23 avr 1987;316(17):1055-62.
  115. Connolly B, Isaacs C, Cheng L, Asrani KH, Subramanian RR. SERPINA1 mRNA as a Treatment for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *J Nucleic Acids*. 13 juin 2018;2018:1-7.
  116. Dawkins P, Wood A, Nightingale P, Stockley R. Mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency in the United Kingdom. *Respir Med*. 2009;Oct;103(10):1540–7.
  117. Tanash HA, Ekström M, Wagner P, Piitulainen E. Cause-specific mortality in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency in comparison with the general population in Sweden. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1663-9.
  118. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson J-A, Piitulainen E. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respir Res*. 2010;11(44).
  119. Stoller JK, Tomashefski J, Crystal RG, Arroliga A, Strange C, Killian DN, et al. Mortality in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *Chest*. 2005;Apr;127(4):1196–204.
  120. Griffith ME, Lovegrove JU, Gaskin G, Whitehouse DB, Pusey CD. C-antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in vasculitis patients is associated with the Z allele of alpha-1-antitrypsin, and P-antineutrophil cytoplasmic antibody positivity with the S allele. *Nephrol Dial Transplant*. mars 1996;11(3):438-43.
  121. Dowd SK, Rodgers GC, Callen JP. Effective treatment with  $\alpha$ 1-protease inhibitor of chronic cutaneous vasculitis associated with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *J Am Aca Dermatol*. nov 1995;33(5):913-6.
  122. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DRW, et al. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 19 juill 2012;367(3):214-23.
  123. Pervakova M, Chudinov A, Lapin S, Belyaeva I, Mazurov V, Blinova T, et al. The diagnostic and clinical value of determination of  $\alpha$ 1-antitrypsin phenotype in systemic vasculitides. *Rheumatology Science and Practice*. 1 janv 2017;55:164-8.
  124. Moxey JM, Low EV, Turner AM. Rare case of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in two patients with  $\alpha$ -1-antitrypsin deficiency (PiSZ). *BMJ Case Reports*. 26 avr 2016;bcr2015214118.
  125. Woolhouse IS, Bayley DL, Stockley RA. Sputum chemotactic activity in chronic obstructive pulmonary disease: effect of alpha(1)-antitrypsin deficiency

- and the role of leukotriene B(4) and interleukin 8. *Thorax*. 2002;Aug;57(8):709–14.
126. Bergin DA, Reeves EP, Hurley K, Wolfe R, Jameel R, Fitzgerald S, et al. The circulating proteinase inhibitor  $\alpha$ -1 antitrypsin regulates neutrophil degranulation<sup>53</sup> and autoimmunity. *Sci Transl Med*. 1 janv 2014;
  127. Mulgrew AT, Taggart CC, Lawless MW, Greene CM, Brantly ML, O'Neill SJ, et al. Z  $\alpha$ 1-Antitrypsin Polymerizes in the Lung and Acts as a Neutrophil Chemoattractant. *Chest*. 2004;May;125(5):1952–7.
  128. Parmar JS, Mahadeva R, Reed BJ, Farahi N, Cadwallader KA, Keogan MT, et al. Polymers of alpha(1)-antitrypsin are chemotactic for human neutrophils: a new paradigm for the pathogenesis of emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;Jun;26(6):723–30.
  129. Mahadeva R, Atkinson C, Li Z, Stewart S, Janciauskiene S, Kelley DG, et al. Polymers of Z alpha1-antitrypsin co-localize with neutrophils in emphysematous alveoli and are chemotactic in vivo. *Am J Pathol*. 2005;Feb;166(2):377–86.
  130. 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*. août 1990;33(8):1094-100.
  131. 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*. déc 2009;68(12):1827-32.
  132. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. févr 2007;66(2):222-7.
  133. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2021. <https://www.R-project.org/>.
  134. Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology (Oxford)*. juill 2001;40(7):763-71.
  135. Haas C, Geneau C, Odinet JM, De Jaeger C, Lavner M, Lowenstein W, et al. [Allergic angiitis with granulomatosis: Churg-Strauss syndrome. Retrospective study of 16 cases]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1991;142(5):335-42.
  136. 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*. sept 2005;52(9):2926-35.

137. FJ DS, I B. Prevalence of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency alleles PI\*S and PI\*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI\*MS, PI\*MZ, PI\*SS, PI\*SZ, and PI\*ZZ: a comprehensive review *Ther Adv Respir Dis*. 2012;Oct;6(5):277–9.
138. FJ DS. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. *Environ Health Perspect*. 2003;Dec;111(16):1851–4.
139. F S. Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med*. 2014;Oct;276(4):311–35.
140. O'Donoghue DJ, Guickian M, Blundell G, Winney RJ. Alpha-1-proteinase inhibitor and pulmonary haemorrhage in systemic vasculitis. *Adv Exp Med Biol*. 1993;336:331-5.
141. Deshayes S, Silva NM, Grandhomme F, Khoy K, Mariotte D, Boutemy J, et al. Clinical Effect of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–associated Vasculitis: Results from a French Retrospective Monocentric Cohort. *J Rheumatol*. 1 nov 2019;46(11):1502-8.
142. Morris H, Morgan MD, Wood AM, Smith SW, Ekeowa UI, Herrmann K, et al. ANCA-associated vasculitis is linked to carriage of the Z allele of  $\alpha$ 1 antitrypsin and its polymers. *Ann Rheum Dis*. 2011;Oct;70(10):1851–6.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer  
en référence à la délibération  
du Conseil d'Université  
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président  
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

**ANNEE DE SOUTENANCE** : 2020-2021

**NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR** : COSTA Cédric

**TITRE DE LA THESE** : Prévalence et impact clinique du déficit en alpha-1-antitrypsine dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite : une étude rétrospective de 36 patients.

**RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :**

Introduction : Dans les vascularites associées aux anticorps anti-protéinase 3 et anti-myéloperoxydase, il existe une surreprésentation d'allèles déficitaires en alpha-1-antitrypsine ( $\alpha$ 1AT). Cependant, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) n'a pas fait l'objet d'étude spécifique. Cette étude visait à décrire la fréquence du portage d'au moins un allèle déficitaire en  $\alpha$ 1AT et à analyser la présentation clinique et la survie sans rechute des GEPA selon le phénotype de l' $\alpha$ 1AT.

Méthodes : De décembre 2011 à 2021, nous avons colligé les données clinico-biologiques des patients suivis au CHU de Caen pour une GEPA. Le dosage et le phénotypage de l' $\alpha$ 1AT ont été réalisés à partir des sérums disponibles au laboratoire d'immunologie.

Résultats : Sur les 36 patients inclus, 42% (n=15) présentaient des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et 36% (n=9) avaient rechuté. Les patients avec ANCA présentaient plus de polyneuropathie (p=0,046) et un taux d' $\alpha$ 1AT plus élevé (p=0,007). La fréquence allélique des allèles M, S et Z étaient respectivement de 90%, 7% et 3%. La comparaison des patients avec allèles déficitaires (n=6) ou sans (n=30) n'a pas mis en lumière de différence significative sur le taux de positivité des ANCA (p=0,68) ni sur la présentation vascularitique (p=0,65) ou éosinophilique (p=0,068). La survie sans rechute était similaire entre les patients GEPA avec et sans allèles déficitaires (p=0,14).

Conclusion : Il n'a pas été mis en évidence de surreprésentation d'allèles déficitaires en  $\alpha$ 1AT chez les patients atteints de GEPA, ni de différence significative de phénotype ou d'évolution de la GEPA selon le phénotype d' $\alpha$ 1AT.

**MOTS CLES** : Granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; déficit en alpha-1-antitrypsine ; ANCA anti-MPO ; asthme ; polyneuropathie ; myocardite ; vascularite

**TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS** : Prevalence and clinical impact of alpha-1-antitrypsin deficiency in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a retrospective study of 36 cases.

**RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :**

Introduction: Anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase vasculitis are associated with an overrepresentation of deficient alpha-1-antitrypsin ( $\alpha$ 1AT) alleles. However, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) has not been the subject of specific studies. Therefore, this study aimed to describe the frequency of carrying at least one deficient  $\alpha$ 1AT allele and to analyze the clinical presentation and relapse-free survival of GEPA according to the  $\alpha$ 1AT phenotype.

Methods: From December 2011 to 2021, we collected clinico-biological data of patients followed for EGPA at the University Hospital of Caen.  $\alpha$ 1AT dosage and phenotyping were performed from serum samples available in the immunology laboratory.

Results: Among the 36 included patients, 42% (n=15) had positive antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and 36% (n=9) relapsed. ANCA-positive EGPA had more frequently polyneuropathy (p=0.046) and a higher  $\alpha$ 1AT level (p=0.007). M, S and Z allele frequencies were 90%, 7% and 3%, respectively. The comparison of patients with (n=6) or without (n=30) deficient alleles did not reveal any significant difference in ANCA positivity rate (p=0.68), vasculitic (p=0.65) or eosinophilic (p=0.068) presentations. There was no significant difference in relapse-free survival between patients with and without deficient alleles (p=0.14).

Conclusion: There was no evidence of overrepresentation of deficient  $\alpha$ 1AT alleles in patients with EGPA, or significant difference in EGPA phenotype or outcome according to  $\alpha$ 1AT phenotype.

**KEY WORDS** : Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; alpha-1-antitrypsin deficiency; antineutrophil cytoplasmic antibodies; asthma; polyneuropathy; myocarditis; vasculitis