

Les vascularites : de la description anatomoclinique aux victoires thérapeutiques*

Loïc Guillevin

Vasculitis: from clinical and pathological descriptions to successful treatments

Systemic vasculitis is a group of inflammatory diseases of vessels of various sizes, with variable pathogenic mechanisms. Their causes are often unknown. This disease group is historically dominated by polyarteritis nodosa but also includes granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and giant cell arteritis. Immunologically, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) are present in a group of small-sized vessel necrotizing vasculitis. The extremely severe prognosis of vasculitis has been modified by corticosteroids and immunosuppressive treatments. More recently, biotherapies, including rituximab in ANCA-associated vasculitis, mepolizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and tocilizumab in giant cell arteritis, have achieved remissions in more than 90% of patients and prevented relapses. They have also made possible to considerably reduce corticosteroid treatment and, consequently, its side effects. Vasculitis is now curable with a favorable prognosis.

KEYWORD

Vasculitis, ANCA, giant cell arteritis, rituximab, biotherapies

Les vascularites systémiques sont un ensemble de maladies inflammatoires des vaisseaux de divers calibres, dont les mécanismes pathogéniques sont variables et les causes souvent inconnues. Ce groupe est dominé sur le plan historique par la périartérite noueuse mais comprend aussi la granulomatose avec polyangéite, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite et l'artérite à cellules géantes. Sur le plan immunologique, les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont présents dans un groupe de vascularites nécrosantes des vaisseaux de petit calibre. Le pronostic extrêmement sévère des vascularites a été bouleversé par les traitements corticoïdes et immunosuppresseurs. Plus récemment, des biothérapies, dont le rituximab dans les vascularites associées aux ANCA, le mepolizumab dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite et le tocilizumab dans l'artérite à cellules géantes, ont permis d'obtenir des rémissions chez plus de 90% des patients et de prévenir les rechutes. Elles ont aussi permis de réduire fortement la corticothérapie et ses effets secondaires. Les vascularites, maladies rares par excellence, sont devenues aujourd'hui des affections curables au pronostic favorable.

MOTS-CLÉS ► Vascularites, ANCA, artérite à cellules géantes, rituximab, biothérapies

Une vascularite est une maladie inflammatoire des vaisseaux touchant des vaisseaux de calibres différents et de nature également différente, qu'il s'agisse d'artères, d'artérolas, de veinules ou de capillaires. Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies et il serait préférable de parler de vascularites au pluriel plutôt que de vascularite au singulier.

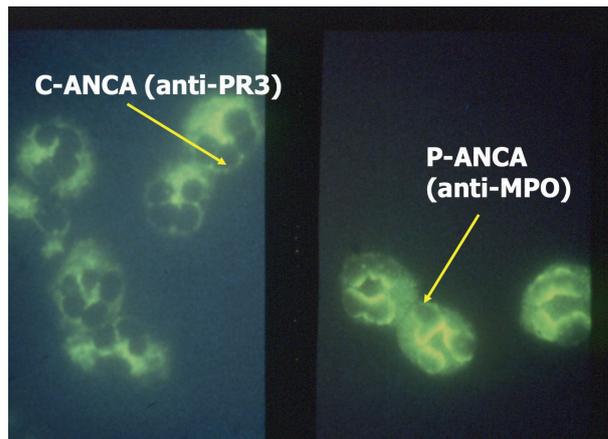
Nous abordons ce thème aujourd'hui car c'est, au-delà de mon sujet de recherche clinique de prédilection, un exemple de coopération nationale française et internationale, particulièrement fructueuse qui a permis en 3 à 4 décennies de bouleverser la prise en charge de ces maladies et d'obtenir des guérisons là où il n'y avait pratiquement que des échecs il y a une cinquantaine d'années.

Sur le plan historique, les vascularites sont une « affaire » européenne, notamment allemande puisque tous les grands noms associés à la description des vascularites viennent d'Europe du Nord, notamment d'Allemagne et d'Autriche. Küssmaul, Maier, Rokitsansky, Klinger, Wohlwill, Wegener etc. étaient tous de langue et de culture allemande.

Ces découvertes ont été faites essentiellement à la fin du 19^e siècle et durant la première moitié du 20^e. Küssmaul et Maier ont décrit la périartérite noueuse (PAN), vascularite touchant des vaisseaux de moyen calibre avec des sténoses artérielles et des microanévrismes. Cette maladie autrefois mortelle a aujourd'hui pratiquement disparu, probablement en raison de son origine infectieuse, actuellement parfaitement maîtrisée par les antiviraux lorsqu'il s'agit du virus de l'hépatite B ou pour les formes de cause non identifiée par la simple mise en place de mesures d'hygiène évitant la probable dissémination d'une infection inconnue. Cette vascularite est nécrosante c'est-à-dire que la média de l'artère est le siège d'une nécrose fibrinoïde. De nombreuses vascularites sont nécrosantes mais toutes ne le sont pas et, notamment, l'artérite à cellules géantes, souvent encore appelé en France maladie de Horton, qui est une vascularite au cours de laquelle la paroi est infiltrée par des cellules géantes détruisant la limitante élastique interne et conduisant progressivement à une prolifération endothéliale aboutissant à un épaississement pariétal et secondairement à l'obstruction de vaisseaux.

La deuxième moitié du XX^e siècle, a été celle de la meilleure compréhension pathogénique des vascularites avec initialement l'implication des complexes immuns circulants, puis la découverte d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (1) qui ont permis d'individualiser un groupe particulier de vascularites nécrosantes touchant les vaisseaux de petit calibre (Figure 1). L'artérite à cellules géantes est de mécanisme très différent et il a été démontré que l'agression

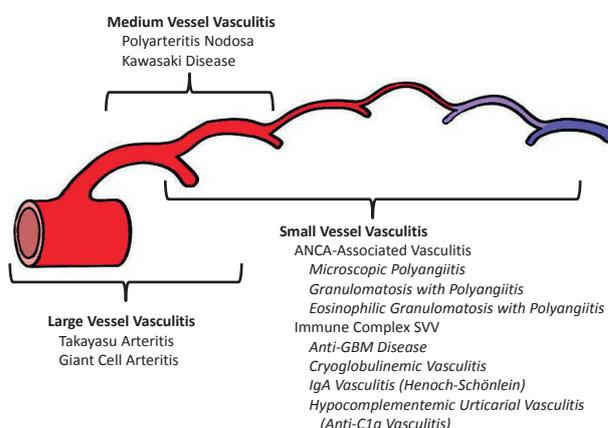
FIGURE 1.



Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, en immunofluorescence. La fluorescence périnucléaire correspond à la présence d'anticorps anti-myéloperoxydase (anti-MPO) ; la fluorescence cytoplasmique diffuse correspond à la présence d'anticorps anti-protéinase 3 (anti-PR3).

vasculaire initiale siège à la périphérie du vaisseau, faisant intervenir essentiellement des lymphocytes CD4. Les pionniers de ces découvertes ont été Fokko Van der Woude (1), pour les ANCA, Charles Jennette et Ronald Falk (2) pour les anticorps anti-myéloperoxydase et Cornelia Weyand (3) pour la pathogénie de l'artérite à cellules géantes. L'aboutissement de tout ceci a permis d'établir une nouvelle classification des vascularites réalisée sous la direction de Charles Jennette (4) (Figure 2). Le traitement

FIGURE 2.



Nomenclature de Chapel Hill, permettant de classer et de décrire les diverses vascularites (4)

efficace ciblant sélectivement chacune des catégories de vascularite et les stratégies thérapeutiques établies à un niveau international on conduit à ce qu'aujourd'hui la quasi-totalité des malades traités vivent dans de bonnes conditions, les rémissions sont extrêmement prolongées et la guérison est au bout du chemin.

La fin du XXe siècle fut aussi une période thérapeutique. La corticothérapie est un des piliers du traitement. Il a fallu attendre les années 1950 pour que les premiers malades soient traités par corticoïdes et que les premières rémissions fussent obtenues mais souvent au prix de nombreux effets secondaires. Dans les années cinquante, la survie à 10 ans des patients traités ou non pour une maladie de Wegener était inférieure à 30 % (5). Seuls 10% des malades atteints de PAN survivaient (6) et les rares guérisons étaient parfois spontanées. En 1979, lorsque Anthony Fauci (7) a publié les premières observations de patients en échec des corticoïdes répondant à l'administration de cyclophosphamide, la prise en charge globale des vascularites a changé. Les premiers essais thérapeutiques modernes et contrôlés ont été mis en place ensuite. Un certain nombre de groupes coopératifs ont été créés avec, au premier rang, en 1980, le Groupe Français d'Étude des Vascularites (GFEV) (8), précédant de quelques années les groupes européens, puis américains.

C'est au GFEV (9) que revient l'organisation du premier essai thérapeutique prospectif, évaluant pour la première fois l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide par voie orale en première ligne thérapeutique de la PAN et de l'angéite de Churg-Strauss. Depuis longtemps, les cliniciens avaient compris que le traitement d'une vascularite passait par un traitement d'induction, plus ou moins agressif, permettant d'obtenir une rémission, suivi d'un traitement d'entretien permettant de prévenir la survenue de rechutes. Il y avait autrefois souvent beaucoup de confusion entre les traitements d'induction et préventif des rechutes, ce dernier n'étant en fait qu'un traitement d'induction allégé, prescrit arbitrairement pour un an à deux ans.

Le GFEV a permis de démontrer que le cyclophosphamide diminuait la fréquence des rechutes et améliorait la qualité de vie des patients (9). Ensuite c'est un essai du groupe européen (CYCAZAREM devenu EUVAS) qui a permis de réduire la durée de traitement d'induction des vascularites nécrosantes par le cyclophosphamide (10) et indiquer clairement que le traitement d'entretien devait être allégé en utilisant des immunosuppresseurs moins agressifs comme l'azathioprine ou le méthotrexate (11).

Le cyclophosphamide reste un traitement extrêmement toxique autant pour les cellules germinales que pour les lignées blanches, favorisant la survenue de très nombreuses effets secondaires infectieux et, à long terme, des cancers induits. En 1997, le GFEV a démontré

que le cyclophosphamide par voie intraveineuse donnait d'aussi bons résultats en période d'induction que la forme orale du traitement de la GPA (12) et progressivement les habitudes thérapeutiques ont changé dans ce domaine. Ce sont majoritairement les patients américains qui sont encore souvent traités par le cyclophosphamide par voie orale.

Les vascularites sont considérées comme étant des maladies primitives et leur étiologie est le plus souvent inconnue. Cependant, on a montré que la PAN était souvent la conséquence d'une infection par le virus de l'hépatite B (13). Plus d'un tiers des malades présentait des marqueurs d'activité virale. La vaccination, les mesures d'hygiène hospitalière et plus générales ont permis d'obtenir la disparition de cette forme de la maladie et l'on a parallèlement observé que la PAN non liée au virus de l'hépatite B avait une prévalence de plus en plus faible, probablement en raison d'une cause infectieuse non identifiée, qui a été *de facto* traitée par les mesures de santé publique précitées. Sur le plan thérapeutique, nous avons montré qu'il fallait traiter ces formes virales par la combinaison d'un antiviral à des échanges plasmatiques et ne pas prescrire de corticothérapie ni d'immunosuppresseur au long cours. Ce modèle thérapeutique a également été adopté pour traiter les vascularites des cryoglobulinémies liées au virus de l'hépatite C. La combinaison d'antiviraux efficaces, du rituximab, ont permis de régler la majorité des malades. Les échanges plasmatiques ont une place secondaire en raison de la grande efficacité du rituximab et des antiviraux. La disparition des vascularites des cryoglobulinémies dues au VHC a été obtenue en quelques années.

Le traitement d'induction des vascularites systémiques, associées ou non à la présence d'ANCA, fait consensus. La corticothérapie, dont on essaye de réduire les doses au maximum, les immunosuppresseurs ou les immunomodulateurs comme le rituximab dans les vascularites associées aux ANCA (14,15), ou le tocilizumab (16) dans les artérites à cellules géantes permettent d'obtenir une rémission complète dans un délai de trois à six mois. Lorsqu'il s'agit d'une vascularite nécrosante, le pronostic peut être établi, dès la phase d'état de la maladie, en utilisant le Five Factor Score (17). Ce score est aujourd'hui utilisé également pour adapter le traitement d'induction, considérant que les formes les plus bénignes ne relèvent pas d'un traitement trop agressif et que bien souvent une corticothérapie à faible dose, associée ou non, à un immunosuppresseur peu agressif contrôle la maladie. Par exemple, dans la PAN sans facteur de sévérité ou dans l'EGPA, une corticothérapie seule peut suffire.

Le traitement d'entretien est plus difficile à établir, car il dépend de plusieurs paramètres : adaptation au type et à la forme clinique de la maladie, durée du traitement,

prise en compte des comorbidités, prévention des effets secondaires. On sait qu'il faut alléger le traitement tout en lui gardant une puissance suffisante pour prévenir les rechutes. Le consensus est de traiter les patients pendant un an et demi à deux ans quand il s'agit d'une vascularite nécrosante, qu'elle soit ou non associée aux ANCA, mais on sait que la durée est très variable, notamment dans les formes avec ANCA, et tout particulièrement s'ils persistent ou si le malade a présenté une rechute préalable. Il est probable que certains malades doivent être traités durant plusieurs années voire, en permanence.

Dans la PAN sans infection par le VHB, le traitement d'entretien est classique utilisant de faibles doses de corticoïdes que l'on essaye d'arrêter progressivement et un immunosuppresseur, habituellement le méthotrexate ou l'azathioprine.

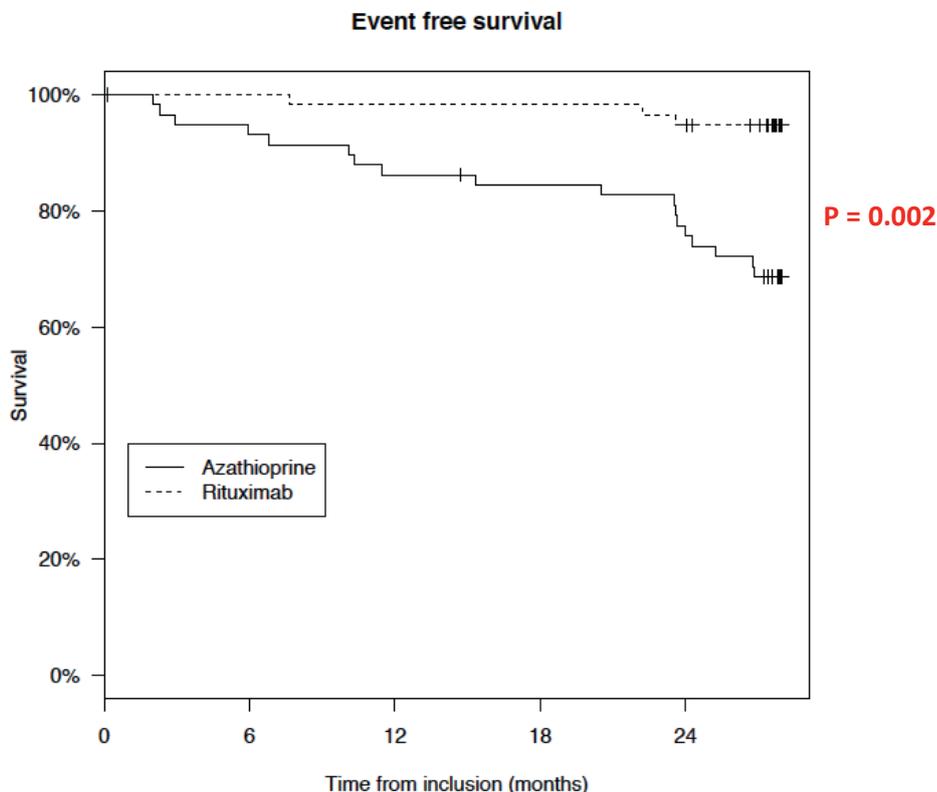
Le traitement d'entretien des vascularites associées aux ANCA fait appel aujourd'hui au rituximab (18) qui s'est imposé face aux immunosuppresseurs conventionnels. C'est le médicament le plus efficace et il prévient les rechutes sévères chez 95 % des malades à 28 mois (Figure 3). Sa posologie est de 500 mg tous les 6 mois. Au-delà,

on sait que la poursuite du rituximab prolonge la rémission. Cette poursuite a pour inconvénient de dépléter profondément l'immunité lymphocytaire B et de favoriser la survenue d'infections parfois mortelles, comme on l'a observé au cours de l'épidémie par la COVID-19. Il est donc souhaitable de réserver le rituximab au très long cours aux patients qui ont déjà rechuté ainsi qu'à ceux chez qui des ANCA anti-PR3 persistent ou réapparaissent. Chez de tels malades, le rituximab peut être poursuivi plusieurs années et il convient d'évaluer si des doses plus faibles ou un espacement des doses permet de maintenir la rémission à très long terme (19,20).

Les biothérapies comme le rituximab ont un coût plus élevé que celui des immunosuppresseurs conventionnels. Cependant, leur efficacité est telle que le coût global de traitement de la maladie par rituximab est comparable à celui des immunosuppresseurs conventionnels.

Un des éléments majeurs du traitement est la corticothérapie. Grâce au rituximab, en induction, comme en entretien, on peut aujourd'hui traiter les patients avec une dose de corticoïdes inférieure de moitié à ce qu'elle était autrefois. Ceci permet d'améliorer la sécurité du traitement.

FIGURE 3.



Survie sans rechutes à 28 mois des patients ayant une vascularite associée aux ANCA, selon que le traitement soit le rituximab ou l'azathioprine.

Le traitement de la GEPA progresse également avec la mise à disposition des anti-IL5 (mépolizumab et benralizumab entre autres). La rémission est habituellement obtenue par les corticoïdes et éventuellement un immunosuppresseur. Le rituximab ou le mepolizumab pourrait s'ajouter ou remplacer les traitements conventionnels. Ces nouveaux schémas thérapeutiques sont actuellement évalués prospectivement (études en cours). A la phase de rémission, le mépolizumab a démontré qu'il pouvait diminuer le nombre de rechutes et réduire, voire arrêter la corticothérapie (21). La place des anti-IL5 pour diminuer la corticothérapie est d'une importance majeure. En effet le pronostic à long terme de la GEPA tient souvent au contrôle insuffisant de la maladie asthmatique nécessitant des doses élevées de corticoïdes au long cours, avec les conséquences délétères que l'on connaît.

Et maintenant, quelles sont les perspectives de développement qu'il s'agisse du diagnostic des vascularites, de leur classification ou de leur traitement ? L'histoire ne s'achève jamais. Des zones d'échec persistent. La compréhension de la pathogénie des vascularites est loin d'être parfaite. Il est très probable qu'un certain nombre d'affections seront un jour reclassées sous des vocables nouveaux ou intégrées à des maladies déjà existantes. De même, la génétique va probablement permettre de décrire un certain nombre de nouvelles vascularites et c'est déjà le cas puisque des déficits génétiques ont été observés dans la PAN, qui s'agisse du déficit en adénosine desaminotransférase 2 (ADA2) (22) ou le syndrome VEXAS (23).

À quelques exceptions près, les vascularites sont considérées comme des maladies primitives alors qu'elles sont probablement secondaires à des agents pathogènes ou à des anomalies génétiques que l'on individualisera au fil du temps. J'en veux pour preuve ce qui a été fait dans la PAN, maladie qui a pratiquement disparu et dont l'origine infectieuse est démontrée pour une part

et probablement présentes dans les formes non HBV. La réalisation de GWAS pour les vascularites avec ANCA a permis de démontrer la présence de chevauchements entre GPA et MPA (24), allant peut-être vers la présence de génotypes différents. Elle a aussi permis de démontrer, dans la GEPA (25), qu'il y avait au moins deux génotypes correspondant aux phénotypes cliniques que nous avons décrit il y a quelques années. Ces travaux de nomenclature et d'analyse pathogénique auront un impact majeur sur la prise en charge thérapeutique. Si aujourd'hui nous avons des traitements très efficaces, ils ne sont pas dénués d'effets secondaires. Comme on sait que certaines formes de vascularites ont des profils évolutifs différents, on peut espérer que les études génotypiques, lorsqu'elles seront réalisées en routine permettront de définir les groupes à risque de rechute et de leur proposer alors un traitement plus prolongé. Ceci aura pour conséquence de raccourcir également les traitements des autres formes que l'on surtraite probablement aujourd'hui.

Ces progrès se feront grâce à la coopération d'équipes nationales et internationales. Les vascularites sont rares. Seule la mise en commun des efforts et des moyens permettra de progresser encore. A ce titre la création de centre de références « maladies rares » dans de nombreux pays, dont la France, pionnière en ce domaine, mérite d'être soulignée. Dans le domaine des vascularites, une saine compétition internationale a toujours existé mais n'a jamais été un obstacle au développement de protocoles coopératifs prospectifs internationaux.

Vous m'avez honoré aujourd'hui par ce titre de Docteur *Honoris Causa* de votre université. Cette distinction personnelle doit également être dédiée à mon équipe. Elle reflète aussi l'intérêt de la communauté scientifique pour des maladies souvent peu connues. Je ne doute pas que l'avenir sera encore plus brillant et que les découvertes passées ne seront qu'une étape dans un accomplissement plus complet dans le futur.

RÉFÉRENCES

1. van der Woude F, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA *et al.* Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*. 1985; 8426: 85-9.
2. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, *et al.* Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest*. 2002; 110: 955-63.
3. Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 2003; 349:160-9
4. 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.
5. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD *et al.* Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Annals of Internal Medicine*. 1992; 116: 488-498.
6. Frohnert PP, S G Sheps SG. Long-term follow-up study of periarteritis nodosa, *Am J Med*. 1967, 43: 8-14.
7. Fauci AS, Katz P, Haynes BF, Wolff SM. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med*. 1979;301:235-8.
8. Guillevin L. Treatment of systemic necrotizing vasculitides: the 40-year experience of the French Vasculitis Study Group. *Presse Med*. 2020; 49 :104034 doi: 10.1016/j.lpm.2020.104034. Epub 2020 Jul 7. PMID 32650043.
9. Guillevin L, Jarrousse B, Lok C, Lhote F, Jaïs JP, Lê Thi Huong D, Bussel A. Longterm followup after treatment of polyarteritis nodosa and Churg–Strauss angiitis with comparison of steroids, plasma exchange and cyclophosphamide to steroids and plasma exchange. A prospective randomized trial of 71 patients. The Cooperative Study Group for Polyarteritis Nodosa. *J Rheumatol*. 1991; 18:567–574.
10. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dado-niené J *et al.* A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *N Engl J Med*. 2003;349(1):36–44.
11. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Decroix JP *et al.* Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359:2790-803.
12. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, *et al.* A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:2187-2198.
13. Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, *et al.* French Vasculitis Study Group. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients *Medicine (Baltimore)*. 2005 Sep;84(5):313-322. doi: 10.1097/01.md.0000180792.80212.5e. PMID: 16148731
14. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford C, Hoffman G *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:221-32.
15. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford C, Hoffman G *et al.* Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417-27.
16. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Kleerman M, Aringer M, Blockmans D, *et al.* Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017 Jul 27;377(4):317-328. doi: 10.1056/NEJ-Moa1613849
17. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Tou-melin P *et al.* The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Balti-more)* 2011;90(1):19–27.
18. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Co-hen P *et al.* Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771–80.
19. Charles P, Perrodeau E, Samson M, Bonnotte B, Neel A, Agard C *et al.* Long-term rituximab use to maintain remission of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a ran-domized trial. *Ann Intern Med*. 2020;173(3):179–87.
20. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, Cohen P, Faguer S, Huart A *et al.* Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis re-mission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1143–9.
21. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA *et al.* Mepolizumab or placebo for eosinophilic granuloma-tosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1921–32.
22. Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, Zavialov AV, Toro C, Savialov AV *et al.* Early-onset stroke and vasculopathy associated muta-tions in ADA2. *N Engl J Med*. 2014;370:911-20.
23. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W *et al.* Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*. 2020;383:2528-38.
24. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DRW *et al.* Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vascu-litis *N Engl J Med*. 2012;367:214-23.
25. Lyons PA, Peters JE, Alberici F, Liley J, Coulson R, Astle W *et al.* Genome-wide association study of eosinophilic granulomato-sis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nature Communications*. doi.org/10.1038/s41467-019-12515-

CORRESPONDANCE

PR. LOIČ GUILLEVIN

Professeur Émérite de l'Université Paris-Cité