

**INDIVIDUALISATION ET DESCRIPTION DES PROFILS CLINIQUES
ET EVOLUTIFS DES VASCULITES AVEC ANCA**

Etude non-interventionnelle, avec collection biologique.

Numéro ID RCB : 2009-A01331-56

NI07024

Version n°2.0 du 23/06/2011

Investigateur coordonnateur

Pr Loïc Guillevin

Pôle de Médecine Interne

Centre de référence « Maladies systémiques et autoimmunes rares,
en particulier Vascularites nécrosantes et Sclérodermies systémiques »

Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Université Paris René Descartes

27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France

Tel: 01.58.41.13.21 / Fax: 01.58.41.14.60

Email : loic.guillevin@cch.aphp.fr

Responsable scientifique

Professeur Jean-François Cordier

Service de Pneumologie

Centre de référence pour les maladies pulmonaires rares

Hôpital Louis Pradel

Université Lyon I

28, avenue du Doyen Lépine

69 677 Lyon (Bron) cedex

Tél : 04.72.35.72.69 / Email : jean-francois.cordier@chu-lyon.fr

Gestionnaire

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Département de la Recherche Clinique et du Développement

Carré historique de l'hôpital St Louis

1 avenue Claude Vellefaux – 75 010 Paris

Chef de projet : **Myriem CARRIER**

Assistante : **Julie TEQUI-LEBRAS**

Unité de Recherche Clinique

Hôpitaux Universitaires Paris Centre
Cochin, Broca, Hôtel-Dieu
URC/CIC Cochin-Necker
Site Tarnier
89, rue d'Assas
75 006 Paris

Responsable : **Pr J. M. TRELUYER**

Chef de Projet : **Séverine POIGNANT**

Tel: 0.58.41.12.11 / Fax: 01.58.41.11.83 / Email : severine.poignant@cch.aphp.fr

Responsable des prélèvements de sérum, plasma et cellules

Pr Luc Mouthon

Co-directeur, Equipe « neutrophiles et vascularites »
Hôpital Cochin
INSERM U1016 - Institut Cochin
Pavillon Gustave Roussy, 4^{ème} étage
8, rue Méchain
75 014 Paris

Tél : 01 44 41 25 44 / Fax : 01 44 41 25 46 / Email : luc.mouthon@cch.aphp.fr

Responsable des prélèvements d'ADN

Responsable médical : **Pr Jamel CHELLY**

Groupe Hospitalier Cochin - Saint Vincent de Paul
CRB - Banque de Cellules
Service du Pr Marc DELPECH
123, Bd de Port Royal - 75014 PARIS

Tél : 01 58 41 16 18 / Fax : 01 58 41 15 95 / Email : jamel.chelly@inserm.fr

SOMMAIRE

RESUME	5
I – INTRODUCTION	9
II - CLASSIFICATION DES VASCULARITES	9
II – 1 - DEFINITION DES VASCULARITES ET GENERALITES	9
II – 2 - CRITERES DE CLASSIFICATION	10
II – 2 – 1 - VASCULARITES A CELLULES GEANTES	10
II – 2 – 2 - VASCULARITES NECROSANTES	10
III – PATHOGENIE DES VASCULARITES AVEC ANCA	11
III - 1 - PATHOGENICITE DES ANTI-MPO	11
III - 2 - PATHOGENICITE DES ANTI-PR3	11
III - 3 - EXPRESSION DES CIBLES DES ANCA A LA SURFACE DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES	12
III - 4 - INTERACTIONS AVEC LES CELLULES ENDOTHELIALES	13
III - 5 - HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES DANS LES FORMES ANCA NEGATIVES DES VASCULARITES DITES ASSOCIEES AUX ANCA	13
IV – PROFILS CLINIQUES DU SYNDROME DE CHURG ET STRAUSS ET DE LA GRANULOMATOSE AVEC POLYANGEITE	14
IV - 1 - SYNDROME DE CHURG ET STRAUSS	14
IV - 2 - GRANULOMATOSE AVEC POLYANGEITE	14
V – PROTOCOLE D’ETUDE	15
V - 1 – OBJECTIFS	15
V - 2 - HYPOTHESE TESTEE	15
V - 3 - IMPACT CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE	17
V - 4 - CRITERES D’INCLUSION ET DE NON INCLUSION	18
V - 4 - 1 - CRITERES D’INCLUSION	18
V – 4 – 2 – CRITERES DE NON INCLUSION	19
V - 5 - <i>DEROULEMENT DE L’ETUDE</i>	19
V - 5 - 1 - RECUEIL DES DONNEES	19
V - 5 - 2 – PRELEVEMENTS	22
V - 5 - 3 - RECRUTEMENT DES PATIENTS	24
V - 6 - <i>EFFECTIFS ET STATISTIQUES</i>	25
V - 6 - 1 - NOMBRE DE SUJETS ETUDIES ET JUSTIFICATION	25
V - 6 - 2 - ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	25
V - 6 - 3 – FAISABILITE	26
V - 6 - 4 - CALENDRIER PREVISIONNEL	26
VI - CONSIDERATIONS REGLEMENTAIRES	26
VI - 1 - <i>TEXTES EN VIGUEUR</i>	26

<i>VI - 2 - DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES</i>	27
<i>VI - 3 - DECLARATION AU MINISTERE DE LA RECHERCHE ET A L'AGENCE REGIONALE DE L'HOSPITALISATION (ARH)</i>	27
<i>VI - 4 - MODIFICATIONS</i>	27
<i>VI - 5 - ASPECT LEGAL</i>	27
<i>VI - 6 - DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DE LA CNIL</i>	27
<i>VI - 7 - NOTE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE</i>	27
<u>VII QUALITE DES DONNEES</u>	28
<i>VII - 1 - DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE</i>	28
<i>VII - 2 - CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE</i>	28
<i>VII - 3 - TRANSCRIPTION DES DONNEES DANS LE CAHIER D'OBSERVATION</i>	29
<u>VIII ARCHIVAGE DANS LES CENTRES INVESTIGATEURS</u>	29
<u>IX RAPPORTS ET PUBLICATIONS</u>	29
<i>IX - 1 - RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE</i>	29
<i>IX - 2 - PUBLICATIONS ET PROPRIETES DES DONNEES</i>	30
<u>X PERSPECTIVES</u>	30
<i>X - 1 - IDENTIFICATIONS DE PARAMETRES BIOLOGIQUES ASSOCIES AUX DIFFERENTS PROFILS CLINIQUES ET EVOLUTIFS IDENTIFIES</i>	30
<i>X - 2 - CORRELATION PHENOTYPE-GENOTYPE</i>	31
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	32
ANNEXE I : CRITERES DE L'ACR – SYNDROME DE CHURG ET STRAUSS	34
ANNEXE II : CRITERES DE L'ACR – GRANULOMATOSE DE WEGENER	35
ANNEXE III : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA PAN ET DE LA PAM	36
ANNEXE IV : NOMS ET DEFINITIONS DES VASCULARITES ADOPTES PAR LA CONFERENCE DE CONSENSUS POUR LA NOMENCLATURE DES VASCULARITES SYSTEMIQUES A CHAPEL HILL, CAROLINE DU NORD, USA, 1993	37
ANNEXE V : CLASSIFICATION DE LANHAM, HAMMERSMITH HOSPITAL (1984)	39

RESUME

Titre et code de l'essai	Individualisation et description des profils cliniques et évolutifs des vascularites avec ANCA. NI 07024
Gestionnaire	AP-HP – Unité de Recherche Clinique UCR/CIC Cochin-Necker
Investigateur coordonnateur	Pr Loïc Guillevin Hôpital Cochin – Pôle de Médecine. Centre de Référence Maladies rares, Vascularites et Sclérodermie. 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris - France Tél : 01 58 41 13 21 - Fax : 01 58 41 14 60 E-mail : loic.guillevin@cch.aphp.fr
Responsable scientifique	Professeur Jean-François Cordier Service de Pneumologie, Centre de référence pour les maladies pulmonaires rares Hôpital Louis Pradel, Université Lyon I 69677 Lyon (Bron) - France
Objectifs de l'essai	
Objectif principal	Individualiser et décrire un ou plusieurs profils cliniques et évolutifs (phénotypes) de la granulomatose avec polyangéite (anciennement GPA) et du syndrome de Churg et Strauss, à partir de l'analyse des données cliniques, évolutives (rechutes), ainsi que biologiques et immunologiques standard réunies à partir d'une cohorte nombreuse de patients.
Objectifs secondaires	- Identifier les relations éventuelles entre ces profils cliniques et évolutifs de la granulomatose avec polyangéite et du syndrome de Churg-Strauss et la réponse au traitement (obtention d'une rémission ainsi que d'une rémission durable), le risque de corticodépendance (en particulier au cours du syndrome de Churg-Strauss), la survie. - Rechercher des associations entre ces profils cliniques et évolutifs de la granulomatose avec polyangéite et du syndrome de Churg-Strauss et des caractéristiques biologiques, immunologiques et/ou génétiques (dans des études ancillaires en cours d'élaboration et/ou prévue ultérieurement, après les résultats de ce premier projet d'individualisation et description des profils cliniques et évolutifs).
Critères d'inclusion*	
- Patient adulte et enfant (pas de limite d'âge)	
- Patient atteint de syndrome de Churg et Strauss, qu'elle qu'en soit l'ancienneté, et	
1) répondant aux critères de l'ACR 1990 (3) <u>ET</u> aux critères de Lanham (9), avec ou sans ANCA ;	
2) ou, en l'absence de confirmation histologique, présence d'atteintes cliniques évocatrices, dont un asthme, une hyperéosinophilie, tels que définis par les critères de Lanham, et chez qui	
a. des ANCA sont détectés en immunofluorescence <u>et</u> en ELISA à un taux significatif par rapport aux normes internationales appropriées au kit de détection utilisé.	
b. ou, en l'absence d'ANCA,	
i. un syndrome hyperéosinophilique a été récusé par	
1. la recherche biologique négative de variant lymphoprolifératif et myéloprolifératif	
2. et/ou une évolution favorable après une longue durée de suivi (> 5 ans),	
ii. et les autres diagnostics différentiels ont été écartés après un bilan étiologique complet, notamment parasitologique, médicamenteux.	
3) et/ou, en l'absence d'asthme, ayant d'autres atteintes cliniques et/ou biologiques évocatrices, chez qui	
a. sont détectés des ANCA en immunofluorescence <u>et</u> en ELISA à un taux significatif par rapport aux normes internationales appropriées au kit de détection utilisé,	

- b. ou, en l'absence d'ANCA, chez qui
 - i. un syndrome hyperéosinophilique a été récusé par
 - 1. la recherche biologique négative de variant lymphoprolifératif et myéloprolifératif
 - 2. et/ou une évolution favorable après une longue durée de suivi (> 5 ans),
 - ii. et les autres diagnostics différentiels ont été écartés après un bilan étiologique complet, notamment parasitologique, médicamenteux.
- **Patient atteint de granulomatose avec polyangéite (GPA), qu'elle qu'en soit l'ancienneté, et**
 - 1) répondant aux critères de la Nomenclature de Chapel Hill [5],
 - 2) et ayant au moins l'un des 2 paramètres suivants :
 - a. des ANCA en immunofluorescence et en ELISA à un taux significatif par rapport aux normes internationales appropriées au kit de détection utilisé,
 - b. une confirmation biopsique de la GPA (vascularite nécrosante granulomateuse, vascularite avec micro-abcès à polynucléaires)

Remarque : les patients présentant un tableau de GPA sous sa forme vasculitique, qui sera donc compatible également avec celui de PAM, seront inclus également. La distinction entre PAM et GPA sera faite à posteriori :

- avant tout, en fonction de l'évolution (le passage à une forme granulomateuse signant le diagnostic de GPA) ;
- en l'absence d'atteinte granulomateuse évolutive, en fonction du type d'ANCA en immunofluorescence et en ELISA : les patients seront analysés en fonction de leur statut ANCA +/- et du type d'ANCA, en considérant schématiquement ceux avec anti-PR3 comme ayant une GPA, ceux avec anti-MPO comme ayant une PAM, et en classant sans ANCA dans une 3^{ème} catégorie. Si l'analyse des ses sous-groupes donne des résultats comparables, la distinction chez ces patients entre GPA dans sa forme vasculaire pure et la PAM sera résolue soit en considérant les patients comme ayant une PAM et non une GPA, puisqu'il n'y aucune atteinte granulomateuse, soit en considérant que ces deux maladies constituent en fait une même entité de vascularite nécrosante avec des formes vasculitiques pures (ex-PAM), mixtes (ex-GPA) et granulomateuses pures ou prédominantes (ex-GPA).
- **Réalisation d'un examen médical préalable à la recherche**
- **Information du patient et signature du consentement éclairé ou des titulaires de l'autorité parentale pour les enfants.**

Les femmes enceintes et qui allaitent pourront être inclus dans l'étude.

Des cas atypiques ou des formes incomplètes pourront être prélevées, mais ces patients ne seront inclus dans l'étude qu'une fois la confirmation du diagnostic obtenu et après consultation d'un groupe d'experts.

Critères de non-inclusion

- Autre vascularite (en dehors des patients atteints de PAM qui pourront être inclus, comme indiqué ci-dessus, la distinction entre GPA étant prévue à postériori)
- Vascularite due à une infection virale (notamment PAN liée au virus de l'hépatite B) ;
- Cancer(s) évolutif(s) ou considéré(s) comme guéri(s) depuis moins de 2 ans ;
- Refus de consentement ou incapacité d'obtention du consentement ;
- Patient dément ou non habilité, pour des raisons psychiatriques ou de défaillance intellectuelle, à recevoir l'information sur le protocole et à donner un consentement éclairé.

Nombre de sujets nécessaires

- Non limité, mais comportant au moins 186 patients atteints de la maladie de Wegener et 131 atteints de syndrome de Churg et Strauss (ou plus)
- Recrutement en France de l'ensemble des sujets.
En cas d'essai mené dans plusieurs pays :
 - dans la Communauté européenne : pour le recrutement des patients, il n'y a pas d'objectif de recrutement chiffré pour chaque pays.
 - pour l'ensemble des pays participant à la recherche : pour le recrutement des patients, il n'y a pas d'objectif de recrutement chiffré pour chaque pays.

Calendrier de l'essai	<p>Durée prévue de la recherche : 4 ans 1/2 Durée des inclusions : 1 an et 1/2 Durée de participation d'un patient : 3 ans : surveillance du patient, sans intervention thérapeutique</p> <p>Le suivi des malades inclus dans la cohorte sera d'au moins 3 ans après leur inclusion. Inclusion de patients = 1 an et demi. Suivi des patients et analyse des données = à l'issue des 3 années du projet (recul de 1an et demi au minimum pour chaque patient). A l'issue de cette première analyse, ce registre pouvant être pérenne, les patients continueront à être suivis et les données cliniques compilées, de telle sorte que l'investissement initial puisse être davantage exploité. L'enregistrement dans le registre de nouveaux patients pourra aussi être envisagé, après un premier gel des données pour l'analyse prévue dans le cadre de ce protocole.</p>
Méthodologie	<p>Essai multicentrique, international (pour la partie purement clinique descriptive (non obligatoire)), prospectif, non interventionnel, avec une comparaison de profils cliniques et évolutifs uniquement Cette étude n'est pas une étude interventionnelle. Elle ne comporte pas d'évaluation de stratégie thérapeutique dirigée. Les patients seront traités suivant les règles de bonnes pratiques cliniques, ou éventuellement dans le cadre de protocoles. Aucun examen complémentaire ne sera exigé en plus de ce qui est effectué de façon courante lors de la prise en charge de ces patients (aucun coût supplémentaire ou examen ajouté).</p>
Schéma de l'étude	<p>Recueil des données d'un nombre optimal de malades, qui seront suivis pendant les 3 ans de ce projet. La constitution d'une banque d'échantillons biologiques est prévue de façon à la réalisation de cette étude prospective. Une fois les profils individualisés et décrits avec précision, nous débuterons des études plus fondamentales, génotypiques notamment, dont certaines sont déjà programmées. Pour cela, des collaborations sont d'ores et déjà établies avec des groupes de recherche en immunologie et génétique, en France, aux USA et en Grande-Bretagne.</p>
Critères d'évaluation	
Critère principal de jugement	<p>Capacité à réunir une cohorte de patients suffisamment nombreuse pour décrire les profils cliniques évoqués en hypothèse (individualisation de profils cliniques et évolutifs, en premier lieu en fonction du taux de rechutes).</p>
Recueil des données	<p>Réseau de recueil informatisé de données qui permettra de compiler les caractéristiques de chaque malade. Ce logiciel, dont l'organisation et la structure sont déjà définie, a été mis en place courant 2007 dans les divers centres intéressés par l'étude des vascularites et qui se sont engagés à contribuer aux travaux du GFEV et du Centre de référence pour les vascularites. La version informatique comporte d'autres paramètres cliniques, biologiques et évolutifs, s'affichant de façon optionnelle selon les caractéristiques propres de chaque patient inclus. Ce cahier de recueil comporte des données cliniques et biologiques standard, qui correspondent en fait à ce qui est fait de façon courante lors de la prise en charge de ces patients, selon les bonnes pratiques cliniques.</p>

Centre de Référence Maladies rares

**Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE
de recherche avec Collection biologique**

Code de la Recherche : NI 07024

Titre : « **Individualisation et description des profils cliniques et évolutifs des vascularites avec ANCA** »

Version n° 2.0 du 23/06/2011

L'investigateur coordonnateur :
Pr Loïc Guillevin

Hôpital Cochin
Pôle de Médecine Interne
Centre de Référence Maladies rares, Vascularites et
Sclérodermie.
27, rue du Faubourg St-Jacques, 75 014 Paris

Date : 09 / 07 / 2011

Signature :



Le gestionnaire

Assistance publique - hôpitaux de Paris
Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique
Hôpital Saint Louis
75 010 PARIS

Date : 08 JUL. 2011

Signature :



La recherche a reçu un avis du CPP Ile De France X en date du 22/11/2010.

I – INTRODUCTION

La classification des vascularites systémiques a beaucoup évolué au cours des dernières décennies et, depuis la première vascularite nécrosante décrite, la périartérite noueuse (PAN), de nombreuses autres ont été identifiées, connues de la plupart des cliniciens. Ce serait toutefois une erreur de considérer que la découverte des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (1) ou la classification de l’American Collège of Rheumatology (2-4) ou encore la nomenclature de Chapel Hill (5) ont mis un point final au démembrement des vascularites nécrosantes. L’expérience clinique quotidienne, les « formes cliniques » frustes ou atypiques de ces maladies, la réponse variable au traitement sont autant d’éléments qui conduisent à s’interroger sur l’existence de profils cliniques différents de maladies déjà connues, voire de nouvelles entités qu’il conviendrait d’individualiser.

Nous avons déjà entrepris cette démarche depuis quelques années grâce au recrutement du Groupe Français d’Etude des Vascularites (GFEV) puis du centre de référence national pour les vascularites que nous avons mis en place depuis 2 ans. Nous avons ainsi pu distinguer deux profils cliniques du syndrome de Churg et Strauss (6) caractérisés par un profil immunologique différent en fonction de la présence ou non d’ANCA, corrélée avec certains symptômes de la maladie (atteinte rénale associée aux formes avec ANCA, et atteinte cardiaque aux formes sans ANCA).

De même nous suggérons une distinction entre deux groupes principaux de GPA, en individualisant un groupe avec atteinte granulomateuse prédominante qui serait caractérisé par des symptômes à prédominance respiratoire (notamment ORL) et responsable de formes moins sévères mais rechutant fréquemment, et un groupe avec atteinte vasculaire (« vasculitique ») prédominante, dont les principales manifestations seraient une capillarite avec atteinte rénale glomérulaire et hémorragies alvéolaires, d’une plus grande sévérité initiale mais associée à un plus faible risque de rechutes (7, 8). Des formes mixtes sont également possibles, mais qui sont peut-être purement transitoires, à l’occasion du passage d’une forme vers l’autre au cours de l’évolution de la maladie.

Nous nous proposons donc ici de conduire une étude non-interventionnelle portant sur ces deux maladies : le syndrome de Churg et Strauss et la GPA. En réunissant des données d’un grand nombre de patients suivis prospectivement, notre objectif est de décrire les profils cliniques de ces deux maladies, et d’évaluer leurs associations éventuelles avec certains paramètres immunologiques, et génétiques, ainsi qu’avec le devenir des patients (notamment la réponse au traitement et la fréquence des rechutes).

II - CLASSIFICATION DES VASCULARITES

Les classifications des vascularites prennent en compte des critères cliniques, histologiques et pathogéniques. Plusieurs classifications ont été décrites mais seules deux d’entre elles sont aujourd’hui utilisées, la classification de l’American College Rheumatology (2-4) et la Nomenclature de Chapel Hill (5). Les critères de Lanham (9) restent cependant tout à fait adaptés en pratique clinique pour le syndrome de Churg et Strauss, comme nous le verrons plus loin.

II – 1 - DEFINITION DES VASCULARITES ET GENERALITES

Il convient de séparer les vascularites nécrosantes des artérites à cellules géantes. Trois éléments histologiques permettent le diagnostic de vascularite nécrosante : la nécrose

fibrinoïde de la média vasculaire ; une réaction inflammatoire périvasculaire; l'évolution vers la cicatrisation fibreuse puis une thrombose artérielle. Les vascularites à cellules géantes se caractérisent par une atteinte inflammatoire de toutes les tuniques de la paroi vasculaire et tout particulièrement par la destruction de la limitante élastique interne, infiltrée par les macrophages et par la présence de cellules géantes. La nécrose fibrinoïde y est par contre absente, ou rare et en tout cas très limitée.

Tous les territoires artériels peuvent être touchés. Les lésions prédominent toutefois au niveau des bifurcations artériolaires, en général, et, selon la vascularite en cause, le calibre et la nature des vaisseaux atteints varient. La PAN touche en effet de façon prédominante les artères de moyen calibre, alors que dans le syndrome de Churg et Strauss, la polyangéite microscopique (PAM), et la GPA, ce sont les vaisseaux de petit calibre (artérioles, capillaires et veinules) qui sont atteints, ce qui entraîne des conséquences cliniques différentes.

Enfin, certaines vascularites nécrosantes comme la périartérite noueuse (PAN) ou la GPA évoluent par poussées et l'on peut donc retrouver sur les prélèvements des lésions artérielles à des stades évolutifs différents.

II – 2 - CRITERES DE CLASSIFICATION

Des critères de classification imparfaits mais pratiques ont été établis par l'American College of Rheumatology (ACR). Nous en reprenons un certain nombre sous forme de tableaux : **Tableaux 1 et 2** en annexes I et II (2-4).

Toutes les classifications des vascularites ont des limites. C'est notamment le cas pour la PAN et la PAM : la PAN touche les vaisseaux de moyen calibre et la PAM ceux de petit calibre, distinction que la classification de l'ACR ne permet pas de faire. Les caractéristiques permettant de séparer PAN de PAM sont réunies au **Tableau 3**, en annexe III.

La classification qui paraît la plus pratique et la plus complète est la Nomenclature de Chapel Hill (**Tableau 4** en annexe IV) (5). Elle a supplanté tous les autres systèmes de classification. Elle a notamment permis l'individualisation de la PAM, et a souligné l'association de certaines vascularites à la présence d'ANCA.

La classification de Lanham (9) du syndrome de Churg et Strauss, dans le **Tableau 5**, en annexe V, date de 1984 mais elle autorise le diagnostic sur des critères cliniques et, de façon très importante, écarte les formes sans asthme initial, alors qu'à l'inverse une pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles isolée peut satisfaire les critères de l'ACR, qui sont donc très discutables en pratique.

II – 2 – 1 - VASCULARITES A CELLULES GEANTES

Les vascularites à cellules géantes sont la maladie de Takayasu et l'artérite temporale de Horton. Elles touchent les artères de gros calibre. Ce ne sont pas des vascularites nécrosantes et nous ne les aborderons donc pas ici.

II – 2 – 2 - VASCULARITES NECROSANTES

Nous n'aborderons ici que les vascularites des petits vaisseaux. Ces vascularites sont nombreuses, et on distingue les vascularites associées aux ANCA, dont la GPA et le

syndrome de Churg et Strauss, mais aussi le purpura rhumatoïde et les vascularites des cryoglobulinémies, les vascularites leucocytoclasiques (ex vascularites d'hypersensibilité), les vascularites des cancers et celles associées aux maladies auto-immunes.

On peut observer histologiquement, à la phase précoce de la maladie, des lésions associant de la nécrose fibrinoïde et un infiltrat inflammatoire. L'infiltrat inflammatoire est polymorphe, et, selon le type de vascularite considérée, peut prendre un aspect de granulome inflammatoire, notamment au cours de la GPA et du syndrome de Churg et Strauss. Il comporte au tout début une prédominance de polynucléaires neutrophiles à noyaux souvent pycnotiques, et/ou éosinophiles au cours du syndrome de Churg et Strauss.

III – PATHOGENIE DES VASCULARITES AVEC ANCA

Les vascularites ANCA-positives s'associent à la détection d'anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles (PNN) (ANCA). Les ANCA sont à l'origine d'une fluorescence cytoplasmique diffuse (cANCA) ou périmucléaire (pANCA) et sont dirigés respectivement contre la protéinase 3 (PR3) ou la myéloperoxydase (MPO), enzymes contenues dans les granules de sécrétion et les lysosomes des PNN. Les ANCA anti-PR3 sont présents chez 85 à 90 % des malades atteints de forme systémique de GPA (10), tandis que les ANCA anti-MPO sont détectés chez 60 à 75 % des malades atteints de PAM (11) et chez environ 40% des malades atteints de syndrome de Churg et Strauss (6, 12).

Ces anticorps jouent un rôle central dans la physiopathologie des vascularites ANCA-positives. Ainsi, en présence de TNF- α et d'IL-8, ils sont capables d'activer des PNN qui expriment à leur surface la MPO ou la PR3. Cette activation cellulaire conduit à la production de radicaux libres et à la dégranulation des PNN. Les enzymes libérés par les PNN activés, en particulier la PR3 et la MPO, sont toxiques sur les cellules endothéliales (CE). Ainsi, l'activation des PNN par les ANCA aboutit au développement des lésions endothéliales qui caractérisent la vascularite.

III - 1 - PATHOGENICITE DES ANTI-MPO

Le rôle pathogène des anti-MPO a été démontré *in vivo* dans un modèle expérimental grâce à des expériences d'immunotransfert dans un modèle murin (13). Dans ce modèle murin, l'injection d'ANCA anti-MPO a entraîné des lésions de glomérulonéphrite extracapillaire, prévenue par la déplétion des polynucléaires neutrophiles circulants par des anticorps monoclonaux, autre élément indispensable au développement de la vascularite. Dans ce modèle, l'administration d'un anti-TNF- α préalablement à l'injection des anti-MPO diminue l'intensité des lésions glomérulaires, sans toutefois les prévenir. Une démonstration du rôle pathogène des ANCA anti-MPO chez l'homme a été récemment obtenue par la survenue d'un syndrome pneumo-rénal chez un nouveau-né dont la mère avait une PAM diagnostiquée en cours de grossesse (14), conséquence du passage transplacentaire des ANCA anti-MPO.

III - 2 - PATHOGENICITE DES ANTI-PR3

Si le rôle pathogène des ANCA anti-MPO est désormais établi, celui des ANCA anti-PR3 n'a pu être clairement démontré *in vivo*. Injectés à des souris 129/SvEv sauvages par voie intraveineuse, des anticorps anti-PR3 murins n'induisent qu'une inflammation locale de type panniculite et seulement après avoir co-injecté du TNF- α localement, mais aucune de réaction

inflammatoire systémique (15). Chez des souris BALB/c, l'immunisation par un peptide complémentaire (AA 105-201) de la PR3 (cPR3) stimule la synthèse d'anticorps anti-cPR3 puis d'anticorps anti-idiotypiques dirigés contre les ANCA anti-cPR3 reconnaissant la PR3 native, permettant de discuter la responsabilité d'agents infectieux à l'origine de la réponse immune anti-PR3, en particulier *Staphylococcus aureus*. Chez l'homme, la PR3 serait capable d'induire une maturation phénotypique et fonctionnelle d'une population de cellules dendritiques dérivées des monocytes, par l'intermédiaire du récepteur de type 2 de la protéase activée (*protease-activated receptor-2*) (PAR-2). Au cours de la GPA, en particulier dans les formes localisées, les cytokines Th1 favoriseraient la formation des lésions granulomateuses. Au cours de cette pathologie, les granulomes contiennent également des lymphocytes B mémoire. Très récemment, Voswinkel et al (16) ont mis en évidence des homologies importantes entre les gènes codant pour la chaîne lourde (gènes VH) des immunoglobulines utilisés par les lymphocytes B au sein des granulomes et ceux utilisés par les lymphocytes B produisant des ANCA anti-PR3. Ainsi, le passage d'une forme clinique localisée de GPA à une forme systémique avec production d'ANCA pourrait être la conséquence d'une sélection puis d'une maturation d'affinité de lymphocytes B autoréactifs au sein des granulomes.

D'autres facteurs modulant la production d'autoanticorps semblent également intervenir. En effet, au cours des poussées de GPA, comme dans d'autres maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique et la polyarthrite rhumatoïde, les taux sériques de BAFF (facteur activateur des lymphocytes B de la famille du TNF) sont élevés. Il est aujourd'hui établi que BAFF, qui est un agent stimulant puissant de la production d'anticorps par le lymphocyte B, est produit par les monocytes, macrophages et neutrophiles, cellules qui sont impliquées dans la pathogénie de la GPA. Par ailleurs, un autre facteur favorisant la production d'anticorps, le polymorphisme 620W du gène PTPN22 a été associé à la survenue d'une GPA (17). Ce polymorphisme est également retrouvé préférentiellement chez les patients ayant un diabète de type 1, une polyarthrite rhumatoïde, un lupus érythémateux systémique ou une thyroïdite d'Hashimoto. Ce gène code pour une protéine du même nom, qui serait capable d'inhiber l'activation spécifique du lymphocyte T qui survient après présentation d'un peptide au récepteur pour l'antigène (TCR) du lymphocyte T. Le polymorphisme 620W du gène PTPN22 pourrait ainsi faciliter la production d'autoanticorps au cours de la GPA en diminuant le seuil d'activation des lymphocytes T.

III - 3 - EXPRESSION DES CIBLES DES ANCA A LA SURFACE DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES

La pathogénicité des ANCA pourrait être fonction du degré d'expression membranaire de la PR3 à la surface des PNN. Ainsi, une expression membranaire accrue de la PR3 membranaire pourrait augmenter le risque de développer une vascularite systémique et au cours de la GPA, une forte expression membranaire de la PR3 semble corrélée avec l'activité de la maladie et associée à la survenue plus fréquente de rechutes. L'expression membranaire de PR3 à la surface des PNN est sous la dépendance du TNF- α , de l'IL-8 et du TGF- β ainsi que de facteurs génétiques. Ainsi, chez un individu donné, coexisteraient en proportions constantes des PNN exprimant fortement la PR3 membranaire et des PNN l'exprimant faiblement. Le niveau d'expression de la PR3 membranaire par les PNN dépendrait en outre du degré d'activation de la voie de signalisation de survie cellulaire PI3-K/Akt, de la survenue d'une dégranulation du PNN et d'une production accrue d'anions superoxyde pouvant avoir des conséquences très délétères sur les cellules endothéliales.

III - 4 - INTERACTIONS AVEC LES CELLULES ENDOTHELIALES

Les PNN circulants pénètrent dans les tissus aux sites de l'inflammation en interagissant avec l'endothélium vasculaire. Ces interactions sont facilitées par les ANCA qui augmentent l'expression membranaire des β_2 intégrines à la surface des PNN et de l'*endothelial-leucocyte adhesion molecule-1* (ELAM-1), du *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) et des *inter-cellular adhesion molecule-1* et 2 (ICAM-1 et ICAM-2) à la surface des cellules endothéliales. De plus, les ANCA favorisent la libération de nombreuses cytokines comme l'IL-1 et l'IL-8 qui contribuent au recrutement des leucocytes et facilitent l'adhésion des PNN à la paroi des vaisseaux en se fixant sur des récepteurs Fc γ à la surface des CE. Récemment, Little et al (18) ont développé un modèle de rats WKI qui lorsqu'ils sont immunisés avec la MPO humaine développent des ANCA anti-MPO, une glomérulonéphrite nécrisante et une vascularite des petits vaisseaux proche de la maladie humaine. Les auteurs ont étudié les interactions entre les PNN et les cellules endothéliales grâce à un système de microscopie intracorporelle, technique qui permet de visualiser des phénomènes *in situ* directement chez l'animal vivant. Dans ce modèle, les ANCA augmentent l'adhésion des PNN aux cellules endothéliales et leur migration à travers l'endothélium en présence de la chémokine CXCL1, qui est un facteur chimotactique des PNN analogue chez le rat de l'IL-8 humaine. L'administration d'un anticorps monoclonal anti-TNF- α de rat diminue de 43% les phénomènes de transmigration observés en présence de CXCL1. Ces résultats illustrent non seulement le rôle des ANCA dans les interactions entre PNN et endothélium, mais aussi l'importance des facteurs pro-inflammatoires dans le développement des lésions de vascularite.

Dans des études récentes (19, 20), des cellules endothéliales circulantes ont été mises en évidence au cours des vascularites ANCA-positives (avec anticorps anti-MPO ou anti-PR3). La détermination du nombre de ces cellules endothéliales circulantes pourrait constituer un marqueur d'activité de la maladie, étant donné qu'en phase active de la maladie, les cellules endothéliales circulantes sont détectées en plus grand nombre et ont un phénotype nécrotique. Ces cellules endothéliales circulantes pourraient de plus être délétères pour l'endothélium, en inhibant les capacités de réparation de ce dernier qui sont habituellement assurées par les cellules endothéliales progénitrices.

III - 5 - HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES DANS LES FORMES ANCA NEGATIVES DES VASCULARITES DITES ASSOCIEES AUX ANCA

Les formes ANCA négatives représentent 25% à 40% des PAM, 60% des syndromes de Churg et Strauss et un peu plus de 10% des maladies de Wegener. Dans ces formes, d'autres autoanticorps spécifiquement dirigés contre les cellules endothéliales, les anticorps anti-cellules endothéliales (ACE) pourraient jouer un rôle pathogène. Ces anticorps, distincts des ANCA, ont été détectés au cours d'affections très diverses, en particulier au cours des vascularites systémiques, mais également du lupus érythémateux systémique, de la sclérodermie systémique. Au cours de la GPA et de la PAM, les titres d'ACE sont corrélés avec l'activité de la maladie et ces anticorps pourraient jouer un rôle pathogène en augmentant l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales. En immunoblot, nous avons mis en évidence spécifiquement chez des patients atteints de PAM des IgM et à un moindre degré des IgG dirigées contre de multiples antigènes de cellules endothéliales. Ces données suggèrent que les cibles antigéniques des ACE pourraient être spécifiques d'un sous-groupe de patients au sein des vascularites ANCA-positives.

Au cours du syndrome de Churg et Strauss, dans les formes ANCA-négatives comme dans les formes ANCA positives, le polynucléaire éosinophile semble jouer un rôle central. Ce dernier synthétise et sécrète des protéines cationiques en grande quantité : protéine basique majeure ou *major basic protein* (MBP), protéine cationique de l'éosinophile ou *eosinophil cationic protein* (ECP), peroxydase de l'éosinophile ou *eosinophil peroxidase* (EPO), et la neurotoxine dérivée de l'éosinophile ou *Eosinophil derived Neurotoxin* (EDN). Les poussées de syndrome de Churg et Strauss s'accompagnent d'une augmentation des taux sériques d'ECP et des taux urinaires de l'EDN, ce qui témoigne de l'activation des polynucléaires éosinophiles au cours du syndrome de Churg et Strauss. Les protéines cationiques du PNEo ont été retrouvées en grande quantité au sein des lésions vasculaires et extra-vasculaires au cours du syndrome de Churg et Strauss. Récemment, Higashi et al (21) ont détecté dans les urines de patients ayant un syndrome de Churg et Strauss certains dérivés comme la bromotyrosine et la chlorotyrosine, qui traduisent un degré élevé d'oxydation des protéines par l'EPO. Ainsi, l'EPO pourrait être également impliquée dans la physiopathologie du syndrome de Churg et Strauss.

IV – PROFILS CLINIQUES DU SYNDROME DE CHURG ET STRAUSS ET DE LA GRANULOMATOSE AVEC POLYANGEITE

IV - 1 - SYNDROME DE CHURG ET STRAUSS

Cette maladie (ou ces maladies) est (sont) de diagnostic simple lorsque la forme clinique est typique (il s'agit alors souvent de formes déjà évoluées). Au contraire, les formes cliniques frustes ou atypiques sont nombreuses et au delà de l'asthme et de l'hyperéosinophilie, reconnaître des formes frontières est difficile. Récemment nous avons donc publié le résultat de notre expérience sur 112 patients (6) et nous avons montré que les malades ne présentaient des ANCA que dans 38% des cas et que ces malades développaient plus fréquemment une glomérulopathie alors que les malades sans ANCA se caractérisaient par une atteinte cardiaque plus fréquente.

L'hétérogénéité de la pathogénie de cette maladie et sa grande complexité sont des arguments plaçant pour une maladie comportant plusieurs profils.

IV - 2 – GRANULOMATOSE AVEC POLYANGEITE (GPA)

Les cliniciens ayant l'expérience de cette maladie sont convaincus de l'hétérogénéité clinique de cette maladie qui associe une maladie inflammatoire tissulaire granulomateuse et une vascularite des vaisseaux de petit calibre. La chronicité de la maladie, étayée chez plus de la moitié des malades par des rechutes, montre bien qu'au moins deux populations distinctes de malades co-existent. Les formes granulomateuses, caractérisées par des nodules pulmonaires multiples, souvent excavés, et d'évolution généralement chronique ; une atteinte ORL, avec rhinite croûteuse, sinusite chronique, parfois destructrice avec ensellure nasale ; et/ou parfois pseudo-tumeur inflammatoire orbitaire. Ces lésions régressent souvent difficilement, lentement et pas toujours totalement, et surtout récidivent très fréquemment. On s'interroge ainsi sur un traitement « à vie » de ces malades. A l'inverse, même si les formes rénales et les hémorragies alvéolaires rechutent aussi, ces formes « vasculaires » semblent plus « pures » et ont surtout une évolution initiale souvent plus grave, mais peut-être moins de rechute ensuite. Cette séparation entre formes vasculaires et granulomateuses est mieux acceptée en Europe qu'aux Etats-Unis où les critères de séparation des groupes sont souvent

moins clairs, fondés sur la sévérité initiale des patients. Nous avons montré dans une étude précédente tout l'intérêt de l'approche « phénotypique » de la maladie (7, 8).

La distinction entre les formes vasculitiques de la GPA, ANCA-négatives ou -positives, quel que soit le type des ANCA, et une PAM reste problématique. Il n'est pas certain en pratique qu'une telle distinction soit justifiée, ce que nous pourrions étudier a posteriori également grâce à cette étude. En effet, l'évolution du patient, en cas notamment du passage d'une forme vasculitique à une forme granulomateuse à l'occasion d'une rechute, orientera vers un diagnostic formel de GPA. A l'inverse, un patient atteint de capillarite pulmonaire et atteinte rénale, sans aucune atteinte clinique granulomateuse à un quelconque moment de sa maladie, ayant eu confirmation histologique de l'existence d'une vascularite non granulomateuse et/ou chez qui sont détectés des pANCA anti-MPO aura plus probablement une PAM.

V – PROTOCOLE D'ETUDE

V - 1 – OBJECTIFS

- **Principal** : Individualiser et décrire un ou plusieurs profils cliniques et évolutifs (phénotypes) de la GPA et du syndrome de Churg et Strauss, à partir de l'analyse des données cliniques, évolutives (rechutes), ainsi que biologiques et immunologiques standard réunies à partir d'une cohorte nombreuse de patients. Le premier paramètre discriminant dans l'individualisation de ces différents profils sera celui de la fréquence des rechutes.
- **Secondaires** :
 - o Identifier les relations éventuelles entre ces profils cliniques et évolutifs de la GPA et du syndrome de Churg et Strauss et la réponse au traitement (obtention d'une rémission, obtention d'une rémission durable), le risque de corticodépendance (en particulier au cours du syndrome de Churg–Strauss), le nombre de rechutes, et la survie.
 - o Constitution d'une banque de prélèvements biologiques afin de rechercher des associations entre ces profils cliniques et évolutifs de la GPA et du syndrome de Churg et Strauss et des caractéristiques immunologiques et/ou génétiques (dans une étude ancillaires en cours d'élaboration et/ou prévue ultérieurement, après les résultats de ce premier projet d'identification de profils cliniques et évolutifs).

V - 2 - HYPOTHESE TESTEE

La détermination d'un ou de plusieurs profils cliniques et évolutifs de la maladie de Churg et Strauss et de la GPA repose sur une hypothèse statistique de départ non formelle qui est le fruit de l'expérience et des résultats de quelques études préliminaires menées en France notamment au sein de notre groupe, publiées et/ou rapportées à des congrès internationaux .

- **Pour la GPA**, nous faisons l'hypothèse que les symptômes suivants permettent de définir des profils cliniques qui conditionnent l'évolution des malades devant impliquer une stratégie de traitement différente selon le profil clinique et évolutif établi. Nous avons récemment proposé de distinguer les formes granulomateuses et vascularitiques, grâce à une classification utilisant 3 'paramètres vascularitiques'

(créatinémie >125 µmol/l, hématurie et/ou protéinurie, hémorragie alvéolaire) et 3 'paramètres granulomateux' (atteinte ORL, nodules pulmonaires, exophtalmie) pour identifier les facteurs prédictifs de rechute chez 176 patients précédemment inclus dans 2 essais thérapeutiques prospectifs français. Avec un suivi médian de 50 mois, l'incidence cumulée de rechute était de 52% à 5 ans, avec, en analyse multivariée, davantage de rechutes en cas de forme granulomateuse prédominante (HR=1,9; IC à 95% [1,1-3,2]) et de façon plus précoce, dans les 18 mois suivant le diagnostic. Nous émettons donc les hypothèses suivantes quant à l'identification de profils cliniques et évolutifs différents :

- *Profil granulomateux*, caractérisé par la présence de nodules pulmonaires, d'atteinte granulomateuse du massif facial (ORL et ophtalmologique) et plus faible fréquence des ANCA anti-PR3 ;
 - *Profil vascularitique/vasculitique/vasculaire*, associant glomérulonéphrite extra-capillaire, hémorragie alvéolaire, purpura, taux élevé d'ANCA anti-PR3 ;
 - *Profils intermédiaires*, associant soit des symptômes répondant aux deux groupes précédents ou ayant une évolution par phases successives (dont on pense aujourd'hui qu'elles correspondraient à un switch TH1/TH2).
 - *Remarque concernant la distinction entre une forme vasculitique de la GPA et une polyangéite microscopique* : la forme vasculitique de la GPA, telle que nous le présupposons, peut correspondre à une PAM. La GPA est avant tout associée à la présence d'ANCA anti-PR3, mais des formes avec anti-MPO sont possibles, de même qu'ANCA-négatives (vascularite prouvée à la biopsie, en particulier si granulomateuse). Inversement, la PAM est avant tout associée à la présence d'anti-MPO, mais dans moins de 10% des cas, ce sont des anti-PR3 qui peuvent être détectés, ou aucun. On ne peut en effet aujourd'hui pas classer avec certitude un patient présentant un tableau de capillarite pulmonaire et atteinte rénale, sans documentation histologique de vascularite granulomateuse par ailleurs. L'absence d'ANCA ou leur présence, quel qu'en soit le type, ne permet pas dans ces cas de trancher de façon indiscutable. La distinction (si elle est justifiée) entre ces formes 'frontières' sera donc faite a posteriori, en particulier en fonction de l'évolution du patient (passage d'une forme vasculitique à une forme granulomateuse par exemple, à l'occasion d'une rechute).
- **Pour le syndrome de Churg et Strauss**, les premières études publiées quant à l'existence de profils cliniques distincts ne retrouvent pas de différence évolutive évidente, avec un taux de rechute de l'ordre de 30–45% à 5 ans (11), principalement durant les 2 premières années suivant le diagnostic. L'existence de profils cliniques différents du syndrome de Churg et Strauss a été suggéré par 2 études récentes (6, 12), dont celle de notre centre qui comportait 112 patients, dont 40.5% ont rechuté, indépendamment de leur statut ANCA positif ou négatif, alors que celui-ci était associé à une présentation clinique différente. Plusieurs combinaisons de symptômes semblent donc devoir être étudiées :
- *Forme sans ANCA* : associant une atteinte cardiaque prédominante (hypothèse partiellement démontrée par notre groupe mais méritant confirmation) ;

- *Forme avec ANCA*, associant l'atteinte rénale, la neuropathie périphérique, mais pas l'atteinte cardiaque.
- *Parmi les autres profils cliniques*, nous essaierons de caractériser entre autres les formes incomplètes de la maladie (formes où l'éosinophilie prédomine mais sans atteinte extra-pulmonaire, formes sans asthme) ; les formes frontières avec la GPA (caractérisées par une atteinte nasosinusienne prédominante).

V - 3 - IMPACT CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE

La confirmation de l'existence de plusieurs profils cliniques et évolutifs de la maladie de Churg et Strauss et de la GPA pourrait avoir des conséquences sur plusieurs plans :

- *Impact dans les schémas et les durées thérapeutique des différents profils évolutifs dans la GPA* : nous pourrions identifier et isoler un groupe de patients davantage à risque de rechutes que les autres, ce qui conditionnerait a priori la durée du traitement qui est actuellement de 2 ans, mais ne permet pas d'éviter dans plus de la moitié des cas des rechutes. Il est aussi envisageable, mais ce ne sera pas l'objectif principal de l'étude, qu'il existe des différences en terme de chance de mise en rémission avec le traitement d'induction initial (les patients étant mis en rémission dans plus de 80% des cas, l'effectif de sujets nécessaires pour montrer une éventuelle différence apparaît trop important dans une première approche).
- *Impact dans le choix des thérapeutiques* : le traitement de la maladie repose sur les corticoïdes associés aux immunosuppresseurs. Ce traitement n'est pas sélectif et agit en exerçant un pouvoir immunosuppresseur global portant sur les lymphocytes T et B. Grâce à la mise sur le marché de nouvelles biothérapies dans certaines maladies rhumatismales et lymphomes, qu'il s'agisse des anti-TNF α et des anti-CD20 ou de l'abatacept (CTLA4 Ig), le traitement des vascularites s'oriente différemment et les biothérapies sont de plus en plus utilisées. Les anti-TNF α (22) et les anti-CD20 (23, 24) sont les mieux connus, mais on observe des réponses différentes selon les malades : les formes vascularitiques semblent mieux répondre aux anti-CD20 que les formes granulomateuses ; les formes granulomateuses paraissent plus sensibles à l'infliximab (et pas à l'etanercept). La mise en évidence de ces différents profils cliniques des maladies pourrait déboucher sur un meilleur choix de traitements qui pourraient être choisis en fonction du profil clinique et immunologique des malades. Au cours du syndrome de Churg et Strauss, si l'évolution n'apparaît pas différente en terme de risque de rechute selon la forme clinique considérée, le traitement pourrait par contre être très différent selon la forme considérée, en privilégiant par exemple les combinaisons de corticoïdes et immunosuppresseurs dans les formes ANCA +, voire les anti-CD20, tandis que des associations avec d'autres molécules pourraient d'envisager pour les autres formes ANCA négatives, davantage ciblées sur le rôle des éosinophiles impliqués (anti-IL5, anti-IgE, inhibiteurs de kinase...).

V - 4 - CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION

V - 4 - 1 - CRITERES D'INCLUSION

- **Patient adulte et enfant (pas de limite d'âge)**

- **Patient atteint de syndrome de Churg et Strauss, qu'elle qu'en soit l'ancienneté, et**
 - 1/ répondant aux critères de l'ACR 1990 (3) ET aux critères de Lanham (9), avec ou sans ANCA ;
 - 2/ ou, en l'absence de confirmation histologique, en présence d'atteintes cliniques évocatrices, dont un asthme, une hyperéosinophilie, tels que définis par les critères de Lanham, et chez qui
 - c. des ANCA sont détectés en immunofluorescence et en ELISA à un taux significatif par rapport aux normes internationales appropriées au kit de détection utilisé.
 - d. ou, en l'absence d'ANCA,
 - i. un syndrome hyperéosinophilique a été récusé par
 - 1. la recherche biologique négative de variant lymphoprolifératif et myéloprolifératif
 - 2. et/ou une évolution favorable après une longue durée de suivi (> 5 ans),
 - ii. et les autres diagnostics différentiels ont été écartés après un bilan étiologique complet, notamment parasitologique, médicamenteux.
 - 3/ et/ou, en l'absence d'asthme, ayant d'autres atteintes cliniques et/ou biologiques évocatrices, chez qui
 - e. sont détectés des ANCA en immunofluorescence et en ELISA à un taux significatif par rapport aux normes internationales appropriées au kit de détection utilisé,
 - f. ou, en l'absence d'ANCA, chez qui
 - i. un syndrome hyperéosinophilique a été récusé par
 - 1. la recherche biologique négative de variant lymphoprolifératif et myéloprolifératif
 - 2. et/ou une évolution favorable après une longue durée de suivi (> 5 ans),
 - ii. et les autres diagnostics différentiels ont été écartés après un bilan étiologique complet, notamment parasitologique, médicamenteux.

- **Patient atteint de GPA, qu'elle qu'en soit l'ancienneté, et**
 - 1/ répondant aux critères de la Nomenclature de Chapel Hill [5],
 - 2/ et ayant au moins l'un des 2 paramètres suivants :
 - c. des ANCA en immunofluorescence et en ELISA à un taux significatif par rapport aux normes internationales appropriées au kit de détection utilisé,
 - d. une confirmation biopsique de la GPA (vascularite nécrosante granulomateuse, vascularite avec micro-abcès à polynucléaires)

Remarque : les patients présentant un tableau de GPA sous sa forme vasculitique, qui sera donc compatible également avec celui de PAM, seront inclus également. La distinction entre PAM et GPA sera faite à posteriori :

- avant tout, en fonction de l'évolution (le passage à une forme granulomateuse signant le diagnostic de GPA) ;
- en l'absence d'atteinte granulomateuse évolutive, en fonction du type d'ANCA en immunofluorescence et en ELISA : les patients seront analysés en fonction de leur statut ANCA +/- et du type d'ANCA, en considérant schématiquement ceux avec anti-PR3 comme ayant une GPA, ceux avec anti-MPO comme ayant une PAM, et en classant sans ANCA dans une 3^{ème} catégorie. Si l'analyse des ses sous-groupes donne des résultats comparables, la distinction chez ces patients entre GPA dans sa forme vasculaire pure et la PAM sera résolue soit en considérant les patients comme ayant une PAM et non une GPA, puisqu'il n'y aucune atteinte granulomateuse, soit en considérant que ces deux maladies constituent en fait une même entité de vascularite nécrosante avec des formes vasculitiques pures (ex-PAM), mixtes (ex-GPA) et granulomateuses pures ou prédominantes (ex-GPA).
- **Réalisation d'un examen médical préalable à la recherche**
- **Information du patient et signature du consentement éclairé ou des titulaires de l'autorité parentale pour les enfants.**
- Les femmes enceintes et qui allaitent pourront être inclus dans l'étude.

Des cas atypiques ou des formes incomplètes pourront être prélevées, mais ces patients ne seront inclus dans l'étude qu'une fois la confirmation du diagnostic obtenu et après consultation d'un groupe d'experts.

V - 4 - 2 - CRITERES DE NON INCLUSION

- Autre vascularite (en dehors des patients atteints de PAM qui pourront être inclus, comme indiqué ci-dessus, la distinction entre GPA étant prévue a posteriori)
- Vascularite due à une infection virale (notamment PAN liée au virus de l'hépatite B) ;
- Cancer(s) évolutif(s) ou considéré(s) comme guéri(s) depuis moins de 2 ans ;
- Refus de consentement ou incapacité d'obtention du consentement ;
- Patient dément ou non habilité, pour des raisons psychiatriques ou de défaillance intellectuelle, à recevoir l'information sur le protocole et à donner un consentement éclairé.

V - 5 - DEROULEMENT DE L'ETUDE

V - 5 - 1 - RECUEIL DES DONNEES

Nous avons mis en place un réseau de recueil informatisé de données (registre des vascularites) qui permet de compiler les caractéristiques de chaque malade. Ce logiciel, dont l'organisation et la structure sont déjà définie, a été mis progressivement en place en 2007 dans les divers centres intéressés par l'étude des vascularites et qui se sont engagés à contribuer aux travaux du GFEV et du Centre de référence pour les vascularites.

La liste des membres du centre de référence Maladies Rares Vascularites est en pièce-jointe au protocole. Le formulaire vierge du registre des vascularites est également en pièce-jointe au protocole.

L'accès à l'e-CRF par les médecins investigateurs sera restreint par un code d'accès et un système de mot de passe personnel et unique pour chaque utilisateur. Chaque investigateur disposera en outre d'un profil spécifique lui attribuant des droits ou non à certaines des fonctions du système (saisie ou visualisation simple des données du patient inclus ou de l'ensemble des données de l'étude, possibilité de modification ...). Le stockage des données sera effectué sur un serveur sécurisé, avec cryptage des données lors des transmissions et copie de sauvegarde automatique interne sur le serveur qui hébergera la solution logicielle d'infogérance Cleanweb (à l'AP-HP, Bessières). La gestion et le contrôle de la qualité des données des patients seront effectués de façon conjointe par les Attachés de Recherche Clinique (ARC) de l'Unité de Recherche Clinique (URC) UCR/CIC Cochin-Necker et les médecins investigateurs et collaborateurs de l'étude à l'hôpital Cochin, dans le Pôle de Médecine du Pr. Guillevin.

Le registre devra être complété au minimum tous les 6 mois pendant les 3 ans de participation du patient à l'étude.

La version informatique comportera d'autres paramètres cliniques, biologiques et évolutifs, s'affichant de façon optionnelle selon les caractéristiques propres de chaque patient inclus.

Ce cahier de recueil comportera des données cliniques et biologiques standard, qui correspondent en fait à ce qui est fait de façon courante lors de la prise en charge de ces patients, selon les bonnes pratiques cliniques. Les données concernant les malades inclus dans le registre informatique seront étudiées pour déterminer les éventuelles circonstances favorisant de survenue de la maladie, en particulier les facteurs d'environnement, les antécédents d'allergie et/ou les prises médicamenteuses associées. Le but sera de pouvoir décrire de façon exhaustive les caractères cliniques et biologiques de la GPA et du syndrome de Churg et Strauss, et de tous leurs symptômes, depuis les premiers, l'asthme par exemple au cours du syndrome de Churg et Strauss. Aucun examen complémentaire ne sera exigé en plus de ce qui est effectué de façon courante lors de la prise en charge de ces patients (aucun coût supplémentaire ou examen ajouté). Toutefois, pour permettre l'individualisation de profils cliniques, il sera souhaitable d'effectuer certaines investigations, qui seront donc clairement mentionnées dans le cahier de recueil, et qui nous semblent de toute façon faire partie des examens nécessaires à réaliser chez ces patients (en accord avec les guides de recommandation de bonne pratique et des référentiels que nous sommes en train de mettre en place, sous la tutelle de la Haute Autorité de Santé, au sein d'un groupe de travail que nous avons initié et constitué d'experts nationaux dans le cadre de nos missions de centre de référence – maladies rares – vascularites). Ainsi, en ce qui concerne l'atteinte broncho-pulmonaire et/ou ORL, un scanner avec coupes millimétriques du thorax, un examen ORL (avec biopsies quasi systématiques) et un scanner du massif facial devraient être effectués systématiquement. En cas d'anomalies pulmonaires, une fibroscopie bronchique avec des biopsies systématiques (prudentes en cas de sténose bronchique) et un lavage alvéolaire (recherche en particulier d'alvéolite éosinophilique ou d'hémorragie alvéolaire au cours du syndrome de Churg et Strauss, pouvant toute deux correspondre à des opacités en verre dépoli au scanner) devraient être réalisés. Une IRM ou une scintigraphie myocardique, en plus de l'échographie cardiaque, qui est systématique au cours du syndrome de Churg et Strauss, serait utile.

Evidemment, une analyse des résultats histologique confirmant la vascularite sera effectuée. Les biopsies sont donc conseillées (en particulier en l'absence d'ANCA), notamment les biopsies ORL et/ou pulmonaires au cours de la GPA, qui peuvent révéler des

granulomes, sous réserve du caractère segmentaire des lésions. De même, en cas d'atteinte rénale, les résultats de la ponction-biopsie de rein seront colligés (la présence de granulomes au sein du parenchyme rénale est possible, mais relativement rare au cours des vascularites granulomateuses).

Concernant les critères biopsiques de GPA : en l'absence de vascularite les autres diagnostics de maladie granulomateuse doivent être soigneusement exclus (sarcoïdose, infection).

La vascularite n'étant pas toujours présente sur les prélèvements ; il y a trois critères anatomo-pathologiques majeurs de la GPA :

- micro-abcès à polynucléaires (micro-nécrose) ; macro-nécrose
- Angéite
- Granulome polymorphe à cellules géantes (polynucléaires, histiocytes palissadiques, cellules géantes).

Sur les biopsies bronchiques ou au niveau ORL, on retrouve les granulomes avec des cellules géantes et une infiltration à polynucléaires (qui contraste avec l'association cellules géantes – cellules mononucléées que l'on voit par exemple dans la sarcoïdose).

Justification du recueil des données nominatives, ethniques et professionnelles :

Pour cette étude, les noms et prénoms complets des patients seront recueillis dans le cahier de recueil de données électronique, ainsi que la date de naissance complète, afin d'éviter une confusion entre certains homonymes.

Mais, les données des patients seront anonymisées (première lettre du nom et première lettre du prénom) avant envoi de la base de données pour analyse des résultats de ce protocole.

Nous souhaitons que la date de naissance complète soit utilisée en raison des homonymies fréquentes. Recueillir uniquement le mois et l'année de naissance nous paraît un critère d'individualisation des prélèvements insuffisant.

Dans le cahier de recueil électronique accompagnant les prélèvements, il est demandé un certain nombre de renseignements concernant l'origine géographique des sujets, leur profession et leur ethnie. Ces données sont indispensables et la justification de cette demande de renseignements est la suivante :

- dans les maladies concernées, en particulier le syndrome de Churg et Strauss et la granulomatose avec polyangéite, un facteur professionnel pourrait être impliqué. Nous pensons en effet que les sujets exposés à un empoussièremment ou travaillant dans un milieu ou des produits chimiques et notamment des solvants peuvent être inhalés, sont plus exposés que d'autres à développer une vascularite. Ceci a déjà été montré dans la littérature et semble être partiellement démontré dans les deux maladies précitées. Le syndrome de Churg Strauss est une maladie qui survient uniquement chez les patients asthmatiques et l'exposition à un aérocontaminant est donc essentielle. Pour la granulomatose avec polyangéite, dans les études rétrospectives que nous avons déjà conduites, un tiers des malades est exposé à un empoussièremment, ou à un solvant. Certaines professions sont sur-représentées dans cette population de patients, notamment les travailleurs du bois, les tailleurs de pierre et tous les professionnels exposés à la silice, les boulangers, ceux travaillant dans les blanchisseries, pressing etc.

- L'origine géographique et la race sont des données essentielles à la compréhension de la maladie. Les facteurs génétiques paraissent en effet impliqués dans la survenue de ces maladies. C'est le cas en particulier pour la granulomatose avec polyangéite. Cette affection a été décrite essentiellement en Europe et même, dans le nord de l'Europe. La prévalence de cette affection dans cette partie du continent est très élevée, environ trois fois plus qu'en France où elle est estimée à 25 par million d'habitants. Cette prévalence n'est pas liée à

d'autres facteurs comme l'exposition à des aérocontaminants. Il y a un gradient nord-sud européen pour les vascularites. En effet, à l'inverse de la granulomatose avec polyangéite, la périartérite noueuse et la polyangéite microscopique sont rares en Europe du Nord et deux à trois fois plus fréquentes dans l'Europe du Sud et notamment en France. Ces différences géographiques et ethniques se rencontrent également dans d'autres continents. La granulomatose avec polyangéite est exceptionnelle chez les sujets de race noire originaire d'Afrique et des Antilles. À l'inverse, nous soignons un nombre non négligeable de patients indiens et pakistanais ce qui prouve que la survenue de la maladie n'est pas liée à la couleur de la peau, mais surtout à des groupes ethniques particuliers. En Asie, la granulomatose Wegener est plus rare qu'en Europe mais plus fréquente qu'en Afrique. Son phénotype est plus volontiers associé à des manifestations O.R.L., avec moins d'atteinte rénale. Ces données sont essentiellement japonaises. Parmi le groupe des vascularites nécrosantes, la polyangéite microscopique est fréquente au Japon, beaucoup plus que la granulomatose avec polyangéite et son expression phénotypique est différente de l'Europe puisque les patients présentant une pathologie associée aux anticorps antimyéloperoxydase développent dans environ un tiers des cas une fibrose pulmonaire associée à la maladie vasculaire, situation tout à fait exceptionnelle chez nos patients européens.

Un certain nombre d'études génétiques sont en cours en Europe et dans le monde, en collaboration avec divers groupes de chercheurs, car les collections doivent être larges pour déterminer un polymorphisme génétique spécifique à chacune des maladies, et tout particulièrement dans cette pathologie dont on sait qu'elles ne sont pas monogéniques. Le niveau d'études est également requis dans notre registre. Cette donnée ne sera a priori pas utilisée pour l'analyse des collections biologiques. Ce n'est qu'un moyen indirect de recouper les informations et d'en vérifier la validité. (Par exemple, il est assez exceptionnel qu'un professeur des universités soit exposé à la silice en exerçant la profession de tailleurs de pierre).

Cette étude est une étude non-interventionnelle. Elle ne comporte pas d'évaluation de stratégie thérapeutique dirigée. Les patients seront traités suivant les règles de bonnes pratiques cliniques, ou éventuellement dans le cadre de protocoles. Les données thérapeutiques seront par contre colligées dans la base de données (registre des vascularites), en même temps que les données du suivi de chaque patient.

V - 5 - 2 – PRELEVEMENTS

Lors de la visite d'inclusion dans l'étude, en même temps que la prise de sang effectuée à l'occasion du bilan nécessaire au suivi et au traitement de leur maladie, les patients auront un seul prélèvement sanguin supplémentaire de 34 ml (2 fois 7 ml pour constituer une sérothèque et une plasmathèque, 2 fois 10 ml pour constituer une cellulothèque et une DNATHèque) (note d'information et formulaire de consentement en pièce-jointe au protocole). Ces prélèvements seront utilisés dans le but de mener des études fondamentales et/ou génétiques ancillaires et/ou ultérieure au PHRC, en parallèle avec cette étude d'identification et de description de profils cliniques et évolutifs différents. Le GFEV a déjà des données sur une centaine de malades atteints de chacune de ces pathologies, qui pourront également être analysées de façon parallèle et indépendante, puis comparées avec celles qui seront recueillies de façon prospective avec ce nouveau projet. Toutefois, nous ne disposons pas toujours de prélèvements sanguins correspondants pour ces patients déjà enregistrés dans la base du GFEV.

Constitution, conservation et transport des biothèques (sérothèques, plasmathèques, cellulothèques) et DNathèques :

Les sérothèques, plasmathèques, cellulothèques et DNathèques seront réalisées une seule fois, au moment de l'inclusion dans l'étude.

Sérothèque : 7 ml de sang seront prélevés sur un tube sec, avec ou sans gélose, (bouchon rouge), centrifugés 10 minutes à 1 800 tours/min avec recueil du surnageant (sérum), qui sera conservé à - 80°C par le centre investigateur, qui a inclus le patient.

Plasmathèque : 7 ml de sang seront prélevés sur un tube EDTA (bouchon violet), centrifugés 10 minutes à 1 800 tours/min, avec recueil du surnageant (plasma), qui sera conservé à - 80 °C par le centre investigateur, qui a inclus le patient.

Le transport des tubes de plasmathèque sera couplé à celui des tubes de sérothèque. L'envoi de ces prélèvements de plasmathèque et celui de sérothèque des centres investigateurs vers le Centre de référence Maladies Rares à l'hôpital Cochin se fera en fonction des disponibilités locales (en une fois à la fin de l'étude, si il y a une possibilité de conservation sur site à - 80°C ou après chaque prélèvement). Le transporteur sera identifié spécifiquement pour l'étude.

Cellulothèque : 10 ml de sang seront prélevés sur un ou deux tubes ACD (jaune pâle), conservés à température ambiante et acheminés immédiatement après le prélèvement et au plus tard dans les 24 heures qui suivent, à température ambiante vers la banque de cellules, Pavillon Cassini à l'hôpital Cochin, pour établissement de lignées lymphoblastoïdes.

DNathèque : 10 ml de sang seront prélevés sur un ou deux tubes ACD (jaune pâle), conservés à température ambiante et acheminés immédiatement après le prélèvement et au plus tard dans les 24 heures qui suivent, à température ambiante au laboratoire INSERM U1016, pavillon Gustave Roussy, à l'hôpital Cochin, où les tubes seront techniqués.

Le transport des tubes de cellulothèque sera couplé à celui de la DNathèque

Devenir des collections à la fin de la recherche :

Les prélèvements de sérum, de plasma et de sang en vue de l'isolement de l'ADN seront conservés dans un congélateur à - 80°C, au sein d'une collection, qui existe déjà et qui est déjà déclarée, à l'Hôpital Cochin, au sein du Centre de référence Maladies Rares, Pavillon St Jacques, dont le responsable est le Pr Luc Mouthon.

Les prélèvements de cellules seront conservés, sous la responsabilité du Pr Luc Mouthon dans de l'azote liquide, au sein d'une collection, qui existe déjà et qui est déclarée, à l'Hôpital Cochin, dans le laboratoire d'Hématologie, Pavillon Jean Dausset.

Les lignées lymphoblastoïdes seront conservées dans l'azote liquide, dans une collection, qui existe déjà et qui est déclarée, à l'Hôpital Cochin, au sein de la banque de Cellules, située au Pavillon Cassini, sous la responsabilité du Pr Jamel Chelly.

Les prélèvements de sérum, de plasma, de cellules et/ou d'ADN seront analysés en fonction des études des résultats des expériences de laboratoire qui sont ou seront mis en place à partir des protocoles cliniques auxquels les patients ont accepté de participer ou des protocoles d'investigations biologiques pour lesquels le patient a signé un consentement éclairé.

Les prélèvements d'ADN seront utilisés pour des études d'identification de gènes impliqués dans la pathogénie de la GPA et du syndrome de Churg et Strauss. Ces études auront une dimension internationale en raison de la nécessité de collecter plusieurs centaines de prélèvements pour obtenir des résultats analysables. Les études de corrélation seront effectuées avec l'aide des données des patients inclus dans la base de données du GFEV.

Les études génétiques seront faites dans le laboratoire de Génétique et Physiopathologie de Maladies Inflammatoires et Musculaires au sein du CHU Cochin-Port Royal à Paris.

Collection	Responsable	Lieu de conservation	Devenir de la collection à la fin de la recherche
Sérothèque	Pr. Luc Mouthon	Centre de référence Maladies Rares, Pavillon St Jacques, à l'hôpital Cochin	Les prélèvements seront versés au sein d'une collection qui existe déjà et qui est déjà déclarée
Plasmathèque	Pr. Luc Mouthon	Centre de référence Maladies Rares, Pavillon St Jacques, à l'hôpital Cochin	Les prélèvements seront versés au sein d'une collection qui existe déjà et qui est déjà déclarée
Cellulothèque	Pr. Luc Mouthon	Laboratoire d'Hématologie, Pavillon Jean Dausset à l'hôpital Cochin	Les prélèvements seront versés au sein d'une collection qui existe déjà et qui est déjà déclarée
DNAthèque	Pr. Jamel Chelly	Banque de Cellules, située au Pavillon Cassini, à l'hôpital Cochin	Les prélèvements seront versés au sein d'une collection qui existe déjà et qui est déjà déclarée

V - 5 - 3 - RECRUTEMENT DES PATIENTS

Grâce à l'existence de nos deux centres de référence à Paris et à Lyon, du GFEV qui regroupe plus de 150 investigateurs et du GERM"O"P (Groupe d'Etude des Maladies "Orphelines" Pulmonaires), il nous paraît possible aujourd'hui de réunir, pour chaque maladie une cohorte nombreuse de patients, de l'étudier avec précision sur le plan clinique afin de répondre à l'objectif principal d'individualisation des profils cliniques et évolutifs de la GPA et du syndrome de Churg et Strauss, par rapport en particulier au risque de rechutes, et de prélever suffisamment de malades pour effectuer des études fondamentales et génétiques afin de répondre aux objectifs secondaires, de façon parallèle et/ou ultérieure.

La collaboration que nous avons établie en France est appelée, vraisemblablement pour cet essai, à s'étendre à un certain nombre de pays qui partagent un intérêt pour les vascularites. Ces pays sont la Belgique, la Suisse, l'Allemagne, le Maroc, la Tunisie, et selon les possibilités qui nous seront accordées, divers centres au Royaume Uni, en Italie (au travers de l'European Vasculitis Study Group) et aux Etats Unis. A titre d'exemple, nous collaborons avec le groupe de Chapel Hill sur les critères de rechute des vascularites avec ANCA, avec une équipe de généticiens britanniques (Thimoty Aitman) sur certains gènes d'intérêt dans la

GPA et avec l'équipe de M. Wechsler à Harvard sur la recherche de gènes de susceptibilité de la maladie de Churg et Strauss.

V - 6 - EFFECTIFS ET STATISTIQUES

Pour l'étude des données évolutives (rechute, survie sans événements), le calcul d'effectif est basé sur les taux de rechute respectifs de chacune des 2 vascularites étudiées, à savoir de l'ordre de 30% puis 50% pour la GPA à 2 et 5 ans (25, 26), et de 15% puis 30–40% pour le syndrome de Churg et Strauss (11, 12), respectivement. Les deux pathologies ont comme point commun essentiel leur association aux ANCA. Cependant, il ne semble pas possible aujourd'hui de distinguer différents profils évolutifs au sein ces deux pathologies à l'aide d'un paramètre unique qui leur serait commun. En particulier, la valeur prédictive éventuelle des ANCA, qui a été étudiée à de nombreuses reprises dans ces pathologies, n'apparaît pas corrélée de façon fiable au risque de rechute. Ainsi, les hypothèses statistiques permettant un calcul d'effectifs doivent être faits de façon séparée, en se basant sur ces taux de rechute, et en sachant que la prévalence de la GPA est en France de l'ordre de 25 / million d'habitants, et celle du syndrome de Churg et Strauss de 10 / million d'habitants.

V - 6 - 1 - NOMBRE DE SUJETS ETUDIÉS ET JUSTIFICATION

Le calcul est basé sur la comparaison de la survie sans événement (récidive ou décès) à 2 ans dans les groupes de patients exposés ou non aux facteurs prédictifs potentiels étudiés.

Dans la GPA, où le taux d'événements à 2 ans est estimé à 30% et à 5 ans à 50%, le nombre total de sujets qu'il faut inclure est de 186. Cet effectif permettra de mettre en évidence avec une puissance de 80% (risque alpha de 5%) des odds ratios supérieurs à 2.5 pour les facteurs prédictifs testés dont la fréquence est au minimum de 20% dans cette population.

Dans la maladie de Churg et Strauss, où le taux d'événements à 2 ans est estimé à 15%, puis à 5 ans à 40%, le nombre total de sujets qu'il faut inclure est de 131. Cet effectif permettra de mettre en évidence avec une puissance de 80% (risque alpha de 5%) des odds ratios supérieurs à 3.0 pour les facteurs prédictifs testés dont la fréquence est au minimum de 20% dans cette population.

V - 6 - 2 - ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES

Une analyse descriptive des sujets sera effectuée : les données quantitatives seront exprimées sous forme de moyenne \pm écart type ou de médiane avec son intervalle interquartiles, et sous forme de pourcentage avec un intervalle de confiance à 95% pour les données qualitatives.

Les courbes de survie sans événement (récidive ou décès) seront construites par la méthode Kaplan Meier et les courbes comparées à l'aide d'un test du log rank puis par le modèle de Cox (analyse multivariée).

Pour l'ensemble des autres critères étudiés, les comparaisons de deux moyennes seront effectuées par un test t de Student ou si besoin par un test de Wilcoxon. Les comparaisons de pourcentages seront réalisées par le test du Chi-2 de Pearson ou si besoin par la méthode exacte de Fisher.

Une analyse comparable sera réalisée avec les données de patients déjà disponibles dans la base du GFEV, qui sont moins complètes cependant que celles que nous souhaitons recueillir maintenant avec ce nouveau projet, puis sur l'ensemble des patients de ces 2

groupes (du GFEV et de ce projet d'individualisation prospective de profils cliniques) pour les paramètres communs disponibles, en particulier évolutifs.

L'effectif calculé est l'effectif nécessaire pour pouvoir répondre à la question formulée à la date fixée de 3 ans de suivi. Cependant, lorsque ce nombre sera atteint, tout nouveau patient répondant aux critères d'inclusion pourra être inclus dans l'étude et l'analyse, ainsi qu'après la période de l'étude, puisque le registre mis en place est destiné à devenir pérenne par la suite, optimisant ainsi l'investissement initial lié à ce projet.

V - 6 - 3 – FAISABILITE

Avec l'aide logistique qui est demandée dans le cadre du PHRC, nous pensons que cet objectif est réalisable facilement réalisable en moins de 3 ans, en mobilisant l'ensemble des centres participant depuis de nombreuses années au GFEV, ceux identifiés comme centres de compétences et de recours dans le cadre du plan maladies rares – vascularites, et les réseaux des sociétés savantes nationales renommées (SNFMI, CRI, SN...). Le registre des vascularites, dont l'architecture est déjà bien définie, est extrêmement rapide et facile à déployer dans les centres (simple connexion Internet et accès par mot de passe sécurisé, avec transfert cryptés des données), et permet très rapidement de pouvoir colliger également des patients suivis dans d'autres pays limitrophes ou du bassin méditerranéen avec lesquels nous avons déjà créé des réseaux. L'identification des profils cliniques et évolutifs en fonction du risque de rechute sera aussi rendu possible, en pratique, par le fait que les rechutes surviennent pour la majorité d'entre elles dans les 2 ans (50% après un an de suivi, 60% après 2 ans) qui suivent le diagnostic (11, 26). La constitution de la banque de prélèvements biologiques permettra de façon très dynamique de poursuivre les études en cours, d'en développer de nouvelle au sein du centre ou par le biais de coopérations nationales et internationales rapidement efficaces.

V - 6 - 4 - CALENDRIER PREVISIONNEL

Le suivi des malades inclus dans la cohorte sera d'au moins 3 ans après leur inclusion.

Inclusion de patients : 1 an et demi.

Suivi des patients et analyse des données : à l'issue des 3 années du projet (recul de 1 an et demi au minimum pour chaque patient).

A l'issue de cette première analyse, ce registre pouvant être pérenne, les patients continueront à être suivis et les données cliniques compilées, de telle sorte que l'investissement initial puisse être davantage exploité. L'enregistrement dans le registre des vascularites de nouveaux patients pourra aussi être envisagé, après un premier gel des données pour l'analyse prévue dans le cadre de ce protocole.

VI - CONSIDERATIONS REGLEMENTAIRES

VI - 1 - TEXTES EN VIGUEUR

L'étude est non interventionnelle, avec une constitution de collections biologiques et recueil de données cliniques et biologiques. Elle sera conduite conformément :

- à la loi n°2004-800 du 06 août 2004 relative à la bioéthique
- à la loi n°2004-801 du 06 août 2004 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés

- au décret n°2007-1220 du 10 août 2007 relatif au prélèvement, à la conservation et à la préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humain et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires)

VI - 2 - DEMANDE D'AVIS AUPRES DU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES

L'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris est le gestionnaire de cette recherche conformément au 1° alinéa de l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique. Le DRCD en est le représentant. En accord avec l'article L.1123-6 du Code de la Santé, le protocole de recherche et la déclaration de la collection biologique sera soumis au Comité de Protection des Personnes d'Ile de France III par le gestionnaire de l'étude. L'avis de ce comité sera notifié dans le formulaire adressé au gestionnaire de l'étude avant le démarrage de la recherche. L'avis de ce comité sera ensuite notifié lors de la déclaration de ces collections biologiques par le gestionnaire au Ministère de la Recherche.

VI - 3 - DECLARATION AU MINISTERE DE LA RECHERCHE ET A L'AGENCE REGIONALE DE L'HOSPITALISATION (ARH)

Le dossier de Collection a été soumis au Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et à l'ARH sous la référence DC-2009-944.

VI - 4 - MODIFICATIONS

Le gestionnaire de la recherche doit être informé de tout projet de modification du protocole par l'investigateur coordonnateur.

Après le commencement de la recherche, toute modification substantielle de celle-ci à l'initiative du gestionnaire doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et doit être notifiée au Ministère de la Recherche, à l'ARH et à la CNIL.

VI - 5 - ASPECT LEGAL

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au gestionnaire de la recherche une copie de son curriculum vitae personnel, daté et signé, comportant son numéro d'inscription à l'Ordre des Médecins et son numéro ADELI ou RPPS.

VI - 6 - DEMANDE D'AUTORISATION AUPRES DE LA CNIL

La loi prévoit que la déclaration du fichier informatisé des données personnelles collectées pour la recherche doit être faite avant le début effectif de la recherche. Cette recherche fera l'objet d'une demande d'autorisation unitaire, conformément à la loi n°2004-801 du 06 août 2004.

Un dossier sera complété et envoyé au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS). Après autorisation de leur part, un dossier sera complété et envoyé à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

VI - 7 - NOTE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE

Une information de la participation à cette étude sera fournie à tous les patients inclus et un consentement sera recueilli pour l'étude des prélèvements : pour la caractérisation génétique, la constitution d'une collection biologique (prise de sang et stockage) et le recueil des données cliniques.

Les patients pourront être inclus de manière rétrospective ou prospective.

Selon les patients, deux types de notes d'information et de formulaires de consentement sont prévus :

- une note d'information et un formulaire de consentement de participation à une recherche pour une personne adulte
- et une note d'information et un formulaire de consentement pour les titulaires de l'autorité parentale sur un enfant participant à une recherche.

Le consentement de l'enfant sera également recherché, s'il est apte à exprimer sa volonté.

Les notes d'information et les formulaires de consentement seront imprimés en quadruple exemplaires :

Les exemplaires originaux seront conservés par l'investigateur.

Une copie sera remise au patient, une autre récupérée par le gestionnaire de la recherche. Le quatrième exemplaire sera envoyé à la banque de cellules, à l'hôpital Cochin, en même temps que les prélèvements, pour l'établissement des lignées lymphoblastoïdes.

VII QUALITE DES DONNEES

VII - 1 - DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les personnes ayant un accès direct conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment les articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique (par exemple, les investigateurs, les personnes chargées du contrôle de qualité, les moniteurs, les assistants de recherche clinique, les auditeurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais) prennent toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Les données collectées par ces personnes au cours des contrôles de qualité ou des audits sont alors rendues anonymes.

VII - 2 - CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

Le déroulement de la recherche sera encadré selon les procédures opératoires standards du gestionnaire AP-HP représenté par le DRCO. La prise en charge des personnes dans les centres participants sera faite conformément à la déontologie, aux recommandations médicales et conformément à la déclaration d'Helsinki.

Les investigateurs de chaque centre s'engagent à recevoir les représentants nommés par l'AP-HP pour le contrôle de qualité et les visites de conformité, le cas échéant.

VII - 3 - TRANSCRIPTION DES DONNEES DANS LE CAHIER D'OBSERVATION

Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le registre informatisé au minimum tous les 6 mois et une explication donnée par l'investigateur pour chaque donnée manquante. Les données devront être retranscrites au fur et à mesure qu'elles sont obtenues qu'il s'agisse de données cliniques ou para-cliniques.

La version informatique comportera d'autres paramètres cliniques, biologiques et évolutifs, s'affichant de façon optionnelle selon les caractéristiques propres de chaque patient inclus.

Ce cahier de recueil comportera des données cliniques et biologique standard, qui correspondent en fait à ce qui est fait de façon courante lors de la prise en charge de ces patients, selon les bonnes pratiques cliniques. Les données concernant les malades inclus dans le registre informatique seront étudiées pour déterminer les éventuelles circonstances favorisant de survenue de la maladie, en particulier les facteurs d'environnements, les antécédents d'allergie et/ou les prises médicamenteuses associées.

VIII ARCHIVAGE DANS LES CENTRES INVESTIGATEURS

Les documents de la recherche doivent être archivés par l'investigateur pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche.

Cet archivage indexé comporte :

- les versions successives du protocole (identifiées par le n° de version et la date de la version),
- chez l'investigateur coordonnateur : le dossier et courriers de correspondance avec le CPP (y compris les amendements),
- les courriers de correspondance avec le gestionnaire,
- les consentements signés des sujets sous pli cacheté avec la liste ou registre d'inclusion en correspondance,
- le cahier d'observation complété et validé de chaque sujet inclus,
- toutes les annexes spécifiques à l'étude,
- le rapport final de l'étude provenant de l'analyse statistique et du contrôle qualité de l'étude (double transmis au gestionnaire).
- les certificats d'audit éventuels réalisés au cours de la recherche

IX RAPPORTS ET PUBLICATIONS

IX - 1 - RAPPORT FINAL DE LA RECHERCHE

Le rapport final de la recherche sera écrit en collaboration par le coordonnateur et le biostatisticien/méthodologiste pour cette recherche. Ce rapport sera soumis à chacun des investigateurs pour avis. Une fois qu'un consensus aura été obtenu, la version finale devra être avalisée par la signature de chacun des investigateurs après la fin effective de la recherche.

Un rapport rédigé doit être transmis au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente dans un délai de un an, après la fin de la recherche, s'entendant comme la dernière visite de suivi du dernier sujet inclus. Ce délai est rapporté à 90 jours en cas d'arrêt prématuré de la recherche.

IX - 2 - PUBLICATIONS ET PROPRIETES DES DONNEES

Seront premiers signataires des publications, les personnes ayant réellement participé à l'élaboration du protocole et son déroulement ainsi qu'à la rédaction des résultats.

L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

L'AP-HP doit être mentionnée comme étant le gestionnaire de la recherche et comme soutien financier, le cas échéant. Les termes « Assistance Publique- Hôpitaux de Paris » doivent apparaître dans l'adresse des auteurs. L'Unité de Recherche Clinique UCR/CIC Cochin-Necker sera citée dans les remerciements.

X PERSPECTIVES

X - 1 - IDENTIFICATIONS DE PARAMETRES BIOLOGIQUES ASSOCIES AUX DIFFERENTS PROFILS CLINIQUES ET EVOLUTIFS IDENTIFIES

Nous effectuons déjà actuellement des études fondamentales dans le domaine des vascularites pour lesquelles il serait régulièrement nécessaire et utile de disposer d'échantillons biologiques d'un grand nombre de patients. La constitution parallèle à cette étude d'une banque d'échantillons biologiques permettrait ainsi de les mener à terme de façon beaucoup plus rapide. Nous avons également constitué dans le cadre des activités du centre de référence un groupe de travail pour coordonner les différentes recherches en cours en France et essayer de développer plus rapidement tous les projets fondamentaux.

Après l'identification et la description précise des profils cliniques et évolutifs de la GPA et du syndrome de Churg et Strauss, il sera évidemment nécessaire d'essayer de préciser leurs différents mécanismes physiopathologiques, notamment en terme de profils cytokiniques ou d'orientation Th1 ou Th2, et d'essayer ainsi d'identifier un ou plusieurs marqueurs biologiques caractérisant chacune de ces formes. De multiples voies de recherche sont envisageables, dont certaines sur lesquelles nous travaillons déjà, biochimiques, immunologiques ou génétiques. Tous ces projets sont pour l'instant autonomes et reposent sur des effectifs très faibles de patients. Dès que les profils cliniques auront été identifiés, il sera très simple d'utiliser les prélèvements effectués pour explorer les pistes biologiques d'intérêt.

Parmi les projets en cours actuellement dans le centre de Cochin, on peut ainsi citer celui de l'identification des épitopes cibles des lymphocytes T CD4+ et CD8+ dirigés contre la protéinase 3 et de la caractérisation des cytokines impliquées dans les formes localisées et systémiques de la GPA (projet COSSEC ; responsables : Pr Luc Mouthon, avec l'équipe de JG Guillet du Département d'Immunologie, Institut Cochin, Inserm U567, CNRS UMR 8104 et GDR N°2826, IFR Paris V). De façon à mieux comprendre les mécanismes qui influencent l'expression des différents profils de la GPA, cette étude recherche à préciser la réponse immunitaire des lymphocytes T CD4+ de type Th1/Th2 et CD8+ dirigés contre la PR3 et à identifier leurs épitopes cibles, puis à caractériser les profils de production de cytokines lymphocytaires T. Quarante patients répondant aux critères de l'ACR doivent être inclus prospectivement : 20 ayant une forme localisée et 20 patients ayant une forme systémique, prélevés au diagnostic en l'absence de traitement, puis en rémission de leur maladie, et enfin à l'occasion d'une éventuelle rechute. Des corrélations des résultats obtenus seront effectuées avec le profil clinique des patients, de façon à identifier des situations cliniques au cours desquelles la mise en évidence de ces clones circulants CD4+ et/ou CD8+ dirigés contre la protéinase 3 pourrait être pertinente. L'analyse des profils de sécrétion des cytokines selon les formes cliniques de la maladie confirmera ou non l'existence de deux types de profils Th1 et

Th2 dans les formes localisées vs systémiques. Cette étude pourra se faire de façon parallèle (et autonome puisqu'elle est déjà financé dans sa partie biologique) au projet de PHRC, mais nous ne la citons ici qu'à titre d'exemple. D'autres travaux de recherche peuvent, et vont, être développés très aisément et rapidement grâce à la mise en place d'un programme structuré et de grande envergure telle que nous le proposons dans ce PHRC.

X - 2 - CORRELATION PHENOTYPE-GENOTYPE

Nous déclencherons les études d'ampleur lorsque les différents profils cliniques de ces maladies seront bien définis. Le but de notre travail est de réunir les éléments cliniques nécessaires afin de faire une étude génétique de qualité permettant alors de parler et de rechercher des corrélations de type phénotype-génotype. Actuellement, nous étudions plusieurs projets d'études génétiques sur la GPA et le syndrome de Churg et Strauss, et la constitution d'une banque d'échantillons – DNAtèque a débuté.

Pour le syndrome de Churg et Strauss, nous avons transmis des prélèvements au Docteur Michael Wechsler (Université de Harvard), qui débute une analyse génétique sur la maladie de Churg et Strauss. Un des étudiants de notre groupe (Docteur Luis Teixeira) actuellement en thèse dans le laboratoire du Professeur Marc Delpech (Hôpital Cochin) rejoindra le groupe de Harvard pour continuer ce travail. Pour la GPA, une première étude est en cours (abstract de la première version de l'article sur les résultats préliminaires, qui doit être soumis à Nature Medicine). Elle devrait se poursuivre si nous réunissons une cohorte de malade suffisamment importante.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. van der Woude FJ, Anticytoplasmic antibodies in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 2: 48.
2. Lightfoot RW, Jr., Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1088-93.
3. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094-100.
4. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-7.
5. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al., Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
6. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al., Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005; 143: 632-8.
7. Mahr A, Girard T, Agher R, Guillevin L, Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 492-8.
8. Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, Mouthon L, Guillevin L, Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 83-91.
9. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR, Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63: 65-81.
10. Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JW, Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994; 46: 1-15.
11. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P, Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 26-37.

12. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al., Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2926-35.
13. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al., Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002; 110: 955-63.
14. Bansal PJ, Tobin MC, Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 398-401.
15. Pfister H, Ollert M, Frohlich LF, Quintanilla-Martinez L, Colby TV, Specks U, et al., Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against the murine homolog of proteinase 3 (Wegener autoantigen) are pathogenic in vivo. *Blood* 2004; 104: 1411-8.
16. Voswinkel J, Mueller A, Kraemer JA, Lamprecht P, Herlyn K, Holl-Ulrich K, et al., B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions. *Ann Rheum Dis* 2005.
17. Jagiello P, Aries P, Arning L, Wagenleiter SE, Csernok E, Hellmich B, et al., The PTPN22 620W allele is a risk factor for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 4039-43.
18. Little MA, Bhargal G, Smyth CL, Nakada MT, Cook HT, Nourshargh S, et al., Therapeutic Effect of Anti-TNF- α Antibodies in an Experimental Model of Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Systemic Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 160-9.
19. Holmen C, Christensson M, Pettersson E, Bratt J, Stjerne P, Karrar A, et al., Wegener's granulomatosis is associated with organ-specific antiendothelial cell antibodies. *Kidney Int* 2004; 66: 1049-60.
20. Belizna C, Duijvestijn A, Hamidou M, Cohen Tervaert JW, Antiendothelial cell antibodies in vasculitis and connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1545-50.
21. Higashi N, Mita H, Taniguchi M, Turikisawa N, Higashi A, Ozawa Y, et al., Urinary eicosanoid and tyrosine derivative concentrations in patients with vasculitides. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1353-8.
22. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, Mahr A, Godmer P, Le Hello C, et al., Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1126-32.
23. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U, Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 262-8.
24. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U, Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 180-7.
25. WGET, Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 351-61.
26. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC, Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med* 2003; 114: 463-9.

Annexe I : Critères de l'ACR – Syndrome de Churg et Strauss

Syndrome de Churg et Strauss.
Critères de l'American College of Rheumatology (1990)

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 4 des 6 critères suivants permet le classement comme syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 99,7%.

-
- 1 Asthme
 - 2 Eosinophilie sanguine $\geq 10\%$
 - 3 Antécédents familiaux d'atopie
 - 4 Infiltrats pulmonaires labiles
 - 5 Douleur ou opacité sinusienne
 - 6 Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie
-

Annexe II : Critères de l'ACR – GRANULOMATOSE AVEC POLYANGEITE

Granulomatose avec polyangéite
Critères de l'American College of Rheumatology (1990)

Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 2 des 4 critères suivants permet le classement comme granulomatose de Wegener avec une sensibilité de 88,2% et une spécificité de 92%.

- 1 Inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations buccales ou faciales douloureuses)
 - 2 Anomalies de la radiographie pulmonaire (nodules, cavités, infiltrats fixes)
 - 3 Sédiment urinaire anormal (hématurie microscopique ou cylindres)
 - 4 Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi ou autour des artères ou artérioles)
-

Annexe III : Diagnostic différentiel de la PAN et de la PAM

Tableau 3. Diagnostic différentiel de la périartérite noueuse et polyangéite microscopique.

	PERIARTERITE NOUEUSE	POLYANGEITE MICROSCOPIQUE
Histologie		
• Type de vascularite	vascularite nécrosante, infiltrat inflammatoire polymorphe, rares granulomes	vascularite nécrosante, infiltrat inflammatoire polymorphe, pas de granulome
• Type de vaisseaux	artères de petit et moyen calibre, rarement artérioles	petits vaisseaux (capillaires, veinules ou artérioles. Les artères de moyen calibre peuvent être touchées
Distribution et localisation		
Atteinte rénale		
• Vascularite rénale avec hypertension reno-vasculaire, infarctus rénaux et microanévrismes	oui	non
• Glomérulonéphrite rapidement progressive	non	très fréquente
Atteinte pulmonaire		
• Hémorragie alvéolaire	non	oui
Multinévrite	50 - 80%	10 - 58%

Rechutes	rare	fréquentes
Anomalies biologiques		
• pANCA, anti-MPO	absents	fréquents (50 - 80%)
• infection par le virus de l'hépatite B	oui (< 10%)	non
Anomalies artériographiques (microanévrismes, sténoses)	oui	non

Annexe IV : Noms et définitions des vascularites adoptés par la conférence de consensus pour la nomenclature des vascularites systémiques à Chapel Hill, Caroline du Nord, USA, 1993

Noms et définitions des vascularites adoptés par la conférence de consensus pour la nomenclature des vascularites systémiques à Chapel Hill, Caroline du Nord, USA, 1993

Vascularites des vaisseaux de gros calibre

- Artérite à cellules géantes (artérite temporale) Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division atteignant avec prédilection les branches de la carotide externe.
Atteinte fréquente de l'artère temporale. Survient habituellement chez des patients âgés de plus de 50 ans et est souvent associée à une pseudo-polyarthrite rhizomélique.
- Artérite de Takayasu Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division.
Survient habituellement chez des patients âgés de moins de 50 ans.

Vascularites des vaisseaux de moyen calibre

- Périartérite noueuse Vascularite nécrosante des artères de moyen et petit calibre sans glomérulonéphrite, ni vascularite des artéριοles, capillaires et veinules.
- Maladie de Kawasaki Vascularite intéressant les vaisseaux de gros, moyen et petit calibre associée à un syndrome lympho-cutanéomuqueux.
Atteinte fréquente des artères coronaires. Aorte et veines peuvent être atteintes. Survient habituellement chez l'enfant.

Vascularites des vaisseaux de petit calibre

- Granulomatose de Wegener** Granulomatose de l'appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules artéριοles, artères).
Glomérulonéphrite nécrosante fréquente
- Syndrome de Churg et Strauss** Granulomatose et infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire associée à une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre.
Asthme et hyperéosinophilie.

- Polyangéite microscopique** Vascularite nécrosante avec peu ou sans dépôts immuns affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles).
Peut atteindre les artères de petit et moyen calibre. Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire fréquemment observée.
- Purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein Vascularite avec dépôts d'IgA affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles).
Atteint typiquement la peau, le tube digestif et le rein (glomérules). Arthralgies et arthrites fréquentes.
- Cryoglobulinémie mixte essentielle Vascularite avec dépôts d'immunoglobulines affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Présence d'une cryoglobulinémie.
La peau et le rein (glomérules) sont souvent atteints.
- Vascularites cutanées leucocytoclasiques Vascularites cutanées leucocytoclasiques isolées sans vascularite systémique ni glomérulonéphrite.

* Le terme vaisseaux de gros calibre correspond à l'aorte et ses plus grosses branches de division. Les vaisseaux de moyen calibre sont les principales artères viscérales (rénales, hépatique, coronaires et mésentériques). Les vaisseaux de petit calibre correspondent aux veinules, capillaires, artérioles et aux artères intra-parenchymateuses distales qui se connectent avec les artérioles. Certaines vascularites des gros et petit vaisseaux peuvent atteindre les vaisseaux de moyen calibre mais les vascularites des vaisseaux de moyen calibre ne doivent pas atteindre de vaisseaux plus petit que les artères. En italique les éléments fréquents mais non essentiels.

** association fréquente aux ANCA.

Annexe V : Classification de Lanham, Hammersmith Hospital (1984)

Classification de Lanham, Hammersmith Hospital (1984)	
<i>Critères</i>	<i>Commentaires</i>
Asthme	
Hyperéosinophilie > 1.500/mm ³	Eosinophilie très labile qui peut disparaître en cas de traitement par corticoïdes
Signes de vascularite systémique touchant au moins 2 organes extrapulmonaires	
Sensibilité : 95%, spécificité : 95%	

