



HAL
open science

Pathogénie des vascularites associées aux ANCA en 2021 : mise au point

A. Néel, N. Degauque, S. Bruneau, C. Braudeau, M. Bucchia, A. Caristan, D.
de Mornac, V. Genin, A. Glemain, C. Oriot, et al.

► To cite this version:

A. Néel, N. Degauque, S. Bruneau, C. Braudeau, M. Bucchia, et al.. Pathogénie des vascularites associées aux ANCA en 2021 : mise au point. *La Revue de Médecine Interne*, 2022, 43 (2), pp.89-97. 10.1016/j.revmed.2021.11.002 . hal-04697330

HAL Id: hal-04697330

<https://hal.science/hal-04697330v1>

Submitted on 13 Nov 2024

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Pathogénie des vascularites associées aux ANCA en 2021: mise au point.

Antoine Néel^{1,2,3}, Nicolas Degauque², Sarah Bruneau², Cécile Braudeau^{2,4}, Marie Bucchia^{2,5}, Aurélie Caristan⁶, Donatienne De Mornac^{1,2}, Victor Genin^{1,2}, Alexandre Glemain², Charlotte Oriot^{2,5}, Marie Rimbart^{2,4}, Sophie Brouard², Régis Josien^{2,4} et Mohamed Hamidou^{1,2}.

1. Service de Médecine Interne, CHU Nantes, Nantes, France.
2. Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie UMR 1064, INSERM, Université de Nantes, Nantes, France.
3. Centre de Référence Maladies Auto-Immunes systémiques Rares, Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France.
4. Laboratoire d'Immunologie, CHU Nantes, Nantes, France.
5. Service de Pédiatrie, CHU Nantes, Nantes, France.
6. Service de Médecine Interne, CHD Vendée, La Roche Sur Yon.

Auteur Correspondant:

Dr Antoine Néel

Service de Médecine Interne

Centre Hospitalier Universitaire de Nantes – Hôtel Dieu

1 Place Alexis Ricordeau

44093 NANTES

Tel: +33.2.40.08.33.55; Fax: +33.2.40.08.33.79.

email: antoine.neel@gmail.com

Financement: aucun

Conflit d'intérêt : aucun

Nombre de mots: Résumé : 180 (Abstract : 130), Manuscrit : 5345

Figures : 1

Résumé

Les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont des affections auto-immunes systémiques rares, caractérisées par une inflammation nécrosante des petits vaisseaux et/ou une inflammation extra-vasculaire du tractus respiratoire. Depuis les années 2000, les modèles murins de vascularite auto-immune à anti-MPO et/ou de glomérulonéphrite expérimentale ont permis de dissequer le rôle des ANCA, des neutrophiles, de la voie alterne du complément, des cellules T helper (Th1 et Th17) et des agents microbiens. Chez l'homme, de nombreux travaux ont étudié la réponse T CD4, avant que la découverte de l'efficacité du rituximab ne remette le lymphocyte B au centre des modèles pathogéniques. De nombreuses inconnues demeurent, en particulier concernant la physiopathologie des atteintes respiratoires de la GPA ou les mécanismes expliquant le sur-risque de rechute dans les vascularites à ANCA anti-PR3. Les modèles animaux ont conduit à l'identification du complément comme cible thérapeutique d'avenir. Les progrès technologiques réalisés ces dernières années permettent de conduire, chez l'homme, des explorations immunologiques à haute dimension, dans le sang et les tissus. Ils pourraient ouvrir une nouvelle ère dans l'étude translationnelle de ces maladies.

Abstract

Anti-cytoplasmic neutrophil antibodies (ANCA)-associated vasculitis (AAV) are rare systemic immune-mediated diseases characterized by small vessel necrotizing vasculitis and/or respiratory tract inflammation. Over the last 2 decades, anti-MPO vasculitis mouse model has enlightened the role of ANCA, neutrophils, complement activation, T helper cells (Th1, Th17) and microbial agents. In humans, CD4 T cells have been extensively studied, while the dramatic efficacy of rituximab demonstrated the key role of B cells. Many areas of uncertainty remain, such as the driving force of GPA extra-vascular granulomatous inflammation and the relapse risk of anti-PR3 AAV pathogenesis. Animal models eventually led to identify complement activation as a promising therapeutic target. New investigation tools, which permit in depth

immune profiling of human blood and tissues, may open a new era for the studying of AAV pathogenesis.

Introduction

Les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont des affections auto-immunes systémiques rares, caractérisées par une inflammation nécrosante des petits vaisseaux [1]. La polyangéite microscopique (PAM) ne comporte par définition que des manifestations de vascularite nécrosante, non granulomateuse. La GPA se caractérise par une atteinte inflammatoire du tractus respiratoire souvent inaugurale à type de granulomatose nécrosante ORL et/ou pulmonaire. L'EGPA associe vascularite et asthme tardif avec hyperéosinophilie. Les ANCA sont moins fréquents. Cette entité particulière ne sera pas abordée ici. La découverte, dans les années 80, des ANCA et de leurs cibles, la myéloperoxydase (MPO) et la protéinase 3 (PR3) a ouvert la voie à de nombreux travaux pathogéniques. Quarante ans plus tard les essais cliniques et les travaux translationnels ont transformé la prise en charge des patients et notre compréhension de ces maladies. Nous proposons ici de faire le point sur l'immunopathologie des vascularites associées aux ANCA (VAA). Celle-ci fait intervenir de nombreux acteurs. Les travaux fondamentaux se sont essentiellement concentrés sur 3 d'entre eux : le couple ANCA/polynucléaire neutrophile, des facteurs environnementaux, microbiens et toxiques, et les cellules T CD4. Des travaux récents amènent également à interroger le rôle des lymphocytes B, celui des cellules T CD8, et revisiter l'implication du complément [2].

1) ANCA et polynucléaires

In vitro les ANCA anti-PR3 et anti-MPO sont capables d'entraîner l'activation des polynucléaires neutrophiles (PNN) exprimant à leur surface la PR3 et la MPO après exposition à certaines cytokines pro-inflammatoires [3]. La pathogénicité des ANCA *in vivo* a été démontrée par l'équipe de Chapel-Hill en 2002, dans un modèle de vascularite induite par les anticorps anti-MPO [4]. L'injection de splénocytes de souris MPO^{-/-} immunisées contre la MPO, à des souris sauvages ou Rag^{-/-} (sans lymphocytes B ou T) induit des ANCA anti-MPO, une glomérulonéphrite et des lésions granulomateuses pulmonaires. Le transfert passif des immunoglobulines entraîne également une vascularite. Ce type de modèle n'a pas été reproduit avec

des ANCA anti-PR3 [5]. Comme nous le reverrons plus loin, le modèle de Chapel-Hill a permis de démontrer le rôle du complément chez la souris [6,7], de s'y intéresser à nouveau chez l'homme [8,9], et ainsi d'ouvrir la voie à de nouvelles thérapeutiques [10].

Chez l'Homme, une des preuves de la pathogénicité d'auto-anticorps est la transmission materno-fœtale. A ce jour, un seul cas symptomatique a été rapporté [11]. Un cas de transmission asymptomatique a également été décrit [12]. En réalité, la présence d'ANCA ne suffit pas à induire les manifestations cliniques : certains patients restent en rémission sans traitement malgré la persistance d'ANCA à titre élevé. Les caractéristiques des ANCA -degré de sialylation [13,14], spécificité épitopique [15]- peuvent influencer sur leur pathogénicité, mais aussi nos capacités à les détecter.

Les interactions entre ANCA, neutrophiles et endothélium ont été largement étudiés *in vitro* et *in vivo* [3]. L'agression vasculaire est attribuée à l'activation des neutrophiles par les ANCA, induisant l'adhésion à l'endothélium et le « burst oxydatif ». Des mécanismes associés ont également été suggérés tels que la libération de facteurs anti-angiogénique par les neutrophiles [16] ou l'induction d'un stress oxydatif par les anti-MPO, qui activeraient leur enzyme cible, induisant la production d'acide hypochloreux [17,18]. Le neutrophile intervient également dès les phénomènes de rupture de tolérance et dans l'orientation de la réponse immunitaire. En effet, V. Witko-Sarsat *et al.* ont montré que le niveau d'expression de la PR3 par les neutrophiles était plus élevé chez les patients atteints de VAA [19]. Ce niveau d'expression, génétiquement déterminé [20], est également élevé dans la polyarthrite rhumatoïde et le lupus. Plus récemment, des modifications épigénétiques responsables d'une sur-expression de la MPO et de la PR3 par les neutrophiles ont été observées chez les patients [21]. Une étude d'association pangénomique (GWAS) a identifié plusieurs allèles de susceptibilité aux VAA, HLA ou hors-HLA, qui dépendent de la spécificité des ANCA. Les VAA avec anti-PR3 étaient associées au HLA-DP, au gène de l' α 1-antitrypsine et à celui de la PR3 [22]. L' α 1-antitrypsine est un inhibiteur de la PR3, et le lien entre l'allèle déficient PiZ et la survenue de VAA est établi depuis des décennies [23]. La biologie de la PR3 semble donc jouer un rôle dans la pathogénie de la maladie. A. Millet *et al.* ont récemment montré que de la

PR3 biologiquement active était présente sur les neutrophiles apoptotiques et contribuait à induire un microenvironnement pro-inflammatoire. De façon intéressante, les ANCA anti-PR3 semblaient contribuer à orienter la réponse cellulaire vers la voie Th17 *in vivo* [24].

Nous n'adorderont pas dans le détail la pathogénie de la GEPA. Le polynucléaire éosinophile semble y jouer un rôle clé, qu'il s'agisse des manifestations respiratoires ou de vascularite. Des données récentes sur l'histopathologie des neuropathies de l'GEPA suggèrent que les éosinophiles jouent un rôle direct dans les lésions de vascularite des formes ANCA-négatives [25]. Certains allèles de susceptibilité identifiés par GWAS, qui diffèrent en fonction du statut ANCA, pointent également vers l'éosinophile [22].

2) Facteurs environnementaux et immunité innée

L'hypothèse infectieuse a été formulée dès les premières descriptions anatomo-cliniques de GPA par F. Wegener. Depuis, aucune étiologie infectieuse n'a pu être identifiée, contrairement à la périartérite noueuse (PAN) liée au VHB ou aux vascularites cryoglobulinémiques liées au VHC. Néanmoins, la participation d'agents microbiens à la pathogénie de la maladie est régulièrement incriminée, le dernier avatar en étant la piste du microbiote [26–28]. Dans les années 90, il a été montré que le portage nasal de *Staphylococcus aureus* était plus fréquent dans la GPA que chez les sujets sains et qu'il s'associait à un risque élevé de rechute (RR=9) que le Cotrimoxazole réduit de 60% [29]. Le rôle de toxines super-antigéniques staphylococciques a été évoqué mais non démontré [30]. Une des théories avancées est celle de l'auto-antigène complémentaire [31]. Le peptide complémentaire de la PR3 (i.e. le peptide codé par le bras anti-sens du gène de la PR3) présenterait une forte homologie avec certains peptides de *S. aureus* et pourrait induire des anticorps anti-PR3 via une réponse anti-idiotype. Cependant une équipe indépendante n'a pu confirmer l'existence de ces anticorps anti-cPR3 [32]. Plus récemment, l'équipe de R.A. Kitching a montré qu'un peptide dérivé d'une enzyme plasmidique de certaines souches de *Staphylococcus aureus* (la phosphogluconate dehydrogenase ; 6PGD) avait une homologie avec un épitope immunodominant de la MPO et pouvait induire

une vascularite à ANCA anti-MPO chez la souris. Des anticorps anti-6PDG étaient retrouvés chez des patients VAA et les sujets sains [33].

L'implication des bactéries Gram négatif a également été suggérée. L'équipe de R. Kain *et al.* a décrit des anticorps dirigés contre LAMP-2 (Lysosome-associated Membrane Proteine-2, protéine lysosomale exprimée par les neutrophiles et les cellules endothéliales), qui présente une forte homologie avec FimH-1, adhésine fimbriale des bactéries Gram négatif [34,35]. L'immunisation contre FimH-1 induisait des anticorps anti-LAMP-2 et une glomérulonéphrite nécrosante chez le rat, suggérant un mimétisme moléculaire. La prévalence des anti-LAMP2 a été confirmée dans d'autres cohortes par la même équipe [36], mais remise en question par le groupe de Chapel-Hill [37]. Ceci pourrait être dû à des différences techniques et/ou à la disparition de ces anticorps sous traitement. Les résultats spectaculaires du modèle FimH/anti-LAMP2 n'ont, à notre connaissance, pas été reproduits par d'autres laboratoires, contrairement aux modèles animaux de Chapel-Hill.

Certains facteurs environnementaux sont indiscutablement inducteurs de vascularites avec ANCA chez l'Homme : la silice [38] et certains médicaments comme l'hydralazine, le propyltiouracile (PTU) ou encore le levamisole (anti-helminthique vétérinaire utilisé un temps comme immunomodulateur en médecine humaine) [39, 40]. L'étude de l'immunisation anti-MPO induite par le PTU a permis de mettre à jour des mécanismes de rupture de tolérance qui pourraient également être à l'œuvre dans les VAA. Nakasawa *et al.* ont montré que le PTU perturbait la NETose, ce qui pouvait induire une vascularite anti-MPO chez le rat [41]. Le Levamisole perturbe lui aussi la NETose [42,43]. La NETose est un processus de mort programmée du neutrophile avec formation de filaments extracellulaires, les NETs, (neutrophil extracellular traps), composés de fibres de chromatine associées aux protéases des granules azurophiles. Une autre équipe a montré que les NETs étaient impliqués dans la captation des auto-antigènes neutrophiliques par les cellules dendritiques. Ces cellules dendritiques chargées en NET induisaient une vascularite pulmonaire et rénale associée à la présence d'ANCA, d'anti-ADN natif et de dépôts immuns [44]. Des altérations fonctionnelles des cellules dendritiques myéloïdes circulantes ont été mises en évidence chez les patients en poussée, la fonction des pDC restant peu altérée. Leur origine reste à déterminer. Les cibles des

ANCA pouvant être exprimées sur les cellules de la lignée monocytaire, on ne peut exclure que les ANCA soient impliqués [45]. Outre les polynucléaires et les cellules dendritiques, d'autres cellules innées ont été explorées, dont les cellules lymphoïdes innées et les cellules T invariantes associées aux muqueuses (MAIT) [46,47].

3) Lymphocytes T CD4+ helper et régulateurs.

Plusieurs éléments suggèrent que les lymphocytes T CD4 participent aux lésions tissulaires et/ou à la réponse auto-immune, à commencer par le fait que les isotypes des ANCA (IgG1 et 4) sont T-dépendants [48]. De plus, ces cellules sont présentes dans les lésions ORL et rénales. Dans le modèle de glomérulonéphrite expérimentale induit par des anticorps anti-membrane basale glomérulaire chez des souris immunisées contre la MPO, la déplétion des lymphocytes T CD4 réduit les lésions glomérulaires [49]. Chez les patients, des cellules T CD4 ont été largement étudiées dans le sang et le sont de plus en plus *in situ*.

a) Lymphocytes T mémoires.

En périphérie, plusieurs anomalies des cellules T CD4 ont été observées, en particulier une sur-expression de marqueurs d'activation tels que le CD25, HLA-DR ou CD69. De plus, il existe fréquemment une lymphopénie CD4 avec diminution des cellules naïves (CD45RA⁺CD45RO⁻CCR7⁺) et expansion des cellules effectrices mémoires (Tem ; CD45RA⁻CD45RO⁺CCR7⁻). Lors des poussées, ces cellules Tem circulantes diminuent, suggérant leur recrutement au niveau des sites inflammatoires [50]. Ces cellules Tem ont effectivement été mises en évidence dans les urines de patients en phase active [51,52]. On observe également une expansion des cellules Tem n'exprimant plus la molécule de costimulation CD28. Ces cellules T CD4 CD28⁻ ont été retrouvées dans les lésions granulomateuses respiratoires de GPA et produisent davantage d'IFN- γ et de TNF- α que les cellules CD28⁺ [53]. De plus, les cellules T CD4 CD28⁻ ont un potentiel cytotoxique (expression de perforine et de NKG2D, récepteur NK activateur). Les cellules CD4 NKG2D⁺ des patients peuvent exercer une action cytotoxique sur les cellules endothéliales *in vitro* [54]. Les cellules CD4 CD28⁻ expriment le CD57 et correspondent à des cellules effectrices mémoires hautement différenciées, au répertoire restreint, suggérant une activation antigénique chronique [55]. Ces données ont été interprétées comme le témoin d'une réponse T

auto-réactive. La présence de cellules T CD4 dirigées contre la MPO a été démontrée chez des patients [56,57], sans que le caractère auto-réactif des cellules T CD4 CD28⁻ elles-mêmes n'ait été démontré. L'expansion des cellules T CD4 CD28⁻ a été également rapportée dans d'autres maladies inflammatoires, en particulier, la polyarthrite rhumatoïde. Deux équipes ont récemment montré que cette expansion des cellules T CD4 CD28⁻ était induite par le CMV [58,59], comme chez les sujets âgés. Morgan *et al.* ont montré qu'elles étaient dirigées contre le CMV [58]. Ces données jettent donc un jour nouveau sur plus de 20 ans de travaux sur les cellules T CD4⁺ mémoires des VAA et posent la question du rôle de l'infection latente par le CMV dans ces maladies. En effet, si les cellules T CD4 CD28⁻, induites par le CMV, sont impliquées, la maladie pourrait être plus sévère chez les malades séropositifs pour le CMV. Il est cependant possible que l'expansion des cellules T CD4 CD28⁻ ne soit que le fruit de l'interaction entre l'infection chronique par le CMV et la maladie et/ou ses traitements, sans rôle « pathogène ».

b) Réponse Th1, Th2 et Th17

Au delà des anomalies des cellules T CD4 mémoires dont la signification pathogénique reste donc à préciser, plusieurs travaux ont étudié la polarisation de la réponse effectrice dans les VAA. Les rôles respectifs des lymphocytes Th1 et Th2 semblent différer en fonction du type de vascularite (GPA, MPA ou EGPA). Dans la GPA, les analyses de biopsies nasales, lavages broncho-alvéolaires ou prélèvements sanguins suggèrent que les lymphocytes Th1 et l'IFN- γ jouaient un rôle prépondérant dans la composante granulomateuse initiale de la maladie, alors que le versant vasculitique impliquerait une réponse de type Th2. Quelques équipes ont toutefois rapporté des résultats en partie contradictoires [48]. Dans l'EGPA, le rôle des cytokines Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-25) apparaît prépondérant [60–62].

Les lymphocytes Th17, identifiés il y a 20 ans dans des modèles murins d'auto-immunité [63,64], sont impliqués dans la défense anti-bactérienne et anti-fongique [65]. Leurs principaux marqueurs sont CCR4, CCR6, IL23R, CD161 et le facteur de transcription ROR γ t. Leurs fonctions effectrices médiées par l'IL-17, d'IL-22, de TNF- α et d'IL-6. L'IL-17 agit sur les cellules endothéliales, épithéliales, les

cellules présentatrices d'antigène (monocytes, cellules dendritiques), et induit la libération de cytokines activant les PNN (IL-8, CXCL1). L'implication des cellules Th17 dans les pathologies inflammatoires, initialement démontrée dans des modèles de polyarthrite, d'encéphalite, ou de colite [63,64], est également suspectée chez l'Homme dans la PR, les entéro-colopathies inflammatoires, la sclérose en plaques (SEP), le psoriasis ou encore le lupus systémique [66]. Ceci a conduit avec succès au développement de biothérapies ciblant la voie Th17 et/ou l'IL-17 dans le psoriasis, la spondylarthrite et/ou les enterocolopathies inflammatoires (ustekinumab, anti-IL-12p40, secukinumab, anti-IL17A). Dès 2008, l'équipe de Groningen a montré que, les cellules T CD4⁺ produisaient davantage d'IL-17 (et d'IL-4) chez les patients atteints de GPA que chez les sujets sains, notamment dans des cultures de cellules mononuclées en présence de PR3 [67]. Nogueira *et al.* ont rapporté une augmentation des taux sériques d'IL-23 et d'IL17A chez les patients en poussée et détecté des cellules T CD4 productrices d'IL-17 en présence de l'auto-antigène [68]. Wilde *et al.* ont également retrouvé une augmentation des cellules T CD4 IL-17⁺ dans la GPA [66]. Une équipe indienne a rapporté des résultats comparables [69]. Enfin, il a été montré, par immunohistochimie, que comparativement à d'autres orbitopathies inflammatoires (idiopathique, sarcoïdiques), les lésions orbitaires de GPA étaient plus riches en cellules productrices IL-23⁺ ou IL-17⁺ [71]. Des lymphocytes T IL-17⁺ ont également été observés dans les lésions rénales de VAA [72–74]. Enfin, plusieurs modèles de glomérulonéphrite expérimentale (avec ou sans immunisation anti-MPO) ont montré, en bloquant l'IL-17 ou en utilisant des souris IL-17^{-/-} ou RORγt^{-/-}, que l'IL-17 et les lymphocytes Th17 étaient impliqués [75–78]. Des travaux murins récents ont montré que ces Th17 pouvaient provenir du tube digestif, sous l'influence du microbiote intestinal [73], ou encore de cellules mémoires résidentes induites par une infection à *S aureus*, *E Coli* ou *C albicans* [74].

c) Les lymphocytes T régulateurs (Tregs)

Les Tregs jouent un rôle clé dans la tolérance périphérique, en contrôlant notamment les cellules T auto-réactives ayant échappé à la délétion thymique [79]. Leur rôle dans la prévention de l'auto-immunité a été largement démontré dans les modèles animaux. Chez l'Homme, comme chez la souris, les Tregs sont

CD4⁺CD25⁺CD127^{lo} et expriment fortement de façon constitutive le facteur de transcription FoxP3. Leur activité suppressive nécessite une stimulation via leur récepteur de l'antigène (TCR) et semble ensuite s'exercer essentiellement via des molécules membranaires telles que CTLA-4. Outre les cellules T, les Tregs sont capables d'inhiber les cellules B et des cellules innées. Cette inhibition peut être médiée par la lyse directe des cellules cibles, la modulation des cellules dendritiques, le contrôle de voies métaboliques (ATP via le CD39) et/ou par la sécrétion de cytokines régulatrices (TGF- β , IL-10, IL-35). En 2007, l'équipe de Groningen rapportait un défaut de fonction suppressive des lymphocytes T CD4⁺CD25^{hi} dans la GPA [80], confirmé ensuite par d'autres [58,81]. Cependant, la majorité des patients étaient sous immunosupresseurs. Ce défaut de fonction suppressive des Tregs a été confirmé dans une cohorte de patients en rémission, vierge de tout traitement et en utilisant des critères plus stricts de tri des Tregs [82]. Plus récemment, Zhao *et al.* ont rapporté une diminution des Tregs en poussée et une fréquence accrue sous rituximab. Cependant, ceci était essentiellement lié à une expansion des cellules CD45RA⁻CD25⁺, très probablement FoxP3^{lo}, qui ne correspondent pas à d'authentiques Tregs [79]. Dans des modèles de glomérulonéphrite expérimentale, les Tregs ont un rôle protecteur via le contrôle des réponses Th1 et Th17 [83,84].

4) Les lymphocytes B : les anticorps et au-delà ?

Le rôle des ANCA a été largement étudié dès les années 1990 mais peu de travaux se sont initialement intéressés aux lymphocytes B. On les retrouve *in situ*, dans les lésions granulomateuses de la GPA comme dans le rein. A l'étage respiratoire, l'équipe de Lübeck a mis en évidence un infiltrat lymphocytaire B au contact de cellules PR3⁺, la présence de plasmocytes et parfois de structures lymphoïdes tertiaires [85–87]. L'analyse du répertoire des lymphocytes B lésionnels a révélé des mutations somatiques, suggérant un processus de sélection clonale. Une hypothèse est que l'auto-immunité anti-PR3 soit initiée dans les voies respiratoires, induisant initialement une maladie localisée, séronégative avec secondairement développement de la réponse anticorps induisant la composante vascularitique. A ce jour, la présence *in situ* de lymphocytes B auto-réactifs dirigés contre la MPO ou la PR3 n'a pas été démontrée. Plus récemment, Zhao *et al.* ont confirmé la présence

de lymphocytes B au contact de cellules PR3⁺, et de plasmocytes CD138⁺, essentiellement IgG⁺. Ils ont également confirmé la présence *in situ* de BAFF et d'APRIL, cytokines favorisant la survie des cellules B [88].

Avant l'ère du rituximab, seuls quelques travaux avaient exploré les lymphocytes B circulants des patients. Deux équipes ont induit la production d'ANCA *in vitro* en stimulant les cellules mononuclées des patients avec du CpG[89,90]. A ce jour, aucune donnée n'existe concernant le phénotype des lymphocytes B auto-réactifs des patients atteints de VAA. En réalité, c'est la découverte de l'efficacité clinique du rituximab qui va faire prendre conscience du rôle clé de ces cellules. Après les données préliminaires du milieu des années 2000 et la démonstration de l'efficacité du rituximab comme traitement d'attaque en 2010 (essais RAVE et RITUXVAS), l'étude MAINRITSAN a montré qu'une biothérapie anti-lymphocyte B est plus efficace que l'immunosuppresseur pléiotrope de référence, l'azathioprine. Cette efficacité démontre que les lymphocytes B jouent un rôle central dans l'immunopathologie des VAA [91,92].

A l'ère du rituximab, c'est paradoxalement vers les lymphocytes B régulateurs (Breg) que l'essentiel des travaux sur les lymphocytes B se sont concentrés. La principale hypothèse était qu'après la déplétion B, la reconstitution lymphocytaire puisse augmenter la fonction B régulatrice des patients. Cette hypothèse s'appuie notamment sur le phénotype immature/transitionnel, CD24^{hi}CD38^{hi} décrits par certains pour les Breg. Dans la PR et le LES, le risque de rechute après rituximab est plus faible si c'est cette population lymphocytaire immature qui prédomine lors de la reconstitution B. Le CD5, classique marqueur T, a également été proposé comme un marqueur Breg chez l'Homme [93], sans que cela ne soit consensuel [94]. La capacité à sécréter de l'IL-10 (cellules B10) reste le critère principal définissant les Breg. En 2013, Wilde *et al.* ont mis en évidence une diminution de fréquence des B10 dans les VAA [95]. Leur fréquence était corrélée à celle des Tregs et inversement corrélée à celle des T CD4 IFN γ ⁺. L'équipe de Chapel-Hill a décrit une diminution des lymphocytes B CD5⁺ totaux, des CD5⁺CD24^{hi}CD38^{hi} et des B10 chez des patients en poussée. La proportion de lymphocytes B CD5⁺ lors de la reconstitution lymphocytaire post-rituximab était inversement corrélée au risque de rechute [96,97]. Cependant l'équipe de Boston, n'a pas retrouvé ces résultats [98].

Récemment Todd *et al.* ont étudié la production de TNF α et d'IFN γ par les CD4 en co-culture avec des Breg autologues, sans observer de différence entre patients et sujet sains [99]. De la même manière, Lepse *et al.* n'ont pas retrouvé de déficit de fonction suppressive des lymphocytes B de patients sur leurs monocytes [100]. A notre connaissance, aucun travail n'a à ce jour testé par co-culture allogénique la fonction B régulatrice des patients. De façon intéressante, Todd *et al.* ont en revanche noté que dans une culture de PBMC stimulés par du CpG et/ou CD40L les cellules B totales des patients en rémission sous rituximab produisaient davantage d'IL-10 mais aussi moins de TNF α que celles des autres patients en rémission [99], rejoignant des résultats obtenus dans la PR [101]. Au total, un déficit quantitatif en Breg est démontré par plusieurs équipes mais le lien entre l'efficacité du rituximab et un effet pro-Breg reste à démontrer. Surtout, l'hypothèse d'un tel effet suppose qu'il intervienne au stade de la repopulation B, ce qui explique mal l'efficacité rapide du rituximab en traitement d'attaque. L'efficacité du rituximab est encore plus frappante en traitement d'entretien, basé sur des ré-injections répétées. Or les Breg sont CD20⁺ et vraisemblablement déplétés par le rituximab. L'efficacité de la déplétion B au long cours pousse donc surtout à se poser la question du rôle *pathogène* des lymphocytes B en tant qu'orchestrateurs de la réponse immunitaire.

En dehors du fait que les plasmocytes n'expriment pas le CD20, plusieurs éléments cliniques suggèrent que l'efficacité du rituximab n'est probablement pas uniquement liée à la suppression de la production d'ANCA. Il n'y a par exemple, pas de stricte corrélation entre l'évolution du titre des ANCA et l'activité de la maladie ou la réponse au rituximab [92]. De plus, le rituximab est tout aussi efficace chez les patients n'ayant pas ou plus d'ANCA détectables [102]. Si l'effet pathogène des ANCA ne fait aucun doute, les cellules B jouent probablement d'autres rôles directs, comme cela a été montré dans les différents modèles murins d'auto-immunité d'organe [103–107]. Dans certaines maladies auto-immunes telles que le pemphigus ou la myasthénie, l'auto-anticorps est l'effecteur clé. Dans d'autres, les lésions tissulaires sont essentiellement médiées par l'immunité cellulaire, même si des auto-anticorps sont présents. C'est notamment le cas dans la SEP et la PR et leurs divers modèles murins respectifs. L'efficacité de la déplétion lymphocytaire B dans ces maladies considérées comme T-médiées suggère que les lymphocytes B jouent un rôle clé dans la réponse auto-immune T. L'existence d'un tel rôle pathogène des

lymphocytes B, indépendant de la sécrétion des auto-anticorps, a été démontré il y a 20 ans [108] : chez la souris lupique MRL/lpr, rendre les lymphocytes B incapables de sécréter leur immunoglobuline (souris mlg-Tg) n'empêche pas la survenue d'une néphropathie lupique. Le rôle joué par les lymphocytes B dans l'entretien d'une réponse auto-immune T a été documenté dans des modèles d'arthrite et de diabète [103]. Plus récemment, des modèles murins ont permis de montrer que l'expression de molécules de costimulation CD80/CD86, la production d'IL-6 ou d'IFN- γ par les lymphocytes B jouaient un rôle important dans les modèles expérimentaux d'arthrite ou d'encéphalite [104-107].

5) Les lésions granulomateuses de la GPA : médiation cellulaire ou humorale ?

Contrairement à la vascularite proprement dite nous savons très peu de choses sur la pathogénie de la granulomatose nécrosante de la GPA. Jusqu'à récemment, la principale hypothèse était qu'elle soit médiée par une réponse cellulaire Th1 et/ou Th17, avec initiation secondaire d'une réponse humorale locale puis systémique dirigée contre le neutrophile [109]. Ce modèle reposait sur des arguments cliniques, épidémiologiques et immunologiques. Sur le plan clinique, la granulomatose respiratoire de la GPA est souvent révélatrice, les patients développant ou non des ANCA et/ou des manifestations vasculitiques dans un second temps. Sur le plan épidémiologique, le rôle de la silice et du portage ORL du staphylocoque vont également dans le sens d'une maladie initiée par un facteur environnemental à l'étage respiratoire. Les arguments immunologiques reposaient sur la balance Th1/Th2 [110] puis la découverte des infiltrats lymphocytaires B et plasmocytaires, et des structures lymphoïdes, et plus récemment les données sur la présence locale d'IL-23 et d'IL-17. Selon ce modèle, l'efficacité du rituximab s'expliquerait par la suppression de la production locale et/ou systémique d'ANCA mais aussi par l'élimination de cellules B pathogènes *in situ* via la présentation antigénique et la production de cytokines pro-inflammatoires entretenant une réponse T CD4 Th1 et/ou Th17. Dans ce modèle les lésions neutrophiliques initiales sont interprétées comme le témoin d'une agression externe d'origine indéterminée, qui aboutirait *in fine* à la rupture de tolérance T puis B vis-à-vis des antigènes du polynucléaire

neutrophile (PR3 et plus rarement MPO). Cependant, pour C. Jennette et R. Falk (Chapel-Hill), les lésions extravasculaires débutant par une agression du neutrophile seraient tout simplement induites par les ANCA [111], un des arguments étant la présence de « granulomes » dans le modèle murin de vascularite à anti-MPO, même si pour l'heure les travaux publiés sur ces lésions font défaut. Très récemment une équipe d'ophtalmologistes a apporté des données tissulaires sur la pathogénie de la GPA en analysant le profil d'expression génique d'orbitopathies inflammatoires diverses [112]. Quatre-vingt trois biopsies ont été analysées (8 GPA, 8 sarcoïdoses, 25 orbitopathies Basedowiennes, 25 idiopathiques, 20 échantillons de sujets sains). Les gènes d'immunoglobulines étaient au premier plan de ceux distinguant GPA et sujets sains. De plus, le profil cytokinique des GPA était caractérisé par la surexpression d'un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires, dont l'IL-4, l'IL-5, l'IL-17, l'IL-21, l'IL-23 et le TNF- α . Les lésions de sarcoïdose exprimaient un panel plus limité de cytokines, dont le TNF- α et l'IL-23, et davantage d'IFN- γ que celles de GPA.

6) Lymphocytes T CD8+ : acteurs sous-estimés ?

Le rôle des lymphocytes CD8 cytotoxiques est bien connu dans l'immunité anti-infectieuse et anti-tumorale. Il est moins étudié dans les maladies auto-immunes, comparativement à d'autres populations T (CD4 effecteurs, Tregs). Pourtant, chez la souris, le rôle délétère des lymphocytes CD8 a été mis en évidence dans des modèles d'auto-immunité, tels que le diabète ou l'encéphalomyélite expérimentale [113].

Sur le plan phénotypique, la principale anomalie T CD8 retrouvée et confirmée par plusieurs équipes, est, comme dans le compartiment CD4, l'existence d'une expansion des cellules TCD8 hautement différenciées, caractérisées par la perte d'expression de CD28 et/ou la re-expression du CD45RA (cellules TEMRA) [114–117], corrélée à l'âge et/ou la durée d'évolution de la maladie. Ces cellules effectrices mémoires hautement différenciées se caractérisent par leur capacité de production de cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ , TNF- α) et l'expression de marqueurs

cytotoxiques (perforine, granzyme). Ces cellules sont souvent considérées comme en état de sénescence cellulaire, ce qui se définit par un arrêt irréversible du cycle cellulaire. En réalité, elles gardent des capacités prolifératives sous certaines conditions de stimulation, notamment via les voies de co-stimulation OX40/OX40L ou 4-1BB/4-1BBL [118] et les cytokines IL-2 et IL-15 [119]. Dans les VAA comme dans la PR, l'existence d'une expansion de cellules CD8 hautement différenciées a été mise en évidence. Dans les deux cas, cela a été interprété comme le témoin d'une stimulation antigénique chronique d'origine auto-immune, sans que cela n'ait été démontré. Dans les VAA, on sait depuis peu que ceci est, comme dans la PR et chez les sujets âgés, au moins en partie induit par le CMV [59].

En 2008, Mc Kinney *et al.* ont montré que les cellules CD8, bien que peu étudiées, pourraient jouer un rôle clé dans la physiopathologie des VAA[120]. Dans ce travail, les auteurs ont analysé la valeur pronostique du transcriptome des différentes populations leucocytaires circulantes purifiées (polynucléaires, monocytes, lymphocytes B, T CD4 et T CD8). De façon inattendue, une signature transcriptomique prédisant le risque de rechute a été mise en évidence non pas dans les neutrophiles, les CD4 ou les lymphocytes B mais dans les cellules CD8. Ce profil d'expression génique -impliquant l'IL-7 récepteur, la voie du TCR et les gènes impliqués dans la mémoire T- ne semblait pas lié aux caractéristiques des patients (type d'ANCA compris). De fait, il était également retrouvé chez les sujets sains, suggérant un déterminisme génétique, et impactait le pronostic dans diverses situations immunologiques (auto-immunité, infection...). Son origine et sa signification fonctionnelle restent toutefois à déterminer. Dans la glomérulonéphrite extra-capillaire expérimentale, il a été démontré que les anticorps anti-CD8 [121] ou anti-perforine [122] avaient un effet protecteur. Chez les patients atteints de VAA, les cellules CD8 peuvent être présentes en abondance *in situ*, dans les foyers de glomérulonéphrite comme dans les lésions de vascularite nécrosante, mais les données fonctionnelles font défaut [123]. Chez l'Homme très peu de données fonctionnelles existent. La mise en évidence d'une diminution de la réponse CD8 sous rituximab pose la question du rôle direct ou indirect des lymphocytes B dans la réponse T CD8 [124]. Les lymphocytes cytotoxiques (CD8 et/ou NK) pourraient être impliqués dans l'entretien des lésions de vascularite par des mécanismes de

cytotoxicité dépendante des anticorps. Ceci pourrait résoudre l'apparent paradoxe entre l'efficacité de la déplétion lymphocytaire B par rituximab et l'impact pronostic de la réponse CD8.

7) Le complément : un retour gagnant ?

Le complément est un acteur clé des réponses immunitaires médiées par les anticorps. Son activation aboutit à la production du complexe d'attaque membranaire mais aussi d'opsonines et d'anaphylatoxines (C3a, C4a, C5a, impliquées dans la réponse vasculaire et la chemoattraction). Le rôle du complément fut donc interrogé dès la découverte des ANCA et de leurs cibles, à la fin des années 80. Deux éléments cliniques, qui contrastent avec d'autres maladies systémiques à anticorps se compliquant de glomérulonéphrite (lupus systémique, vascularites cryoglobulinémiques), ont initialement laissé penser que ce système n'était pas un acteur déterminant : l'hypocomplémentémie (C3, C4, CH50) est rare et l'atteinte rénale caractéristique est une glomérulonéphrite nécrosante extracapillaire *pauci-immune*, c'est-à-dire avec peu ou pas de dépôt d'immunoglobuline et de complément. Ce n'est qu'en 2007 que cette idée va être remise en cause grâce au modèle murin anti-MPO développé par H Xiao et l'équipe de Chapel-Hill [6]. Dans ce modèle, l'utilisation de souris déficientes en C5, en facteur B ou déplétée en complément par injection de venin de cobra inhibe le développement de la maladie, alors que d'absence de C4 est sans effet. Ceci démontre le rôle clé de la voie alterne du complément. La même année, une équipe hollandaise rapporta des résultats comparables en utilisant un anticorps monoclonal bloquant l'activation du C5 [125]. Une équipe allemande montra ensuite, dans un modèle souris MPO^{-/-} immunisées puis greffées avec une moelle MPO⁺, que la greffe de cellules myéloïdes déficitaires en récepteur du C5a (C5aR, CD88) bloquait l'apparition de la vascularite [126]. Ces équipes ont également montré que la stimulation des neutrophiles par les ANCA induisait l'activation du complément *in vitro*. Ces résultats conduisent à revisiter le rôle du complément chez l'homme [127]. Plusieurs équipes ont démontré la présence de C3c, C3d, C4d et de C5b-9 dans les lésions glomérulaires, le C5aR étant, lui, down régulé, potentiellement du fait de son activation. Des taux élevés de fractions

du complément (C3a, C5a, Bb, C5b-9) ont également été mise en évidence dans le sang et/ou les urines des patients [127], certains de ces paramètres étant corrélés à l'activité de la maladie et/ou à la sévérité de l'atteinte rénale. Plus récemment, H Xiao *et al.* ont montré que le déficit en C6 n'a pas d'impact dans leur modèle, contrairement au C5, et ont confirmé le rôle du C5aR et l'intérêt de son blocage, en utilisant le CCX168, un inhibiteur oral qui deviendra l'Avacopan [7]. La 1^{ère} étude contrôlée testant l'Avacopan (CLEAR) débuta en 2011 et montra des résultats encourageants [10]. Ceci conduisit à une seconde étude (ADVOCATE), publiée début 2021, et qui démontre l'efficacité de l'Avacopan en tant qu'alternative à la corticothérapie [128]. **La mise sur le marché de l'Avacopan, approuvée au Japon en septembre 2021 et aux USA en octobre 2021, est en cours d'examen en Europe.**

Conclusion

La physiopathologie des VAA est de mieux en mieux comprise (**Figure 1**). Il faut reconnaître que les connaissances actuelles ne permettent pas encore d'apporter de réponses tout à fait satisfaisantes à nos patients sur « la cause » de leur maladie et les facteurs externes modifiables (alimentation, pollution, stress). En revanche les progrès réalisés depuis les années 2000 illustrent parfaitement l'importance de l'approche translationnelle de ses maladies : en 2010 la recherche thérapeutique révolutionnait la prise en charge des patients et remettait le lymphocyte B au centre des modèles pathogéniques. En 2020 une cible thérapeutique identifiée des années plus tôt à partir de modèles murins ouvrait la voie à une nouvelle approche thérapeutique [10]. En 2021, de nouveaux outils biotechnologiques permettent de conduire, chez l'homme, des explorations immunologiques à haute dimension, dans le sang et les tissus, et pourraient ouvrir une nouvelle ère dans l'étude de ces maladies.

References

- [1] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
- [2] Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:463–73.
- [3] Jennette JC, Falk RJ, Hu P, Xiao H. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Annu Rev Pathol* 2013;8:139–60.
- [4] 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.
- [5] Little MA, Al-Ani B, Ren S, Al-Nuaimi H, Leite M, Alpers CE, et al. Anti-proteinase 3 antineutrophil cytoplasm autoantibodies recapitulate systemic vasculitis in mice with a humanized immune system. *PLoS One* 2012;7:e28626.
- [6] Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:225–31.
- [7] Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jennette JC. Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol* 2007;170:52–64.
- [8] Gou S-J, Yuan J, Wang C, Zhao M-H, Chen M. Alternative complement pathway activation products in urine and kidneys of patients with ANCA-associated GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1884–91.
- [9] Wu EY, McInnis EA, Boyer-Suavet S, Mendoza CE, Aybar LT, Kennedy KB, et al. Measuring Circulating Complement Activation Products in Myeloperoxidase- and Proteinase 3-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ 2019;71:1894–903.
- [10] Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2756–67.
- [11] Schlieben DJ, Korbet SM, Kimura RE, Schwartz MM, Lewis EJ. Pulmonary-renal syndrome in a newborn with placental transmission of ANCA. *Am J Kidney Dis* 2005;45:758–61.
- [12] Silva F, Specks U, Sethi S, Irazabal MV, Fervenza FC. Successful pregnancy and delivery of a healthy newborn despite transplacental transfer of antimyeloperoxidase antibodies from a mother with microscopic polyangiitis. *Am J Kidney Dis* 2009;54:542–5.
- [13] Espy C, Morelle W, Kavian N, Grange P, Goulvestre C, Viallon V, et al. Sialylation levels of anti-proteinase 3 antibodies are associated with the activity of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Rheum* 2011;63:2105–15.
- [14] van Timmeren MM, van der Veen BS, Stegeman CA, Petersen AH, Hellmark T, Collin M, et al. IgG glycan hydrolysis attenuates ANCA-mediated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1103–14.
- [15] Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, van Timmeren MM, Berg EA, Poulton CE, et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest* 2013;123:1773–83.
- [16] Roux SL, Pepper RJ, Dufay A, Néel M, Meffray E, Lamandé N, et al. Elevated Soluble Flt1 Inhibits Endothelial Repair in PR3-ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:155–64.
- [17] Guilpain P, Servettaz A, Goulvestre C, Barrieu S, Borderie D, Chéreau C, et al. Pathogenic effects of antimyeloperoxidase antibodies in patients with microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2455–63.
- [18] Hilhorst M, Maria AT, Kavian N, Batteux F, Borderie D, Le Quellec A, et al. Impact of MPO-ANCA-mediated oxidative imbalance on renal vasculitis. *Am J Physiol-Ren Physiol* 2018;315:F1769–76.

- [19] Witko-Sarsat V, Lesavre P, Lopez S, Bessou G, Hieblot C, Prum B, et al. A large subset of neutrophils expressing membrane proteinase 3 is a risk factor for vasculitis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1224–33.
- [20] Schreiber A, Busjahn A, Luft FC, Kettritz R. Membrane expression of proteinase 3 is genetically determined. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:68–75.
- [21] Ciavatta DJ, Yang J, Preston GA, Badhwar AK, Xiao H, Hewins P, et al. Epigenetic basis for aberrant upregulation of autoantigen genes in humans with ANCA vasculitis. *J Clin Invest* 2010;120:3209–19.
- [22] Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DRW, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367:214–23.
- [23] Esnault VL, Testa A, Audrain M, Rogé C, Hamidou M, Barrier JH, et al. Alpha 1-antitrypsin genetic polymorphism in ANCA-positive systemic vasculitis. *Kidney Int* 1993;43:1329–32.
- [24] Millet A, Martin KR, Bonnefoy F, Saas P, Mocek J, Alkan M, et al. Proteinase 3 on apoptotic cells disrupts immune silencing in autoimmune vasculitis. *J Clin Invest* 2015;125:4107–21.
- [25] Nishi R, Koike H, Ohyama K, Fukami Y, Ikeda S, Kawagashira Y, et al. Differential clinicopathologic features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA. *Neurology* 2020;94:e1726–37.
- [26] Rhee RL, Sreih AG, Najem CE, Grayson PC, Zhao C, Bittinger K, et al. Characterisation of the nasal microbiota in granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1448–53.
- [27] Wagner J, Harrison EM, Martinez Del Pero M, Blane B, Mayer G, Leierer J, et al. The composition and functional protein subsystems of the human nasal microbiome in granulomatosis with polyangiitis: a pilot study. *Microbiome* 2019;7:137.
- [28] Lamprecht P, Fischer N, Huang J, Burkhardt L, Lütgehetmann M, Arndt F, et al. Changes in the composition of the upper respiratory tract microbial community in granulomatosis with polyangiitis. *J Autoimmun* 2019;97:29–39.
- [29] Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:16–20.
- [30] Hamidou MA, Audrain M, Ninin E, Robillard N, Muller JY, Bonneville M. Staphylococcus aureus, T-cell repertoire, and Wegener's granulomatosis. *Joint Bone Spine* 2001;68:373–7. [https://doi.org/10.1016/s1297-319x\(01\)00293-7](https://doi.org/10.1016/s1297-319x(01)00293-7).
- [31] Pendergraft WF, Preston GA, Shah RR, Tropsha A, Carter CW, Jennette JC, et al. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med* 2004;10:72–9.
- [32] Tadema H, Kallenberg CGM, Stegeman CA, Heeringa P. Reactivity against complementary proteinase-3 is not increased in patients with PR3-ANCA-associated vasculitis. *PLoS One* 2011;6:e17972.
- [33] Ooi JD, Jiang J-H, Eggenhuizen PJ, Chua LL, van Timmeren M, Loh KL, et al. A plasmid-encoded peptide from Staphylococcus aureus induces anti-myeloperoxidase nephritogenic autoimmunity. *Nat Commun* 2019;10.
- [34] Kain R, Matsui K, Exner M, Binder S, Schaffner G, Sommer EM, et al. A novel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: the lysosomal membrane glycoprotein h-lamp-2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J Exp Med* 1995;181:585–97.
- [35] Kain R, Exner M, Brandes R, Ziebermayr R, Cunningham D, Alderson CA, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008;14:1088–96.
- [36] Kain R, Tadema H, McKinney EF, Benharkou A, Brandes R, Peschel A, et al. High prevalence of autoantibodies to hLAMP-2 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:556–66.

- [37] Roth AJ, Brown MC, Smith RN, Badhwar AK, Parente O, Chung H chul, et al. Anti-LAMP-2 antibodies are not prevalent in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:545–55.
- [38] Hogan SL, Cooper GS, Savitz DA, Nylander-French LA, Parks CG, Chin H, et al. Association of silica exposure with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody small-vessel vasculitis: a population-based, case-control study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:290–9.
- [39] Chen M, Gao Y, Guo X-H, Zhao M-H. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:476–83.
- [40] Néel A, Agard C, Hamidou M. Vasculitides induced by cocaine and/or levamisole. *Joint Bone Spine* 2018;85:9–14.
- [41] Nakazawa D, Tomaru U, Suzuki A, Masuda S, Hasegawa R, Kobayashi T, et al. Abnormal conformation and impaired degradation of propylthiouracil-induced neutrophil extracellular traps: implications of disordered neutrophil extracellular traps in a rat model of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3779–87.
- [42] Carmona-Rivera C, Purmalek MM, Moore E, Waldman M, Walter PJ, Garraffo HM, et al. A role for muscarinic receptors in neutrophil extracellular trap formation and levamisole-induced autoimmunity. *JCI Insight* n.d.;2. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89780>.
- [43] Lood C, Hughes GC. Neutrophil extracellular traps as a potential source of autoantigen in cocaine-associated autoimmunity. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:638–43.
- [44] Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C, Guarnotta C, Cappetti B, Casalini P, et al. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity. *Blood* 2012;120:3007–18.
- [45] Braudeau C, Néel A, Amouriaux K, Martin JC, Rimbart M, Besançon A, et al. Dysregulated Responsiveness of Circulating Dendritic Cells to Toll-Like Receptors in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol* 2017;8.
- [46] Braudeau C, Amouriaux K, Néel A, Herbreteau G, Salabert N, Rimbart M, et al. Persistent deficiency of circulating mucosal-associated invariant T (MAIT) cells in ANCA-associated vasculitis. *J Autoimmun* 2016;70:73–9.
- [47] Fazekas B, Moreno-Olivera A, Kelly Y, O'Hara P, Murray S, Kennedy A, et al. Alterations in circulating lymphoid cell populations in systemic small vessel vasculitis are non-specific manifestations of renal injury. *Clin Exp Immunol* 2018;191:180–8.
- [48] Berden AE, Kallenberg CGM, Savage COS, Yard BA, Abdulahad WH, de Heer E, et al. Cellular immunity in Wegener's granulomatosis: characterizing T lymphocytes. *Arthritis Rheum* 2009;60:1578–87.
- [49] Ruth A-J, Kitching AR, Kwan RYQ, Odobasic D, Ooi JDK, Timoshanko JR, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and effector CD4+ cells play nonredundant roles in anti-myeloperoxidase crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1940–9.
- [50] Abdulahad WH, van der Geld YM, Stegeman CA, Kallenberg CGM. Persistent expansion of CD4+ effector memory T cells in Wegener's granulomatosis. *Kidney Int* 2006;70:938–47.
- [51] Sakatsume M, Xie Y, Ueno M, Obayashi H, Goto S, Narita I, et al. Human glomerulonephritis accompanied by active cellular infiltrates shows effector T cells in urine. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2636–44.
- [52] Abdulahad WH, Kallenberg CGM, Limburg PC, Stegeman CA. Urinary CD4+ effector memory T cells reflect renal disease activity in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2830–8.
- [53] Lamprecht P, Moosig F, Csernok E, Seitzer U, Schnabel A, Mueller A, et al. CD28 negative T cells are enriched in granulomatous lesions of the respiratory tract in Wegener's granulomatosis. *Thorax* 2001;56:751–7.

- [54] de Menthon M, Lambert M, Guiard E, Tognarelli S, Bienvenu B, Karras A, et al. Excessive interleukin-15 transpresentation endows NKG2D+CD4+ T cells with innate-like capacity to lyse vascular endothelium in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Rheum* 2011;63:2116–26.
- [55] Lamprecht P, Mueller A, Gross WL. CD28- T cells display features of effector memory T cells in Wegener's granulomatosis. *Kidney Int* 2004;65:1113; author reply 1113–4.
- [56] Chavele K-M, Shukla D, Ketepe-Arachi T, Seidel JA, Fuchs D, Pusey CD, et al. Regulation of myeloperoxidase-specific T cell responses during disease remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: the role of Treg cells and tryptophan degradation. *Arthritis Rheum* 2010;62:1539–48.
- [57] Seta N, Kobayashi S, Hashimoto H, Kuwana M. Characterization of autoreactive T-cell clones to myeloperoxidase in patients with microscopic polyangiitis and healthy individuals. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:826–9.
- [58] Morgan MD, Pachnio A, Begum J, Roberts D, Rasmussen N, Neil DAH, et al. CD4+CD28- T cell expansion in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) is driven by latent cytomegalovirus infection and is associated with an increased risk of infection and mortality. *Arthritis Rheum* 2011;63:2127–37.
- [59] Eriksson P, Sandell C, Backteman K, Ernerudh J. Expansions of CD4+CD28- and CD8+CD28- T cells in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis are associated with cytomegalovirus infection but not with disease activity. *J Rheumatol* 2012;39:1840–3.
- [60] Terrier B, Bièche I, Maisonobe T, Laurendeau I, Rosenzweig M, Kahn J-E, et al. Interleukin-25: a cytokine linking eosinophils and adaptive immunity in Churg-Strauss syndrome. *Blood* 2010;116:4523–31.
- [61] Jakiela B, Szczekliak W, Plutecka H, Sokolowska B, Mastalerz L, Sanak M, et al. Increased production of IL-5 and dominant Th2-type response in airways of Churg-Strauss syndrome patients. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1887–93.
- [62] Dallos T, Heiland GR, Strehl J, Karonitsch T, Gross WL, Moosig F, et al. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62:3496–503.
- [63] Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003;421:744–8.
- [64] Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003;198:1951–7.
- [65] Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S. Defining the human T helper 17 cell phenotype. *Trends Immunol* 2012;33:505–12.
- [66] Martin JC, Baeten DL, Josien R. Emerging role of IL-17 and Th17 cells in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Orlando Fla* 2014;154:1–12.
- [67] Abdulahad WH, Stegeman CA, Limburg PC, Kallenberg CGM. Skewed distribution of Th17 lymphocytes in patients with Wegener's granulomatosis in remission. *Arthritis Rheum* 2008;58:2196–205.
- [68] Nogueira E, Hamour S, Sawant D, Henderson S, Mansfield N, Chavele K-M, et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2209–17.
- [69] Wilde B, Thewissen M, Damoiseaux J, Hilhorst M, van Paassen P, Witzke O, et al. Th17 expansion in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): the role of disease activity, immune regulation and therapy. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R227.
- [70] Rani L, Minz RW, Sharma A, Anand S, Gupta D, Panda NK, et al. Predominance of PR3 specific immune response and skewed TH17 vs. T-regulatory milieu in active granulomatosis with polyangiitis. *Cytokine* 2015;71:261–7.

- [71] Isa H, Luthert P, Rose G, Verity D, Pusey C, Tomkins-Netzer O, et al. Tissue Interleukin-17 and Interleukin-23 as Biomarkers for Orbital Granulomatosis with Polyangiitis. *Ophthalmology* 2015;122:2140–2.
- [72] Velden J, Paust H-J, Hoxha E, Turner J-E, Steinmetz OM, Wolf G, et al. Renal IL-17 expression in human ANCA-associated glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302:F1663–73.
- [73] Krebs CF, Paust H-J, Krohn S, Koyro T, Brix SR, Riedel J-H, et al. Autoimmune Renal Disease Is Exacerbated by S1P-Receptor-1-Dependent Intestinal Th17 Cell Migration to the Kidney. *Immunity* 2016;45:1078–92.
- [74] Krebs CF, Reimers D, Zhao Y, Paust H-J, Bartsch P, Nuñez S, et al. Pathogen-induced tissue-resident memory TH17 (TRM17) cells amplify autoimmune kidney disease. *Sci Immunol* 2020; 5:eaba4163
- [75] Summers SA, Steinmetz OM, Gan P-Y, Ooi JD, Odobasic D, Kitching AR, et al. Toll-like receptor 2 induces Th17 myeloperoxidase autoimmunity while Toll-like receptor 9 drives Th1 autoimmunity in murine vasculitis. *Arthritis Rheum* 2011;63:1124–35.
- [76] Hopfer H, Holzer J, Hünemörder S, Paust H-J, Sachs M, Meyer-Schwesinger C, et al. Characterization of the renal CD4+ T-cell response in experimental autoimmune glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;82:60–71.
- [77] Tulone C, Giorgini A, Freeley S, Coughlan A, Robson MG. Transferred antigen-specific T(H)17 but not T(H)1 cells induce crescentic glomerulonephritis in mice. *Am J Pathol* 2011;179:2683–90.
- [78] Gan P-Y, Steinmetz OM, Tan DSY, O'Sullivan KM, Ooi JD, Iwakura Y, et al. Th17 cells promote autoimmune anti-myeloperoxidase glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:925–31.
- [79] Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3+ Regulatory T Cell Heterogeneity and Function in Autoimmunity and Cancer. *Immunity* 2019;50:302–16.
- [80] Abdulahad WH, Stegeman CA, van der Geld YM, Doornbos-van der Meer B, Limburg PC, Kallenberg CGM. Functional defect of circulating regulatory CD4+ T cells in patients with Wegener's granulomatosis in remission. *Arthritis Rheum* 2007;56:2080–91.
- [81] Free ME, Bunch DO, McGregor JA, Jones BE, Berg EA, Hogan SL, et al. Patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis have defective Treg cell function exacerbated by the presence of a suppression-resistant effector cell population. *Arthritis Rheum* 2013;65:1922–33.
- [82] Rimbart M, Hamidou M, Braudeau C, Puéchal X, Teixeira L, Caillon H, et al. Decreased numbers of blood dendritic cells and defective function of regulatory T cells in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *PLoS One* 2011;6:e18734.
- [83] Turner J-E, Paust H-J, Steinmetz OM, Peters A, Riedel J-H, Erhardt A, et al. CCR6 recruits regulatory T cells and Th17 cells to the kidney in glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:974–85.
- [84] Kluger MA, Luig M, Wegscheid C, Goerke B, Paust H-J, Brix SR, et al. Stat3 programs Th17-specific regulatory T cells to control GN. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1291–302.
- [85] Voswinkel J, Assmann G, Held G, Pitann S, Gross WL, Holl-Ulrich K, et al. Single cell analysis of B lymphocytes from Wegener's granulomatosis: B cell receptors display affinity maturation within the granulomatous lesions. *Clin Exp Immunol* 2008;154:339–45.
- [86] 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* 2006;65:859–64.
- [87] Mueller A, Brieske C, Schinke S, Csernok E, Gross WL, Hasselbacher K, et al. Plasma cells within granulomatous inflammation display signs pointing to autoreactivity and destruction in granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R55. <https://doi.org/10.1186/ar4490>.
- [88] Zhao Y, Odell E, Choong LM, Barone F, Fields P, Wilkins B, et al. Granulomatosis with polyangiitis involves sustained mucosal inflammation that is rich in B-cell survival factors and autoantigen. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1580–6.

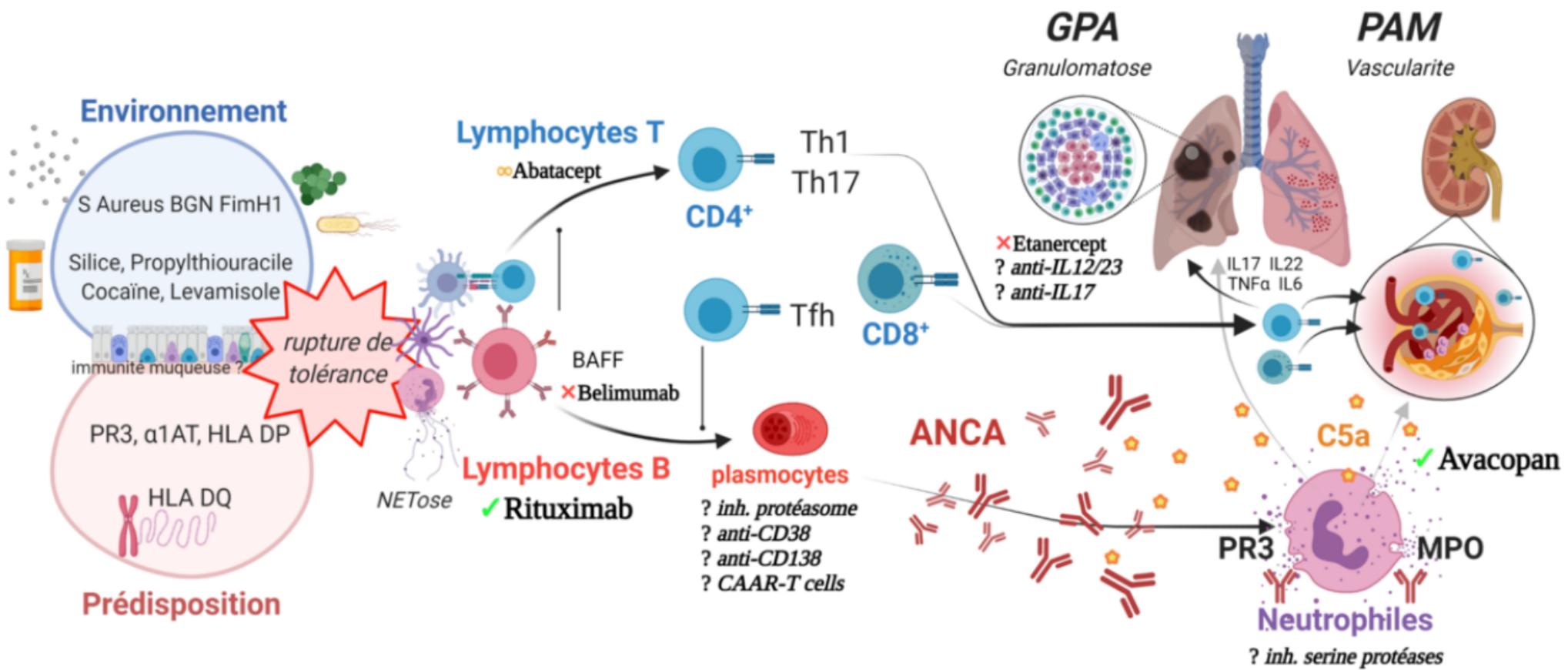
- [89] Clayton AR, Savage COS. Production of antineutrophil cytoplasm antibodies derived from circulating B cells in patients with systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 2003;132:174–9.
- [90] Hurtado PR, Jeffs L, Nitschke J, Patel M, Sarvestani G, Cassidy J, et al. CpG oligodeoxynucleotide stimulates production of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ANCA associated vasculitis. *BMC Immunol* 2008;9:34.
- [91] Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771–80.
- [92] Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–32.
- [93] Mauri C, Menon M. Human regulatory B cells in health and disease: therapeutic potential. *J Clin Invest* 2017;127:772–9.
- [94] Lykken JM, Candando KM, Tedder TF. Regulatory B10 cell development and function. *Int Immunol* 2015;27:471–7.
- [95] Wilde B, Thewissen M, Damoiseaux J, Knippenberg S, Hilhorst M, van Paassen P, et al. Regulatory B cells in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1416–9.
- [96] Bunch DO, McGregor JG, Khandoobhai NB, Aybar LT, Burkart ME, Hu Y, et al. Decreased CD5+ B cells in active ANCA vasculitis and relapse after rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:382–91.
- [97] Bunch DO, Mendoza CE, Aybar LT, Kotzen ES, Colby KR, Hu Y, et al. Gleaning relapse risk from B cell phenotype: decreased CD5+ B cells portend a shorter time to relapse after B cell depletion in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1784–6.
- [98] Unizony S, Lim N, Phippard DJ, Carey VJ, Miloslavsky EM, Tchao NK, et al. Peripheral CD5+ B cells in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2015;67:535–44.
- [99] Todd SK, Pepper RJ, Draibe J, Tanna A, Pusey CD, Mauri C, et al. Regulatory B cells are numerically but not functionally deficient in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1693–703.
- [100] Lapse N, Abdulahad WH, Rutgers A, Kallenberg CGM, Stegeman CA, Heeringa P. Altered B cell balance, but unaffected B cell capacity to limit monocyte activation in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in remission. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1683–92.
- [101] Adlowitz DG, Barnard J, Bear JN, Cistrone C, Owen T, Wang W, et al. Expansion of Activated Peripheral Blood Memory B Cells in Rheumatoid Arthritis, Impact of B Cell Depletion Therapy, and Biomarkers of Response. *PloS One* 2015;10:e0128269.
- [102] Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KGC, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2156–68.
- [103] Bouaziz J-D, Yanaba K, Venturi GM, Wang Y, Tisch RM, Poe JC, et al. Therapeutic B cell depletion impairs adaptive and autoreactive CD4+ T cell activation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:20878–83.
- [104] O'Neill SK, Cao Y, Hamel KM, Doodes PD, Hutas G, Finnegan A. Expression of CD80/86 on B cells is essential for autoreactive T cell activation and the development of arthritis. *J Immunol* 2007;179:5109–16.
- [105] Barr TA, Shen P, Brown S, Lampropoulou V, Roch T, Lawrie S, et al. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells. *J Exp Med* 2012;209:1001–10.
- [106] Olalekan SA, Cao Y, Hamel KM, Finnegan A. B cells expressing IFN- γ suppress Treg-cell differentiation and promote autoimmune experimental arthritis. *Eur J Immunol* 2015;45:988–98.
- [107] Matsushita T, Yanaba K, Bouaziz J-D, Fujimoto M, Tedder TF. Regulatory B cells inhibit EAE initiation in mice while other B cells promote disease progression. *J Clin Invest* 2008;118:3420–30.

- [108] Chan OT, Hannum LG, Haberman AM, Madaio MP, Shlomchik MJ. A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus. *J Exp Med* 1999;189:1639–48.
- [109] Voswinkel J, Müller A, Lamprecht P. Is PR3-ANCA formation initiated in Wegener's granulomatosis lesions? Granulomas as potential lymphoid tissue maintaining autoantibody production. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:12–9.
- [110] Sanders JSF, Stegeman CA, Kallenberg CGM. The Th1 and Th2 paradigm in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Blood Press Res* 2003;26:215–20.
- [111] Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:463–73.
- [112] Rosenbaum JT, Choi D, Wilson DJ, Grossniklaus HE, Harrington CA, Sibley CH, et al. Orbital pseudotumor can be a localized form of granulomatosis with polyangiitis as revealed by gene expression profiling. *Exp Mol Pathol* 2015;99:271–8.
- [113] Gravano DM, Hoyer KK. Promotion and prevention of autoimmune disease by CD8+ T cells. *J Autoimmun* 2013;45:68–79.
- [114] Vogt S, Iking-Konert C, Hug F, Andrassy K, Hänsch GM. Shortening of telomeres: Evidence for replicative senescence of T cells derived from patients with Wegener's granulomatosis. *Kidney Int* 2003;63:2144–51.
- [115] Moosig F, Csernok E, Wang G, Gross WL. Costimulatory molecules in Wegener's granulomatosis (WG): lack of expression of CD28 and preferential up-regulation of its ligands B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) on T cells. *Clin Exp Immunol* 1998;114:113–8.
- [116] Schlesier M, Kaspar T, Gutfleisch J, Wolff-Vorbeck G, Peter HH. Activated CD4+ and CD8+ T-cell subsets in Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Int* 1995;14:213–9.
- [117] Iking-Konert C, Vogl T, Prior B, Wagner C, Sander O, Bleck E, et al. T lymphocytes in patients with primary vasculitis: expansion of CD8+ T cells with the propensity to activate polymorphonuclear neutrophils. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:609–16.
- [118] Kober J, Leitner J, Klausner C, Woitek R, Majdic O, Stöckl J, et al. The capacity of the TNF family members 4-1BBL, OX40L, CD70, GITRL, CD30L and LIGHT to costimulate human T cells. *Eur J Immunol* 2008;38:2678–88.
- [119] Chiu WK, Fann M, Weng N. Generation and growth of CD28nullCD8+ memory T cells mediated by IL-15 and its induced cytokines. *J Immunol* 2006;177:7802–10.
- [120] McKinney EF, Lyons PA, Carr EJ, Hollis JL, Jayne DRW, Willcocks LC, et al. A CD8+ T cell transcription signature predicts prognosis in autoimmune disease. *Nat Med* 2010;16:586–91.
- [121] Reynolds J, Norgan VA, Bhambra U, Smith J, Cook HT, Pusey CD. Anti-CD8 monoclonal antibody therapy is effective in the prevention and treatment of experimental autoimmune glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:359–69.
- [122] Fujinaka H, Yamamoto T, Feng L, Nameta M, Garcia G, Chen S, et al. Anti-perforin antibody treatment ameliorates experimental crescentic glomerulonephritis in WKY rats. *Kidney Int* 2007;72:823–30.
- [123] Weidner S, Carl M, Riess R, Rupprecht HD. Histologic analysis of renal leukocyte infiltration in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: importance of monocyte and neutrophil infiltration in tissue damage. *Arthritis Rheum* 2004;50:3651–7.
- [124] Néel A, Bucchia M, Néel M, Tilly G, Caristan A, Yap M, et al. Dampening of CD8+ T Cell Response by B Cell Depletion Therapy in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2019;71:641–50.
- [125] Huugen D, Van Esch A, Xiao H, Peutz-Kootstra C-J, Buurman W-A, Tervaert JC, et al. Inhibition of complement factor C5 protects against anti-myeloperoxidase antibody-mediated glomerulonephritis in mice. *Kidney Int* 2007;71:646–54.

- [126] Schreiber A, Xiao H, Jennette JC, Schneider W, Luft FC, Kettritz R. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:289-98.
- [127] Chen M, Jayne DR, Zhao M-H. Complement in ANCA-associated vasculitis: mechanisms and implications for management. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:359–67.
- [128] Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2021. 384:599-609

Legendes des Figures

Figure 1 : Physiopathologie des vascularites associées aux ANCA : principaux acteurs et cibles thérapeutiques. Th : T helper, Tfh : T helper folliculaires. GPA : granulomatose avec polyangéite. GEPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite. PAM : polyangéite microscopique. (réalisé avec BioRender.com).



Thérapies ciblées : ✓ validée ✗ échec ∞ étudiée ? rationnel théorique