

Année 2022

Mémoire N° : MS1452022

## *Mémoire de fin d'études*

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité*

*Option : MEDECINE INTERNE*

### *Intitulé*

La granuloMatose avec poLyangéite :  
à propos de 13 cas

*Présenté par :*

**Docteur Yasmina CHIH**

*Sous la direction du :*

**Professeur Wafa AMMOURI**



# REMERCIEMENTS

### ***À tous mes maîtres***

*Je tiens sincèrement à vous faire part de ma gratitude et de l'honneur que j'ai eu à être formée à vos côtés, au sein du service de Médecine Interne.*

*Compter parmi vos étudiants a été pour moi une excellente opportunité, au vu de la qualité et de l'expertise de l'encadrement dont j'ai pu bénéficier.*

*J'espère que ce travail est à la hauteur de vos exigences et espérances. Que les années à venir soient encore plus riches et stimulantes que celles déjà passées.*

***Notre Maître, Doyen, chef de Service et Directeur de diplôme, Monsieur le  
Professeur***

***MOHAMED ADNAOUI***

*Je tiens à vous témoigner de mon immense admiration à votre égard et vous faire part de mon plus grand et franc respect pour tout ce que vous faites pour la famille de médecine interne.*

*Votre rigueur, dynamisme et sens de responsabilité scientifique resteront gravés dans les mémoires de tous les étudiants et doctorants que vous avez enseignés.*

***A notre maître***

***Madame le Professeur ZOUBIDA TAZI-MEZALEK***

*Je tiens à vous remercier profondément pour toute votre bienveillance, votre sens de l'écoute et votre disponibilité.*

*Les valeurs que vous nous avez inculquées durant notre période de formation ont été une base importante tout au long de notre apprentissage.*

*Vos conseils éclairés et votre sens de l'analyse nous a fait apprécier la médecine sous un autre angle.*

*Vous êtes une source d'inspiration.*

***A notre maître***

***Monsieur le Professeur HICHAM HARMOUCHE***

*Je vous remercie avec mon plus profond respect et admiration pour tout ce que vous avez apporté, et apporter toujours pour la famille médecine interne.*

*Vous êtes apprécié tant pour vos qualités humaines que professionnelles. Nous gardons des souvenirs indélébiles quant à la qualité de la formation que vous nous transmettez sans cesse, au sens de la rigueur que vous nous inculquez ainsi que la bienveillance et empathie qui vous définissent.*

*En tant qu'homme et éminent médecin, vous êtes un modèle d'exemplarité pour nous tous.*

### ***A notre Maître***

#### ***Madame le Professeur MOUNA MAAMAR***

*Je tiens à vous faire part de ma gratitude et ma plus grande admiration pour la qualité de la formation que vous nous apportez et les sens de responsabilité et discipline que vous nous avez transmis.*

*Votre disponibilité et vos conseils judicieux resteront gravés dans nos mémoires.*

*Je vous exprime mes sincères remerciements pour votre encadrement.*

*Vous un êtes un exemple de dévouement.*

### ***A notre Maître et encadrant de mémoire***

#### ***Madame le Professeur Wafa AMMOURI***

*Je voudrais également remercier, ma Directrice et Encadrante de mémoire, Madame le Professeur Wafa Ammouri, pour son aide précieuse, sa disponibilité et surtout ses conseils judicieux, qui ont contribué à alimenter ma réflexion tout au long de mes études et de mon projet objet de ce mémoire.*

*Votre disponibilité dans les moments de faiblesse m'a toujours donné du courage pour avancer.*

*La qualité de votre encadrement n'a fait que faciliter mon travail durant ma formation et mon mémoire, mais également m'a appris les valeurs que tout bon professionnel de santé devrait avoir.*

*Vous êtes un exemple de rigueur, persévérance et professionnalisme.*

***A notre Maître***

***Madame le Professeur HAJAR KHIBRI***

*J'ai eu l'honneur de travailler à vos côtés tout au long de ma période de formation.*

*Je vous transmets tous mes remerciements pour le sens de la discipline, la rigueur et tous les bons conseils que vous nous prodiguez.*

***A notre Maître***

***Madame le Docteur NAIMA MOUATASSIM***

*Je vous exprime mes sincères remerciements pour tout ce que vous m'avez apporté.*

*Vos conseils et votre aide continue m'ont accompagné tout au long de mon parcours et éclairé dans les moments difficiles.*

*Toute ma gratitude pour la qualité de votre encadrement.*

***A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de Médecine A du CHU Ibn Sina, qui m'a accueilli à bras ouverts***

***A toute ma famille, mes amis et collègues et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à mon apprentissage et à ma formation***



# **LISTE DES ILLUSTRATIONS**

## Liste des abréviations

<b>ACR</b>	: American college of rheumatology
<b>ANCA</b>	: Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
<b>AVC</b>	: Accident vasculaire cérébral
<b>BVAS</b>	: Birmingham vasculitis activity score
<b>CMH</b>	: Complexe majeur d'histocompatibilité
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive
<b>CYP</b>	: Cyclophosphamide
<b>DCIV</b>	: Déficit immunitaire commun variable
<b>FFS</b>	: Five factor score
<b>GEPA</b>	: Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
<b>GPA</b>	: Granulomatose avec polyangéite
<b>HLA</b>	: Human leucocyte antigen
<b>HTAP</b>	: Hypertension artérielle pulmonaire
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>Kg</b>	: Kilogramme
<b>M</b>	: Mètre
<b>Mg</b>	: Milligramme
<b>MPO</b>	: Myéloperoxydase
<b>MTX</b>	: Méthotrexate
<b>NET</b>	: Neutrophil extracellular traps
<b>ORI</b>	: Otorhino laryngé

**PAM** : Polyangéite microscopique  
**PAMP** : Pathogen associated molecular patterns  
**PNN** : Polynucléaires neutrophiles  
**PR3** : Protéinase 3  
**TLR** : Toll like receptors  
**VAA** : Vascularite associée aux ANCA  
**VS** : Vitesse de sédimentation

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Répartition des VAA .....	8
<b>Figure 2:</b> Répartition des patients par tranche d'âge .....	9
<b>Figure 3:</b> Répartition des patients par sexe .....	10
<b>Figure 4:</b> Répartition des patients par ville de résidence .....	11
<b>Figure 5:</b> Répartition des patients selon les signes cliniques .....	13
<b>Figure 6:</b> Répartition des signes généraux .....	13
<b>Figure 7:</b> Images de scanner thoracique de malade porteur de GPA montrant des images en verre dépoli en rapport avec l'hémorragie alvéolaire.....	15
<b>Figure 8:</b> Les anomalies bronchoscopiques dans notre étude .....	15
<b>Figure 9:</b> Répartition des signes cliniques ORL.....	16
<b>Figure 10:</b> Déviation du septum nasal chez une patiente avec GPA.....	16
<b>Figure 11:</b> Répartition des signes cliniques rénaux.....	18
<b>Figure 12:</b> Bilan biologique rénal de notre série .....	18
<b>Figure 13:</b> Purpura vasculaire infiltré déclive chez un malade GPA .....	20
<b>Figure 14:</b> Bilan inflammatoire des malades .....	23
<b>Figure 15:</b> Type des anticorps ANCA .....	24
<b>Figure 16:</b> Score FFS des malades de notre série.....	25
<b>Figure 17:</b> Traitement immunosuppresseur d'induction.....	26

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Signes cliniques respiratoires .....	14
<b>Tableau 2:</b> Anomalies à la radio thoracique standard .....	14
<b>Tableau 3:</b> Anomalies à la TDM thoracique .....	14
<b>Tableau 4:</b> Signes de l'atteinte neurologique.....	21
<b>Tableau 5:</b> Caractéristiques des malades en rechute .....	31
<b>Tableau 6:</b> Comparatif des incidences avec d'autres études .....	40
<b>Tableau 7:</b> Pourcentage de la GPA par rapport aux VAA.....	41
<b>Tableau 8:</b> Comparatif du sexe et âge moyen dans la littérature.....	42
<b>Tableau 9:</b> Comparatif des signes cliniques .....	44
<b>Tableau 10:</b> Comparatif des signes pulmonaires .....	45
<b>Tableau 11:</b> Comparatif des signes ORL.....	47
<b>Tableau 12:</b> Comparatif des signes rénaux.....	48



# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	4
I. PATIENTS .....	5
II. METHODES .....	5
A. Critères d'inclusion .....	5
B. Recueil des données .....	6
C. Exploitation des données .....	6
<b>RESULTATS</b> .....	7
I. LES DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES .....	8
A. L'incidence .....	8
B. L'âge .....	9
C. Le sexe .....	10
D. La répartition géographique .....	11
II. LES DONNEES CLINIQUES .....	12
A. Les antécédents .....	12
B. Les manifestations cliniques .....	12
C. Signes généraux .....	13
D. Atteinte pulmonaire .....	14
E. Atteinte ORL .....	16
F. Atteinte oculaire .....	17
G. Atteinte rénale .....	17
H. Syndrome pneumo-rénal .....	19

I. Atteinte digestive .....	20
J. Atteinte cutanée .....	20
K. Atteinte neurologique .....	21
L. Atteinte cardiaque .....	22
M. Les formes cliniques : localisée ou généralisée.....	22
N. Les pathologies associées .....	22
III. LES DONNEES PARACLINIQUES .....	23
A. Hémogramme .....	23
B. Bilan inflammatoire .....	23
C. Les anticorps ANCA .....	24
IV. LE SCORE PRONOSTIQUE INITIAL .....	25
A. FFS 2011 .....	25
B. BVAS 2003 .....	25
V. TRAITEMENT INITIAL.....	25
A. Traitement d'induction.....	25
B. Traitement d'entretien .....	27
C. Triméthoprime sulfaméthoxazole préventive dose400mg/80mg .....	28
D. Cryo conservation .....	28
VI. EVOLUTION .....	29
A. Evolution sans rechute .....	29
B. -Rémission complète .....	29
C. -Rémission complète avec persistance de maladie rénale chronique au stade d'hémodialyse .....	30
D. Rechutes .....	30

E. Echec et décès .....	31
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>32</b>
I. La vascularite GPA.....	33
A. Définition .....	33
B. Physiopathologie.....	33
II. Discussion des résultats .....	40
A. Les aspects épidémiologiques .....	40
B. Les aspects cliniques .....	43
C. Le bilan immunologique .....	52
D. Le bilan anatomo-pathologique .....	53
E. Le bilan inflammatoire .....	54
F. Le pronostic .....	54
G. Le traitement .....	55
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>59</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>61</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>65</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>77</b>



# INTRODUCTION

Les vascularites se définissent par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels, veineux et capillaires, conduisant à une altération de la paroi vasculaire. Cette altération est dans la plupart des cas responsable de sténose ou occlusion de la lumière vasculaire par une thrombose, ou une prolifération intimale. (1)

Selon la classification de Chapell Hill 2012, la granulomatose avec polyangéite (GPA) est une vascularite primitive qui touche préférentiellement les petits vaisseaux. (1) (2)

Il s'agit d'une vascularite granulomateuse nécrosante pauci-immune qui se caractérise de peu ou pas de dépôts immuns. (2)

Sur le plan clinique, les malades porteurs de la GPA, dans sa forme complète, présentent des signes ORL, pulmonaires et rénaux. (3)

C'est une maladie grave handicapante qui peut engager le pronostic fonctionnel et vital des malades.

Les polynucléaires neutrophiles sont les acteurs clés dans la pathogénie de cette vascularite : produisent l'auto-antigène Protéinase 3 (PR3) dont la régulation est altérée. (4)

Les anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont des auto-anticorps pathogénique dirigés contre des antigènes exprimés classiquement au niveau du cytoplasme des PNN. Il s'agit dans la GPA de PR3. (2)

Pendant longtemps, les corticoïdes, associés aux immunosuppresseurs, étaient les seuls traitements disponibles pour cette maladie. Il s'agissait essentiellement du cyclophosphamide, d'azathioprine ou du méthotrexate. Ils ont permis de bonnes réponses cliniques et biologiques tout en améliorant la survie globale. Cependant leur utilisation reste peu satisfaisante au vu du nombre de rechutes de la maladie et des effets indésirables entraînés par ces molécules.

Le traitement de cette vascularite nécrosante a beaucoup évolué au cours de cette dernière décennie grâce à des études démontrant l'efficacité du rituximab dans le traitement d'induction et d'entretien de la rémission. Cette nouveauté va permettre d'élargir l'arsenal thérapeutique de cette pathologie afin d'améliorer la qualité de vie des malades. (2) (5)

L'objectif de ce travail est d'établir le profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif des patients pris en charge pour GPA dans une population Marocaine.



# MATERIEL ET METHODES

## **I. PATIENTS**

Nous avons mené une étude rétrospective de type descriptive et analytique, portant sur des malades pris en charge pour GPA dans le service de médecine interne du Centre hospitalier universitaire Ibn Sina de Rabat, sur une période de 20 ans, étalée entre juillet 2000 et juillet 2020.

Nous avons recensé un total de 13 patients qui ont été inclus à partir des registres d'hospitalisation, d'hôpital de jour et de consultation.

## **II. METHODES :**

### **A. Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans cette étude les patients ayant été diagnostiqués porteurs de GPA, hospitalisés ou ayant consulté ou bénéficié d'un traitement en hôpital de jour au service de médecine interne et hématologie clinique de l'hôpital Ibn Sina de Rabat entre juillet 2000 et juillet 2020 :

- Le diagnostic de GPA a été posé sur les critères de l'ACR 1990 (1)
- Deux scores pronostiques ont été utilisés pour évaluer la maladie initialement : FFS / BVAS 2003. (3)
- Un score pronostique a été utilisé pour l'évaluation des malades, au cours du suivi : BVAS 2003. (3)
- La rémission : a été définie par une disparition de signes cliniques ou de symptômes attribués à GPA soit un BVAS à 0. (2) (3)
- Une rechute a été définie par une récurrence de signes et/ou symptômes cliniques nouveaux ou aggravation de signes et /ou symptômes cliniques persistants attribués à la GPA après une rémission. (2) (3)

- Une GPA réfractaire a été définie par une maladie active persistante malgré un traitement immunosuppresseur approprié. (2) (3)
- Une poussé de la GPA : apparition de signes et/ou symptômes cliniques nouveaux, ou aggravation de signes et/ou symptômes cliniques persistants attribués à la GPA et non liés à des dommages antérieurs. (2) (3)

## **B. Recueil des données :**

Le recueil des données a été effectué par analyse des dossiers médicales et informatiques des malades du service de médecine interne et hématologie clinique de Rabat. 13 observations ont été étudiées et analysées.

Les données des dossiers ont été regroupées sur une fiche d'exploitation.

## **C. Exploitation des données :**

Les résultats ont été analysés en moyenne et écart type et extrêmes pour les variables quantitatives et en valeur absolue et pourcentage pour les variables qualitatives. L'analyse des données a été faite à l'aide du logiciel Excel.

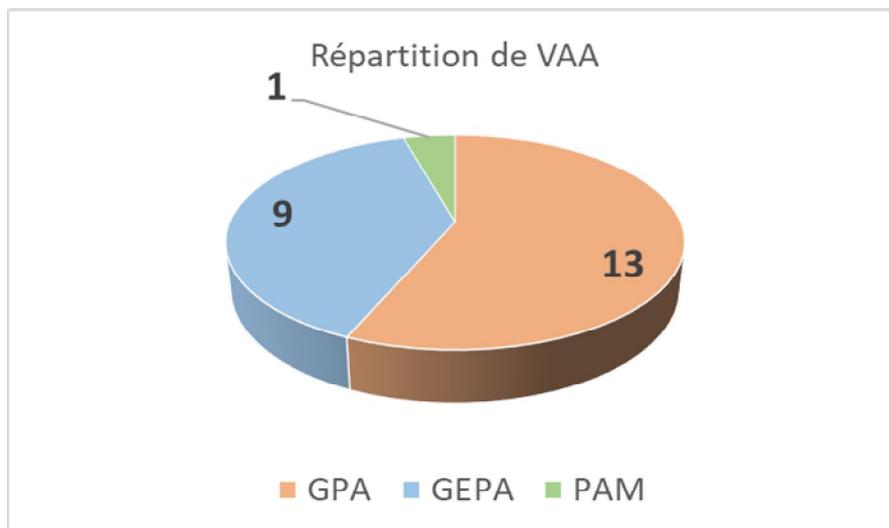


# RESULTATS

## I. LES DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES :

### A. L'incidence :

Sur une période identique à celle de notre étude, soit du 07/2000 au 07/2020, la GPA présente (13/23) Soit 56 % des VAA diagnostiquées.

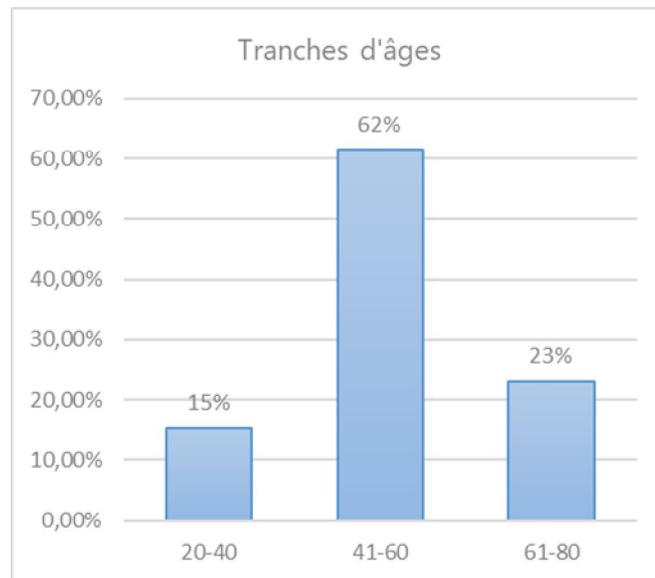


**Figure 1:** Répartition des VAA

## B. L'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 51.85 ans avec des extrêmes allant de 21 ans à 73 ans.

La répartition des malades selon les tranches d'âge a montré une fréquence élevée, estimée à 62 % chez les patients âgés de 41 à 60 ans.

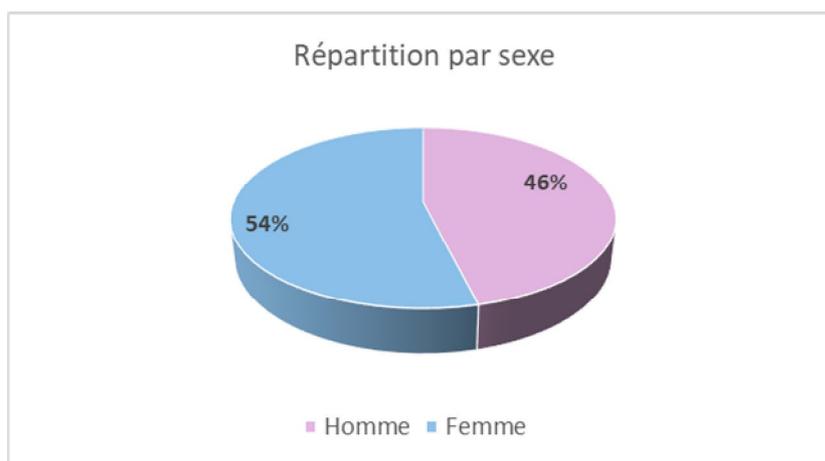


**Figure 2:** Répartition des patients par tranche d'âge

### C. Le sexe :

Notre série a compris 7 femmes et 6 hommes soit respectivement 54% et 46%.

Le sexe ratio Homme/Femme est de 0,85.

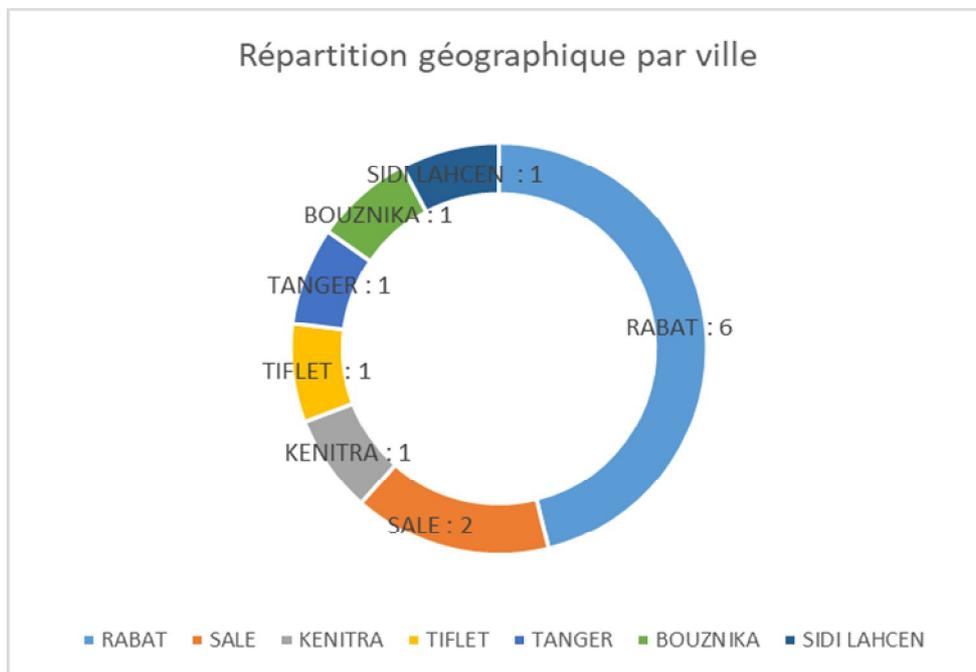


**Figure 3:** Répartition des patients par sexe

## D. La répartition géographique :

Dans notre étude, la majorité des patients étaient résidents de la ville de Rabat dans 46% des cas.

Six autres villes se partagent le reste des cas (figure 4) :



**Figure 4:** Répartition des patients par ville de résidence

## **II. LES DONNEES CLINIQUES :**

### **A. Les antécédents :**

Dans notre série, 4 (31%) malades étaient hypertendus.

Les autres antécédents notés étaient :

Diabète type II : 1 malade

Tabagisme actif : un cas

Un antécédent familial d'un parent décédé d'un syndrome pneumo-rénal : un cas

### **B. Les manifestations cliniques :**

Il s'agissait par ordre de fréquence de :

Signes généraux : 10 cas soit 77%

Signes respiratoires : 10 cas soit 77%

Signes ORL : 7 cas soit 54%

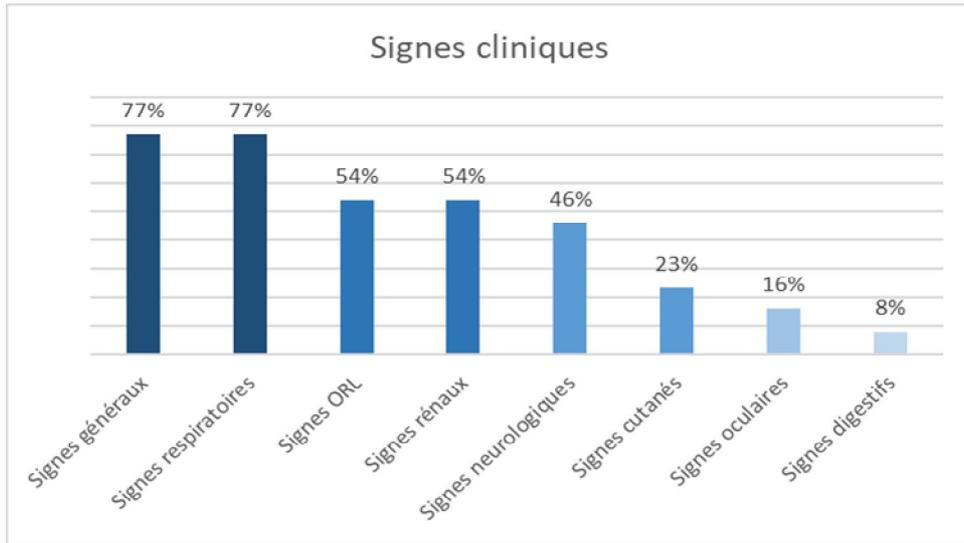
Signes rénaux : 7 cas soit 54%

Signes neurologiques : 6 cas soit 46%

Signes cutanés : 3 cas soit 23%

Signes oculaires : 2 cas soit 16%

Signes digestifs : 1 cas soit 8%

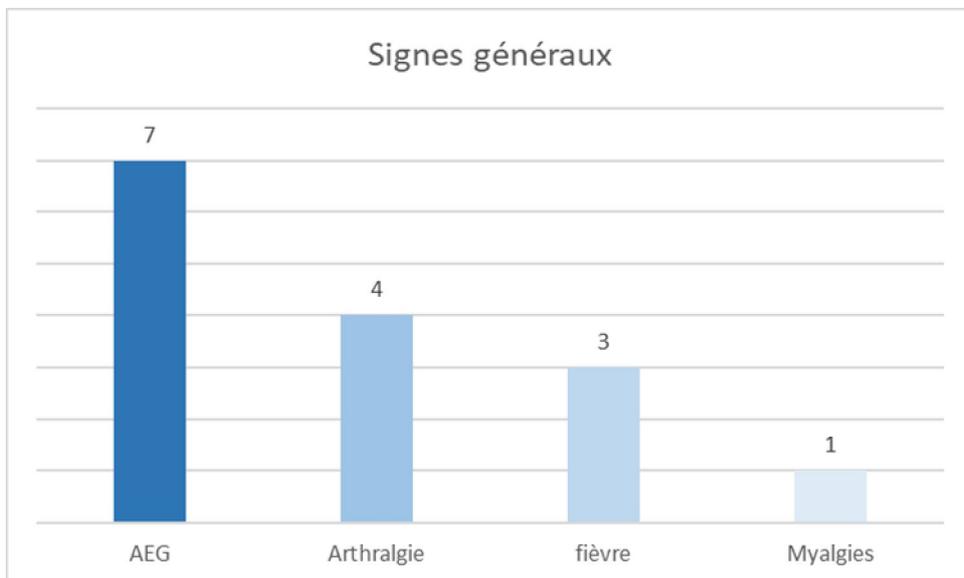


**Figure 5:** Répartition des patients selon les signes cliniques

### C. Signes généraux :

10/13 (77%) des patients avaient des signes généraux.

Il s'agissait essentiellement d'altération de l'état général et d'arthralgies inflammatoires.



**Figure 6:** Répartition des signes généraux

## D. Atteinte pulmonaire :

Au diagnostic, 10/ 13 (77%) des patients avaient des signes cliniques respiratoires.

Ils étaient dominés par la dyspnée et la toux :

Signe respiratoire	Nombre	Pourcentage
Dyspnée	10	77%
Toux	10	77%
Douleur thoracique	5	38%
Hémoptysie	2	15%

**Tableau 1:** Signes cliniques respiratoires

Seulement deux des treize malades de notre série (15%) avaient une imagerie thoracique normale.

Pour la radio thoracique standard, le syndrome interstitiel domine les anomalies constatées chez les cas étudiés.

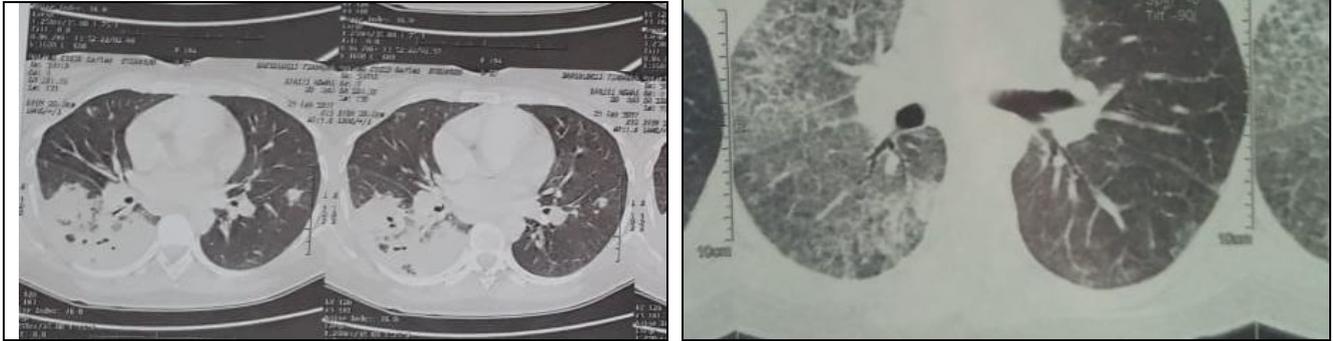
Anomalie à la radio thoracique standard	Nombre
Syndrome alvéolaire	1
Cardiomégalie	1
Syndrome interstitiel	5
Syndrome alvéolaire + interstitiel	4
Epanchement pleural	2

**Tableau 2:** Anomalies à la radio thoracique standard

Concernant le scanner thoracique, les lésions radiologiques les plus fréquentes sont les nodules pulmonaires excavés (6 cas : 6%) et l'aspect en verre dépoli (4 cas : 30%).

Anomalie à la TDM thoracique	Nombre
Hémorragie alvéolaire	2
Nodules pulmonaires excavés	6
Infiltrat pulmonaire	1
Aspect en verre dépoli	4
Epanchement pleural	2
Epanchement péricardique	1
Embolie pulmonaire	1

**Tableau 3:** Anomalies à la TDM thoracique



**Figure 7:** Images de scanner thoracique de malade porteur de GPA montrant des images en verre dépoli en rapport avec l'hémorragie alvéolaire.

Bronchoscopie :

Elle a été réalisée chez 9 malades et pathologique chez 4 (31%).

Deux malades ont présenté une hémorragie alvéolaire (15%)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémorragie alvéolaire avec gold 500</li> <li>• BK négatif</li> <li>• Perls positif</li> <li>• Absence de cellules suspectes à la cytologie</li> <li>• Etude anatomo-pathologique : remaniement inflammatoire chronique sans signe de spécificité ni malignité</li> </ul> <div style="text-align: right; border: 1px solid yellow; border-radius: 50%; width: 20px; height: 20px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin-left: auto;">1</div>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspect inflammatoire</li> <li>• BK négatif</li> <li>• Etude anatomo-pathologique : remaniement inflammatoire chronique modéré sans signe de spécificité ni malignité</li> </ul> <div style="text-align: right; border: 1px solid yellow; border-radius: 50%; width: 20px; height: 20px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin-left: auto;">1</div>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémorragie alvéolaire avec gold 370</li> <li>• BK négatif</li> <li>• Perls positif</li> <li>• Absence de cellules suspectes à la cytologie</li> <li>• Etude anatomo-pathologique : remaniement inflammatoire chronique sans signe de spécificité ni malignité</li> </ul> <div style="text-align: right; border: 1px solid yellow; border-radius: 50%; width: 20px; height: 20px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin-left: auto;">1</div>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspect inflammatoire</li> <li>• BK négatif</li> <li>• Etude anatomo-pathologique : Bronchite chronique avec métaplasie malpighienne non spécifique</li> </ul> <div style="text-align: right; border: 1px solid yellow; border-radius: 50%; width: 20px; height: 20px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin-left: auto;">1</div>

**Figure 8:** Les anomalies bronchoscopiques dans notre étude

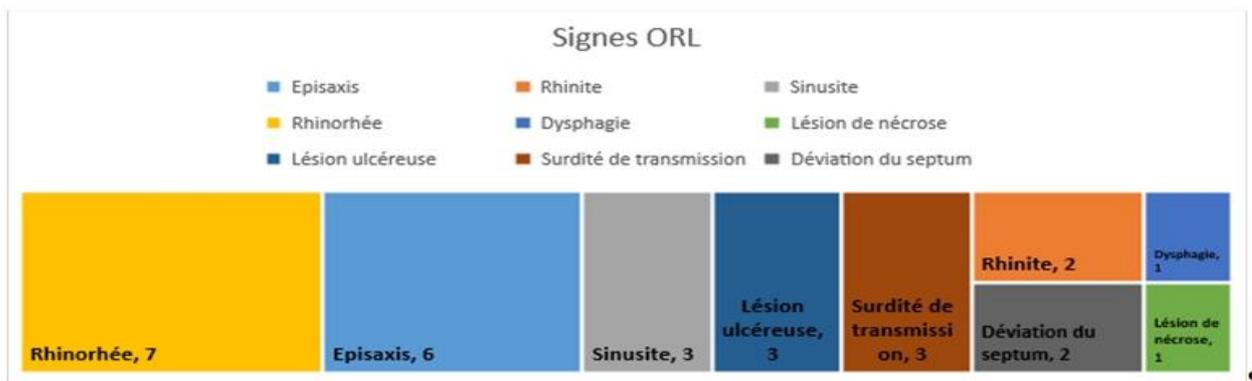
### Biopsie pulmonaire radio-guidée :

Une seule biopsie scanno-guidée d'un processus pulmonaire a été réalisée et a montré : un infiltrat inflammatoire polymorphe riche en PNN et cellules géantes associé lésions fibreuses et nécrotiques avec signes de chronicité évoquant une GPA.

### **E. Atteinte ORL :**

Les signes ORL étaient notés chez 7 malades (54%).

Il s'agissait essentiellement de rhinorrhée chez 7 malades (54%) et d'épistaxis chez 6 malades (46%).



**Figure 9:** Répartition des signes cliniques ORL



**Figure 10:** Déviation du septum nasal chez une patiente avec GPA

L'endoscopie nasale a été réalisée chez deux malades. Elle a objectivé :

Un granulome nasal chez le 1er et une lésion nécrotico-inflammatoire à la biopsie palatine chez le second.

Le Blondeau scanner a été réalisé chez deux malades. Il a objectivé une sinusite chronique chez le 1er et un épaissement muqueux des sinus maxillaires et sphénoïdaux avec élargissement des méats sinusiens ainsi qu'une sinusite chronique chez le second.

## **F. Atteinte oculaire :**

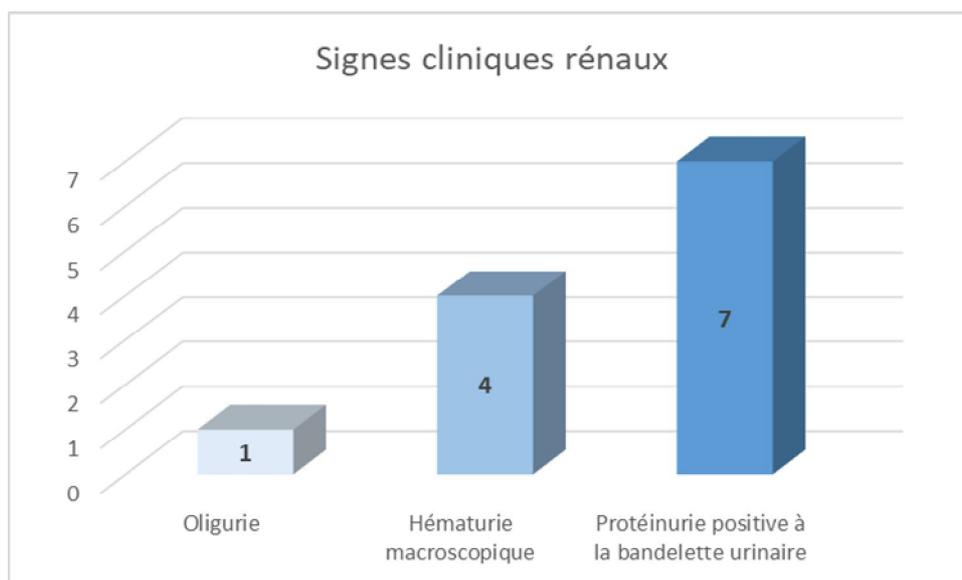
Deux malades avaient des signes oculaires (16%).

Il s'agissait d'une baisse de l'acuité visuelle de l'œil droit chez un patient monophthalme révélant des séquelles d'uvéite totale de l'œil gauche et des séquelles de vascularite dans l'œil droit.

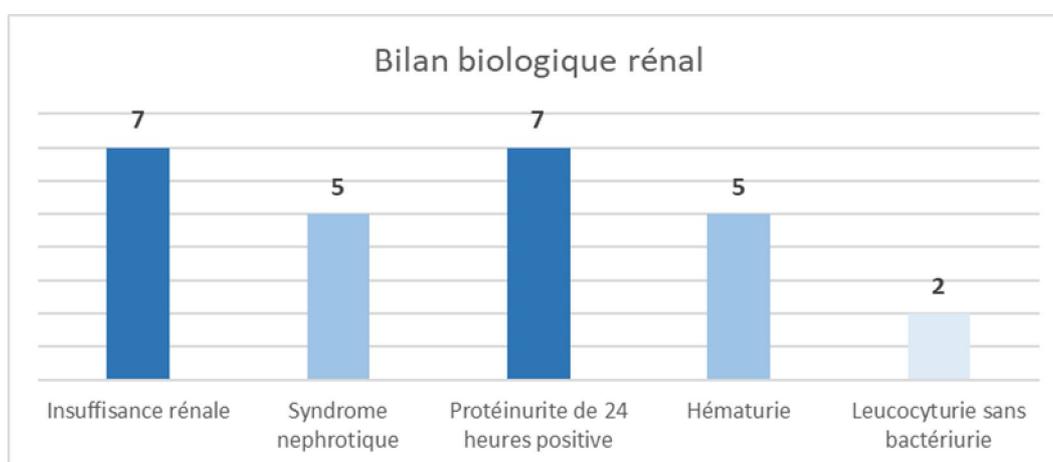
Un Staphylome myopique associé à une scléro-uvéite bilatérale avec une atrophie chorio-rétinienne étaient notés chez un autre patient.

## **G. Atteinte rénale :**

Elle concernait 7 (54%) malades de notre série qui avaient tous en commun une protéinurie positive à la bandelette urinaire.



**Figure 11:** Répartition des signes cliniques rénaux



**Figure 12:** Bilan biologique rénal de notre série

Le taux moyen de protéinurie 24h était de 1.20g/24h avec des extrêmes entre 1 et 4.

Les 7 (54%) malades ayant une atteinte rénale avaient une insuffisance rénale. Elle était rapidement progressive chez 5 malades soit 38%.

3 (23%) des malades de notre série avaient une atteinte rénale avec des reins de néphropathie chronique à l'échographie rénale initiale.

4 des 7 malades ayant une atteinte rénale ont bénéficié d'une biopsie rénale dont l'étude anatomo-pathologique a révélé :

- Le premier : glomérulonéphrite extra-capillaire avec stigmate de vascularite nécrosante et activité modérée et chronicité sévère et sans dépôt immun à l'immunofluorescence.
- Le second : glomérulonéphrite extra-capillaire chronique sans dépôt immun à l'immunofluorescence, accompagnée de lésions évoquant une vascularite associée aux ANCA avec retentissement interstitielle.
- Les deux derniers cas : glomérulonéphrite extra-capillaire chronique sans dépôt immun à l'immunofluorescence.

## **H. Syndrome pneumo-rénal :**

1 seule malade de notre série avait un syndrome pneumo-rénal.

Il s'agissait d'une patiente âgée de 33ans, sans antécédent pathologique particulier, diagnostiquée porteur de GPA avec atteinte pulmonaire vasculaire type hémorragie alvéolaire confirmée à la bronchoscopie associée à une atteinte parenchymateuse granulomateuse type nodules excavés. Son insuffisance rénale était rapidement progressive aboutissant à des reins de néphropathie chronique à l'échographie rénale.

Elle avait aussi une atteinte cutanée type purpura vasculaire infiltré.

## I. Atteinte digestive :

Un seul malade a présenté des signes digestifs à type d'hémorragie digestive avec rectorragie, des douleurs abdominales diffuses et de vomissements alimentaires post prandiaux.

Une endoscopie digestive à type de fibroscopie oeso-gastro-duodénale et coloscopie. Le résultat était en faveur d'une colite interstitielle diffuse sans signe de spécificité ni malignité.

Il s'agissait d'un malade porteur de DCIV associé à un déficit en IgA révélés fortuitement au cours du bilan inflammatoire.

## J. Atteinte cutanée :

Elles ont été notées chez 3 (23 %) malades. Il s'agissait de purpura vasculaire infiltré.

Des biopsies cutanées ont été réalisées chez 2 patients :

- La première a décelé un remaniement inflammatoire chronique non spécifique sans dépôt de complexe immun à l'immunofluorescence.
- La seconde a montré une vascularite leucocytoclasique, sans dépôt de complexe immun à l'immunofluorescence.



**Figure 13:** Purpura vasculaire infiltré déclive chez un malade GPA

## **K. Atteinte neurologique :**

6 (46 %) malades de notre série avaient des signes neurologiques.

Ils étaient dominés par la neuropathie périphérique chez trois malades (23%), la vascularite cérébrale (15%) chez deux malades et l'atteinte de paire crânienne chez un seul malade.

<b>Signe cliniques neurologiques</b>	<b>Nombre</b>
<b>Une association de paresthésies douloureuses et fasciculations révélant une neuropathie périphérique sensitivomotrice</b>	<b>2</b>
<b>Des paresthésies révélant une neuropathie périphérique sensitive</b>	<b>1</b>
<b>Diplopie horizontale traduisant l'atteinte de la 6<sup>ème</sup> paire crânienne</b>	<b>1</b>
<b>Des convulsions en rapport avec une vascularite cérébrale</b>	<b>2</b>

**Tableau 4:** Signes de l'atteinte neurologique

L'EMG a été fait chez les 5 malades, dont 3 (23%) étaient pathologiques.

Nous avons noté :

Un cas de neuropathie axonale.

Un cas de polyneuropathie subaiguë sensitivomotrice axonale asymétrique.

Et un cas de mono neuropathie multiple sensitivomotrice axonale.

L'IRM cérébrale a été réalisée chez 3 malades et a révélé une vascularite cérébrale chez 2 cas, et était normale chez le 3<sup>ème</sup> cas.

Une seule biopsie neuro musculaire a été réalisée et a montré une atrophie musculaire accompagnée d'une neuropathie axonale marquée.

## **L. Atteinte cardiaque :**

Echographie Trans thoracique cardiaque était normale chez 11 (85%) malades.

Un malade avait une HTAP post-embolique et un autre avait un épanchement péricardique.

## **M. Les formes cliniques : localisée ou généralisée**

Tous les malades avaient un ou plusieurs critères les classant en forme généralisée de la GPA :

- Atteinte rénale pour 7 malades.
- Présence d'une altération de l'état général pour 3 malades.
- Atteinte pulmonaire parenchymateuse non hémorragique associée à une atteinte neurologique centrale et périphérique sans atteinte rénale ni signes d'altération de l'état général pour 1 malade.
- Atteinte pulmonaire non hémorragique associée à une atteinte ORL sans atteinte rénale ni signes d'altération de l'état général pour 1 malade.
- Atteinte neurologique centrale associée à une atteinte oculaire et Orl sans atteinte rénale ni pulmonaire ni signes d'altération de l'état général pour 1 malade.

## **N. Les pathologies associées :**

Un seul malade présentait un déficit immunitaire commun variable associé à un déficit en IgA découverts fortuitement par une électrophorèse des protéines sériques réalisée lors du bilan inflammatoire de sa vascularite systémique.

### III. LES DONNEES PARACLINIQUES :

#### A. Hémogramme :

7 (54%) malades de notre série avaient un hémogramme normal.

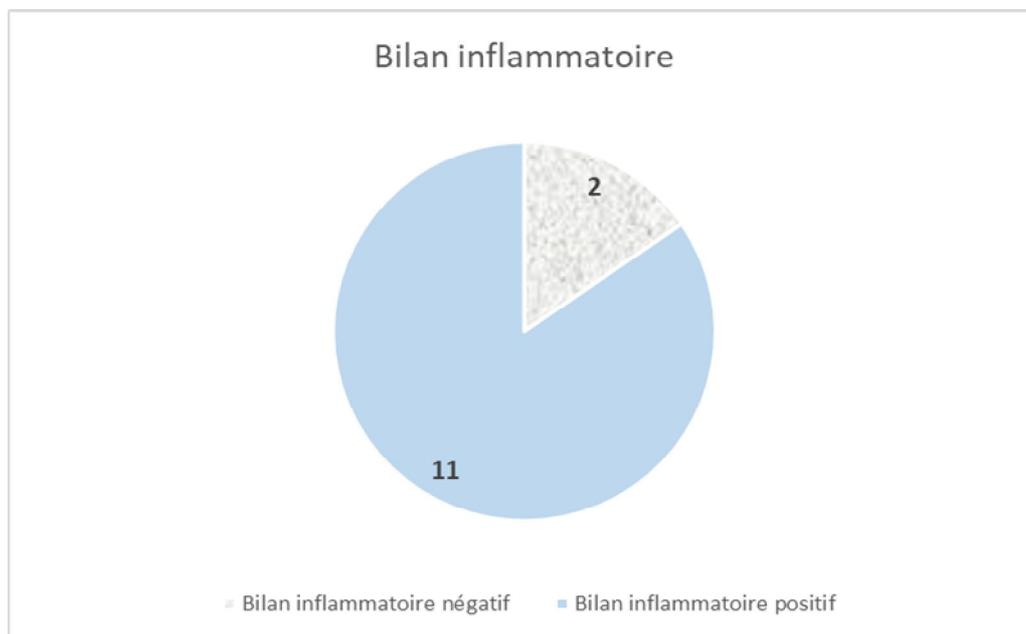
Une anémie microcytaire a été notée chez 6 (46%) patients et une hyperleucocytose à prédominance PNN a été notée chez 5 cas (38%). Le taux des éosinophiles était élevé chez 3 (23%) malades.

#### B. Bilan inflammatoire :

Le bilan inflammatoire réalisé comprenait une VS, une CRP et une Ferritine.

Moyenne de la CRP était de 62 milligrammes/ litre avec extrêmes allant de 25 à 186.

Moyenne de la ferritine était de 750 milligrammes/litre avec extrêmes allant de 260 à 1500.



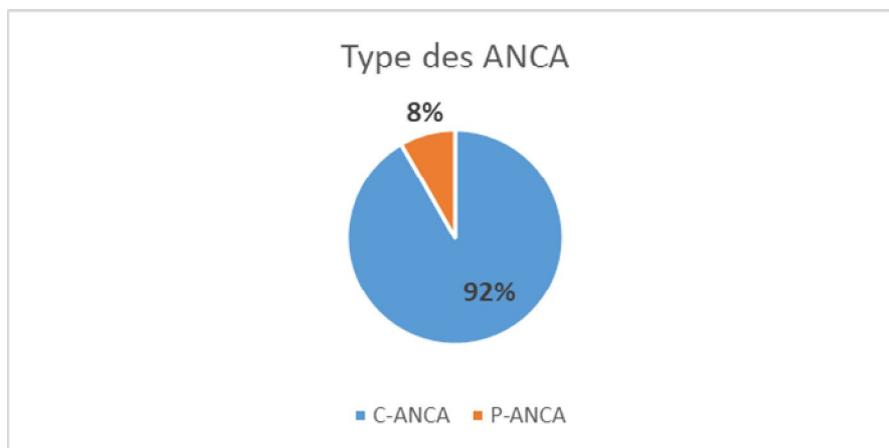
**Figure 14:** Bilan inflammatoire des malades

Sur les 11 électrophorèses des protéines sériques des malades ayant un bilan inflammatoire positif, 10 étaient en faveur d'un profil inflammatoire et un seul a montré une hypogamma-globulinémie à 4g révélant un DICV associé à un déficit en IgA.

### C. Les anticorps ANCA :

Seul un malade avait des anticorps ANCA négatifs

Les 12 autres patients étaient ANCA positifs.

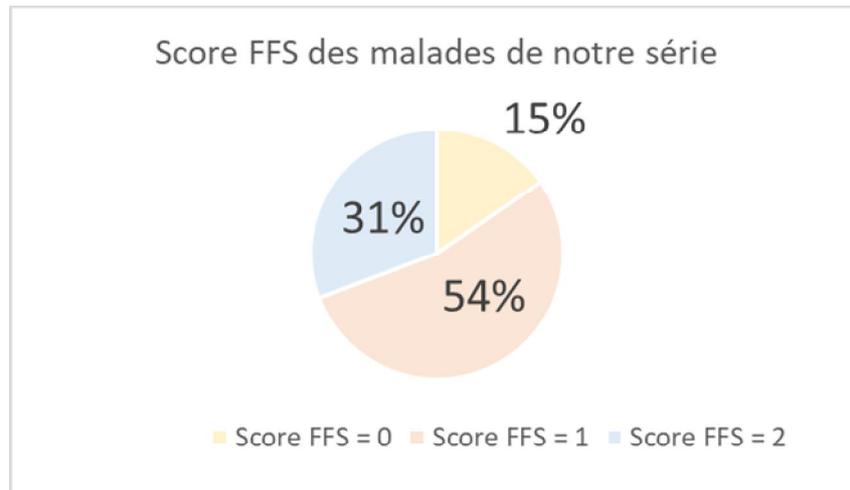


**Figure 15:** Type des anticorps ANCA

## IV. LE SCORE PRONOSTIQUE INITIAL :

### A. FFS 2011 :

7 (54%) malades avaient un score FFS à 1 et 4 (30%) malades avaient un score à 2.



**Figure 16:** Score FFS des malades de notre série

### B. BVAS 2003 :

La moyenne du score BVAS était de 16 avec des extrêmes allant de 5 à 29.

## V. TRAITEMENT INITIAL

### A. Traitement d'induction

Tous les malades ont reçu un traitement d'induction à base de corticothérapie et immunosuppresseur.

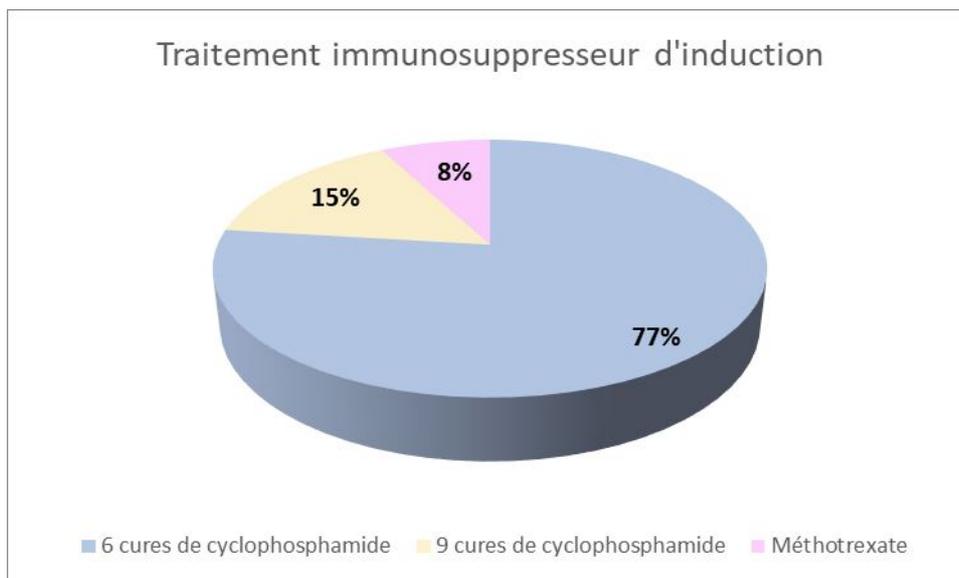
#### Corticothérapie

- 12 malades de notre série (92%) ont reçu un bolus de 15mg/kg/jour de méthyprednisolone pendant 03 jours relayé par du prednisone 1mg/kg/jour.

- Un seul malade a été mis d'emblée sous 1mg/kg/jour de prednisone.
- La corticothérapie a été prolongée pendant 3 semaines puis suivie d'une dégression progressive.

### Immunosuppresseurs

- 12 (92%) malades ont reçu, en traitement d'induction à base de cyclophosphamide mensuel.
  - ✓ 11 (85%) malades ont reçu 6 cures de cyclophosphamide mensuelles.
  - ✓ Un malade a reçu 9 cures de cyclophosphamide mensuelles.
- 1 malade a reçu du méthotrexate 0.3 milligrammes/ kilogramme/semaine.
- Aucun malade de notre série n'a reçu de biothérapie notamment le Rituximab en traitement initial d'induction.



**Figure 17:** Traitement immunosuppresseur d'induction

### **Traitements associés au traitement d'induction :**

- Aucun malade de notre série n'a reçu d'échange plasmatique en traitement d'induction.
- Les 7 malades ayant une atteinte rénale dans notre série ont bénéficié de séances d'hémodialyse associées au traitement d'induction.
- Une prescription de bisphosphonate, une supplémentation calcique et potassique ainsi qu'un régime alimentaire hyperprotéique, hypocalorique et hypoglycémique ont été prescrits chez tous nos malades.
- Une supplémentation en acide à dose de 10 mg/semaine a été prescrite chez le malade mis sous méthotrexate.
- Une kinésithérapie motrice et ou pulmonaire a été prescrite chez tous les malades pendant une durée patient-dépendante.
- Une anticoagulation curative pendant 06 mois a été prescrite chez le malade ayant une embolie pulmonaire.

### **B. Traitement d'entretien :**

Après négativation du BVAS 2003, un traitement d'entretien a été débuté.

- Il s'agissait d'azathioprine chez les 11 (85%) des 13 malades et de méthotrexate chez un seul malade (8%).
- Les Ig IV mensuelles ont été prescrites pour un seul malade de notre série, à cause de la non tolérance digestive de l'azathioprine et du méthotrexate prescrit en entretien, et chez qui nous avons diagnostiqué fortuitement un DCIV.

L'azathioprine d'entretien a été maintenu :

- Pendant 04 ans chez 9 malades (69%) :

2 malades qui ont eu une rémission complète sans séquelle.

6 malades qui ont eu une rémission complète avec persistance de maladie rénale chronique terminale séquellaire.

Jusqu'à rechute d'un malade sous 50 milligrammes/jour.

- Pendant 05 ans jusqu'à rechute de 2 malades (15%) sous les doses : 100 milligrammes/jour chez le 1<sup>er</sup> et 50 milligrammes/jour chez le second.

Le méthotrexate d'entretien a été maintenu pendant 03 ans chez un malade rechutant sous 0.3 milligrammes/kilogramme/ semaine.

La corticothérapie à base de prednisone a été diminuée progressivement jusqu'à 5 milligrammes/jour pendant les 2<sup>èmes</sup> années suivant la poussée pour être arrêté quatre an après.

### **C. Triméthoprine sulfaméthoxazole préventive dose 400mg/80mg**

Tous les malades ont reçu du Triméthoprine sulfaméthoxazole préventive à dose de 400mg/80mg associé au traitement d'induction, d'entretien de rémission et jusqu'à ce jour.

### **D. Cryo conservation :**

Elle a été proposée chez tous les patients de notre étude, mais seulement un malade a pu en bénéficier.

## VI. EVOLUTION :

### A. Evolution sans rechute

### B. -Rémission complète :

3 malades soit 23% ont eu une rémission complète sans séquelle de notre série

- ✓ Après 9 cures de cyclophosphamide et 4ans d'azathioprine chez une malade âgée de 49 ans, sans antécédent pathologique particulier diagnostiquée porteuse de GPA avec atteinte pulmonaire à type de nodules excavés, embolie pulmonaire compliquée d'une hypertension artérielle pulmonaire post-embolique associée à une atteinte neurologique central et périphérique. Ses anticorps ANCA type MPO étaient positives.
- ✓ Après 6 cures de cyclophosphamide mensuel et 4ans d'azathioprine chez une patiente âgée de 47 ans, sans antécédent pathologique particulier diagnostiquée porteuse de GPA avec atteinte pulmonaire à type de nodules excavés, une atteinte oculaire vascularitique et une atteinte neurologique centrale. . Ses anticorps ANCA type PR3 étaient positives.
- ✓ Le 3ème patient était âgé de 21 ans, porteur de GPA avec atteinte pulmonaire (hémorragie alvéolaire), neurologique périphérique et centrale, ORL et digestive. Ses anticorps ANCA type PR3 étaient positives. C'est un malade chez qui un DCIV type déficit en IgA a été diagnostiqué fortuitement. Il a donc bénéficié d'un traitement d'induction fait de bolus de 3 jours de corticoïdes, suivi de 1mg/kg/j de prednisone associé à 6 cures de cyclophosphamide relayé en entretien par Ig Iv mensuelle vu la non tolérance digestive de l'Azathioprine et du méthotrexate et l'hypogammaglobulinémie persistante mais asymptomatique.

L'évolution de son GPA était favorable (BVAS 2003 à 0) avec disparition des signes actifs des différentes atteintes initiales sans aucune rechute ni séquelle.

### **C. -Rémission complète avec persistance de maladie rénale chronique au stade d'hémodialyse :**

Six des 13 patients (46% des malades de notre série) ont gardé des séquelles à type d'insuffisance rénale terminale au stade d'hémodialyse.

### **D. Rechutes :**

Quatre malades (30%) ont rechuté.

Les données des 4 patients sont rapportés dans le Tableau ci-dessous :

Malade	Age	Sexe	Atteinte initiale de la GPA	Type de rechute	Traitement lors de la rechute	Délai de rechute	Traitement de la rechute	Evolution
1	67	Masculin	Pulmonaire et neurologique périphérique avec ANCA MPO positifs	Pulmonaire	- Méthotrexate 0,3 mg / kg / semaine - 5 mg / jour de prednisone	3 ans	- Azathioprine 150 mg / jour - 1 mg / kg / jour de prednisone après 3 jours de boli de méthyprednisolone 15mg/kg/j	Rémission complète sans séquelle
2	58	Féminin	Pulmonaire et ORL ANCA PR3 négatifs	Neurologique centrale et ORL	- Azathioprine 100 mg / jour - 5 mg / jour de prednisone	5 ans	- Rituximab en induction et entretien de la rémission - 1 mg / kg / jour de prednisone après 3 jours de boli de méthyprednisolone 15mg/kg/j	Rémission complète sans séquelle
3	46	Féminin	Oculaire, ORL, neurologique centrale et périphérique avec ANCA PR3 positifs	Neurologique et ORL	- Azathioprine 50 mg / jour - 5 mg / jour de prednisone	4 ans	- Rituximab en induction et entretien de la rémission - 1 mg / kg / jour de prednisone après 3 jours de boli de méthyprednisolone 15mg/kg/j	Rémission complète sans séquelle
4	48	Masculin	Pulmonaire, rénale, ORL et cutanée avec ANCA PR3 positifs	ORL	- Azathioprine 50 mg / jour - 5 mg / jour de prednisone	5 ans	- Rituximab en induction et entretien de la rémission - 1 mg / kg / jour de prednisone après 3 jours de boli de méthyprednisolone 15mg/kg/j	Rémission complète sans séquelle

**Tableau 5:** Caractéristiques des malades en rechute

## E. Echec et décès :

Aucun cas réfractaire au traitement conventionnel ou de décès n'a été trouvé dans notre série.



# DISCUSSION

## **I. La vascularite GPA**

### **A. Définition**

Selon la classification de Chapel Hill 2012, la GPA est une vascularite nécrosante touchant préférentiellement les vaisseaux de petit calibre et qui associe une inflammation de la paroi vasculaire à une granulomatose péri- et extra vasculaire. (2)

### **B. Physiopathologie**

La physiopathologie des VAA en général et de la GPA en particulier demeure incomplètement élucidée.

Des facteurs environnementaux et une prédisposition génétique pourraient être responsable d'une rupture de la tolérance par activation de la réponse immunitaire innée et adaptative. (6)

Il s'agit d'une physiopathologie complexe faisant intervenir des cellules immunitaire (les lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules dendritiques), des cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les macrophages) et des cellules résidentes (cellules endothéliales et fibroblastes). (7)

#### **1) Les facteurs environnementaux :**

Certains agents microbiens peuvent être responsable de la survenue d'une vascularite.

Dans la GPA, il a été démontré que le portage nasal de *Staphylococcus Aureus* est associé à un risque accru de rechute. (8) Ce risque est majoré si les souches du *Staphylococcus* expriment la toxine tsst-1, un antigène ayant la capacité de stimuler les lymphocytes T de façon polyclonale. (9).

De plus, il a été démontré que l'utilisation du triméthoprime sulfaméthoxazole a réduit l'incidence des rechutes chez les malades porteurs de GPA en rémission. (8)

Quelques études épidémiologiques ont conclu que les VAA sont plus fréquentes chez la population exposée de manière chronique à des toxines de l'environnement notamment le bétail, certains solvants, les pesticides, l'amiante, la silice et la fumée d'hydrocarbures. (10) (11)

L'utilisation de certains médicaments notamment le propylthiouracile (utilisé dans l'hyperthyroïdie) a été incriminée dans le déclenchement d'une VAA. Un des mécanismes mis en jeu dans ce contexte est la dérégulation de la production du NET (neutrophil extracellular traps) par les PNN à cause de ce médicament. En effet les NETS sont des réseaux constitués de chromatines et de protéines antibactériens dont la MPO. La dérégulation de la NETose va aboutir à la formation Ac anti MPO pouvant être capable d'induire une vascularite observable cliniquement. (12)

D'autres molécules, comme l'hydralazine, la minocycline voire même la cocaïne coupée au levamisole ont aussi été associées à un risque de développement de VAA. (13).

L'exposition aux ultraviolets été suggérée aussi comme facteur déclenchant ces pathologies. Cette hypothèse a été lancée car il a été constaté que l'incidence de la GPA et la GEPA augmente avec la latitude. (14)

## **2) Les facteurs génétiques :**

Au cours de cette dernière décennie, plusieurs travaux se sont intéressés à l'idée de la contribution génétique dans la physiopathologie des vascularites associés aux ANCA.

Il a été décrit des cas familiaux de vascularites associés aux ANCA ainsi que des associations entre vascularites primitives et autres maladies auto-immunes

Du coup, plusieurs études de gènes candidats ont été lancées. Il s'agissait de petites cohortes qui n'ont pas pu identifier d'association en dehors du CMH. (15)

La région HLA DPB1 0401 était l'association la plus forte répliquée.

Quelques études ont constaté une association entre les VAA et l'allèle rare Z de SEROINA1 qui code pour l'alpha 1 antitrypsine (enzyme inhibitrice de la sérine protéase qui a pour substrat la PR3). (16)

D'autres gènes de susceptibilité ont été suggérés. Il s'agit des polymorphismes fonctionnels des récepteurs Fc, en particulier FCGR3B et FCAR.

Il a été observé également un polymorphisme du promoteur de la PR3 (A564G) associé à la GPA. (15)

Une étude récente du génome entier a conclu que la GPA et la PAM étaient génétiquement différentes et que la forte association génétique était observée avec la spécificité antigénique et non avec les signes cliniques. En effet, les ANCA type anti PR3 étaient associés à HLA-DP, à l'alpha antitrypsine (SERINA1) et la protéinase 3 (PRTN3) et que les ANCA type anti MPO étaient associées à HLA-DQ. (15)

En plus de ces facteurs génétiques, des événements épigénétiques à type de dé méthylation des îlots des CpG de la chromatine au niveau des loci des gènes codant pour la MPO et la PR3 expliquent la dérégulation de l'expression de ces deux auto antigènes. (17)

### **3) La rupture de la tolérance et la formation des ANCA :**

Les mécanismes de rupture de la tolérance vis-à-vis les antigènes du soi (MPO ou PR3) et la production d'anticorps auto-réactifs (ANCA) restent obscurs.

En effet, il existe plusieurs hypothèses expliquant cet événement.

Des facteurs génétiques peuvent favoriser la production des ANCA et le développement des vascularites associées aux ANCA. En effet, un polymorphisme allélique du gène PTPN22 est un facteur génétique prédisposant de la GPA pour les malades ANCA positifs par rapport des volontaires sains. (18) (19) (20) (21) (22)

Et comme évoqué plus haut, les facteurs environnementaux infectieux peuvent aussi déclencher une VAA à cause d'une production des ANCA suite à un mimétisme moléculaire avec un épitope microbien ou par un dévoilement excessif d'antigènes (MPO et PR3) dans un contexte inflammatoire et infectieux.

#### **4) Caractéristiques des autoantigènes : PR3 et MPO :**

La PR3 et la MPO sont considérés les deux cibles préférentielles des ANCA.

Ce sont des protéines localisées au niveau des granules azurophiles du PNN, qui malgré leur localisation commune, ont des structures biochimiques et des fonctions différentes.

La PR3 est capable de s'ancrer à la membrane plasmique et être exprimée à la membrane du PNN même en absence de l'activation du PNN.

Quant à la MPO, elle a une activité biologique unique : la seule enzyme capable de générer des oxydants chlorés. (23)

Dans un corps sain, il coexiste deux sous populations de PNN : une qui n'exprime pas la PR3 et une autre qui l'exprime fortement.

Chez les malades porteurs de GPA, c'est la sous population exprimant la PR3, qui prédomine.

La surexpression membranaire de la PR3, qui augmente aussi en cas d'apoptose, va freiner la phagocytose des PNN apoptotiques et nécrotiques par les macrophages. Ce blocage va agir comme mécanisme inhibiteur de la résolution de l'inflammation, et favoriser une réaction auto-immune. Cette dernière va alerter les cellules dendritiques plasmacytoides qui vont être responsable de : l'abolition de la génération des lymphocytes CD4+ régulateurs et l'émergence des lymphocytes Th9/Th2 activés. (23)  
(24)

## **5) La pathogénicité des ANCA :**

En 2004, Bansal et Tobin ont pu évoquer la pathogénicité des ANCA chez l'être humain suite à l'observation de syndrome rénaux et pulmonaires induits par le transfert transplacentaire de ces auto-anticorps et disparaissant sous traitement classique des VAA. (25)

Le potentiel pathogénique des ANCA in vitro a été prouvé grâce à des modèles murins notamment des rats immunisés contre la MPO et qui développent une glomérulonéphrite avec infiltration par des PNN, monocytes et lymphocytes T autour des petits vaisseaux glomérulaires. (26) (27)

En effet, les globules blancs de rats immunisés contre la MPO ou de ceux injectés par des anticorps anti MPO adhèrent à la paroi des petits vaisseaux et induisent des lésions de vascularite. (28) (29)

Ces études ont été complétées en 2000.

Des souris MPO négatives ont été immunisées avec de la MPO murine. Ensuite les splénocytes de ces souris ont été injectés chez des souris RAg<sup>-/-</sup> (ne possédant ni lymphocyte B ni lymphocyte T donc aucun anticorps). Ces animaux injectés ont développé des lésions de glomérulonéphrite et des lésions pulmonaires de façon dose splénocytes injectés dépendante. On a reproduit ces résultats par injection des anticorps anti MPO purifiés chez des souris wild type et Rag2<sup>-/-</sup>. Toutes ces études montrent que la pathogénicité des ANCA est directe et que le système immunitaire inné est suffisant pour le développement de syndrome identique à celui des VAA chez la souris. (30)

## **6) Le rôle du polynucléaire neutrophile :**

Le PNN jouent un rôle central dans la pathogénie de la GPA.

Les PAMP (pathogen associated molecular patterns) des agents infectieux sont reconnus par les PNN grâce à des récepteurs PRR (pattern recognition receptors) dont

les récepteurs TLR ( toll like receptors), les récepteurs CR1 et CR3 du complément et les récepteurs Fc aux fragments conservés des immunoglobulines.

Ces interactions vont aboutir à l'activation des PNN afin qu'ils exécutent leurs fonctions de destruction des agents pathogènes et leurs composants grâce à des mécanismes cytotoxiques : la production du ROS (reactive oxygen species) cytotoxique, de NETs antibactériens et de chimiokines. Tout cela va aboutir au recrutement d'autres effecteurs au niveau du site lésé, la dégranulation et la phagocytose. (31)

Les Nets et les granules produits comprennent des protéines et des enzymes antibactériens comme la MPO, des pathogènes opsonisés par des immunoglobulines. (32)

Une des hypothèses avancées concernant la présentation des antigènes MPO et PR3 est la formation des structures constituées d'ADN au cours d'une mort particulière de PNN ayant un rôle supposé bactérien : les Neutrophile Extracellular Traps (NET).

Une autre fonction récente a été attribuée à ces PNN. Il s'agit de sa capacité de sécréter les cytokines notamment BAFF/BlyS. Ceci a permis de poser la question de l'intérêt d'Ac monoclonal anti-BlyS comme traitement dans les vascularites ANCA positives. (31)

### **7) Le rôle du monocyte/ macrophage :**

Il a été démontré :

- Une implication importante de ces deux cellules dans la formation du granulome typique de la GPA.
- Une expression accrue du gène PR3 dans les monocytes des patients atteints de GPA. (31)

## **8) Le rôle de l'endothélium :**

IL joue un rôle important dans les VAA en général.

Grâce à des interactions avec l'endothélium vasculaire, les PNN circulants pénètrent dans les tissus aux sites de l'inflammation. Ces interactions vont être facilitées par les ANCA qui vont se fixer à la surface endothéliale sur des récepteurs Fcγ et induire une expression et ou libération de cytokines pro-inflammatoires et des molécules d'adhésion, contribuant au recrutement des leucocytes. (31)

Dans les vascularites ANCA positives, il a été constaté un grand nombre de cellules endothéliales circulantes chez les malades ayant une vascularite évolutive par rapport à ceux qui sont en rémission de la maladie.

Il a été aussi démontré qu'in vitro, les enzymes PR3 et MPO libérés par les PNN activés peuvent se déposer au niveau de la surface endothéliale et engendrer une apoptose et un détachement des cellules endothéliales. Cependant, la PR3 fixée aux cellules endothéliales est responsable d'une production et libération de facteurs chimiotactiques des PNN et des monocytes : IL8 et le Chemoattractant Protein-1(MCP-1). (33)

## **9) La formation du granulome dans la GPA:**

Le granulome de la GPA comporte des lymphocytes T, des cellules présentatrices d'antigènes et des lymphocytes B. (31)

En effet, ce sont des lymphocytes T spécifiques ayant la capacité de se proliférer en présence de PR3 ou MP qui ont été détectés chez les malades porteurs de VAA.

Parmi ces cellules, on trouve des lymphocytes T CD4 + qui produisent des cytokines TH2 comme l'IL4 et l'IL10. l'autre type de lymphocytes T qu'on retrouve sont des lymphocytes T mémoires effecteurs qui sont présents dans le sérum de ces malades.

Ceci nous a permis de dire qu'il existe deux formes GPA : une forme systémique associée à une réponse lymphocytaire de type TH2 et une deuxième forme granulomateuse localisée au niveau des voies aériennes associée à une réponse lymphocytaire type TH1.

Au cours de cette dernière décennie, on a pu mettre en évidence un défaut de lymphocytes T régulateurs et une augmentation des lymphocytes TH7 chez les malades porteurs d'une GPA chronique.

Quant aux lymphocytes B, leur implication dans la pathogénie des VAA, elle a été bien établie grâce à l'efficacité du traitement anti CD20 dans ces pathologies suite à une régression des lésions granulomateuses chez les patients utilisant cette molécule. (34)

## II. Discussion des résultats :

### A. Les aspects épidémiologiques :

#### 1) L'incidence :

La GPA est une pathologie rare.

Son incidence annuelle varie selon les registres. Elle est entre 2.1 et 12 cas par 1 million d'habitants par an. (35) (36)

Les registres	Incidence par million d'habitants par an
Allemand	6 à 12
Suédois	9.8
Espagnol	2.95
Japonais	2.1

**Tableau 6:** Comparatif des incidences avec d'autres études

Il est difficile de préciser les données démographiques de la GPA dans notre pays vu l'absence d'un registre national des vascularites systémiques en général et de GPA en particulier.

Cependant, une thèse marocaine réalisée à l'hôpital Militaire de Rabat portant sur les VAA a trouvé 4 cas de GPA chez les 15 malades porteurs de VAA dans l'étude ce qui ne rejoint pas le chiffre constaté dans notre service. (37)

Etude	Pourcentage des GPA dans les VAA
Thèse de l'Hôpital Militaire de Rabat	26%
Notre série	57%

**Tableau 7:** Pourcentage de la GPA par rapport aux VAA

Quelques études ont mis en évidence une variation de la prévalence de cette pathologie selon l'origine ethnique.

En effet, l'étude de Maher et al effectuée dans une grande zone géographique en France et de grande diversité ethnique a objectivé une prévalence deux fois plus grande de GPA chez les patients d'origine européenne par rapport aux patients d'origines non européenne (Maroc, Algérie, Turquie, pays asiatiques, Afrique subsaharienne, etc). (38)

Ces résultats ont été confirmés par une autre étude réalisée en Nouvelle-Zélande. (39)

## **2) L'âge :**

La GPA peut survenir à tous les âges de la vie mais touche essentiellement les patients âgés entre 35 et 55ans. (40)

Il n'existe pas de registre marocain des vascularites systémiques.

Dans notre série, l'âge médian était de 51.85 ans avec des extrêmes allant de 21 à 70 ce qui confère à notre série un âge moyen relativement concordant par rapport à la littérature. (41) (42) (43) (44) (45) (46)

Un maximum de fréquence est enregistré entre 41 et 60 ans, ce résultat rejoint celui de la littérature.

Des formes gériatriques ont été décrites. Dans notre série, deux cas de GPA diagnostiqués après l'âge de 65 ans. (47)

Critère	Etats unis, Hofmann 1992	Angleterre, Anderson et al 1992	Etats unis, Matteson et al 1996	France, Guillevin et al 1997	Allemagne, Reinhold Keller et al 2000	France, Ludici et al 2019	Tunis, Tekaya et al 2021	Notre étude
Nombre patients	158	265	77	50	155	795	51	13
Homme/Femme	50/50	55/45	64/36	60/40	49/51	56/44	53/47	46/54
Age moyen du diagnostic	41	50	45	54	48	53	48	52

**Tableau 8:** Comparatif du sexe et âge moyen dans la littérature

### 3) Le sexe :

La GPA est une pathologie caractérisée par une absence de prédominance de sexe.

Dans notre série, la répartition selon le sexe a objectivé une quasi égalité de fréquence entre les deux pour notre série ce qui concordant avec les résultats de la littérature. (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47)

Les données concernant les autres études Marocaines et Tunisienne ne permettent pas de mettre en évidence la prédominance d'un sexe en particulier. (Tableau 7)

## **B. Les aspects cliniques :**

### **1) Les antécédents :**

Le tabagisme fait partie des facteurs environnementaux qui peuvent avoir un impact sur les caractéristiques physio pathogéniques des vascularites notamment la GPA. Il peut même modifier la présentation clinico biologique de ces pathologies.

Dans une étude Française, les patients tabagiques porteurs de GPA sont plus jeunes, plus fréquemment de sexe masculin, avaient plus souvent une atteinte cutanée et articulaire et moins fréquemment des signes généraux et ORL. (48)

Un seul patient de notre série était fumeur actif et ne présentait aucune spécificité clinique ou biologique par rapport aux autres malades.

Dans notre série, un patient avait un antécédent familial de syndrome pneumo-rénal non documenté.

Des cas familiaux de GPA et de vascularite ont été rapportés dans la littérature. Ils sont expliqués par des facteurs génétiques déjà expliqués ci-haut.

### **2) Les signes cliniques :**

La GPA est une pathologie caractérisée par un polymorphisme clinique. En effet, dans sa forme complète, les malades porteurs de GPA présentent des signes ORL, pulmonaires et rénale. (2)

Dans notre étude, les signes cliniques les plus observés par ordre de fréquence étaient : les signes généraux, les signes pulmonaires, les signes Orl et les signes rénaux. Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés dans la littérature. (41) (42) (44) (45)

Critère	Etats unis, Hofmann et al 1992	Angleterre, Anderson et al 1992	France, Guillevin et al 1997	Allemagne, Reinhold Keller et al 2000	Notre étude
Nombre de patients	158	265	50	155	13
Atteinte ORL	73	75	43	93	7
Atteinte pulmonaire	45	63	41	55	10
Atteinte rénale	18	60	37	54	7
Atteinte oculaire	15	14	14	40	2
Atteinte cutanée	13	25	15	21	3
Atteinte du SNC	ND	ND	ND	6	2
Atteinte du SNP	ND	ND	7	21	3
Atteinte cardiaque	ND	ND	2	13	2
Atteinte digestive	ND	ND	ND	3	1

**Tableau 9:** Comparatif des signes cliniques

### 3) L'atteinte pulmonaire :

Au cours des dernières décennies, plusieurs études ont mis en évidence une fréquence importante de l'atteinte pulmonaire chez les malades porteurs de GPA. (50) (51)

En effet, cette atteinte peut être soit asymptomatique soit se manifester par des signes non spécifiques dont les plus fréquents : la toux sèche, la dyspnée, les douleurs thoraciques ou encore des hémoptysies (2).

On peut également avoir une manifestation potentiellement grave à type d'hémorragie alvéolaire se compliquant parfois d'une insuffisance respiratoire aiguë pouvant être mortelle

A la radiographie pulmonaire, il est possible d'observer des nodules souvent multiples mais généralement inférieurs à 10, uni- ou bilatéraux, à parois épaisses et irrégulières, évoluant vers l'excavation. Il a été constaté que leur survenue est parallèle à la progression de la pathologie. (51) (52)

Des épanchements pleuraux ainsi que des infiltrats pulmonaires uni ou bilatéraux peuvent aussi être observés dans la GPA. (50)

La bronchoscopie pulmonaire permet grâce au lavage alvéolaire de confirmer le diagnostic de l'hémorragie alvéolaire. En effet, l'endoscopie bronchique pose le diagnostic d'hémorragie alvéolaire si le liquide du lavage alvéolaire revient uniformément rouge ou rosé et ou si le lavage revient clair avec une coloration Perls mettent en évidence 30% de sidérophages et ou un score Golde supérieur à 100. (2) (53)

Les données cliniques et paracliniques retrouvées dans notre étude sont plus au moins identiques à ceux de la littérature (tableau 10) (41) (46)

Critère	Etats unis, Hofmann et al 1992	France, Ludici et al 2019	Notre étude
Nombre de patients	158	795	13
Toux	19%	ND	77%
Hémoptysie	12%	ND	15%
Pleurésie	10%	ND	15%
Hémorragie Alvéolaire	ND	17,90%	15%
Nodule pulmonaire	ND	41,30%	46%
Infiltration pulmonaire	ND	18,90%	8%

**Tableau 10:** Comparatif des signes pulmonaires

#### 4) L'atteinte ORL :

L'atteinte du système ORL est en règle générale l'atteinte la plus précoce de la pathologie mais les manifestations ORL à elles seules permettent rarement d'orienter le diagnostic. (2) Elle est présente chez 70% des malades. (54) (55)

On peut avoir plusieurs atteintes à des niveaux différents.

Au niveau nasal, le malade peut se plaindre de sensation de nez bouché due à l'œdème de la muqueuse nasale, d'un écoulement clair ou purulent ou d'une épistaxis.

Ces écoulements nasaux sont essentiellement dus à une rhinite granulomateuse crouteuse siégeant au niveau d'une muqueuse nasale fragile.

La rhinite peut être associée à des ulcérations nasales. (55)

Non traitée, l'atteinte nasale de la GPA peut se compliquer d'une perforation du septum nasal aboutissant à une déformation nasale en selle. (54)

L'atteinte sinusale à type de sinusite chronique est très fréquente dans la GPA. Tous les sinus peuvent être touchés mais la localisation maxillaire reste la plus retrouvée

Au niveau auriculaire, la GPA peut être responsable d'une otite moyenne séreuse ou purulente uni ou bilatérale et peut se compliquer d'une surdité (54) (55)

Le système vestibulaire peut également être touché, ce qui va se traduire par des vertiges ou un nystagmus. (51).

Peu fréquemment, le larynx peut être touché, induisant une dysphonie, aphonie, un stridor, une dyspnée inspiratoire ou encore un tableau de détresse respiratoire aiguë. La sténose sous glottique est considérée une des lésions caractéristiques de la GPA et est due à des ulcérations muqueuses. (56)

Plus rarement, on peut avoir une atteinte oropharyngée qui se manifeste sous forme d'ulcérations douloureuses de la langue, du voile du palais et du pharynx.

Sans oublier, la gingivite hypertrophique qui est très évocatrice de la GPA et l'atteinte des glandes salivaires possible mais non spécifique. (56) (57)

Comparés aux données de la littérature, nos résultats paraissent concordants (tableau 11). (46) (58)

Critère	France, Ludici et al 2019	Arabie saudi, Abdurhman et al 2019	Notre étude Maroc
Nombre de patients	795	23	13
Rhinorrhée	ND	3	7
Episaxis	156	9	6
Sinusite	331	7	3
Lésion ulcéreuse	ND	4	3
Surdité	ND	2	3
Rhinite	426	2	2
Déviation du septum	ND	3	2

**Tableau 11:** Comparatif des signes ORL

### 5) L'atteinte rénale :

60% des malades porteurs de GPA ont une atteinte rénale. Elle apparait généralement en second temps. (2) Il s'agit essentiellement d'une insuffisance rénale aigüe rapidement progressive et se traduit par une hématurie et ou protéinurie détectables à la bandelette urinaire. En absence de dépistage et de traitement adéquat, elle évolue rapidement vers une insuffisance rénale terminale.

L'insuffisance rénale dans la GPA peut être d'origine mécanique comme une sténose urétérale responsable d'une hydronéphrose uni ou bilatérale ou d'origine iatrogène. (59)

La moitié de nos malades ont une atteinte rénale aboutissant une insuffisance rénale chronique terminale au stade d'hémodialyse.

Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature. (46)

Critère	France, Ludici et al 2019	Notre étude
Nombre de patients	795	13
Hématurie macroscopique	301	4
Protéinurie à la bandelette urinaire	279	7
Insuffisance rénale	193	7
Glomérulonéphrite à la biopsie rénale	147	4

**Tableau 12:** Comparatif des signes rénaux

### 6) L'atteinte oculaire :

L'atteinte oculaire est polymorphe mais rarement initiatrice de la maladie. Deux manifestations sont peu spécifiques mais fréquemment décrites : la sclérite et la pseudo tumeur orbitaire.

En effet, les manifestations les plus observés sont : la darcryocystite, la kératite et l'uvéite antérieure et ou postérieure (2).

La sclérite est douloureuse et peut se compliquer de scléromalacie, nécrose de la sclérotique avec rupture du globe oculaire.

La pseudotumeur orbitaire, quant à elle, est rare plutôt unilatérale et peut se compliquer de compression de vaisseaux et nerfs responsables d'une perturbation de la vision. Elle est souvent associée à une exophtalmie, un oedème palpébral, un chémosis, un ptosis ou une atteinte du nerf optique. (60) (61)

Il est assez fréquent de voir apparaître une cataracte chez les malades porteurs de GPA, suite au traitement corticoïdes. (60)

Deux malades de notre série avaient une atteinte oculaire dont une scléro-uvéite.

### **7) L'atteinte cutanée :**

L'atteinte cutanéomuqueuse est très variée. Elle est plus fréquente dans les formes généralisées de la maladie (62) (63).

Il s'agit le plus souvent de papules, de nodules sous cutanés, de purpura vasculaire (10 à 15% des cas), de pustules et de gingivite hypertrophique (62)

Trois cas d'atteinte cutanée à type de purpura vasculaire ont été trouvés dans notre série. Il s'agit de malades avec forme généralisée de la GPA, ce qui concorde avec les données de la littérature.

### **8) L'atteinte neurologique**

Les manifestations neurologiques de la GPA sont plutôt présentes dans la forme généralisée (2).

Il s'agit le plus souvent d'une atteinte neurologique périphérique à type de mono ou multinévrite. La GPA touche essentiellement les nerfs sciatiques poplités externe et interne, cubital et radial. Quand l'atteinte devient diffuse, elle va se manifester d'un tableau de polyneuropathie périphérique symétrique à prédominance distale.

Les nerfs crâniens peuvent aussi être touchés par extension de l'inflammation granulomateuse à partir des voies aériennes supérieures. Il s'agit d'une atteinte multiple avec une prédilection des paires II, VI et VII. (64) (65)

L'atteinte centrale est rare. L'AVC ischémique est la manifestation la plus fréquente. Il s'agit d'une atteinte micro-vasculaire qui peut se traduire par une psychose aiguë, des crises épileptiques ou des troubles de conscience. L'hémorragie sous durale cérébrale est possible. (64)

Plus rarement, on peut observer une hydrocéphalie, une méningite, une thrombose des sinus cérébraux, des pseudo tumeurs cérébraux, un œdème papillaire isolé ou un syndrome de Claude Bernard Horner. (65)

Dans notre série également, l'atteinte neurologique prédominante était périphérique. Il s'agit de malades porteurs de forme généralisée de la GPA ce qui concorde avec les données de la littérature.

### **9) L'atteinte cardiaque :**

Parmi les atteintes cardiaques les plus fréquentes dans la GPA, on trouve la péricardite et la coronarite. (2)

D'autres manifestations peuvent être rencontrés de façon moins fréquente : des troubles de la conduction, des troubles de rythme supraventriculaire, une cardiomyopathie, un infarctus silencieux ou encore une valvulopathie aortique. (66) (67)

Deux cas seulement de notre série avaient une atteinte cardiaque dont une péricardite et une HTAP post embolique.

### **10) Des signes digestifs**

L'atteinte digestive est souvent asymptomatique (2). Cette atteinte est très souvent asymptomatique.

On peut observer des ulcérations, des perforations ou des hémorragies digestives. Comme celle observée chez un seul patient de notre série.

Une pancréatite, des infarctus spléniques, une ascite ou une cholécystite aigue ont été rapportés. (68)

Au cours de cette pathologie, la survenue de violentes douleurs abdominales et d'une diarrhée sanglante est un signe d'urgence thérapeutique. Toutes ces manifestations ne sont pas spécifiques de la GPA. (69) (2)

Dans notre étude, un seul malade avait une atteinte digestive non spécifique confirmée à l'endoscopie.

### **11) Les signes généraux :**

Les manifestations articulaires et ou musculaires sont présents chez plus de la moitié des malades et peuvent être même révélatrices de la maladie ce qui est concordant avec les résultats de notre série.

Il peut s'agir d'arthralgie inflammatoire mono articulaire ou poly articulaire symétrique qui ont siéger essentiellement au niveau des chevilles, genoux et poignets ou d'arthrites non érosives. (2)

Au cours de la GPA, sont décrits des myalgies à CPK négative. Ils sont non spécifiques et c'est l'apparition d'une atteinte des voies aériennes supérieurs qui va permettre généralement de redresser le diagnostic. (54)

La majorité des malades de notre série avaient des signes généraux. Il s'agissait d'altération de l'état général, d'arthralgies inflammatoires et de myalgies à CPK négatif. Nos résultats concordent avec ceux de la littérature.

### **12) Autres :**

D'autres types d'atteintes ont été également observées mais avec des proportions moins importantes que ceux cités ci haut. Il peut s'agir d'adénopathies superficielles, d'atteinte endocrinienne ovarienne ou surrénalienne, de thrombophlébites ou de pseudotumeurs inflammatoires de localisation cérébrale, mammaire ou salivaire. (70) (71)

### **13) Formes cliniques : localisée ou généralisée :**

Au cours de son évolution, la GPA peut passer d'une forme localisée à une forme généralisée diffuse et vice-versa. (2)

La forme localisée et considérée le stade initial de la pathologie. Elle se caractérise, fréquemment, par une atteinte ORL ou pulmonaire sans atteinte rénale.

La forme généralisée, quant à elle, elle est définie essentiellement par la présence d'une atteinte rénale. Il s'agit le plus souvent d'un syndrome pneumo rénal associant une glomérulonéphrite et hémorragie alvéolaire.

Ce sont les formes généralisées qui engagent le pronostic vital. (54)

Tous les malades de notre série ont une forme généralisée de GPA à cause de la présence de l'atteinte rénale, de signes généraux, ou d'atteinte de plusieurs organes. Ceci est peut-être expliqué au retard diagnostique ainsi que la fréquence de l'atteinte rénale dans notre étude.

### **C. Le bilan immunologique :**

La présence des ANCA est un élément essentiel au diagnostic et suivi de la GPA. Ces sont des auto-anticorps dirigés contre la protéinase 3 dans 75% et beaucoup

Beaucoup plus rarement contre la myélo-peroxydase. (2)

Ils sont présents dans 50% des formes localisés et 90% des formes diffuses de la maladie.

Ils ont une spécificité importante et donc une bonne valeur diagnostique. En effet, ils ont une sensibilité de et une spécificité de

Dans certains contextes notamment cliniques évocateur, leur présence suffit pour poser le diagnostic. (1) (2)

Les ANCA sont détectés par immunofluorescence indirecte puis quantifiés par méthode Elisa.

Il existe une bonne corrélation entre l'activité de la GPA et le taux de ces auto-anticorps. (8)(3) mais il faut aussi savoir qu'ils peuvent rester détectables à des taux élevés chez 40% des malades au stade de rémission (3).

De nombreuses études ont constaté que les c-ANCA étaient souvent détectés avant la survenue d'une rechute. Ce constat a permis d'émettre l'hypothèse selon

laquelle la présence Ac anti PR3 sous traitement est prédictif de la survenue d'une rechute. Cependant, l'absence de ces auto-anticorps chez un malade porteur de GPA en rémission n'est pas prédictive d'une absence de rechute.

Ces ANCA sont donc intéressants dans le suivi de la GPA néanmoins leur utilisation comme élément d'adaptation thérapeutique est encore tôt.

12 malades de notre série avaient des ANCA positifs dont un seul porteur de MPO positif. la majorité des malades avaient des ANCA type PR3, ce qui concorde avec les données de la littérature. (55) (71)

#### **D. Le bilan anatomo-pathologique :**

Sur le plan histologique, la GPA comprend une nécrose ischémique en caret géographique aboutissant à la formation d'abcès amicrobiens et de granulomatose polymorphe.

Cette granulomatose comporte des polynucléaires, des lymphocytes et des cellules géantes multi nucléés.

C'est une vascularite qui touche préférentiellement les vaisseaux de petit calibre.

On peut donc avoir un aspect de vascularite granulomateuse et leucocytoclasique de petit vaisseaux, associée à une nécrose fibrinoïde avec peu ou sans dépôt immun à l'immunofluorescence. (31)

L'association de ce type descriptif de vascularite associé à un granulome extra vasculaire en absence d'hyper éosinophilie est très évocateur de la GPA. (2)

Le diagnostic anatomopathologique peut être obtenu par des biopsies orientées.

Les sites à biopsier pour permettre le diagnostic de GPA :

La biopsie d'un nodule pulmonaire montre un granulome palissadique dans lequel existe une vascularite artériolaire. (51)

Dans notre étude, la seule biopsie scanno-guidée d'un processus pulmonaire était effectivement très évocatrice de GPA.

En cas d'hémorragie alvéolaire, l'examen anatomopathologique trouve plutôt une capillarite. (53)

On peut également réaliser une biopsie naso-sinusienne en zone granulomateuse plus qu'en zone de nécrose, mais sa rentabilité est inférieure que la biopsie pulmonaire. (54) (55)

Dès qu'on a une protéinurie, des anomalies du sédiment urinaire ou une altération de la fonction rénale, on peut faire une biopsie rénale à la recherche d'une glomérulonéphrite extra capillaire et des signes de vascularite. Elle permet d'apprécier le degré de l'atteinte glomérulaire, les lésions de fibrose, la composante de nécrose tubulaire. Tous ces éléments sont d'un intérêt pronostique majeur. (59)

Les quatre biopsies rénales réalisés dans notre étude ont objectivé une glomérulonéphrite extra-capillaire avec des degrés variables de chronicité.

Sans oublier la biopsie musculaire ou neuromusculaire très rentable en cas de neuropathie périphérique. (64) (65)

## **E. Le bilan inflammatoire :**

Chez les patients porteurs de GPA, il est très fréquent d'avoir une vitesse de sédimentation et une CRP élevées. (2) Dans la littérature, environ 70% des malades ont une anémie inflammatoire.

Dans notre série, la majorité des patients avaient un syndrome inflammatoire biologique positif, ce qui est concordant avec les données de la littérature.

## **F. Le pronostic :**

La GPA est une vascularite grave. (2) La mortalité dans la GPA non traité est à 70% à 1 an.

Sous traitement adéquat, la rémission est obtenue dans 80% des cas en moins de 06 mois, mais les rechutes restent fréquentes à environ 50% des cas.

Il a été constaté que l'atteinte ORL est associée à un meilleur pronostic vital mais à plus de rechutes. (72)

Trois des quatre malades rechutant dans notre série avaient une atteinte ORL ce qui concorde avec les données de la littérature.

Un score pronostique (Five Factor Score) révisé de 2011 tient compte de cinq manifestations associées à une surmortalité : un âge supérieur de 65 ans, une atteinte digestive spécifique, une cardiomyopathie spécifique, une insuffisance rénale définie par une créatinine supérieure à 150  $\mu\text{mol/litre}$  et l'absence de l'atteinte ORL. (73)

Dans la GPA, le FFS renseigne sur le pronostic de la maladie mais ne conditionne pas la prise en charge thérapeutique. (74)

Quand le FFS à zéro, la mortalité est de 9% à 5 ans. Elle est à 21% à 5ans quand le FFS est égal à 1 et à 40% à 5ans si la FFS est supérieure ou égale à 2. (72)

Les principales causes de mortalité dans la GPA à court terme sont l'infection et les conséquences de l'insuffisance rénale. (74)

A long terme, la mortalité est plutôt due à des pathologies cardiovasculaires ou néoplasiques. (72)

## **G. Le traitement :**

Durant les dernières années, le traitement de la GPA a connu une bonne évolution grâce à des études prouvant l'efficacité de certaines molécules dans le traitement d'induction et d'entretien de la rémission ce qui a abouti à de nouvelles recommandations.

Comme toutes les vascularites associées aux ANCA, selon les recommandations du GFEV, le traitement comporte 2 phases. On commence par un traitement

d'induction dont le but est d'obtenir une rémission complète (en 3 à 6 mois dans 80% des cas). Puis on passe un traitement d'entretien de la rémission dans le but est d'éviter les rechutes. (2)

### **1) Traitement d'induction de la rémission :**

Au cours de la GPA, il est indispensable d'associer un immunosuppresseur à la corticothérapie.

La corticothérapie doit être débutée par une dose de 1mg/kg/jour pendant 03 semaines avant de commencer la dégression de la posologie avec 3 points de repères :

20mg à 03 mois, 10mg à 06 mois et 5mg à 1 an. Elle est habituellement maintenue pendant une période de 12 à 18 mois, en fonction de l'évolution. (2) (75)

L'utilisation d'un schéma allégé (soit 10mg à 03 mois à la place de 06 mois) de corticoïdes dans les VAA sévères (hémorragie alvéolaire et insuffisance rénale) a été étudié par Walsh et al en 2020 et a montré sa non infériorité pour le bon contrôle de ces vascularites, mais aussi une réduction de 30% du taux d'infections sévères à 1an par rapport au schéma ordinaire.

Dans notre série, tous les malades ont reçu un traitement d'induction suivant les recommandations du GFEV associant une corticothérapie à pleine dose pendant 03 semaines à un immunosuppresseur. 12 malades de notre étude ont reçu du cyclophosphamide en induction. Le méthotrexate a été utilisé chez un seul patient porteur GPA localisé.

Le rituximab a été utilisé comme traitement de rechute chez 2 patients ayant reçu initialement du cyclophosphamide en induction et de l'azathioprine en entretien de la rémission.

Selon les recommandations GFEV 2020, les deux molécules de choix dans le traitement d'induction de la GPA sont le cyclophosphamide et le rituximab. (75) (76)

Cependant, il existe des situations où l'utilisation de l'un des deux est préférentielle. L'immunosuppresseur est recommandé en cas d'hémorragie alvéolaire grave, insuffisance rénale rapidement progressive, GPA à profil granulomateux ou en cas de réponse incomplète ou échec du rituximab.

Par contre, L'anti CD20 est plutôt préféré chez les femmes en âge de procréer, les patients ayant un antécédent de cancer solide ou hémopathie et chez les malades rechutant après CYP, et ceux ne répondant pas aux CYP.

Le méthotrexate garde une place restreinte dans les formes localisées de la GPA notamment avec atteinte ORL. (75)

## **2) Traitement d'entretien**

Le groupe GFEV recommande l'utilisation du rituximab dans le traitement d'entretien de la rémission des malades porteurs de GPA sévère.

Le méthotrexate et l'azathioprine seront utilisés en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication au rituximab. (75)

Parmi les 12 malades survivants après le traitement d'induction, 11 malades ont reçu de l'azathioprine en traitement d'entretien et un seul en a reçu du méthotrexate.

## **3) Les immunoglobulines intra veineuses :**

Elles étaient essentiellement prescrites chez les patients en rechute mais leur efficacité était limitée à cause de la rechute à l'arrêt des perfusions.

Il est actuellement recommandé de les utiliser à dose substitutive uniquement en cas de déficit immunitaire secondaire et symptomatique. (75)

Un seul malade porteur de déficit immunitaire constitutionnel de notre série en a bénéficié. C'était un traitement à double intérêt : substitutif de déficit immunitaire et seul médicament possible en entretien de la rémission.

#### **4) Les échanges plasmatiques :**

Les échanges plasmatiques étaient employés en cas de GPA sévère notamment avec insuffisance rénale rapidement progressive. Jayne et al ont mené une étude randomisée contrôlée qui a montré que les EPT font mieux que les boli de méthyprednisolone chez des malades ayant une créatinémie initiale supérieure à 500 umol/litre pour réduire le nombre de patients dialysés. Cependant, ils n'avaient d'effet sur la survie globale et le bénéfice rénal n'était maintenu sur le long terme. (78)

Une autre grande étude randomisée incluant 700 patients porteurs de VAA avec atteinte rénale ou hémorragie alvéolaire n'a pas montré de bénéfice des EPT sur l'évolution vers l'insuffisance rénale définitive et la survenue du décès. (79)

Il est donc recommandé d'utiliser les EPT que pour passer le cap notamment en cas d'hémorragie alvéolaire sévère, une aggravation persistante de l'insuffisance rénale malgré un traitement conventionnel bien conduit. (75)

#### **5) Le triméthoprime-sulfaméthoxazole :**

Tous nos malades recevaient une dose quotidienne de SMTX (400/80mg) pendant toute leur durée de traitement d'induction et d'entretien. On adaptait cette dose à la fonction rénale en cas de besoin.

En effet, le triméthoprime-sulfaméthoxazole utilisé pour la prophylaxie des pneumocystoses sous traitement immunosuppresseur (notamment le cyclophosphamide), diminue aussi la fréquence des infections sévères sous rituximab. (80)

En plus, cet antibiotique a prouvé qu'il a un rôle dans le maintien des rémissions. Stegeman et al ont mené une étude contrôlée en double insu montrant que l'administration de 2 comprimés quotidiens triméthoprime-sulfaméthoxazole pendant une durée de 2ans était associé d'une diminution du taux de rechute essentiellement ORL chez des patients GPA en rémission complète. (81)



# CONCLUSION

La GPA fait partie avec la GEPA et la PAM des vascularites associés aux ANCA. Elle touche le sujet jeune entre 40 et 60 ans sans prédilection de sexe. Sa physiopathologie est complexe et ses manifestations cliniques sont multiples mais non spécifiques.

Notre étude a décrit les principales données cliniques, paracliniques et évolutives de la maladie dans une série de 13 cas diagnostiqués et traités au service de médecine Interne de l'hôpital Ibn Sina de Rabat.

Notre série a confirmé le grand polymorphisme clinique et paraclinique de la maladie, la présentation clinique d'emblée grave dominée par l'atteinte neurologique, rénale et pulmonaire.

La prise en charge de nos patients était axée sur une prise en charge médicale à base de corticoïdes et de traitement immunosuppresseur notamment le cyclophosphamide.

Le rituximab a été utilisé en cas de rechute.

Le pronostic général de la maladie de notre série est marqué par des séquelles lourdes, notamment une maladie rénale chronique au stade d'hémodialyse chez la moitié des malades. Cependant notre étude présente quelques limites : Son caractère rétrospectif, le caractère mono centrique et le nombre réduit des patients inclus. Des études à large échelle multicentrique est un suivi au long cours est nécessaire pour mieux analyser ces résultats.



# RESUMES

## Résumé

**Intitulé :** La granulomatose avec polyangéite : à propos de 13 cas

**Auteur :** Yasmina Chhih

**Mots clés :** Vascularite, Granulomatose, ANCA, Rituximab

### Introduction :

La granulomatose avec polyangéite est une vascularite des petits vaisseaux associée aux ANCA et qui touche le sujet jeune entre 35 et 55 ans sans prédilection du sexe.

### Objectif de l'étude

Décrire les aspects cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques et évolutifs de la granulomatose avec polyangéite dans notre contexte.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive étalée sur 20 ans qui a inclus 13 patients atteints de granulomatose avec polyangéite entre 2000 et 2020.

### Résultats :

Il s'agit de 7 femmes et 6 hommes. La moyenne d'âge était de 51.85 ans. Quatre malades (31%) étaient hypertendus, un malade était diabétique, un malade était tabagique chronique et un malade avait un parent décédé d'un syndrome pneumo-rénal. Les manifestations cliniques, étaient : généraux (77%), respiratoires (77%), syndrome pneumo-rénal 1 cas, ORL (54%), rénaux (54%), neurologiques (46%), cutanés (23%), oculaires (16%) et digestives (8%). Les p-ANCA étaient positifs chez 10 malades. L'histologie était concordante avec le diagnostic chez 6 malades.

Les 13 malades ont reçu une corticothérapie. Le cyclophosphamide a été administré chez 12 malades, relayé par de l'azathioprine chez 11 cas. Un malade a reçu le méthotrexate en induction et entretien de la rémission. 3 malades ont eu une rémission complète sans aucune séquelle et aucune rechute. Six patients ont présenté une rémission partielle sans aucune rechute avec persistance d'une insuffisance rénale terminale, et quatre malades ont rechuté.

### Conclusion :

Les limites de cette étude sont son caractère rétrospectif et le nombre réduit de ses malades. Malgré ces limites, les résultats présentés nous permettent de se rapprocher de la prise en charge générale de la maladie dans notre pays.

## Abstract

**Title :** Granulomatosis with polyangiitis: about 13 cases

**Author :** Yasmina Chhih

**Keywords :** Vasculitis, Granulomatosis, ANCA, Rituximab

### **Introduction:**

Granulomatosis with polyangiitis is an autoimmune disease characterized by necrosis, granulomatous inflammation and vasculitis of small vessels. It affects young subjects between 35 and 55 years of age without gender predilection.

### **Goal of the study:**

Describe the clinical, biological, radiological, therapeutic and evolutionary aspects of granulomatosis with polyangiitis in our context.

### **Materials and methods:**

This is a single-center retrospective study spread over 20 years, which included 13 patients with granulomatosis with polyangiitis between 2000 and 2020..

### **Results:**

These are 7 women and 6 men. The mean age at diagnosis was 51.85 years. 4 patients had high blood pressure (31%), 1 patient was diabetic, 1 patient was a chronic smoker and one patient had a family history of a relative who died of pneumo-renal syndrome. The clinical manifestations were : general signs (77%); respiratory signs (77%), ENT signs (54%), renal signs (48%), neurological (46%), cutaneous (23%), ocular (16%) and digestive (8%). Only 1 patient had pneumo-renal syndrome. 11 cases had positive p-ANCA. Histology was consistent with the diagnosis in 6 patients. All patients received oral corticosteroid. Cyclophosphamide was administered in 12 patients, followed by azathioprine in 11 cases. Only 1 patient received methotrexate for induction and maintenance treatment. The evolution was favorable in 3 patients who had a complete remission without any sequelae. Six patients kept sequelae such as end-stage renal failure at the hemodialysis stage and four patients relapsed.

### **Conclusion:**

The main limitations of this study are its retrospective nature and the number of patients. Despite these limitations, the results make it possible to approach the general management of the disease in our country.

## ملخص

**العنوان:** الورم الحبيبي مع التهاب الأوعية الدموية: 13 حالة

**المؤلف:** ياسمنة الشحيح

**الكلمات الرئيسية:** التهاب الأوعية الدموية، الورم الحبيبي، ANCA، ريتوكسيماب

### مقدمة:

الورم الحبيبي مع التهاب الأوعية الدموية هو التهاب الأوعية الدموية الوعائي الصغير المرتبط بالأجسام المضادة للسيتوبلازم للعدلات ويؤثر على الشاب الذي يتراوح عمره بين 35 و55 عامًا دون أي ميل جنسي. الغرض من الدراسة:

وصف الجوانب السريرية والبيولوجية والإشعاعية والعلاجية والتطورية للورم الحبيبي مع التهاب الأوعية الدموية في سياقنا.

### المواد والأساليب:

هذه دراسة وصفية بأثر رجعي مدتها 20 عامًا شملت 3 مريضًا يعانون من الورم الحبيبي المصاب بالتهاب الأوعية الدموية بين عامي 2000 و2020.

### النتائج:

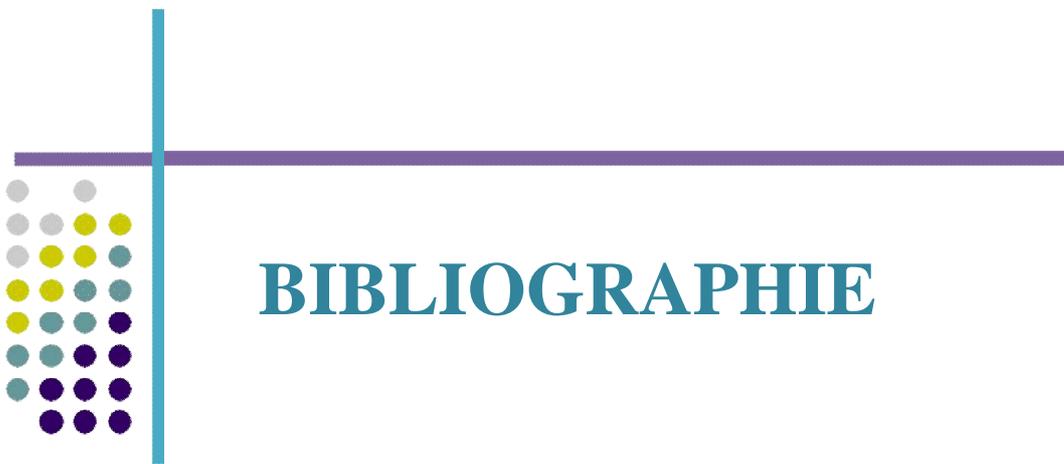
تم جمع ثلاثة عشر مريضًا. كانت من بينهم 7 نساء و6 رجال. كان متوسط العمر وقت التشخيص 51.85 عامًا. أربعة مرضى يعانون من ارتفاع ضغط الدم، ومريض واحد مصاب بالسكري، ومريض واحد مدخن مزمن، ومريض واحد لديه قريب توفي بسبب متلازمة الرئة والكلية. المظاهر السريرية عند التشخيص: العلامات العامة (77٪)، علامات الجهاز التنفسي (77٪)، حالة وحيدة من متلازمة الرئة والكلية، علامات الأنف والأذن والحنجرة (54٪)، العلامات الكلوية (54٪)، العلامات العصبية (46٪)، الجلد (23٪)، علامات العين (16٪) وعلامات الجهاز الهضمي (8٪). لوحظ الالتهاب البيولوجي عند 11 مريضًا (85٪). كان p-ANCA إيجابيًا عند 10 (77٪). كانت نتائج التشريح الدقيق متناسقة مع التشخيص عند 6 مرضى.

تلقى جميع المرضى العلاج بالكورتيكوستيرويد عن طريق الفم. تم إعطاء السيكلوفوسفاميد عند 12 مريضًا، يليه الأزاثيوبرين (11 حالة). تلقى مريض واحد فقط الميثوتريكسات لتحفيز شفاء والحفاظ عليه.

تطور المرض كان إيجابيًا عند 3 مرضى كان لديهم شفاء كامل دون أي تتابعات ولا انتكاسة خلال فترة الدراسة. ست مرضى كان لديهم شفاء جزئي مع فشل الكلوي في المرحلة النهائية عند غسيل الكلوي، وانتكس أربعة مرضى.

### الاستنتاج:

القيود الرئيسية لهذه الدراسة هي طابعها الرجعي بالإضافة إلى عدد المرضى القليل. على الرغم من هذه القيود، فإن النتائج المقدمة تتفق مع الأدبيات وتقربنا من الحالة المرضية في بلادنا.



# BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Protocole National de Diagnostic et de Soins 2019. Vascularites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA
3. Jennette JC. Nomenclature and classification of vasculitis: lessons learned from granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). *Clin Exp Immunol* 2011;164(Suppl. 1):7-10.
4. Iudici M, Pagnoux C, Courvoisier D, et al. For the French Vasculitis Study Group:Granulomatosis with Polyangiitis: Data from the French Vasculitis Study Group Registry (abstract). *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1668.
5. Puéchal X. Targeted immunotherapy strategies in ANCA-associated vasculitis.*Joint Bone Spine* 2019;86:321–6.
6. PAPIHA S.S., MURTY G.E., AD'HIA A. et al. Association of Wegener's granulomatosis with HLA antigens and other genetic markers. *Ann Rheum Dis.* 1992, 51 : 246-248.
7. Guilpain P, Servettaz A, Goulvestre C, Barrieu S, Borderie D, Chereau C et al. Pathogenic effects of anti-myeloperoxidase antibodies in patients with microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 2007;56(7):2455-63.
8. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis [see comments]. *Ann Intern Med* 1994;120(1):12-7.

9. Popa, E.R., Stegeman, C.A., Abdulahad, W.H., van der Meer, B., Arends, J., Manson, W.M., Bos, N.A., Kallenberg, C.G.M., and Cohen Tervaert, J.-W. (2007). Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1 as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 46, 1029–1033.
10. Hogan, S.L., Cooper, G.S., Savitz, D.A., Nylander-French, L.A., Parks, C.G., Chin, H., Jennette, C.E., Lionaki, S., Jennette, J.C., and Falk, R.J. (2007). Association of Silica Exposure with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody Small-Vessel Vasculitis: A Population-Based, Case-Control Study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2, 290–299.
11. Gómez-Puerta, J.A., Gedmintas, L., and Costenbader, K.H. (2013). The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun. Rev.* 12, 1129–1135.
12. Wang, C., Gou, S., Xu, P., Zhao, M., and Chen, M. (2013). Epitope analysis of anti-myeloperoxidase antibodies in propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Res. Ther.* 15, R196
13. Watanabe-Kusunoki, K., Abe, N., Nakazawa, D., Karino, K., Hattanda, F., Fujieda, Y., Nishio, S., Yasuda, S., Ishizu, A., and Atsumi, T. (2019). A case report dysregulated neutrophil extracellular traps in a patient with propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: *Medicine (Baltimore)* 98, e15328.
14. Millet A, Martin KR, Bonnefoy F, et al. Proteinase 3 on apoptotic cells disrupts immune silencing in autoimmune vasculitis. *J Clin Invest* 2015;125:4107–21.

15. Rarok, A.A. (2002). Neutrophil Membrane Expression of Proteinase 3 (PR3) Is Related to Relapse in PR3-ANCA-Associated Vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13, 2232–2238.
16. Mahr, A., Guillevin, L., Poissonnet, M., and Aymé, S. (2004). Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: A capture-recapture estimate: Prevalence of Vasculitides in a Parisian Suburb. *Arthritis Care Res.* 51, 92–99.
17. Ciavatta, D.J., Yang, J., Preston, G.A., Badhwar, A.K., Xiao, H., Hewins, P., Nester, C.M., Pendergraft, W.F., Magnuson, T.R., Jennette, J.C., et al. (2010). Epigenetic basis for aberrant upregulation of autoantigen genes in humans with ANCA vasculitis. *J. Clin. Invest.* 120, 3209–3219.
18. Begovich, A.B., Carlton, V.E.H., Honigberg, L.A., Schrodi, S.J., Chokkalingam, A.P., Alexander, H.C., Ardlie, K.G., Huang, Q., Smith, A.M., Spoecke, J.M., et al. (2004). A Missense Single-Nucleotide Polymorphism in a Gene Encoding a Protein Tyrosine Phosphatase (PTPN22) Is Associated with Rheumatoid Arthritis. *Am. J. Hum. Genet.* 75, 330–337.
19. Csernok, E., Moosig, F., and Gross, W.L. (2008a). Pathways to ANCA Production: From Differentiation of Dendritic Cells by Proteinase 3 to B Lymphocyte Maturation in Wegener's Granuloma. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 34, 300–306
20. Jagiello, P., Aries, P., Arning, L., Wagenleiter, S.E.N., Csernok, E., Hellmich, B., Gross, W.L., and Epplen, J.T. (2005). ThePTPN22 620W allele is a risk factor for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 52, 4039–4043.

21. Kaufman, K.M., Kelly, J.A., Herring, B.J., Adler, A.J., Glenn, S.B., Namjou, B., Frank, S.G., Dawson, S.L., Bruner, G.R., James, J.A., et al. (2006). Evaluation of the genetic association of the PTPN22 R620W polymorphism in familial and sporadic systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 54, 2533–2540.
22. Lee, Y.H., Rho, Y.H., Choi, S.J., Ji, J.D., Song, G.G., Nath, S.K., and Harley, J.B. (2007). The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases--a meta-analysis. *Rheumatology* 46, 49–56.
23. 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(6):1224-33.
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. Bansal, P.J., and Tobin, M.C. (2004). Neonatal microscopic polyangiitis secondary to transfer of maternal myeloperoxidase–antineutrophil cytoplasmic antibody resulting in neonatal pulmonary hemorrhage and renal involvement. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* 93, 398–401.
26. Brouwer, E., Huitema, M.G., Klok, P.A., de Weerd, H., Tervaert, J.W., Weening, J.J., and Kallenberg, C.G. (1993). Antimyeloperoxidase-associated proliferative glomerulonephritis: an animal model. *J. Exp. Med.* 177, 905–914.
27. Heeringa, P., Brouwer, E., Klok, P.A., Huitema, M.G., van den Born, J., Weening, J.J., and Kallenberg, C.G. (1996). Autoantibodies to myeloperoxidase aggravate mild anti-glomerular-basement-membrane-mediated glomerular injury in the rat. *Am. J. Pathol.* 149, 1695–1706.

28. Little, M.A., Smyth, C.L., Yadav, R., Ambrose, L., Cook, H.T., Nourshargh, S., and Pusey, C.D. (2005). Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo. *Blood* 106, 2050–2058.
29. Nolan, S.L., Kalia, N., Nash, G.B., Kamel, D., Heeringa, P., and Savage, C.O.S. (2008). Mechanisms of ANCA-Mediated Leukocyte-Endothelial Cell Interactions In Vivo. *J. Am. Soc. Nephrol.* 19, 973–984.
30. Xiao, H., Heeringa, P., Hu, P., Liu, Z., Zhao, M., Aratani, Y., Maeda, N., Falk, R.J., and Jennette, J.C. (2002). Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J. Clin. Invest.* 110, 955–963.
31. Luc Mouthon, A Millet, A Régent, M Pederzoli-Ribeil, V Witko-Sarsat. (2012). Physipathologie des vascularites ANCA-positives. *Presse Med.* 2012; 41: 996–1003
32. Mayadas, T.N., Cullere, X., and Lowell, C.A. (2014). The Multifaceted Functions of Neutrophils. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 9, 181–218.
33. Woywodt A, Streiber F, de Groot K, Regelsberger H, Haller H, Haubitz M. Circulating endothelial cells as markers for ANCAassociated small-vessel vasculitis. *Lancet* 2003;361(9353):206-10.
34. Abdulahad WH, Lamprecht P, Kallenberg CG. T-helper cells as new players in ANCAassociated vasculitides. *Arthritis Res Ther* 2011;13(4):236.
35. Catanoso M, Macchioni P, Boiardi L, et al. Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener 's granulomatosis) in northern Italy: a 15-year population-based study. *Semin Arthritis Rheum.*2014;44:202–207.

36. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, et al. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1329–1337.
37. Leghlimi Sakina. Profil épidémiologique, clinique, paraclinique et immunologique des vascularites à anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Thèse n°58. Université Mohammed V de Rabat. 2020.
38. MAHR A.D., GUILLEVIN L., POISSONNET M. et al. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000 : a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum*. 2004, 51 : 92-99.
39. O'DONNELL J.L., STEVANOVIC V.R., FRAMPTON C. et al. Wegener's granulomatosis in New Zealand : evidence for a latitude-dependent incidence gradient. *Intern Med*. 2007, 37 : 242-246.
40. Pinède L, Ninet J, Duhaut P, Coppère B, Demolombe-Rague S, Girard-Madoux MH, et al. La granulomatose de Wegener, étude anatomoclinique: revue de la littérature. *Ann Med Interne*. 1995; 146 (5): 339-64
41. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 488-98.
42. Anderson G, Coles ET, Crane M, Douglas AC, Gibbs AR, Geddes DM, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med* 1992 ; 83 : 427-38.

43. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort. *Am J Med* 1996 ; 101 : 129-34.
44. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 2187-98.
45. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, De Groot K, Rudert H, Nölle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis. Long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 1021-32.
46. Iudici M, Pagnoux C, Courvoisier D, Cohen P, Hamidou M, Aouba A, et al, for the French Vasculitis Study Group : Granulomatosis with Polyangiitis: Data from the French Vasculitis Study Group Registry (abstract). *Arthritis Rheumatol* 2019; 71 (suppl 9): 1668.
47. Tekaya A., Elerich M., Kefi M., et al. La granulomatose avec polyangéite : à propos de 51 cas. *La revue de médecine interne* 42. 2021, A95-A206.
48. Le Thi Huong D, Weschler B, Piette JC, de Gennes C, Cabane J, Bletry O, et al. Granulomatose de Wegener du sujet âgé. *Presse Med.* 1988; 17(45): 2379-92.
49. L. Benarous, B. Terrier, X. Puéchal, B. Dunogué, P. Cohen, C. Le Jeune, et al, Influence du tabac sur le phénotype clinicobiologique des vascularites associées aux ANCA au diagnostic. *La Revue de médecine interne* 35S (2014) A16–A95.

50. COUTANT G., ALGAYRES J.P., VAYLET F. et al. Forme pulmonaire pure de la maladie de Wegener. *Rev Med Interne*. 1996, 17 : 346-348.
51. FAUCI A.S., HAYNES B.F., KATZ P. et al. Wegener's granulomatosis : prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med*. 1983, 98 : 76-85.
52. BRILLET P.Y., BRAUNER M. Imagerie pulmonaire dans les vascularites associées aux ANCA. *Presse Med*. 2007, 36 : 907-912.
53. LOHRMANN C., UHL M., KOTTER E. et al. Pulmonary manifestations of Wegener's granulomatosis : CT findings in 57 patients and review of the literature. *Eur J Radiol*. 2005, 53 : 471-477.
54. FURGER P. *Médecine interne : du symptôme au diagnostic*. Suisse : D&F, 2005. 837 pages. ISBN 3-905699-001.
55. KASPER D., BRAUNWALD E. et al. *Harrison : principes de médecine interne*. 16e édition. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2006. 2607 pages. ISBN 2-257-18547-8.
56. ILLUM P., THORLING K. Otological manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 1982, 92 : 801-804.
57. DAUM T.E., SPECKS U., COLBY T.V. et al. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995, 151 : 522-526.
58. Abdurhman Saud Al Arfaj and Najma Khalil: Ear Nose and Throat (ENT) Manifestations in Granulomatosis with Polyangiitis in Patients from Saudi Arabia. *American Journal of Internal Medicine* 2019; 7(2): 41-45

59. GUILLEVIN L. Le livre de l'interne : Médecine interne. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2007. 762 pages. ISBN 978-2-2571-0146-4.
60. BULLEN C.L., LIESEGANG T.J., McDONALD T.J., et al. Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology*. 1983, 90 : 279-290.
61. CHARLES S.J., MEYER P.A.R., WATSON P.G. Diagnosis and management of systemic Wegener's granulomatosis presenting with anterior ocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1991, 75 : 201-207.
62. DAOUD M.S., GIBSON L.E., DE REMEE R.A. et al. Cutaneous Wegener's granulomatosis : clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol*. 1994, 31 : 605-612.
63. FRANCES C., LE THI HUONG D., PIETTE J.C. et al. Wegener's granulomatosis - Dermatological manifestations in 75 cases with clinicopathologic correlation. *Arch Dermatol*. 1994, 130 : 861-867.
64. NISHINO H., RUBINO F.A., DE REMEE R.A. et al. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis - an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol*. 1993, 33 : 4-9.
65. NISHINO H., RUBINO F.A., PARISI J.E. The spectrum of neurologic involvement in Wegener's granulomatosis. *Neurology*. 1993, 43 : 1334-1337.
66. ALLEN D.C., DOHERTY C.C., O'REILLY D.J.P. Pathology of the heart and the cardiac conduction system in Wegener's granulomatosis. *Br Heart J*. 1984, 52 : 674-678.
67. GRANT S.C.D., LEVY R.D., VENNING M.C. et al. Wegener's granulomatosis and the heart. *Br Heart J*. 1994, 71 : 82-86.

68. TOKUDA M., KURATA N., DAIKUHARA HAKISAWA M. et al. Small intestine perforation in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol.* 1989, 16 : 547-549.
69. HAWORTH S.J., PUSEY C.D. Severe intestinal involvement in Wegener's granulomatosis. *Gut.* 1984, 25 : 1296-1300
70. FAHEY J.L., LEONARD E., CHURG J. et al. Wegener's granulomatosis. *Am J Med.* 1954, 17 : 168-179.
71. GODMAN G.C., CHURG J. Wegener's granulomatosis : pathology and review of the literature. *Arch Pathol.* 1954, 58 : 533-553.
72. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C et al. European Vasculitis Study (EUVAS) Group. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1036-43.
73. Harper L, Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century-a disease of older patients *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:495-501.
74. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P, French Vasculitis Study Group (FVSG). The five factor score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:19-27.
75. Benjamin T, Pierre C, Olivier, Alexandre B, Bernard B, Yoann C, Cécile A, Mikael E, Noémie J, Jean-Christophe L, Xavier P,c, Grégory P, Thomas Q, Camillo R, Maxime S, Frédéric V, Loic G. 2020. Vascularites associées aux ANCA : recommandations thérapeutiques du Groupe Français d'étude des vascularites sur l'utilisation des immunosuppresseurs et des Biothérapies en traitement d'induction et de maintien de la rémission. *Presse Med* 49 (2020)

76. Jean-Paul M, Christian P.2017.Actualités thérapeutiques de la granulomatose avec polyangéite(Wegener) et de la polyangéite microscopique.Current approaches for the treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis.Revue du rhumatisme monographies 84 (2017) 242–24
77. Michael Walsh, M.D., Ph.D., Peter A. Merkel, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. February 13, 2020. N Engl J Med 2020; 382:622-631
78. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen R, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 2180-8
79. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. The effect of plasma exchange and reduced-dose oral glucocorticoids during induction of remission in patients with severe ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2020: sous presse.
80. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, Tieu J, Alberici F, Jones RB, et al. Trimethoprim- sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Ann Rheum Dis 2018 ; 77 : 1440-7
81. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co- trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis for the Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. N Engl J Med 1996 ; 335 : 16-2



# ANNEXES





ECBU

- Autre :

- **Imagerie :**

- Radiographie pulmonaire :
- Angioscanner thoracique :
- ETT :
- IRM cardiaque :
- Imagerie cérébrale :
- Echographie rénale
- Autre

**Bilan endoscopique/ Biopsies :**

- **Bronchoscopie :**
- **Endoscopie Orl :**
- **Endoscopie digestive :**
- **Autres biopsies :**

**EMG :**

**Bilan immunologique**

- AC ANCA :
  - MPO
  - PR3
- Autre :

**Sérologies :** VHB VHC HIV TPHA VDRL

**Score pronostique initial :**

**FFS :**

**BVAS :**

**Traitement :**

**Traitement initial:**

**Traitement d'induction :**

- Corticoïdes : bolus oral durée : Délai d'arrêt :
- Ig IV
- Echanges plasmatiques :
- Immunosuppresseurs :



**Complications :**                    **infections :**                    **autre :**

**Rechute :**    oui/non                    **délai rechute (après combien de temps notamment par rapport au IS ou biothérapie/ sous quelle dose de ttt notamment Ctc) :**

## **Annexe n°2 : critères ACR pour GPA**

Critères de l'ACR 1990 pour le diagnostic de la granulomatose avec polyangéite :

- Inflammation nasale ou buccale: ulcérations (douloureuses ou non), croûtes nasales (sanglantes ou purulentes)
- Anomalies de la radiographie de thorax (nodules, infiltrats ou cavités)
- Sédiment urinaire (présence de > 5 GR / champs ou présence de cylindres urinaires)
- Inflammation granulomateuse sur la biopsie (dans la paroi artérielle ou en périvasculaire)



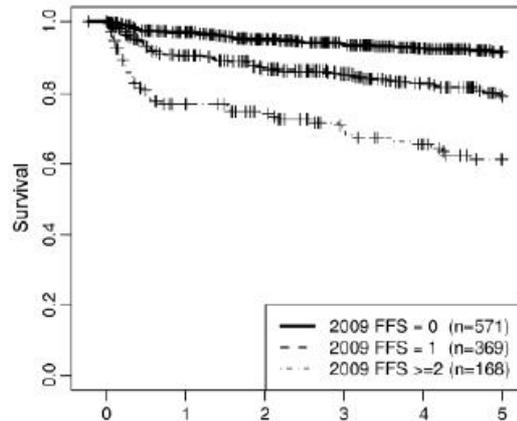
## The Five-Factor Score Revisited

*Assessment of Prognoses of Systemic Necrotizing Vasculitides Based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) Cohort*

*Guillevin L et al, Medicine, 2011;90:19-27*

### Facteurs impactant la survie globale au cours de la PAN, GPA, PAM et GEPA

Age > 65 ans  
Créatininémie > 150 µmol/l  
Atteinte digestive spécifique  
Cardiomyopathie  
Absence d'atteinte ORL  
(pour GPA/GEPA)



## Annexe n°4 : BVAS 2003

50

### Annexe I – BVAS 2003 – VASCULITIS ACTIVITY SCORE 2003

**TOTAL**

*Ne cocher que les manifestations témoignant d'une maladie active (les séquelles présentes depuis plus de 3 mois sont appréciées par le VDI). Si toutes les manifestations représentent une maladie chronique active, mais faiblement (smoldering/grumbling disease) et qu'il n'y aucune manifestation nouvelle récente ou d'aggravation franche, cocher la case dans le coin en bas à droite. Les scores indiqués sont ceux pour une maladie active récemment / maladie faiblement active, « grumbling » (case du bas cochée). Ne faire que la somme d'une seule des colonnes.*

<p><b>1. Signes généraux</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> (maximum 3 / 2)</span></p> <p>Myalgies <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 1 / 1</span></p> <p>Arthralgies ou arthrites <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 1 / 1</span></p> <p>Fièvre ≥ 38°C <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 2 / 2</span></p> <p> amaigrissement ≥ 2 kg <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 2 / 2</span></p> <p><b>2. Signes cutanés</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> (maximum 6 / 3)</span></p> <p>Nécrose <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 2 / 1</span></p> <p>Purpura <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 2 / 1</span></p> <p>Ulcération(s) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 4 / 1</span></p> <p>Gangrène <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 6 / 2</span></p> <p>Autre(s) lésion(s) liée(s) à la vascularite <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 2 / 1</span></p> <p><b>3. Atteintes muqueuses et oculaires</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> (maximum 6 / 3)</span></p> <p>Ulcération buccale / granulome <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 2 / 1</span></p> <p>Ulcération génitale <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 1 / 1</span></p> <p>Inflammation lacrymale ou salivaire <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 4 / 2</span></p> <p>Exophtalmie <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 4 / 2</span></p> <p>Episclérite <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 2 / 1</span></p> <p>Conjonctivite / blépharite / kératite <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 1 / 1</span></p> <p>Baisse progressive d'acuité visuelle / vue trouble <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 3 / 2</span></p> <p>Baisse brutale d'acuité visuelle / cécité <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 6 / -</span></p> <p>Uvéite <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 6 / 2</span></p> <p>Vascularite rétinienne <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 6 / 2</span></p> <p>Thrombose / hémorragie / exsudats rétinien</p> <p><b>4. Signes ORL</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> (maximum 6 / 3)</span></p> <p>Epistaxis / croûtes nasales / ulcération ou granulome nasal <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 6 / 3</span></p> <p>Sinusite <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 2 / 1</span></p> <p>Sténose sous-glottique <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 6 / 3</span></p> <p>Baisse d'audition de transmission (conduction) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 3 / 1</span></p> <p>Baisse d'audition de perception (sensorielle) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 6 / 2</span></p> <p><b>5. Signes pulmonaires</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> (maximum 6 / 3)</span></p> <p>Wheezing / sibilants <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 2 / 1</span></p> <p>Nodule(s) / Nodule(s) excavé(s) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 3 / -</span></p> <p>Epanchement pleural <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 4 / 2</span></p> <p>Infiltrat pulmonaire radiologique <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 4 / 2</span></p> <p>Sténose endobronchique <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 4 / 2</span></p> <p>Hémorragie intra-alvéolaire <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 6 / 4</span></p> <p>Détresse respiratoire <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 6 / 4</span></p>	<p><b>6. Signes cardiaques</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> (maximum 6 / 3)</span></p> <p>Disparition d'un pouls <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 4 / 1</span></p> <p>Atteinte valvulaire <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 4 / 2</span></p> <p>Péricardite <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 3 / 1</span></p> <p>Angor <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 4 / 2</span></p> <p>Cardiomyopathie <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 6 / 3</span></p> <p>Insuffisance cardiaque congestive <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 6 / 3</span></p> <p><b>7. Manifestations digestives</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> (maximum 9 / 4)</span></p> <p>Péritonite <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 9 / 3</span></p> <p>Diarrhée sanglante <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 9 / 3</span></p> <p>Douleur abdominale (angor digestif) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 2 / 6</span></p> <p><b>8. Signes rénaux</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> (maximum 12 / 6)</span></p> <p>HTA <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 4 / 1</span></p> <p>Protéinurie &gt; 1+ <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 4 / 2</span></p> <p>Hématurie &gt; 10 GR / champ <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 6 / 3</span></p> <p>Créatininémie 125–249 µmol/l <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 4 / 2</span></p> <p>Créatininémie 250–499 µmol/l <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 6 / 3</span></p> <p>Créatininémie &gt; 500 µmol/l <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 8 / 4</span></p> <p>Augmentation de la Créatininémie &gt; 30% ou diminution de la clairance de la créatinine &gt; 25% <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 6 / -</span></p> <p><b>9. Atteinte neurologique</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> (maximum 9 / 6)</span></p> <p>Céphalées <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 1 / 1</span></p> <p>Méningite <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 3 / 1</span></p> <p>Confusion, trouble de la conscience <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 3 / 1</span></p> <p>Convulsions (non liées à l'HTA) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 9 / 3</span></p> <p>Atteinte médullaire (myélite) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 9 / 3</span></p> <p>Accident vasculaire cérébral <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 9 / 3</span></p> <p>Atteinte de(s) paire(s) crânienne(s) <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 6 / 3</span></p> <p>Neuropathie périphérique sensitive <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 6 / 3</span></p> <p>Neuropathie périphérique motrice <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 9 / 3</span></p> <p><b>10. Autre atteinte spécifique</b> <span style="float: right;"><input type="checkbox"/></span></p> <p>Préciser .....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
--	---

COCHER CETTE CASE SI TOUTES LES ATTEINTES NOTEES SONT ANCIENNES ET PERSISTANTES, et non récentes ou aggravées