

GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE

INTRODUCTION

- Vascularite nécrosante associant une inflammation de la paroi vasculaire et une granulomatose péri- et extravasculaire
- Atteinte ORL, pulmonaire, rénale et cutanée
- Maladie grave en l'absence de traitement !

EPIDÉMIOLOGIE

- Maladie rare : prévalence de 3/100.000 habitants
- Gradient nord-sud, avec plus grande fréquence de vascularite ANCA+ dans les pays nordiques
- Intéresse les deux sexes
- Age moyen de survenue : 45 ans, des formes on été décrites chez le sujet très âgé et chez l'enfant

PHYSIOPATHOLOGIE

1. Préactivation des PNN par une infection ORL ou un stimulus inflammatoire
2. Activation des cellules endothéliales et expression des molécules d'adhérence
3. Expression de PR3 à la surface du PNN et activation des neutrophiles par les ANCA. Sécrétion de cytokines pro inflammatoires et expression de molécules d'adhésion. Recrutement de cellules inflammatoires.
4. Destruction de l'endothélium par les formes réactives de l'oxygène, les protéases
5. Interaction PR3/cellules endothéliales
6. Retard d'apoptose des neutrophiles, diminution de leur clearance par les macrophages
7. Prolifération et différenciation des lymphocytes B et production de BAFF (B cell-activating factor).
8. Déséquilibre des populations de lymphocyte T : augmentation des Th1 et Th17 et diminution des Treg
9. Sécrétion par les Th1 d'IFN gamma et de TNF alpha conduisant à la migration et à la maturation des macrophages. L'activation des LT induit la maturation des LB autoréactifs qui sécrètent les ANCA. Les macrophages stimulent les LTh17 qui entraînent le relargage des neutrophiles de la moelle
10. L'ensemble des cellules inflammatoires migrent et forment un amas appelé « granulome » (LT, macrophages, Monocytes, PNN etc...)

CLINIQUE : 2 FORMES

- ***Les formes généralisées/diffuses caractérisées par :***
 - une atteinte rénale
 - et/ou une hémorragie alvéolaire importante et évolutive ;
 - et/ou par l'atteinte d'un ou de plusieurs autres organes (en particulier organe vital et signes généraux)
- ***Les formes limitées/localisées*** (30 % des cas de GPA environ)
 - respiratoires (ORL et/ou pulmonaire sans hémorragie alvéolaire),
 - cutanées,
 - sans altération de l'état général et sans atteinte rénale et qui n'engagent pas le pronostic vital

➡ **Le passage d'une forme localisée/limitée à une forme généralisée/diffuse, et vice versa, est possible au cours de l'évolution de la maladie**

CLINIQUE

- **Atteinte cutanée (12 à 67% des patients) inauguraux dans 8 à 13% des cas**
 - Purpura palpable le plus souvent (secondaire à atteinte des petits vaisseaux)
 - Lésions papulo-nécrotiques sur faces d'extension des membres proche des articulations parfois visage et cuir chevelu avec évolution vers l'ulcération
 - Nodules des membres inférieurs
 - Ulcérations cutanées sur les membres, le tronc, le visage (région pré-auriculaire surtout), les seins et le périnée « pseudo pyoderma gangrenosum »
 - Grangrènes digitales dans certains cas
 - Xanthelasma d'apparition brutale et étendue

CLINIQUE

- **Atteinte muqueuse**
 - Ulcérations orales dans 10 à 50% des cas persistantes et non récidivantes (à la différence des aphtes)
 - Ulcérations génitales rare avec exceptionnelle nécrose du penis
 - Gingivite hyperplasique, rouge/violacée, parsemée de petites taches purpuriques, friable au contact, aspect de gingivite «framboisée » : ***pathognomonique***



Ulcération buccale

Photo Pr Delaporte, dermatologie
Hôpital Nord Marseille

Gingivite framboisée

Photo Pr Mikael Ebbo, médecine interne,
Hôpital de la Timone, Marseille

CLINIQUE : SIGNES CUTANÉS

- La présence de signes cutanés est péjoratif et serait associée à une plus grande prévalence d'atteinte systémique notamment rénale
- ➔ **Atteinte rénale dans 80% des cas avec atteinte cutanée contre 33% des cas sans atteinte cutanée de la série de la Mayo Clinic de 1994**
- Si atteinte cutanée isolée, les lésions peuvent prédominer sur le visage

CLINIQUE

- **Atteinte ORL**
 - Sinusites, rhinite crouteuse ou otites chroniques
 - Epistaxis, obstruction nasale, anosmie
 - Effondrement du cartilage nasal avec nez en « selle »
 - Perforation du septum nasal ou du palais
 - Surdité parfois décrite
 - Rarement : sténose sous glottique, exophtalmie unilatéral sur pseudo tumeur inflammatoire rétro orbitaire

➔ **Atteinte nasale et sinusienne le plus souvent, parfois isolée !**

CLINIQUE

- **Atteinte neurologique** (commune aux autres vascularites)
 - Atteinte du système nerveux périphérique : surtout mononeuropathie multiples
 - Atteinte du système nerveux central plus rare et liée à une atteinte vasculaire cérébrale, des dépôts granulomateux cérébraux ou une extension intracérébrale des lésions ORL
 - Pachi-méningites
 - Cas rapportés de panhypopituitarisme par infiltration de la selle turcique

CLINIQUE

- **Atteinte pulmonaire**
 - Signes d'appel non spécifiques : dyspnée, douleurs thoraciques, hémoptysie
 - *Radiographie thoracique et scanner*
 - Nodules, unis ou bilatéraux, uniques ou multiples, excavés dans la moitié des cas (moins de 10 dans la majorité des cas)
 - Rarement : infiltrats pulmonaires bilatéraux et épanchement pleuraux
 - *En endoscopie bronchique*
 - Sténoses bronchiques
 - Masses pulmonaires granulomateuses pseudo tumorales
 - Hémorragie alvéolaire au LBA

CLINIQUE

- **Atteinte rénale et urologique**

Insuffisance rénale rapidement progressive

- Protéinurie et Hématurie microscopique
- Peut évoluer vers l'insuffisance rénale terminale si pas dépistée ou traitée à temps
- Histologiquement : glomérulonéphrite extra-capillaire à croissants (avec IF négative)
- Plus rarement : prostatites, orchites, épидidymytes, pseudo tumeurs rénales et sténose urétrale

CLINIQUE : AUTRES MANIFESTATIONS NON SPÉCIFIQUES

- **Atteinte oculaire** : episclérite nodulaire, sclérite, ulcération de cornée, vascularite rétienne
- **Atteinte cardiaque** (< 10%) : péricardite, myocardite, trouble de conduction
- **Atteinte digestive** (5 à 11%) : ulcérations, perforation

HISTOLOGIE

- Nécrose ischémique en "carte de géographie" : formation d'abcès amicrobiens et granulomatose polymorphe avec polynucléaires, lymphocytes et cellules géantes multinucléées
- Touche les vaisseaux de petit calibre (artérioles, capillaires, et parfois veinules) et plus rarement de moyen calibre
- Le granulome n'est pas spécifique et peut être intra ou extravasculaire

HISTOLOGIE

Quels sites faut-il biopsier ?

- Peau : purpura, nodules, ulcères ...
- Biopsie de nodules pulmonaires mais geste lourd discutable si tableau très évocateur en particulier si AC anti PR3+
- Sinus, nez : réalisation simple mais faible rentabilité, prélèvements nombreux nécessaires
- Biopsie nerveuse ou musculaire : très rentable si signes de neuropathie périphérique
- Biopsie rénale : **systématique** en cas de **protéinurie**, **d'hématurie** ou **d'altération de la fonction rénale** pour confirmer l'atteinte rénale et donner des éléments pronostic de récupération

SIGNES BIOLOGIQUES

ANCA type cytoplasmique diffus

- Dirigés contre la proteinase 3 dans 75% des cas (PR3)
- Plus rarement contre la myeloperoxydase (MPO)
- Présents dans 90% des formes diffuses
- Présents dans 50% des formes localisées

Valeur diagnostic importante mais pas toujours positif

Ne permet pas d'éviter la biopsie rénale qui donne aussi des informations sur le pronostic !

SIGNES BIOLOGIQUES

Les ANCA ont un intérêt dans le suivi pour prédire les rechutes

Mais leur disparition ne signifie par forcément l'absence de rechute

Et une augmentation significative du taux ne conduit pas toujours à une rechute

Donc une augmentation des ANCA doit conduire à rapprocher la surveillance mais pas à traiter systématiquement

CRITÈRES DIAGNOSTICS

Critères diagnostics de l'*American college of Rheumatology* (1990)

1. Ulcérations buccales, douloureuses ou indolores, écoulement nasal purulent ou sanglant
2. Nodules pulmonaires ou infiltrats fixes ou cavités
3. Hématurie microscopique ou rouleaux de globules rouges dans le sédiment urinaire
4. Biopsie avec infiltrat granulomateux dans la paroi d'une artère ou en péri ou en extra-vasculaire autour d'une artère ou artériole

Diagnostic de granulomatose de Wegener si au moins **2 critères**

(Sensibilité de 88,2 % et une spécificité de 92 %)

EVOLUTION ET PRONOSTIC

- Sans traitement mortalité de 70% à 1 an
- Sous traitement rémission dans 80% des cas
- Rechutes fréquentes 50% des cas
- Taux de survie à 10 ans de 75%
- Age élevé et insuffisance rénale associés à un mauvais pronostic
- Atteinte ORL associée à un meilleur pronostic

➡ Score pronostic revisité en 2011 sur 5 critères (**FFS, Five Factor Score**)

SCORE PRONOSTIC REVISITÉ

Score de pronostic révisité

1. Age supérieur à 65 ans
2. Présence d'une cardiomyopathie spécifique
3. Manifestations gastro-intestinales
4. Insuffisance rénale définie par une créatininémie stabilisée supérieure à 150 $\mu\text{mol/l}$
5. Absence de manifestations ORL

Si FFS = 0 mortalité à 5 ans 0%

Si FFS = 1 mortalité à 5 ans à 21%

Si FFS > 1 mortalité à 5 ans supérieure à 40%

TRAITEMENTS

2 types de traitements : les traitements d'induction et les traitements d'entretien

Traitement d'induction = obtention de la rémission

Traitement d'entretien = prévention des rechutes

TRAITEMENTS D'INDUCTION

Corticoïdes

- 1mg/kg/j avec éventuellement bolus à 15mg par kilos
- Pleine dose pendant 3 semaines puis décroissance progressive sur 18 à 24 mois
- Repères : 20 mg/j à 3 mois, 10 mg/j à 6 mois et 5 mg/j à un an

TRAITEMENTS D'INDUCTION

Cyclophosphamide

- Aussi utilisé en traitement d'induction en association avec les corticoïdes oraux
- Par voie IV en première intention car meilleure tolérance : administration discontinue (6 bolus en 3 mois habituellement)
- Voie orale réservée à des situations réfractaires

TRAITEMENTS D'INDUCTION

Methotrexate

- Dans les formes limitées/localisées
- Alternative au cyclophosphamide dans les formes ne mettant pas en jeu le pronostic vital en induction ou en cas de rechute
- Seulement dans les formes sans atteinte rénale

TRAITEMENTS D'INDUCTION

Rituximab

- Alternative au cyclophosphamide dans les formes sévères ou pour les formes réfractaires
- Même efficacité que le cyclophosphamide en traitement d'induction et profil de tolérance similaire
- Mais plus efficace pour le traitement d'induction des rechutes
- A privilégier chez les femmes en âge de procréer

TRAITEMENT D'INDUCTION

Echanges plasmatiques : Dans les formes sévères

- Chez les patients ayant une hémorragie alvéolaire sévère
- Chez les patients ayant une aggravation persistante de leur insuffisance rénale malgré le traitement conventionnel par corticoïdes associées au cyclophosphamide ou au rituximab
- - Chez les avec glomérulonéphrite rapidement progressive et/ou une hémorragie alvéolaire sans diagnostic de certitude, au moins jusqu'au résultat de la recherche d'anticorps anti-MBG et/ou du diagnostic de certitude

TRAITEMENTS D'ENTRETIEN

Le traitement d'entretien après décroissance de la corticothérapie repose sur :

- Rituximab 500 mg tous les 6 mois sur 18 mois en première intention
- Azathioprine ou Methotrexate en deuxième intention

AUTRES TRAITEMENTS

- **Bactrim**
 - En prévention de la pneumocystose chez ces patients immunodéprimés
 - Intérêt dans la diminution des rechutes ? (lien entre portage nasale de staphylocoque aureus et rechute plus fréquente de la maladie observé mais pas de preuve formelle)

CONCLUSION

- Maladie sévère, chronique, récidivante
- Mortalité élevée en l'absence de traitement
- Survie à 10 ans de 80% sous traitement
- Traitement d'induction puis d'entretien
- Problèmes thérapeutiques majeures : toxicité des traitements et survenue d'infection chez ces patients immunodéprimés
- Prolongation du traitement sur plusieurs années souvent inévitable ...

BIBLIOGRAPHIE

Pr Guillemin Loïc, Pr Terrier Benjamin : PNDs Periatérite noueuse et vascularites. 2019

Luc Mouthon, Arnaud Millet, Alexis Régent, et al. : Physiopathologie des vascularites ANCA-positives. Presse Medicale 2012 ; 4 :996-1003

R Y Leavitt, A S Fauci, D A Bloch et al : The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener Granulosis. Arthritis & Rheumatology 1990 ; 33(8) :1101-1107

J Andrew Carlson, The histological assessment of cutaneous vasculitis. Histopathology 2010 ; 56 :3-23

Stegeman CA, Tervaert JW, Jong PE et al : Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis for the Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. New England Journal of Medicine 1996 ; 335 :16-20