



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 288

# Vascularites nécrosantes: Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/11/2022  
PAR

**Mme. Omeyma MEHL**

Née le 08 Février 1995 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

## MOTS-CLÉS :

Vascularite - Nécrose - Aspects cliniques  
Évolution - Immunosuppresseurs - Traitement

---

## JURY

M.	<b>M. ZYANI</b> Professeur de Médecine interne	PRESIDENT
M.	<b>H. QACIF</b> Professeur de Médecine interne	RAPPORTEUR
M.	<b>S. KADDOURI</b> Professeur de Médecine interne	} JUGES
M.	<b>M. BADAOUI</b> Professeur de Médecine interne	
M.	<b>H. JANAHA</b> Professeur de Pneumo-Phtisiologie	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدِّقَ قَوْلِ اللَّهِ الْعَظِيمِ

(سورة البقرة)





# *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*



*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**



*Liste des  
Professeurs*

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR  
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGU

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie

AISSAOUI Younes	Anésthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anésthésie-réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie



BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aïcha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation

CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino- laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anésthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anésthésie-réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anésthésie-réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAQUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anésthésie-réanimation

EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI MahmoudAmine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique

CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI FIGHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses

AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOUR Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie

DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUIA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation		

**LISTE ARRETEE LE 03/03/2022**



# *Dédicaces*

*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

*Marcel  
Proust.*



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que*

***Je dédie cette thèse ...*** 



الله

*À Allah*

*Le Tout Puissant*

*Qui m'a inspiré et m'a guidée dans le bon chemin*

*Je Lui dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements pour Sa clémence et Sa miséricorde.*

*À ma plus belle raison de vivre a mes très chers parents :*

*A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude et mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez su endurer pour mon avenir et mon bien-être.*

*À qui, baisser les bras n'était pas une option.*

*J'espère être toujours digne de votre estime.*

*Je vous remercie d'être toujours à mes côtés.*

*A vous, mes parents, que j'aime plus qu'hier et moins que demain.*

*À mon très cher père, à mon magnifique père.*

*Ta simplicité de vivre, ton optimisme et ton grand cœur m'ont appris l'essence de la vie. De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie et m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Tu t'es tant sacrifié pour nous et rien de ce que l'on fera ne te rendra justice.*

*Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. Ces mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.*

*Ce travail est ton œuvre, toi qui m'as donné tant de choses et qui continue à le faire...En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves.*

*Puisse Dieu te préserver des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...*

***Je t'aime papa...***

À ma tendre mère, à la plus douce et la plus merveilleuse  
maman

À toi maman, source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Tu m'as donné la vie et la joie de vivre, les plus précieux de tous les cadeaux.

Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie.

Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance.

Depuis mon enfance, tu as toujours été mon idole ; ta force et ton courage étaient et seront toujours ma plus grande inspiration.

Tu étais toujours là à mes côtés pour me reconforter, essuyer mes larmes, soulager mes peines et partager mes joies.

Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin aujourd'hui. Tu mérites ce diplôme plus que moi.

Je te dédie ce travail, à toi, l'être le plus cher, envers lequel j'ai la fierté d'être la fille.

Puisse Dieu tout-puissant te préserver de tout mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Tu es et resteras à jamais, le soleil qui illumine ma vie. Que Dieu te garde pour moi et pour toute la famille.

*Je t'aime maman...*

À mon cher mari Mohammed Elmehdi

*Nul mot ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi.*

*Ton amour pour moi est un don de Dieu.*

*Tu m'as toujours soutenue, comprise et réconfortée. Tu es et tu resteras toujours ma source d'inspiration.*

*Merci pour ta tendresse, ton attention, ta patience et tes encouragements. Merci pour tout.*

*Puisse Dieu nous combler de bonheur, de santé et nous procurer longue vie.*

*Cher mari j'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour...*

*Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur Que Dieu te protège*

***Je t'aime Mehdi...***

À mon grand frère Mohamed et son épouse Nouhaïla

*Je n'ai pas toujours les mots pour te remercier de l'amour que tu m'as témoigné au cours de ces années, des paroles d'encouragement que tu as su prononcer et du soutien extraordinaire que tu m'as offert.*

*Je m'en voudrais de ne pas profiter de ce jour spécial pour vous dire combien vous comptez pour moi.*

*Que le bonheur remplisse vos cœurs aujourd'hui et toute la vie.*

*Que Dieu nous unisse pour toujours.*

***Je vous aime***

*À mon adorable frère Khalid et son épouse Noura*

*La distance qui nous sépare ne saurait pas entamer les liens qui nous unissent.*

*Je vous remercie pour tout ce que vous êtes.*

*Merci pour l'affection, la tendresse et l'amour dont vous m'avez toujours entouré.*

*Merci pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de manifester. Aucun mot et aucune phrase ne peuvent exprimer mes sentiments profonds d'amour, de respect et de reconnaissance. Vous étiez toujours un modèle à suivre et je me suis toujours inspirée de vos bonnes habitudes, persévérance et sérieux.*

*Merci pour le soutien moral, émotionnel et financier, j'en suis très reconnaissante.*

*Je vous souhaite beaucoup de bonheur, de santé et de réussite.*

*Que Dieu nous unisse pour toujours.*

*Je vous aime.*

*Je vous adore*

*À ma nièce : Ines MEHL et à mon neveu : Haroun MEHL*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour.*

*Je vous aime très fort*

À ma chère tante Halima

*A ma grande soeur, mon amie, ma confidente.  
Merci pour ton amour, soutien et encouragements Je t'aime  
beaucoup*

*Que ce travail soit témoignage de mes sentiments les plus  
sincères et les plus affectueux. Puisse Dieu vous procurer  
bonheur et prospérité.*

*Je t'adore*

À MA GRAND-MÈRE Zohra

*Ta présence et tes prières m'ont toujours été d'un soutien  
remarquable. Je te dédie ce travail en espérant que dieu le tout  
puissant te procure santé et longévité.*

À mes chers beaux-parents Mustapha et Naïma

*Vous m'avez accueillie dans votre famille à bras ouverts et  
m'avez considérée comme l'une des votresdès notre première  
rencontre. Je vous rends hommage par ce modeste travail et je  
tiens à vous exprimer mon profond amour et respect.*

À mes chères belles sœurs Hiba, Zineb et son époux Nassim

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour et  
ma profonde affection.*

*Je vous aime.*

À toute la famille BOUY

*Que ce travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse dieu vous procurer bonheur et prospérité*

À mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses à mes chers cousins, cousines et leurs poussins

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

A mes défunts : ma tante Khadija et Amina, mon oncle Abdelmoula et mes cousines Soukaina, Karima, Rokaya, mes cousins Jalal, Nabil et Lghali

À TOUTE LA FAMILLE MEHL ET À TOUTE LA FAMILLE BAHJAJI

*Que ce modeste travail soit un témoignage de mon affection, et mes pensées, je vous le dédie, et je vous souhaite plein de bonheur et de santé, que notre famille soit toujours prospère.*

A mes chères copines d'enfance Amina, Ouissal et Afaf

*Seules les fausses amitiés souffrent de la distance.*

*Nos rencontres, même rares et courtes, m'éprouvent toujours un sentiment de joie, de sérénité et de bonne énergie.*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passé ensemble et aux liens solides qui nous unissent, je vous dédie ce travail.*

*Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée. Que notre amitié et fraternité soient éternelles.*

*À mes amies et collègues de la FMPM*

*Dr MONQID, Dr MOURABITI, Dr MOUSTACHIR, Dr MOKFI,  
WISSAL BOUTAFASSOUT, Dr MAKKI, Dr JAMAL EDDINE,  
Dr MOUSSADAQ, Dr MESFAR, Dr MERZOUQ*

*A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs  
! Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de  
prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma  
reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les moments  
formidables qu'on a partagés.*

*A tout le personnel du service de la médecine interne de l'hôpital  
militaire de Marrakech :*

*Je suis reconnaissant de l'aide apportée tout au long de ce  
travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus  
distingués.*

*A toute personne qui a contribué à la réalisation de ce travail...*



A tous mes enseignants tout au long de mes études  
A tous mes collègues de classe et de stage hospitalier  
A tous les médecins dignes de ce nom  
A tous les patients, puisse Dieu tout-puissant vous accorder un  
prompt rétablissement et soulager vos souffrances  
A tous ceux qui m'aiment et que j'aime  
A tous ceux à qui ma réussite tient à cœur  
A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis  
involontairement de citer  
A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur  
A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration  
de ce travail

Que cette thèse, qui vous est dédiée, soit le gage de mes profonds sentiments de respect, de remerciements et l'expression de mes sincères souhaits de bonheur.



# *Remerciements*

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE PROFESSEUR  
COLONEL MOHAMED ZYANI, PROFESSEUR DE MÉDECINE  
INTERNE A L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE DE  
MARRAKECH,

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant d'assurer la présidence de cette thèse. Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre sens professionnel. Votre culture scientifique et votre simplicité exemplaire sont pour nous un objet d'admiration et de profond respect.*

*Permettez-nous de vous exprimer, cher maître, notre profonde gratitude et notre grande estime.*

À MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE PROFESSEUR  
COLONEL HASSAN QACIF, PROFESSEUR DE MÉDECINE  
INTERNE A L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE DE  
MARRAKECH

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide. Vous nous avez reçus en toute circonstance avec sympathie et bienveillance.*

*Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect.*

*Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, chère Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.*

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR  
COLONEL SAÏD KADDOURI, PROFESSEUR DE MÉDECINE  
INTERNE A L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE DE  
MARRAKECH,

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous avons apprécié votre rigueur, votre gentillesse et nous vous portons une grande considération pour vos qualités humaines et votre compétence professionnelle.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre grande estime et notre profond respect.*

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR  
COLONEL MOHAMED BADAOUÏ, PROFESSEUR DE  
MÉDECINE INTERNE A L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE  
DE MARRAKECH,

*Vous nous faites le grand honneur de prendre part au jugement de ce travail. Nous avons eu l'occasion d'apprécier vos qualités humaines, vos qualités professionnelles qui ont toujours suscité notre admiration.*

*Veillez accepter, cher Maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.*

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR  
COLONEL JANAH HICHAM PROFESSEUR DE  
L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR DU SERVICE DE  
PNEUMOLOGIE A L'HÔPITAL MILITAIRE AVICENNE DE  
MARRAKECH

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Vous avez en permanence suscité notre admiration par votre ardeur et votre amour à exercer votre profession. Veuillez trouver ici, chère Maître, le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.*



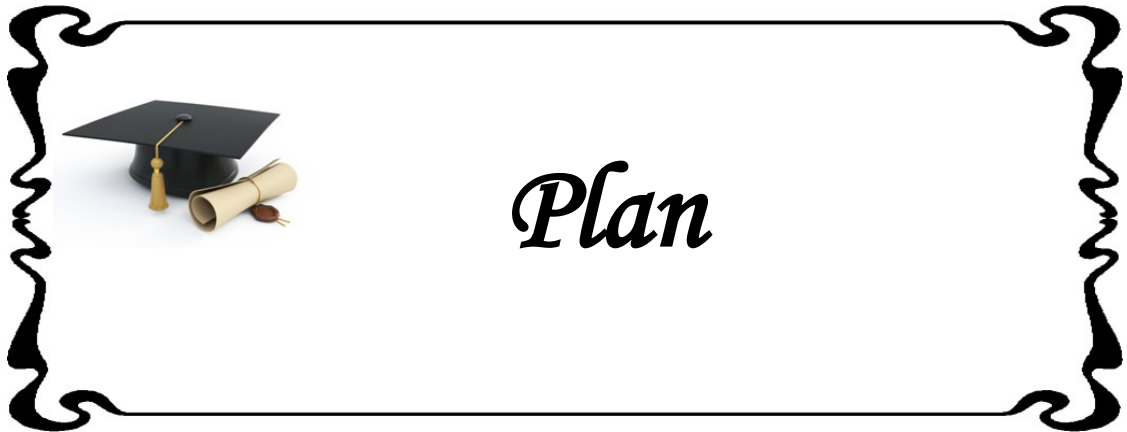
# *Abréviations*

## Liste des Abréviations

<b>ACR</b>	:	American College of Rheumatology
<b>ANCA</b>	:	Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies
<b>BPI</b>	:	Bactericidal Permeability Increasing
<b>CE</b>	:	Cellule Endomé triale
<b>EGPA</b>	:	Granulomatose à éosinophile avec polyangéite
<b>EULAR</b>	:	European League Against Rheumatism
<b>FR</b>	:	Facteur Rhumatoïde
<b>FFS</b>	:	Five Factor Score
<b>GPA</b>	:	Granulomatose avec polyangé ite
<b>GW</b>	:	Granulomatose de Wegener
<b>Hep-2</b>	:	Human epithelial type 2
<b>HIA</b>	:	Hémorragie intra alvéolaire
<b>HLA</b>	:	Human leukocyte antigen
<b>MPO</b>	:	Myé loperoxydase
<b>NADPH</b>	:	Nicotinamide adenine dinuclé otide phosphate
<b>PAM</b>	:	Polyangé ite microscopique
<b>PAN</b>	:	Pé riartérite noueuse
<b>PNN</b>	:	Polynuclé aire Neutrophile
<b>PR3</b>	:	Proté inase 3
<b>SCS</b>	:	Syndrome de Churg-Strauss
<b>SNPs</b>	:	Single nucleotide polymorphism

<b>TGF</b>	:	Transforming growth factor
<b>TNF</b>	:	Tumor necrosis factor
<b>VAA</b>	:	Vascularites à ANCA
<b>VNS</b>	:	Vascularite nécrosante systémique
<b>PBR</b>	:	Ponction biopsie ré nale
<b>VPP</b>	:	Valeur pré dictive positive
<b>IS</b>	:	Immunosuppresseur
<b>RTX</b>	:	Rituximab





<b>INTRODUCTION</b>	<b>01</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>05</b>
<b>RÉSULTATS</b>	<b>09</b>
<b>I. Donnés générales</b>	<b>10</b>
<b>II. Donnés cliniques</b>	<b>13</b>
<b>III. Donnés biologique</b>	<b>19</b>
<b>IV. Bilan radiologique</b>	<b>21</b>
<b>V. Bilan histo-pathologique</b>	<b>24</b>
<b>VI. Bilan immunologique</b>	<b>27</b>
<b>VII. Traitement</b>	<b>28</b>
<b>VIII. Pronostic</b>	<b>30</b>
<b>IX. Evolution et complications</b>	<b>31</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>33</b>
<b>I. Généralités</b>	<b>34</b>
1. Définition des vascularites nécrosantes	34
2. Classification des vascularites nécrosantes	39
3. Epidémiologie	40
4. Facteurs étiologiques	42
5. Expression clinique des vascularites nécrosantes	44
6. Démarche diagnostique et évaluation de la gravité	54
7. Examens Paracliniques	56
8. Prise en charge thérapeutique	59
9. Evolution et Pronostic	67

<b>II. Discussion des résultats</b>	<b>68</b>
1. Données épidémiologiques	68
2. Aspects cliniques selon l'étiologie	72
3. Examens paracliniques	98
4. Diagnostic positif	106
5. Traitement	111
6. Evolution et suivi	123
<b>RECOMMANDATIONS</b>	<b>128</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>142</b>
<b>RÉSUMÉS</b>	<b>144</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>151</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>156</b>



# *Introduction*

Les vascularites nécrosantes (VN) qu'on appelle également "Angéites nécrosantes", sont des pathologies qu'on qualifie de "Maladies rares" car elles ne touchent que très peu de patients.

Ces affections atteignent aussi bien les hommes que les femmes et surviennent à des âges très variables, elles constituent un groupe hétérogène de maladies dont le dénominateur commun réside dans l'inflammation et la nécrose des parois vasculaires.

Les vascularites systémiques sont classées selon la taille des vaisseaux par un système de classification de référence « la classification de Chapel Hill» (1994 révisée en 2012) en :

- **Vascularites de l'aorte et des gros troncs :**
  - Maladie de Horton.
  - Artérite de Takayasu.
- **Vascularites des artères de moyen calibre :**
  - Périartérite noueuse.
  - Maladie de Kawasaki.
- **Vascularites de petits vaisseaux :**
  - Microvascularites associées aux ANCA:
  - Granulomatose avec polyangéite (Vascularite de Wegener)
  - Polyangéite microscopique(PAM).
  - Granulomatose éosinophile avec polyangéite (Vascularite de Churg et Strauss)

Parmi ces vascularites systémiques, on distingue les vascularites nécrosantes et les vascularites non nécrosantes.

Notre projet de thèse concerne particulièrement les **Vascularites Nécrosantes**, à savoir :

- **La périartérite noueuse(PAN),**

## Vascularites nécrosantes :

### Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne

---

- Les vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) :
  - Granulomatose avec polyangé ite(GPA) (granulomatose de Wegener)
  - Granulomatose é osinophilique avec polyangé ite(GEPA) (syndrome de Churg- Strauss)
  - Polyangé ite microscopique(PAM).

Les VN est l'association de signes biologiques et cliniques dont certains sont non spécifiques comme les arthralgies, les myalgies et la fièvre et d'autres spécifiques qui sont les multinévrites, le purpura nécrotique, l'insuffisance rénale, l'hématurie microscopique, la rhinite croûteuse, l'hyperéosinophilie.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de lésions histologiques de vascularite nécrosante voire sur la détection des ANCA.

La prise en charge de ces maladies repose sur une équipe médicale pluridisciplinaire. Pour parvenir à obtenir la rémission de la maladie :

- Eviter la rechute
- Diminuer les séquelles
- Améliorer la qualité de vie
- Tenter de guérir la maladie.

Le traitement des vascularites nécrosantes est de mieux en mieux codifié grâce à des essais thérapeutiques prospectifs et à un choix de traitements fondés sur une meilleure compréhension des mécanismes pathogéniques. Une meilleure connaissance de la prévention des effets secondaires potentiels des traitements a aussi permis d'améliorer le pronostic de ces maladies.

Les vascularites nécrosantes sont parfois graves et engagent le pronostic vital . La morbi-mortalité est la conséquence des manifestations multi-viscé rales

Ces affections restent un champ très immense d'études internationales concernant les différentes présentations cliniques, le regroupement syndromique et surtout les attitudes thérapeutiques.

Dans cette thèse, tout d'abord il est important de définir le terme de vascularite nécrosante systémique mais aussi d'en identifier les différents types ainsi que leur classification.

Dans un second temps, une description détaillée sera faite de tous les types de vascularite nécrosante dans laquelle seront abordés notamment l'épidémiologie, l'aspect anatomopathologique des lésions mais aussi les signes cliniques, le diagnostic, le traitement, l'évolution de la maladie et les nouvelles recommandations.

A travers les huit (8) cas colligés au service de médecine interne de l'hôpital militaire avicenne de Marrakech durant une période de 11 ans entre 2010 et 2022, nous avons abordé dans ce travail les différentes manifestations cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques de l'affection, ainsi que son évolution et sa prise en charge thérapeutique.

Cependant, et du fait que les huit (8) cas ne concernent pas l'ensemble des VN, notre étude n'a pu traiter que deux types de VN à savoir :

- Granulomatose avec polyangéite (GPA) (granulomatose de Wegener).
- Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GPA) (syndrome de Churg- Strauss).





## I. Type d'étude:

Notre étude a porté sur un échantillon de huit (8) patients ayant été suivis pour vascularites nécrosantes. Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive.

## II. Lieu et durée de l'étude

Notre étude, qui s'est étalée sur une durée de onze ans, du 1<sup>er</sup> Janvier 2010 au 29 Février 2022, a été réalisée au niveau du Service de Médecine interne de l'Hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

## III. Population cible :

La sélection des patients a été faite à partir d'un échantillon initial de huit (8) cas admis au service de Médecine interne de l'Hôpital Militaire Avicenne pour suspicion de Vascularite nécrosante.

### 1. Critères d'inclusion :

- **Notre étude a inclus :**
  - Des patients adultes dont le tableau clinique est évocateur de vascularite nécrosante systémique
  - Des patients dont le diagnostic de vascularite nécrosante systémique à petits et moyens vaisseaux, a été confirmé sur la base de critères cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques, et adressés au service de Médecine interne.

### 2. Critères d'exclusion:

- **Notre étude a exclus :**
  - Les patients suivis pour les vascularites non nécrosantes
  - Les patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable ou incomplets.
  - Les patients pris en charge dans d'autres services.

## IV. Méthodologie:

### Recueil des Données:

Les Données cliniques et paracliniques des patients ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (Voir annexe), comportant :

### 1. Les données cliniques

- Les données sociodémographiques à gé sexe, origine, niveau socio-économique;
- Les antécédents personnels (Atopie, infection virale, prise médicamenteuse..), et familiaux (maladie de système, cas similaires...);
- Les manifestations cliniques: générales (fièvre, AEG...), rénales (hématurie, protéinurie..), pulmonaires (dyspnée, hémoptysie...), neurologiques (neuropathie périphérique, céphalées,..), etc

### 2. Les données paracliniques

- Hélogramme NFS, PLQ..
- Fonction rénale: urée et créatininémie
- Sérologie: HIV, HVB, HBC, . . .
- Bilan d'inflammation : VS, CRP.
- Bilan radiologique : radiographie standard pulmonaire, TDM, . . .

### 3. Les données immunologiques

Sur la base de la prescription médicale, le bilan immunologique a consisté en:

- La recherche des ANCA par immunofluorescence indirecte (lames de polynucléaires neutrophiles fixés à l'éthanol et au formol, Bio-rad, seuil = 1 :20).

- La détermination par technique immunoenzymatique de type immunodot (BlueDot ANCA, Aesku, seuil = index à 10), permettant l'identification des spécificités antigéniques MPO et PR3.

#### 4. Les données anatomopathologiques

Nous avons relevé les données histopathologiques chez les patients dont la biopsie (rénale ou autres) a été réalisée.

Nous avons colligé un total de 10 patients dont le diagnostic était une vascularite nécrosante. Parmi ces patients, 2 ont été exclus, dont 1 par manque de dossiers, et 1 par insuffisance de données cliniques.

Finalement, nous avons retenu 8 cas correspondant à des vascularites nécrosantes.

#### V. Analyse statistique des données

Nous avons eu recours au logiciel Microsoft Excel version 2016, pour le traitement des données et l'élaboration des graphiques et au logiciel Word version 2016, pour la saisie des textes.

#### VI. Aspects éthiques

Le recueil des données sociodémographiques, cliniques et biologiques a été fait en respectant les règles globales d'éthique se rapportant au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.



## I. Données générales:

### 1. Types de vascularites nécrosantes:

La répartition de nos huit (8) malades par type de vascularites nécrosantes se présente comme suit :

- 4 Malades (50%) avaient une Granulomatose avec Polyangéite.
- 4 Malades (50%) avaient une Granulomatose à éosinophile avec polyangéite

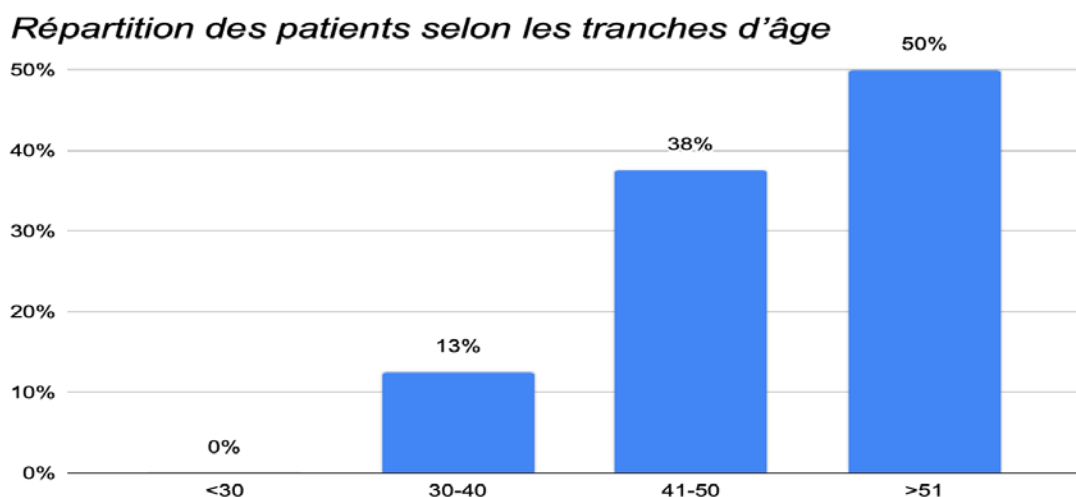
### 2. Caractères épidémiologiques

#### 2.1. Age au moment du diagnostic

L'âge moyen de nos patients était de 52,87 ans, avec des valeurs extrêmes allant de 38 ans à 74 ans. À noter ici l'absence, dans notre échantillon, d'une population pédiatrique.

La répartition des malades selon les tranches d'âge, a montré que :

- 50% des patients sont âgés de plus de 51 ans.
- 38% des patients sont âgés entre 41 et 50 ans.



**Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge**

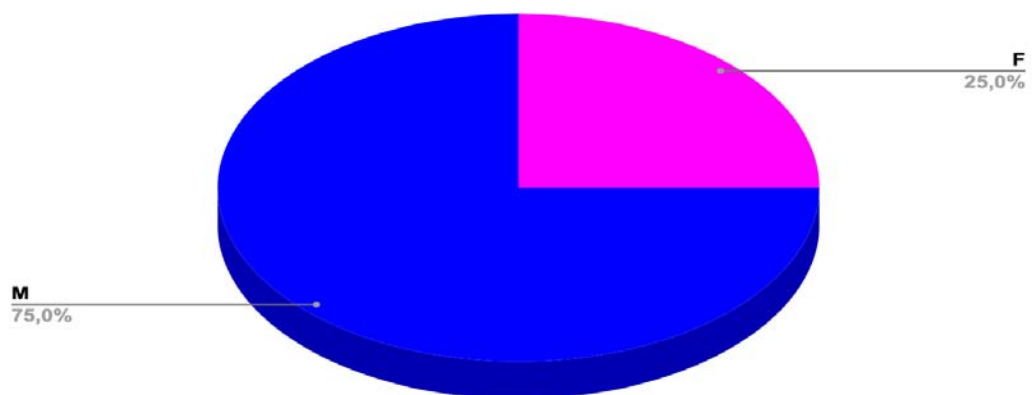
Pour chaque type de vascularite nécrosante, la moyenne d'âge est répartie comme suit :

- EGPA (Churg et Strauss) : 49,25 ans
- GPA (Wegener) : 57,5 ans

2.2. Le sexe :

La répartition de nos patients par sexe, a fait ressortir que :

- 75% de sexe masculin, soit six (6) patients.
- 25% de sexe féminin, soit deux (2) patientes.
- Le sexe ratio H/F était de 3.



**Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe**

Cependant, pour chaque type de vascularite nécrosante, la répartition par sexe a montré la prédominance du sexe masculin de 75% sur le sexe féminin 25%.

- EGPA (Churg et Strauss) : le sexe ratio H/F = 3
- GPA (Wegener) : le sexe ratio H/F = 3

**Tableau I : Répartition du sexe ratio HF selon le type de vascularite nécrosante systémique dans notre série**

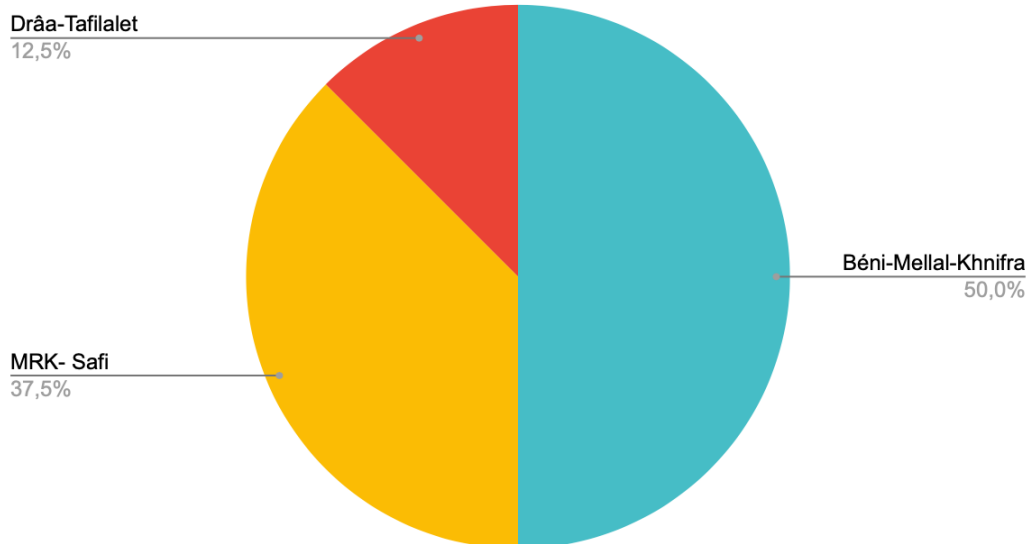
Type de vascularite nécrosante	Granulomatose à éosinophile avec polyangéite	Granulomatose avec Polyangéite
Sexe ratio	3/1	3/1

**2.3. L'origine géographique :**

La répartition des patients selon leur origine géographique est constituée comme suit :

- 50% Sont originaires de la région Béni Mellal-Khnifra
- 37,5% Sont originaires de la région Marrekech-Safi.
- 12,5% Sont originaires de la région Drâa-Tafilalet.

**L'origine géographique**



**Figure 3 : Répartition des patients selon l'origine géographique**

**2.4. Le niveau socio-économique :**

Nos patients étaient tous des mutualistes et leur niveau socio-économique était considéré moyen dans 100% des cas.

## II. Données cliniques:

### 1. Antécédents :

L'examen des antécédents de nos patients, a permis de relever :

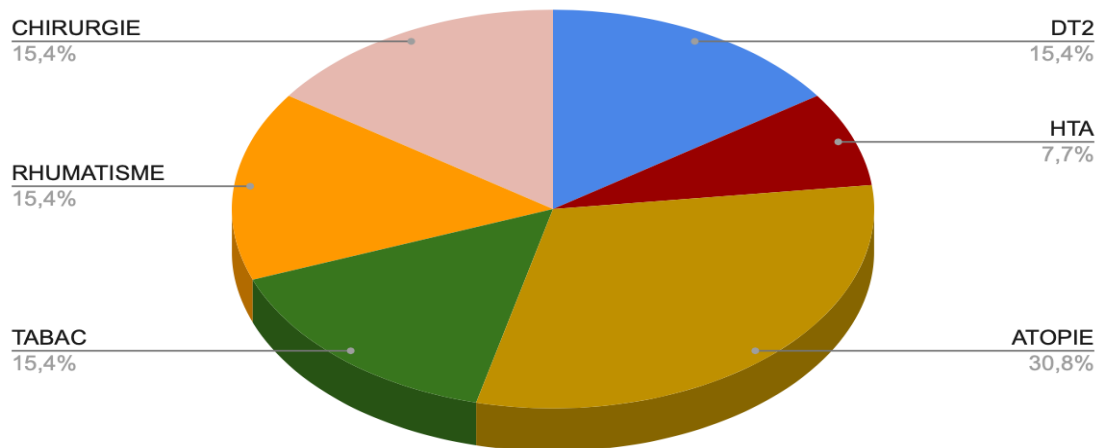
Les antécédents médicaux :

- 2 Cas de diabète type 2.
- 1 Cas d'HTA sous Inhibiteur de l'angiotensine 2.
- 4 Cas d'atopie,
- 2 Patients étaient des tabagiques chroniques,
- 1 Cas de maladie rhumatismale (polyarthrite rhumatoïde).

Les antécédents chirurgicaux: 2 patients.

Les antécédents familiaux : **aucun cas similaire ni autre maladie de système dans la famille n'a été rapporté.**





**Figure 4 : Répartition des antécédents chez les patients de notre série**

## 2. Manifestations cliniques :

### Manifestations cliniques chez les patients suivis pour vascularites nécrosantes:

- **Granulomatose avec polyangéite (Maladie de Wegener)**
  - ❖ **Les manifestations générales** étaient dominées par une altération de l'état général et une asthénie retrouvée chez 4 patients soit 100%, suivie par l'amaigrissement avec une fréquence de 75% (n=3) et notion de fièvre chez 2 patients soit 50%.
  - ❖ **Les signes rénaux** étaient dominés par la protéinurie et l'hématurie chez 3 patients soit 75%, suivie de l'insuffisance rénale et une notion d'œdème et une oligo-anurie avec une fréquence de 50% (n=2)
  - ❖ **Atteinte articulaire** : 75% des patients présentaient des arthralgies de type inflammatoire (n=3), avec atteinte des grosses articulations, genoux, chevilles, épaules, coudes, poignets.
  - ❖ **Atteinte digestive** : 1 cas de douleurs abdominales a été observé soit 25%, et un patient présentait des diarrhées liquidiennes soit 25% également.

## Vascularites nécrosantes :

### Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne

---

- ❖ **L'atteinte pleuro-pulmonaire** a été caractérisée par la présence d'une toux chez 3 patients, soit 75%, suivie d'une dyspnée chez un seul patient soit 25%.
- ❖ **Manifestations ORL** : 2 cas de sinusite a été objectivé soit 50%, 1 cas d'hypoacousie associée à une otite moyenne chronique a été noté soit une fréquence de 25%, et enfin 1 cas d'obstruction nasale associée à des épistaxis soit 25% également.
- ❖ **Manifestations cutanéomuqueuse**: 1 cas de lésions dyschromiques au niveau des deux membres inférieurs associées à une dépilation en chaussette (25%), 1 cas de purpura soit 25%, un cas de muguet buccal ainsi qu'un herpès labial soit 25% et un cas de sécheresse buccale associée à une chute de cheveux (25%).
- ❖ **L'atteinte oculaire** était caractérisée par la présence d'une d'épisclérite chez un patient soit 25%, chez le même patient une vascularite rétinienne a été retrouvée. Une atteinte cornéenne a été retrouvée dans 2 cas soit 50%.
- ❖ **Atteinte neurologique** : 1 patient présentait un syndrome myogène soit 25% et 1 cas présentait une neuropathie périphérique (25%).
- ❖ **L'atteinte cardiaque** était absente.

**Tableau II : Répartition des différentes manifestations chez les patients suivis pour Granulomatose avec Polyangéite**

Granulomatose avec polyangéite (Maladie de Wegener)					
Type de manifestations	Nb de cas	%	Manifestations	Nb de cas	%
Générales	4	100	Altération de l'état général et une asthénie	4	100
			Amaigrissement	3	75
			Fièvre	2	50
Rénales	4	100	Protéinurie et hématurie	3	75
			Insuffisance rénale et notio d'œdème	2	50
			Oligo-anurie	2	50
Articulaires	3	75	Arthralgies de type inflammatoire avec atteinte des grosses articulations, genoux, chevilles, épaules, coudes, poignets.	3	75
Digestives	2	50	Douleurs abdominales	1	25
			Diarrhées liquidiennes	1	25
Pleuropulmonaires	3	75	Toux	3	75
			Dyspnée	1	25
ORL	3	75	Sinusite	2	50
			Hypoacousie associée à une otite moyenne chronique	1	25
			Obstruction nasale associée à des épistaxis	1	25
Cutanéomuqueuses	4	100	Lésions dyschromiques au niveau des deux membres inférieurs associées à une dépilation en chaussette	1	25
			Purpura	1	25
			Muguet buccal ainsi qu'un herpès labial	1	25
			Sécheresse buccale associée à une chute de cheveux	1	25
Oculaires	3	75	Episclérite ainsi qu'une vascularite rétinienne	1	25
			Atteinte cornéenne	2	50
Neurologiques	2	50	Syndrome myogène	1	25
			Neuropathie périphérique	1	25
Cardiologiques	-	-	Absence d'atteinte cardiaque	-	-

- **Granulomatose avec polyangérite et éosinophilie (Churg strauss)**
  - ❖ **Les manifestations générales** étaient dominées par une asthénie retrouvée chez 4 patients soit 100%, suivie de l'amaigrissement avec une fréquence de 75% (n=3), chiffré en moyenne à 15 kg et l'altération de l'état général avec une fréquence de 50% (n=2). La fièvre a été notée chez 2 patients soit 50%.
  - ❖ **Les signes rénaux** étaient dominés par la protéinurie chez 2 patients soit 50%, et l'hématurie microscopique avec une fréquence de 50% (n=2), et enfin l'insuffisance rénale avec la même fréquence de 50%.
  - ❖ **Atteinte articulaire** : 50% des patients présentaient des arthralgies de type inflammatoire (n=2), avec atteinte des grosses articulations, genoux, chevilles, épaules, coudes, poignets.
  - ❖ **Atteinte digestive** : 2 cas de douleur abdominale avec une fréquence de 50% et un seul cas de diarrhée soit 25%.
  - ❖ **L'atteinte pleuro-pulmonaire** a été caractérisée par la présence d'un asthme chez 3 patients avec une fréquence de 75%, d'une dyspnée classe II soit 75% (n=3) et une toux chez 2 patients soit 50%.
  - ❖ **Manifestations ORL** : 3 cas de sinusite maxillaire avec une fréquence de 75%, 2 cas d'obstruction nasale soit 50%.
  - ❖ **Manifestations cutanéo-muqueuses**, 2 cas de purpura soit 50%.
  - ❖ **L'atteinte oculaire** était caractérisée par la présence d'un œil rouge avec baisse d'acuité visuelle chez 3 patients soit 75%.
  - ❖ **L'atteinte cardiaque** était caractérisée par un flutter atypique chez un seul patient soit 25%.
  - ❖ **L'atteinte neurologique** : 2 cas présentaient des signes neurologiques périphériques soit 50% dont un avec tableau de polyradiculonévrite chronique.

**Tableau III : Répartition des différentes manifestations chez les patients suivis pour Maladie de Churg et Strauss**

Granulomatose avec polyangérite et éosinophilie (Churg Strauss)					
Type de manifestations	Nb de cas	%	Manifestations	Nb de cas	%
Générales	4	100	Asthénie	4	100
			Amaigrissement chiffré en moyen à 15 kg	3	75
			Altération de l'état général	2	50
			Fièvre	2	50
Rénales	3	75	Protéinurie	2	50
			Hématurie microscopique	2	50
			Insuffisance rénale	2	50
Articulaires	2	50	Arthralgies de type inflammatoire avec atteinte des grosses articulations, genoux, chevilles, épaules, coudes, poignets.	2	50
Digestives	2	50	Douleurs abdominales	2	50
			Diarrhée	1	25
Pleuropulmonaires	4	100	Asthme	3	75
			Dyspnée classe II	3	75
			Toux	3	75
ORL	3	75	Sinusite maxillaire	2	50
			Obstruction nasale	2	50
Cutanéomuqueuses	2	50	Purpura	2	50
Oculaires	3	75	Œil rouge avec baisse d'acuité visuelle	3	75
Neurologiques	2	50	Multinévrites	2	50
Cardiologiques	1	25	Flutter atypique + akinésie du segment basal	1	25

### 3. Pathologies associées:

Parmi les patients recrutés, 1 patient avec une Granulomatose avec Polyangéite présentait comme pathologie associée une connectivite : Syndrome de Gougerot-Sjogren, et 1 patient avec une vascularite de Churg et Strauss présentait une polyarthrite rhumatoïde, la goutte et syndrome sec.

**Tableau IV : Catégories des pathologies associées aux vascularites nécrosantes chez la population de notre série.**

Type de vascularite	Pathologie associée	Nb de cas	Pourcentage%
Granulomatose à éosinophile avec polyangéite	Polyarthrite Rhumatoïde	1	25
Granulomatose avec Polyangéite	Connectivite : Syndrome de Gougerot-Sjögren	1	25

### III. Données biologiques:

#### 1. Granulomatose avec polyangéite (Maladie de Wegener)

##### 1.1. NFS :

Deux patients présentaient une anémie normochrome normocytaire soit 50%. Un cas d'hyperleucocytose soit 25% et un cas de lymphopénie associée à une thrombopénie a été noté soit 25%.

##### 1.2. CRP/VS :

Nous avons noté la présence d'un syndrome inflammatoire chez 3 patients soit 75% des cas.

##### 1.3. Bilan rénal :

La protéinurie de 24h était positive chez 75% des patients avec une protéinurie moyenne à 0,17 g/24h.

2 patients, soit 50% pré sentaient une insuffisance rénale avec une créatininémie moyenne à 65 mg/l et un débit de filtration glomérulaire moyen de 72,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (tableau 5).

Nous avons objectivé une microalbuminurie > 300mg/24h chez un patient soit 25% des cas.

**Tableau V : Résultats du bilan rénal chez les patients atteints de la Granulomatose avec Polyangéite.**

Paramètres étudiés	Moyenne
Protéinurie de 24h (g/24h)	0,17
Créatinémie (mg/L)	65
DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	72,2

## 2. Granulomatose avec polyangéite et éosinophilie (Churg Strauss)

### 2.1. NFS :

- Un seul patient pré sentait une anémie normochrome normocytaire soit 25%.
- 4 Cas d'hyperéosinophilie ont été notés soit 100% des cas.
- La NFS était normale chez un seul patient soit 25%.

### 2.2. CRP/VS :

Tous nos patients avaient une CRP élevées au moment du diagnostic et s'est normalisée sous traitement.

### 2.3. Bilan rénal :

Deux patients pré sentaient une atteinte rénale avec une insuffisance rénale modérée et un débit de filtration glomérulaire selon la formule MDRD inférieur à 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>, soit 50% des cas.

Un cas d'insuffisance rénale terminale avec DFG à 7 nécessitant des séances d'hémodialyse.

La protéinurie des 24h était positive (>60mg/24h) chez 1 patient, soit 25%.

**Tableau VI : Résultats du bilan rénal chez les patients atteints de la Granulomatose à éosinophile avec polyangéite**

Paramètres étudiés	Moyenne
Protéinurie de 24h (g/24h)	0,026
Créatinémie (mg/L)	28,39
DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	74

#### IV. Bilan radiologique :

La radiographie thoracique a été réalisée chez 6 patients, soit 75%, dont 3 patients atteints de la maladie de Wegener et 3 patients atteints de la maladie de Churg et Strauss.

**Tableau VII : Répartition des radiographies thoraciques chez les patients suivis pour EGPA et GPA.**

	RT Normale (nombre de cas)	RT Pathologique
Granulomatose avec Polyangéite	1 seul cas	2 cas : Syndrome interstitiel
Granulomatose à éosinophile avec polyangéite	2 cas	1 cas : Syndrome bronchique

Chez les patients atteints de la maladie de Wegener, la radiographie thoracique s'est avérée normale chez 1 seul patient soit 33,33% et pathologique montrant un syndrome interstitiel chez les 2 patients (66,66%).

Pour la maladie de Churg et Strauss, la radiographie des poumons montrait des infiltrats pulmonaires bilatéraux (figure 5) chez un seul patient soit 33,33% et était normale chez le reste des patients (n=2).



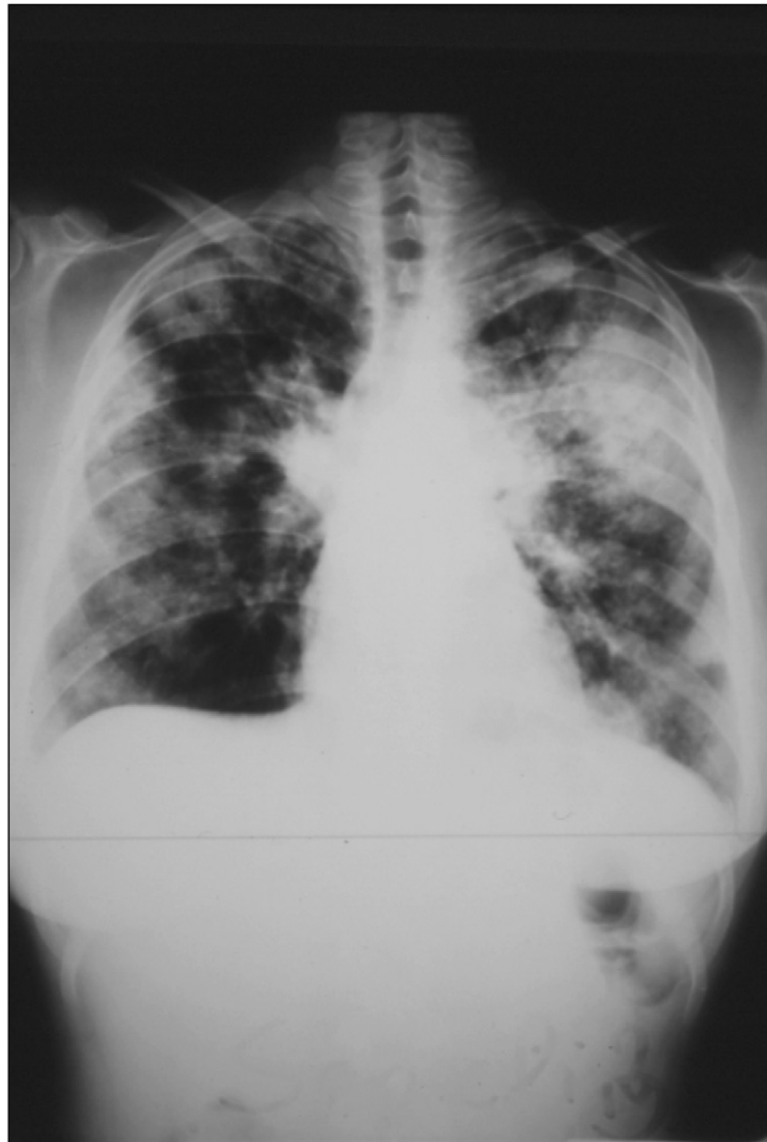


Figure 5 : Radio de thorax de face montrant des infiltrats pulmonaires bilatéraux.

1. Granulomatose avec polyangé ité (Maladie de Wegener)

La TDM a été réalisée chez tous les patients (n=4), révélant les résultats suivants :

- 1 Cas de lésions nodulaires basales bilatérales associées à des ganglions cervicaux bilatéraux + lésions d'infarctus vasculaire splénique et rénal.

- Deux (2) de nos malades ont pré senté des anomalies radiologiques à type d'infiltrats pulmonaires.

## 2. Granulomatose avec polyangé ite et éosinophilie (Churg strauss)

La TDM a é té réalisée chez tous les patients (n=4), ré vélant les résultats suivants :

- 3 Cas avec aspect en faveur de Pansinusite.
- 1 Cas d'osté onécrose aseptique de la tête fémorale.
- 1 Cas de Pneumopathie alvéolaire
- 1 Cas montrant un infiltrat pulmonaire apexien (figure 6 )+ HPSM d'origine à priori systé mique
- 1 Cas de lésions en verre dépolis avec crazy paving



Figure 6 : TDM thoraco-abdominale qui montre un infiltrat pulmonaire apexien.

## V. Bilan histo-pathologique :

### 1. Biopsie cutané e

- Granulomatose eosinophilique avec polyangéite: L'étude anatomopathologique des biopsies cutanées a objectivé 1 cas d'infiltrats à PNN prédominants sans signes de vascularite (20%)
- La biopsie cutanée réalisée chez le reste des patients s'est révélée sans anomalies.

### 2. Biopsie rénale:

#### 2.1. Granulomatose avec polyangéite (Maladie de Wegener):

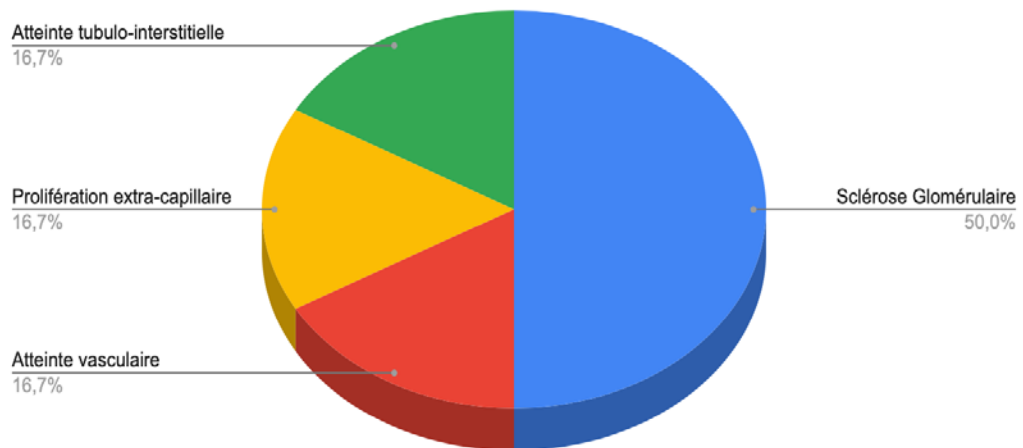
La PBR a été réalisée chez 3 patients parmi 4 patients suivis pour la GPA la microscopie optique a révélé les résultats suivants :

- Patient 1 : Vascularite des capillaires et de quelques vaisseaux de moyen calibre avec une sclérose glomérulaire (15 glomérules/17 atteints) associés à une fibrose interstitielle à 40% soit 25% des cas.
- Patient 2 : Glomérulonéphrite extra-capillaire associée à une glomérulosclérose soit 25%.
- Patient 3: lésions glomérulaires minimales avec fibrose glomérulaire séquellaire focale et segmentaire, sans lésions de vascularite ou dépôts amyloïdes soit 25%.
- Le reste des patients n'ont pas bénéficié de biopsie rénale.

**Vascularites nécrosantes :**

**Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne**

---



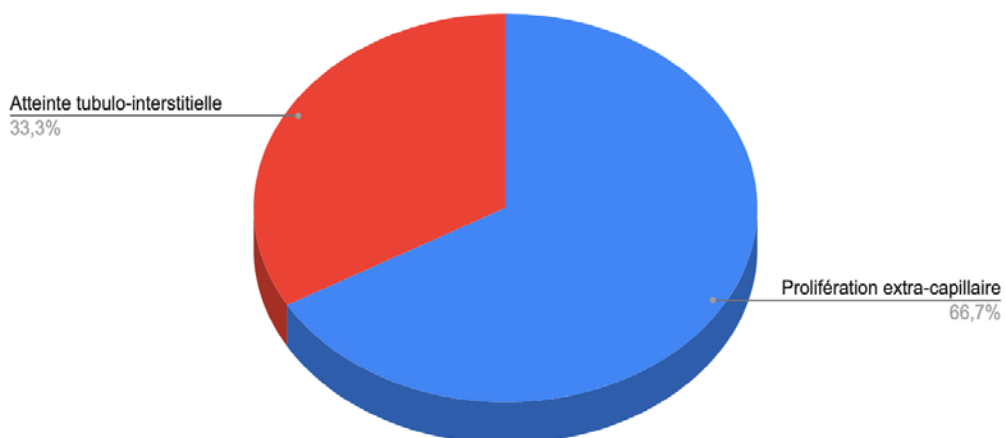
**Figure 7: Répartition des principales caractéristiques anatomopathologiques des biopsies rénales effectuées chez les patients suivis pour vascularites de Wegener**

**2.2. Granulomatose avec polyangéite et éosinophilie (Churg Strauss)**

La PBR a été réalisée chez 2 patients, la microscopie optique a révélé les résultats suivants :

- Patient 1: Glomérulonéphrite extra-capillaire pauci-immune (croissants cellulaires) et IFD négative soit 25%
- Patient 2: Glomérulonéphrite extracapillaire avec discrète lésion tubulo-interstitielle et lésions des vaisseaux et IFD négative soit 25%

Le reste des patients n'ont pas bénéficié de biopsie rénale.



**Figure 8: Répartition des principales caractéristiques anatomopathologiques des biopsies rénales effectuées chez les patients suivis pour vascularites de Churg et Strauss.**

**2.3. Biopsie digestive :**

1 Patient (suivi pour **EGPA**) a bénéficié d'une biopsie digestive soit 25% :

- Biopsie au cours de la fibroscopie a révélé au niveau gastrique une pangastrite érythémateuse
- Biopsie au cours de la coloscopie a révélé un remaniement inflammatoire subaigu non spécifique

**2.4. Biopsie vasculaire :**

- **Vascularites à Wegener (GPA) :** 1 patient a bénéficié d'une biopsie de l'artère temporale droite qui a révélé une Médialcalcose artérielle avec absence de critères en faveur de maladie d'Horton (25%)

**2.5. Biopsie des glandes salivaires :**

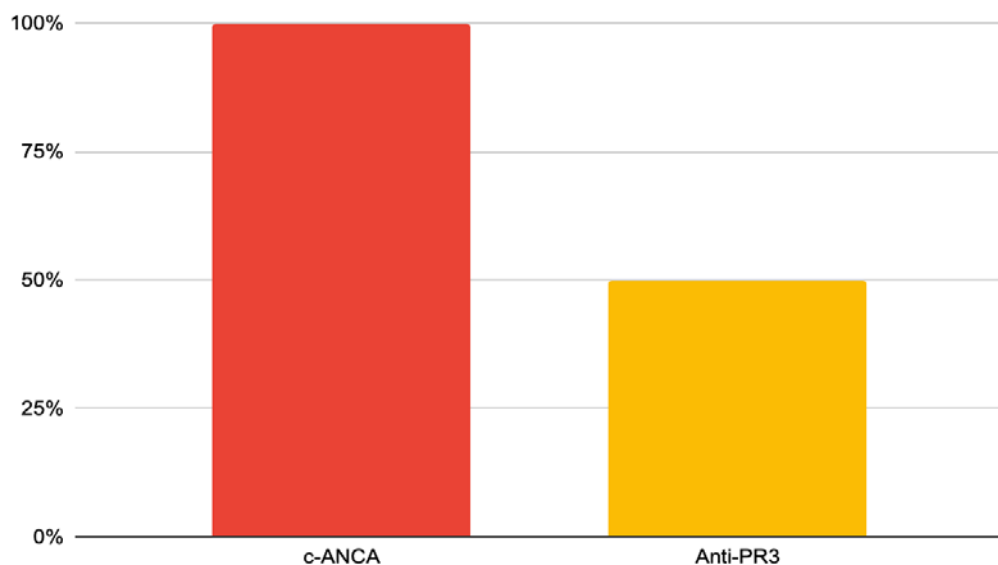
- **Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA) :** 1 patient a bénéficié d'une biopsie des glandes salivaires qui a révélé une sialadénite grade 3, soit 25%.

## VI. Bilan immunologique :

Le bilan immunologique a été réalisé chez 8 patients, soit 100% des cas.

### 1. Granulomatose avec polyangéite (Maladie de Wegener)

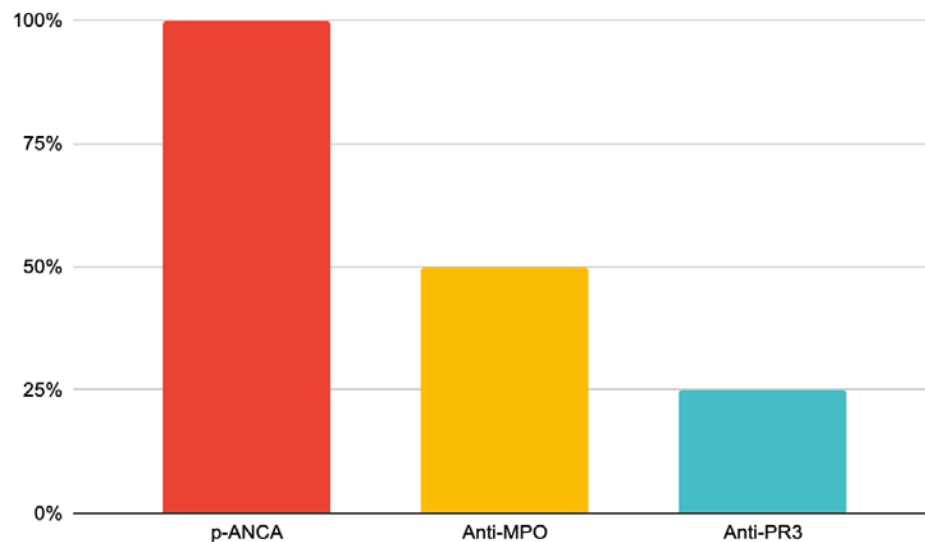
La recherche des ANCA par immunofluorescence indirecte a permis de distinguer un aspect c-ANCA chez tous les patients suivis pour Granulomatose avec polyangéite (n=4) soit 100% des patients chez qui le bilan immunologique était positif avec une spécificité anti-PR3 chez 2 patients soit 50%.



**Figure 9 : Aspects d'ANCA objectivés par IFI chez les patients suivis pour GPA**

### 2. Granulomatose avec polyangéite et éosinophilie (Churg Strauss)

La recherche des ANCA par immunofluorescence indirecte a permis de distinguer un aspect p-ANCA chez tous les patients suivis pour Granulomatose éosinophilique avec polyangéite soit 100% avec une spécificité anti-MPO chez 2 patients soit 50% et une spécificité anti-PR3 chez un seul patient soit 25%



**Figure 10 : Aspects d'ANCA objectivés par IFI chez les patients suivis pour EGPA**

## VII. Traitement :

Le traitement dépendait du type de vascularite et de sa sévérité.

Plusieurs protocoles ont été instaurés pour traiter les diverses manifestations des vascularites nécrosantes systémiques

Tous les patients candidats à un traitement immunosuppresseur ont bénéficié d'un bilan pré-thérapeutique complet.

Toute corticothérapie administrée était associée à des mesures adjuvantes notamment la supplémentation potassique, calcique, et vitamine D, ainsi qu'un bilan de surveillance qui contient une glycémie, un bilan lipidique, bilan hépatique, un hémogramme, et une ostéodensitométrie (ODM).

D'autres traitements ont été associés : Antibiotiques, traitements des lésions cutanéo-muqueuses, hypolipémiants, les inhibiteurs de la pompe à protons, vaccination, et d'autres selon les situations cliniques.

## 1. Granulomatose avec polyangé ite(Maladie de Wegener)

4 Patients ont reç u un bolus de Méthylprednisolone pendant 3 jours de suite à raison de 15mg/kg/j relayé par la corticothérapie orale, soit 100% dont 4 ayant une atteinte articulaire, et 3 avec atteinte ophtalmique.

L'association corticoïdes et immunosuppresseurs type cyclophosphamide (Endoxan) a été préconisée chez tous les patients (n=4). L'utilisation du cyclophosphamide était selon le protocole des vascularites (J0, J14, et J28) puis tous les 21 jours, avec un total de 6 bolus chez les patients avec une fonction rénale normale

L'Azathioprine (Imurel) comme immunosuppresseur a été utilisé chez 3 patients soit 75%.

**Tableau VIII : Prise de Traitement chez les patients suivis pour Vascularite de Wegener**

Type de Traitement	Nb de cas	Pourcentage%
Méthylprednisolone(CTC)	4	100%
Endoxan (IS)	4	100%
Imurel (IS)	3	75%

## 2. Granulomatose avec polyangé ite et éosinophilie(Churg strauss)

4 Patients ont reç u un bolus de Méthylprednisolone pendant 3 jours de suite à raison de 15mg/kg/j relayé par la corticothérapie orale, soit 80% dont 3 ayant une atteinte articulaire, et 3 avec atteinte ophtalmique.

L'association corticoïdes et immunosuppresseurs type cyclophosphamide (Endoxan) a été préconisée chez tous les patients (n=4). L'utilisation du cyclophosphamide était selon le protocole des vascularites (J0, J14, et J28) puis tous les 21 jours, avec un total de 6 bolus chez les patients avec une fonction rénale normale

L'Azathioprine (Imurel) comme immunosuppresseur a été utilisé chez un seul patient soit 25%.



**Tableau IX : Prise de Traitement chez les patients suivis pour Vascularite de Churg et Strauss.**

Type de Traitement	Nb de cas	Pourcentage%
Mé thylprednisolone(CTC)	4	100%
Endoxan (IS)	4	100%
Imurel (IS)	1	25%

### VIII. Pronostic:

Au cours de la GEPA et la GPA, le traitement est conditionné par le Score pronostique FFS

Le FFS ou Five Factor Score reste l'outil idéal pour déterminer le pronostic favorable ou défavorable de nos patients.

L'évaluation prend en compte l'âge du patient, la présence ou non d'une atteinte cardiaque, une atteinte rénale, atteinte digestive et une atteinte ORL. (Tableau 10)

**Tableau X: Facteurs pronostiques pé joratifs de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg- Strauss) et de la granulomatose avec polyangéite (Wegener)**

- Âge supérieur à 65 ans
- supérieures à 150 µmol/l
- Cardiomyopathie
- Atteinte digestive
- Absence d'atteinte ORL au cours d'une granulomatose avec polyangéite (Wegener) ou d'une granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss).

Après le calcul de ce score on considère un mauvais pronostic si FFS > ou = 1 et un bon pronostic si FFS = 0

- On note dans notre étude que tous nos patients atteints de Churg et Strauss ont un FFS=1 et par conséquent un mauvais pronostic (100%)
- Les patients atteints de la maladie de Wegener présentent dans 50% un mauvais pronostic ceci dit un FFS=2
- La moitié des cas (50%) atteints de la maladie de Wegener présente un bon pronostic FFS=0

## IX. Evolution et complications :

- L'évolution était favorable sur le plan clinique et biologique chez la majorité des patients (70%).
- L'évolution était caractérisée par une corticodépendance dans trois cas soit 37,5%, constatée par la persistance ou la récurrence des signes cliniques sous corticothérapie, et la recrudescence des valeurs sur le plan biologique, notamment le syndrome inflammatoire. Cela dit, les complications étaient dominées par les complications thérapeutiques, principalement les corticoïdes.
- L'ostéoporose cortisonique : (ostéopénie associée à un risque fracturaire élevé) a été objectivée chez 5 patients soit 62,5% des cas, confirmée par la réalisation d'une ostéodensitométrie (ODM) chez tous les patients sous corticothérapie. 2 patients avaient une ODM normale soit 25%.
- Au total, nous avons retenu une amélioration chez 75% des patients, une stabilisation chez 50%, tandis qu'une aggravation a été rapportée chez 12,5% des patients.
- Aucun décès n'a été signalé dans notre série.

**Tableau XI : Données cliniques biologiques, évolution et traitement**

Observation n°	Churg et Strauss				Wegener			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Age (an)	55	43	51	48	66	38	75	51
Sexe	H	H	H	F	H	H	H	F
Signes généraux								
AEG	+	+	+	+	+	+	+	+
Fièvre	+	-	+	-	-	+	-	+
Amaigrissement	-	+	+	+	-	+	+	+
Manifestations pleuro-pulmonaires (asthme + + +... .)	-	+	+	+	-	+	+	+
Manifestations neurologiques périphériques	-	+	-	-	+	-	+	-
Manifestations cutanées	-	+	+	-	+	+	+	+
Manifestations digestives	+	+	-	-	-	+	+	-
Manifestations cardiaques	-	-	-	+	-	-	-	-
Manifestations rénales	+	+	+	-	+	+	+	+
Manifestations ORL	+	-	+	+	+	+	-	+
Arthrite, arthralgies	+	-	+	-	+	+	+	-
Myalgies	-	+	-	-	+	-	+	-
Eosinophilie sanguine (é lts/mm <sup>3</sup> )	5400	1000	9000	6420	N	N	N	N
CRP (mg/l)	95	67	153	<4	<4	100	154	89
ANCA	+	+	+	+	+	+	+	+
Electromyogramme + +	N	+	N	+	+	N	+	N
Critères de l'ACR	5/6	4/6	5/6	5/6	2/4	4/4	3/4	3/4
Traitement par corticothérapie	+	+	+	+	+	+	+	+
Traitement par immunosuppresseur	+	+	+	+	+	+	+	+
Rechute	-	-	-	-	-	-	-	-



## I. Généralités

### 1. Dé finition des vascularites nécrosantes systémiques

Les **vascularites né crosantes systémiques (VNS)** regroupent un ensemble d'affections hétérogènes qui sont caractérisées par une inflammation des vaisseaux sanguins artériels , capillaires et /ou veineux , conduisant à une altération de la paroi vasculaire dans son ensemble (endothélium, media, adventice) avec de la nécrose fibrinoïde. Une sténose ou une occlusion de la lumière vasculaire par thrombose ou prolifération intimale en est la conséquence et est à l'origine des manifestations cliniques.

#### 1.1 Définition de la Périartérite noueuse:

La périartérite noueuse est une vascularite nécrosante des artères de moyen et de petit calibre, sans glomérulonéphrite ni vascularite des artérioles, capillaires et veinules (figure 11). Elle survient à tous les âges, et s'associe à un important syndrome inflammatoire et souvent à l'infection par le virus de l'hépatite B. Les lésions portent sur les trois tuniques : nécrose fibrinoïde de la média, infiltrat inflammatoire pan-pariétal et éventuelle thrombose de la lumière.

#### 1.2 Définition de la Granulomatose avec Polyangéite :

La maladie de Wegener (appelée aussi granulomatose de Wegener) est une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (microcirculation et petites artères) associée à une granulomatose siégeant au niveau de l'appareil respiratoire (ORL et pulmonaire) et fréquemment à une glomérulonéphrite nécrosante avec prolifération extracapillaire.

#### 1.3 Définition de la Granulomatose éosinophilique avec Polyangéite :

La granulomatose éosinophile avec polyangéite est une vascularite nécrosante des petits et moyens vaisseaux, caractérisée par des granulomes extravasculaires, une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire. Elle survient chez des patients adultes asthmatiques, présentant une rhinite allergique, une polypose nasale ou l'ensemble de ces manifestations.

#### 1.4 Définition de la polyangéite microscopique (PAM)

La polyangéite microscopique est une vascularite nécrosante des veinules, capillaires et artérioles fréquemment associée à une glomérulonéphrite nécrosante et à une capillarite pulmonaire, proche de la maladie de Wegener. Dans la polyangéite microscopique, l'atteinte rénale est une glomérulonéphrite extra-capillaire (alors que dans la PAN, les lésions sont la conséquence des infarctus viscéraux, en particulier rénaux). Dans la polyangéite microscopique (à l'inverse de la PAN) l'atteinte pulmonaire, caractérisée par une capillarite, peut être responsable d'hémorragie alvéolaire. Il n'y a pas de relation avec l'infection par le virus de l'hépatite B. Il n'existe pas d'anomalies artériographiques (micro-anévrysmes ou sténoses).

##### a. Physiopathologie :

##### a.1. Physiopathologie de la périartérite noueuse:

Les mécanismes immuno pathogènes conduisant à une lésion vasculaire dans la PAN sont probablement hétérogènes. Le mécanisme d'inflammation vasculaire le plus souvent mis en cause, d'après des modèles animaux, est une lésion induite par un complexe immunitaire (Trepo 1974 ; Fye 1977 ; Guillevin 1990).

Dans certains cas, la PAN est la conséquence d'une infection par le VHB et il existe des preuves d'une maladie à complexe immunitaire avec l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) comme facteur déclenchant (Trepo et Thivolet 1970 ; Prince et Trepo 1971 ; Guillevin 1995 ). Presque tous les cas de PAN liés au VHB sont associés au VHB de type sauvage, à l'antigène HBe et à une répllication élevée du VHB, soutenant le concept selon lequel les lésions peuvent résulter du dépôt de complexes antigène-anticorps viraux solubles en excès d'antigène, impliquant éventuellement HBeAg.

Selon cette hypothèse, les complexes immunitaires activeraient la cascade du complément, dont les produits activés attirent et activent à leur tour les neutrophiles. Cependant, l'association possible de PAN avec une mutation pré-noyau abrogerait la formation de HBeAg et contredirait ce

postulat. Cela pourrait suggérer que d'autres antigènes circulants liés au VHB, encore indéfinis, distincts de l'HBeAg pourraient être impliqués.

Un autre mécanisme pourrait être une lésion directe des cellules endothéliales causée par la réplication virale (Mason 2005). Cependant, aucune étude récente n'a exploré les mécanismes pathogènes de la PAN, qui restent largement inexplicés.

Les ANCA étaient rarement trouvés dans les études antérieures (Guillevin 1993) et le réexamen de ces données a montré que la majorité des patients ANCA positifs seraient désormais diagnostiqués comme ayant une AMP (Guillevin 1995). L'opinion actuelle est que la positivité aux ANCA doit être considérée comme un critère d'exclusion du diagnostic de PAN. (1)

*a.2. Physiopathologie des Vascularites à ANCA :*

Les vascularites associées aux ANCA mettent en jeu les lymphocytes B et T ainsi que les cellules de l'immunité innée, en particulier les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages au cours de la GPA et PAM, et les polynucléaires éosinophiles au cours de la GEPA, sur un terrain génétique prédisposé détaillé plus haut.

*a.3. Mécanismes à l'origine des ANCA*

Des hypothèses ont été avancées pour appréhender l'origine des ANCA, en particulier l'existence d'un facteur déclenchant environnemental ou infectieux en raison de l'atteinte précoce des voies aériennes supérieures, notamment au cours de la GPA. L'hypothèse actuelle est que des ANCA naturels pré-existeraient chez les patients et deviendraient pathogènes suite à différents événements : exposition à des antigènes exogènes, expression ectopique ou anormale des auto-antigènes cibles des ANCA dans un contexte favorisant leur immunogénicité (par expression d'antigènes modifiés ou par des corps apoptotiques au sein de Neutrophil Extracellular Traps), dysfonctionnement des cellules régulatrices contrôlant la tolérance vis-à-vis des antigènes des ANCA.

*a.4. Rôle pathogène des ANCA*

Le rôle pathogène des ANCA a été établi par les résultats convergents d'études cliniques et expérimentales, les données étant toutefois solides uniquement pour les ANCA anti-MPO. In vitro, les polynucléaires neutrophiles activés exprimant à la surface la PR3 ou la MPO peuvent être activés par les ANCA. In vivo, le rôle pathogène des ANCA anti-MPO a été démontré par le transfert passif d'ANCA ou de splénoctyes anti-MPO chez des souris wild-type dans le premier cas ou mutées pour le gène RAG 2 dans le second cas. Ce transfert adoptif était associé à la survenue d'une glomérulonéphrite extra-capillaire quelques jours plus tard. De plus, un cas de transmission materno-fœtale d'ANCA anti-MPO avec développement d'une vascularite chez un nouveau-né a été décrit.

Le rôle pathogène des ANCA anti-PR3 est en revanche moins clair. Il a été suggéré dans un modèle murin de souris humanisée, avec la survenue dans près d'un tiers des cas d'une glomérulonéphrite et/ou d'une capillarite pulmonaire après transfert adoptif d'ANCA anti-PR3 provenant de malades.

*a.5. Rôle des granulomes au cours de la granulomatose avec polyangéite*

Les granulomes impliquent des cellules présentatrices d'antigènes, des lymphocytes T et également des lymphocytes B. La séquence physiopathologique aboutissant à la survenue de la maladie au cours de la GPA pourrait se dérouler selon le scénario suivant :

- Expression de PR3 au niveau des voies aériennes supérieures, en réaction à un stimulus extérieur, avec activation des cellules dendritiques,
- Migration des cellules dendritiques dans les ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T qui se différencient en lymphocytes Th1 sous l'effet de l'IL-12 produite par les cellules dendritiques activées,
- Migration des lymphocytes Th1 dans les poumons, où ils sécrètent du TNF- $\alpha$  et de l'IFN- $\gamma$  contrôlant la migration et la maturation des macrophages, la formation des granulomes et la destruction tissulaire,



- Activation par les lymphocytes T stimulés des lymphocytes B auto-actifs produisant des ANCA anti-PR3.

*a.6. Rôle de la protéinase3 au cours de la granulomatose avec polyangéite:*

La PR3 exprimée à la surface des polynucléaires neutrophiles, et dont la quantité et /ou la fonction peuvent être modifiées en fonction de polymorphismes génétiques, peut perturber la résolution d'une réponse inflammatoire après que les macrophages ont effectué leur fonction phagocytaire. En effet, l'expression de PR3 à la surface de cellules apoptotiques est à l'origine d'une production accrue de cytokines pro-inflammatoires. De plus, le microenvironnement créé par l'expression membranaire de PR3 est à l'origine d'une polarisation Th2 et Th9 de la réponse immunitaire adaptative. L'ajout d'ANCA anti-PR3 oriente également la réponse immune vers une polarisation de type Th17, avec une production accrue d'IL-17. Ces données récentes ont montré que la PR3 joue un rôle dans la pérennisation de la réponse inflammatoire au cours de la GPA, empêchant le retour à l'homéostasie.

*a.7. Cas particulier de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite:*

Les polynucléaires éosinophiles jouent probablement un rôle déterminant dans la physiopathologie de la maladie. Ils sont plus nombreux et activés lors des phases d'activité de la maladie, en partie en raison d'une production accrue de cytokines de type Th2 (IL-4, IL-13 et IL-5) par les lymphocytes T stimulés. De plus, il existe une relation étroite entre le taux sérique d'IL-5 et l'activité de la maladie. Cette production de cytokines de type Th2 serait également à l'origine d'une activation des lymphocytes B, ce qui pourrait aboutir dans certains cas à l'apparition d'ANCA pathogènes, le plus souvent de spécificité anti-MPO. Ce rôle central de l'IL-5 est à l'origine du développement de thérapies ciblées.

## 2. Classification des vascularites systémiques

La plupart des classifications sont fondées sur des critères cliniques et histologiques. En 1990, l'American College of Rheumatology (ACR) a établi des critères de classification des principales vascularites systémiques fondée sur des critères cliniques, biologiques et histologiques, utiles pour une homogénéisation des patients lors d'études cliniques, mais ils ne doivent toutefois pas être utilisés comme des critères diagnostiques.

En 1994, la Nomenclature de Chapel Hill a proposé une définition des vascularites mettant en perspective les critères histologiques et les mécanismes pathogéniques en tenant notamment compte du type et du calibre des vaisseaux atteints et des caractéristiques histologiques de l'atteinte vasculaire. Cette nomenclature a été révisée en 2012 et a donné lieu à un nouveau texte permettant d'ajouter de nouvelles vascularites dans la classification et de mieux préciser les définitions respectives de chacune des vascularites.

On distingue ainsi selon la prédominance de l'atteinte :

- Les vascularites des vaisseaux de gros calibre (aorte et ses branches de division), incluant l'artérite de Takayasu et l'artérite à cellules géantes (anciennement maladie de Horton) ;
- Les vascularites des vaisseaux de moyen calibre (principales artères viscérales et leurs branches de division), incluant la PAN et la maladie de Kawasaki ;
- Les vascularites des vaisseaux de petit calibre (artérioles, capillaires et veinules), comportant les vascularites associées aux ANCA, la maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anciennement syndrome de Goodpasture), et les vascularites par dépôt de complexes immuns. Ces dernières regroupent les vascularites cryoglobuliniques, les vascularites à IgA (anciennement purpura rhumatoides), la vascularite avec anticorps anti-C1q (anciennement vascularite urticarienne hypocomplémentémique ou syndrome de MacDuffie).

### 3. Épidé miologie:

Les VNS sont des maladies rares. Les taux d'incidence annuelle varient entre 1 et 65 cas/an/million d'habitants selon la vascularite :

- Incidence et pré valence
- de la PAN de 7-63 cas/an/million et 31 cas/million d'habitants, respectivement ;
- de la GPA de 2-12 cas/an/million d'habitants et 24-218 cas/million d'habitants, respectivement ; de la GEPA de 0,9-4 cas/an/million d'habitants et 7,3-18 cas/million d'habitants, respectivement; et de la PAM de 16 cas/an/million d'habitants et 25-184 cas/million d'habitants, respectivement. Elles peuvent toucher des sujets de tous les â ges , avec une pré dominance entre 40 et 60 ans, sans pré dominance sexuelle. Cependant, les patients atteints de PAM ont en moyenne 10 ans de plus que les patients atteints de GPA au moment du diagnostic.

#### 3.1. Périartérite noueuse:

La PAN est une maladie peu commune mais non rare . Dans une é tude qui s'est intéressée exclusivement aux formes prouvé es histologiquement , on estime l'incidence annuelle et la pré valence de la maladie à respectivement 0.7 et 6.3 pour 100 000 habitants [2]. L'estimation de l'incidence annuelle des vascularites de type PAN dans la population gé nérale va de 4.6 par million d'habitants en Grande Bretagne [2] à 77 par million dans une zone d'hyperendé mie d'hépatite B , celle des esquimaux d'Alaska [3]. En effet , une relation é troite entre la PAN et le VHB a é té dé montrée [4], dans la sé rie de Guilleven et Lhote , l'exposition au VHB avant le dé veloppement de vaccination est documenté e dans 60% des cas [5]. Le dé veloppement de vaccins contre le VH B et leur administration aux populations à risque a permis de réduire de manière significative l'incidence de la PAN-VHB, et la proportion des PAN qui est associé e à une infection par le VHB est passé e de 30% au dé but des années 70 à 7% au dé but des anné es 2000[6,7]. Actuellement l'incidence annuelle des PAN varie entre 0-16 cas / million d'habitants dans les pays europé ens et sa pré valence est d'environ 31 / million [8].

Chez l'enfant, il y a seulement quelques séries rapportées dans la littérature anglaise concernant la PAN. La plus grande série multicentrique a été rapportée par Ozen et al en 2004, et décrit 110 enfants, et parmi eux seulement 5 avaient présenté la PAN-VHB [9]. 69 enfants qui remplissaient les critères de classification actuelle de PAN (critères de l'EULAR/PRINTO/PRES) ont été identifiés sur une période de 32 ans à partir de Janvier 1980 à Janvier 2012 [10].

Dans une autre étude multicentrique prospective, Rakesh Mondal rapporte 15 cas de PAN de 2004 à 2012 en Bengale-occidental [11].

### **3.2. Granulomatose avec polyangéite (Maladie de Wegener)**

L'âge médian des patients au diagnostic se situe dans la cinquième décennie [12-13], mais aussi bien l'enfant que le sujet très âgé peut être atteint. La maladie intéresse les femmes autant que les hommes, et les sujets à peau blanche représentent > 90% des cas de l'ensemble des patients dans les séries publiées à ce jour.

L'incidence de la granulomatose de Wegener est estimée entre 2 et 12 cas/an/million d'habitants et sa prévalence entre 24 et 157 cas/million d'habitants [14, 15]. L'incidence a augmenté ces dernières années dans certains pays comme en Norvège, passant de 5,2 à 12 nouveaux cas/an/million d'habitants entre les périodes 1984-1988 et 1994-1998 [16], mais pas dans d'autres, notamment pas en Allemagne, du moins sur les 5 dernières années [17]. Il semble également exister un gradient nord-sud, du moins en Europe, puisque l'incidence est 2 fois plus élevée en Norvège par exemple qu'en Espagne (10,6 versus 4,9 nouveaux cas/an/million d'habitants) [15]. Des variations saisonnières dans l'incidence de la maladie ont été rapportées, mais qui restent incertaines.

L'existence de ce gradient géographique et l'augmentation de fréquence de la granulomatose de Wegener pourraient plaider pour un rôle pathogène, ou du moins favorisant, de certains facteurs environnementaux. Des associations ont en effet été retrouvées entre la survenue d'une granulomatose de Wegener et l'exposition à certains agents tels que la silice, le cadmium, des dérivés mercuriels ou d'autres métaux lourds comme le plomb, des hydrocarbures volatils ou

des solvants organiques, ou encore l'inhalation de poussières, notamment chez les éleveurs de bétail, mais qui ne concernent toutefois pas plus de 10% de l'ensemble des patients [18].

### **3.3. Granulomatose avec polyangéite et éosinophilie (Churg strauss)**

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite est une maladie rare et peu de grandes séries ont été publiées, il faut savoir que c'est une des vascularites systémiques les plus rares, et sa prévalence en France a été estimée à 10,7 par million d'adultes dans la population générale. L'incidence mondiale a été estimée à 2,4 cas/million/an [19].

Par contre, elle est nettement plus élevée dans la population des patients asthmatiques, de l'ordre de 64,4 par million, quelles que soient les médications utilisées.

Ces chiffres, 6 fois plus importants dans la population asthmatique, témoignent du terrain particulier sur lequel cette affection se développe.

### **3.4. Polyangéite microscopique (PAM)**

La prévalence (nombre de personnes atteintes de la maladie dans une population donnée à un moment donné) de la PAM est d'environ un à six habitants sur 100 000.

La maladie touche toutes les populations et tous les âges, y compris les enfants. Toutefois, elle apparaît le plus souvent à l'âge adulte, vers 50 ans. Elle touche presque exclusivement les personnes d'origine européenne. La PAM est plus fréquente dans les pays du Sud de l'Europe que dans ceux du Nord.

## **4. Facteurs étiologiques**

### **4.1. Prédisposition génétique**

Une étude de l'association génomique a montré une composante génétique dans la pathogénie des vascularites associées aux ANCA. Des associations avec des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité et codant certaines protéines ont été mises en évidence. De façon notable, ces associations étaient plus liées aux antigènes cibles des ANCA qu'au phénotype clinique (GPA ou PAM). Ainsi les patients avec des ANCA ciblant la protéinase 3 (PR3) étaient liés au

## Vascularites nécrosantes :

### Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne

---

sous-type HLA-DP et aux gènes codant l' $\alpha$ 1-antitrypsine (SERPINA1) et la PR3 (PRTN3), alors que la présence d'ANCA anti-MPO était associée au sous-type HLA-DQ. Cette étude ne concernait que les patients avec GPA et PAM et n'avait pas inclus de patients avec GEPA.

Au cours de la GEPA, des associations avec les gènes du HLA ont également été rapportées. Ainsi, une association positive a été trouvée pour les HLA DRB1\*04 et HLA-DRB1\*07, tandis qu'un effet protecteur a été signalé pour les HLA-DRB3 et HLA-DRB1\*13. D'autre part, une étude a relié des haplotypes de l'interleukine -10 (IL-10) avec la GEPA sans ANCA. Les résultats d'une étude d'association pangénomique réalisée au niveau européen au cours de la GEPA ont montré la présence de 11 variants associés avec la GEPA, deux étant spécifiquement associés aux formes ANCA-négatives et une (*HLA-DQ*) aux formes avec ANCA anti-MPO.

Enfin, des mutations du gène ADA2 (ou CECR1) codant pour l'adénosine déaminase 2 ont été mises en évidence chez des enfants ayant une maladie proche de la PAN, avec cependant une fréquence accrue d'accidents vasculaires cérébraux.

#### 4.2. Facteurs favorisants

Au cours de la PAN, l'association entre l'infection par le VHB et la survenue de la vascularite a été largement étayée à partir des années 1970. La meilleure prévention de l'infection par le VHB grâce à la généralisation de la vaccination explique en partie pourquoi la PAN liée au VHB est aujourd'hui devenue exceptionnelle et le plus souvent non liée au VHB. D'authentiques cas de PAN ont été associés à d'autres infections virales chroniques, comme le virus de l'hépatite C ou le VIH, ainsi qu'au cours de maladies hématologiques, en particulier les syndromes myélodysplasiques et la leucémie myélomonocytaire chronique.

Dans le cas des vascularites associées aux ANCA, des facteurs favorisants comme l'exposition à la silice ou aux poussières ont été discutés. Par ailleurs, le portage nasal chronique du staphylocoque doré a été démontré, dans une étude prospective randomisée, comme étant un facteur favorisant les rechutes, expliquant la prescription du cotrimoxazole en prévention des rechutes.

Au cours de la GEPA, le ou les agents étiologiques spécifiques restent inconnus. Quelques facteurs environnementaux ayant précédé des manifestations cliniques ont cependant été rapportés : agents infectieux, médicaments, des sensibilisations allergiques. L'imputabilité de médicaments anti-asthmatiques a été également longtemps controversée, en particulier les antagonistes des récepteurs des leucotriènes tels que le montélukast ou le zafirlukast, et plus récemment l'anticorps monoclonal anti-IgE, l'omalizumab. Ces médicaments permettant une diminution du recours aux glucocorticoïdes, il est possible (mais non démontré) que leur utilisation ait pu révéler une GEPA latente en permettant la baisse des glucocorticoïdes plutôt que de la causer directement.

## 5. Expression clinique des vascularites nécrosantes systémiques:

Certaines manifestations cliniques sont fréquentes et communes aux VNS : altération de l'état général, fièvre, myalgies, arthralgies ou arthrites.

Les complications thromboemboliques sont fréquentes à la phase aiguë des VNS.

### 5.1. Manifestations cliniques selon l'étiologie :

#### a. Périartérite noueuse:

La périartérite noueuse imite de nombreuses autres maladies. Son évolution peut être aiguë ou prolongée, subaiguë et fatale après plusieurs mois, ou plus insidieuse, chronique et débilitante. Le développement des symptômes de la périartérite noueuse dépend pour une large part de la topographie et de la gravité des atteintes artérielles. Parfois, un seul organe est atteint, isolément.

Les patients présentent initialement typiquement une fièvre, une fatigue, des sueurs nocturnes, une perte de l'appétit, une perte de poids et une faiblesse globale. Les myalgies, une myosite avec des zones focales d'ischémie et les arthralgies sont fréquentes. Les muscles sont douloureux et peuvent être faibles. Une arthrite peut survenir.

La symptomatologie varie considérablement en fonction de l'organe ou du système atteint:

**Système nerveux périphérique:** les patients présentent habituellement une neuropathie périphérique asymétrique, telle que la mononeuropathie multiple (multinévrite), avec des signes moteurs et sensitifs, impliquant surtout le nerf sciatique poplité externe, médian, ou cubital. Si des branches nerveuses distales sont affectées, les patients peuvent sembler avoir une polynévrite distale et symétrique.

**Système nerveux central:** des céphalées et des crises convulsives peuvent survenir. Chez quelques patients, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques peuvent se produire, parfois d'origine hypertensive.

**Atteintes rénales:** si les artères rénales de petit ou moyen calibre sont touchées, une HTA, une oligurie, une urémie et un sédiment urinaire non spécifique avec une hématurie, une protéinurie, et aucun des cylindres cellulaires peuvent être observés. L'HTA peut s'aggraver rapidement. Une rupture d'anévrismes artériels rénaux peut provoquer des hématomes péri-rénaux. Dans les cas graves, de multiples infarctus rénaux peuvent survenir avec douleurs lombaires et hématurie macroscopique. L'ischémie rénale et l'infarctus peuvent conduire à l'insuffisance rénale.

**Atteintes gastro-intestinales:** une vascularite du foie ou de la vésicule biliaire provoque des douleurs de l'hypochondre droit. Il peut s'ensuivre une perforation de la vésicule, avec infiltration chronique. Une vascularite des artères mésentériques peut provoquer des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements (avec ou sans diarrhée sanglante), une malabsorption, une perforation intestinale, et un abdomen chirurgical aigu. Les micro-anévrismes artériels peuvent se développer aussi sur les artères hépatiques ou coeliaques.

**Atteintes cardiaques:** certains patients ont une coronaropathie qui est habituellement asymptomatique, mais peut être cause d'un angor. Une insuffisance cardiaque peut résulter d'une cardiomyopathie ischémique ou hypertensive.



**Vascularites nécrosantes :**

**Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne**

---

**Atteintes cutanées:** livédo réticulé (reticularis), ulcères de la peau, nodules érythémateux douloureux, éruptions bulleuses ou vésiculaires, infarctus et gangrène des doigts ou des orteils, ou une association de ces manifestations peuvent survenir. Les nodules de la périartérite noueuse ressemblent à l'érythème noueux, mais contrairement aux nodules de l'érythème noueux, les nodules de la périartérite noueuse peuvent s'ulcérer et présenter une vascularite nécrosante visible à la biopsie dans les parois des artères de moyen calibre, habituellement située dans le derme profond et la graisse sous-cutanée. (Figures 11 et 12)

**Atteintes génitales:** une orchite peut se développer, source de douleur et gonflement testiculaire.



**Figure 11 : Une Ischémie de l'orteil chez un patient atteint de PAN.**



**Figure 12 : Purpura nécrotique dans les jambes et les chevilles d'un patient atteint de PAN.**

**b. Granulomatose avec polyangéite GPA (Maladie de Wegener) :**

Le début de la granulomatose avec polyangéite peut être insidieux ou aigu; le spectre complet de la maladie peut prendre des années à s'installer. Certains patients se présentent initialement avec des signes d'atteinte des voies respiratoires supérieures et inférieures; un peu plus tard, les reins peuvent être affectés. Chez d'autres patients, l'apparition de manifestations systémiques est relativement aiguë; plusieurs organes et systèmes, tels que les voies respiratoires supérieures, le système nerveux périphérique (provoquant une mononeuropathie multiple [multinévrite]), les reins (provoquant une glomérulonéphrite) et les voies respiratoires inférieures (provoquant une hémorragie, des nodules, des cavités pulmonaires, ou une association de ces troubles), sont simultanément affectés.

**Voies respiratoires supérieures:** des douleurs des sinus, des sécrétions séro sanglantes ou purulentes et des épistaxis peuvent survenir. La muqueuse apparaît granuleuse (grossièrement pavimenteuse) et friable; des ulcères, des croûtes foncées et épaisses et une perforation septale sont fréquentes. Une chondrite nasale peut provoquer un gonflement, des douleurs et un

## Vascularites nécrosantes :

### Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne

---

effondrement de l'ensellure nasale (nez en selle). Les patients peuvent développer une sinusite récurrente qui répond peu aux multiples traitements antibiotiques et conduit parfois à une ou plusieurs opérations avant de poser le diagnostic de GPA. Des infections secondaires (p. ex., à *Staphylococcus aureus*) peuvent se développer. Une sténose sous-glottique peut aussi se développer, causant des douleurs laryngées, un enrouement, une dyspnée, un wheezing ou un stridor. (Figures 13)

**Oreilles:** l'otite séreuse, une perte auditive neurosensorielle, des vertiges et une chondrite peuvent survenir. L'oreille moyenne, interne et les mastoïdes sont souvent affectées.

**Yeux:** les yeux peuvent apparaître rouges et gonflés. Une inflammation et l'obstruction des conduits, une conjonctivite, une sclérite, une uvéite ou une vascularite rétinienne peuvent également être observées. Des infiltrats inflammatoires de l'espace rétro-orbitaire (pseudotumeur orbitaire) peuvent causer une exophtalmie, une compression du nerf optique et parfois conduire à la cécité. L'extension aux muscles extraoculaires induit une diplopie. Si des symptômes oculaires graves se développent, une évaluation et un traitement sont nécessaires immédiatement pour éviter la perte de la vue.

**Voies respiratoires basses:** les manifestations respiratoires sont fréquentes. L'inflammation des bronches souches et suivantes peut provoquer un wheezing localisé, une pneumonie post-obstructive et des atélectasies. Des nodules pulmonaires (figure 14), avec ou sans cavitation, et des infiltrats parenchymateux, peuvent provoquer des symptômes, tels que douleur thoracique, dyspnée et toux productive ou non. Une dyspnée avec des infiltrats bilatéraux, avec ou sans hémoptysie, peut indiquer une hémorragie alvéolaire et doit être immédiatement évaluée.

**Coeur:** une coronaropathie peut survenir, mais elle est rare.

**Système musculo squelettique:** les patients présentent fréquemment initialement des myalgies, des arthralgies ou des arthrites inflammatoires non érosives.

## Vascularites nécrosantes :

### Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne

---

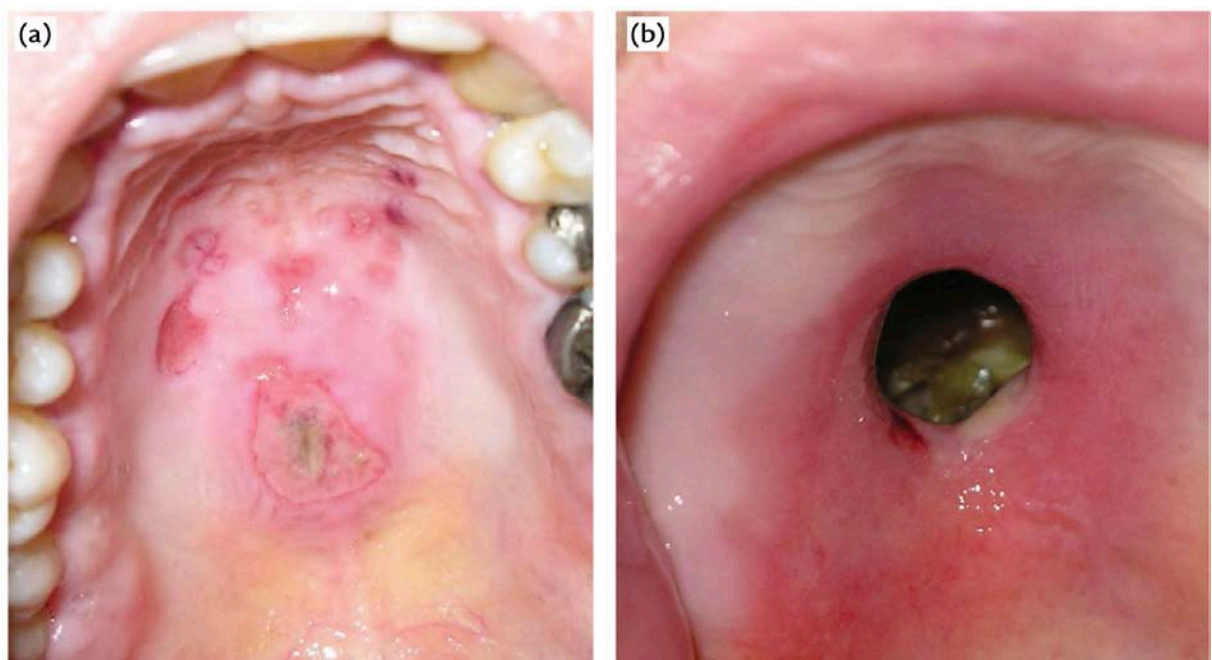
**Peau:** un purpura palpable, des nodules sous-cutanés mous, des papules, un livédo réticulé (reticularis) ou des ulcères peuvent se développer.

**Système nerveux:** une vascularite peut provoquer une neuropathie périphérique ischémique, des lésions cérébrales ou l'extension de lésions contiguës. Les lésions qui proviennent des sinus ou de l'oreille moyenne peuvent en effet s'étendre directement à la région rétropharyngée et la base du crâne, conduisant à des atteintes des nerfs crâniens, une exophtalmie, parfois un diabète insipide ou pachyméningite.

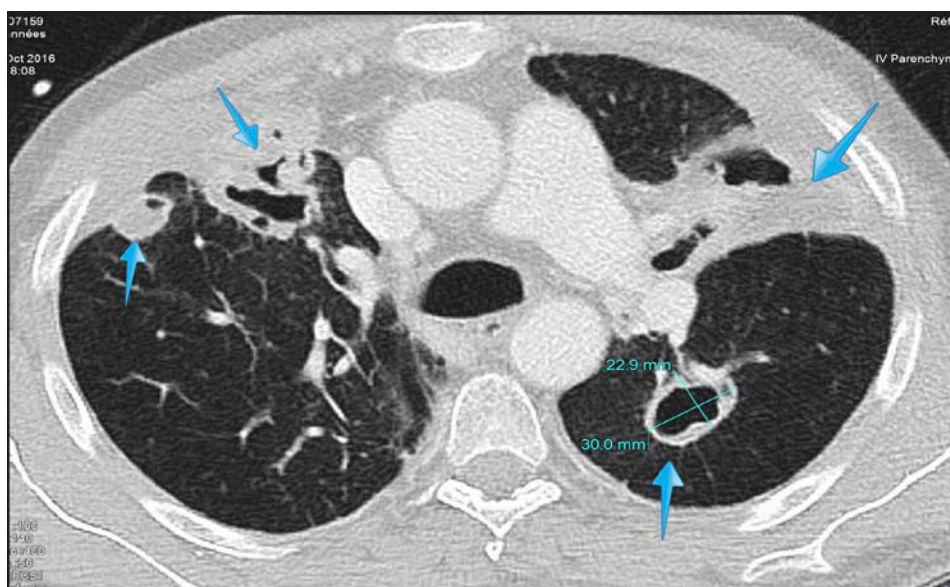
**Reins:** une symptomatologie de glomérulonéphrite peut se développer. L'examen du sédiment urinaire est souvent anormal et la créatinine peut augmenter rapidement. Des œdèmes et une HTA peuvent en résulter. Une glomérulonéphrite rapidement progressive, qui menace le pronostic vital, peut se développer.

**Système veineux:** la thrombose veineuse profonde peut toucher les membres inférieurs, la plupart du temps quand la granulomatose éosinophilique avec polyangéite est active.

**Autres organes:** une masse inflammatoire apparaît parfois dans les seins, les reins, la prostate ou d'autres organes.



**Figure 13 : (a) Ulcérations palatines et (b) perforation dans la GPA.**



**Figure 14: Une TDM thoracique montrant des nodules et masses excavés chez un patient atteint de la granulomatose avec polyangéite**

*c. Granulomatose avec polyangéite et éosinophilie EGPA (Syndrome de Churg et Strauss) :*

Le syndrome évolue schématiquement en 3 phases, qui peuvent se chevaucher:

- Phase prodromique: cette phase peut durer plusieurs années. Les patients ont une rhinite allergique, une polypose nasale, un asthme à début tardif ou l'association de toutes ces manifestations.
- 2e phase: une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire est fréquente. La présentation clinique, qui ressemble à un syndrome de Löffler, peut comprendre une pneumonie à éosinophiles ainsi qu'une gastro-entérite à éosinophiles chroniques.
- 3e étape: les lésions de vascularite proprement dite, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, se développent. Un dysfonctionnement d'organe et des symptômes systémiques (p. ex., fièvre, sensation de malaise, perte de poids, fatigue) sont fréquents dans cette phase.

Cependant, ces phases ne suivent pas nécessairement et l'intervalle de temps entre chacune peut varier considérablement.

Tous les organes et tissus peuvent être atteints:

**Respiratoires:** un asthme, souvent apparaissant à l'âge adulte, est présent chez la plupart des patients et a tendance à être sévère et corticostéroïde-dépendant. Une sinusite est fréquente, mais non destructrice, sans lésion de nécrose sévère. Le patient peut être dyspnéique. La toux et l'hémoptysie, due à une hémorragie alvéolaire, peuvent être présentes. Les infiltrats pulmonaires labiles sont fréquents. (Figure 15)

**Atteintes neurologiques:** les manifestations neurologiques sont très fréquentes. Une mononeuropathie multiple (multinévrite) est observée chez les 3/4 des patients. L'atteinte du système nerveux central est plus rare mais peut causer une hémiparésie, une confusion, des convulsions ou un coma, des paralysies des nerfs crâniens ou des infarctus cérébraux.

**Atteintes cutanées:** la peau est affectée chez environ la moitié des patients. Des nodules et papules peuvent apparaître sur la face d'extension des extrémités. Ils sont liés à des lésions

granulomateuses extravasculaires palissadiques avec nécrose centrale. Un purpura ou des papules érythémateuses, en rapport avec des lésions de vascularite leucocytoclasique avec ou sans infiltration éosinophile, peuvent aussi se développer.

**Atteintes musculosquelettiques:** des arthralgies, myalgies ou même arthrites peuvent être observées, habituellement pendant la phase vasculitique.

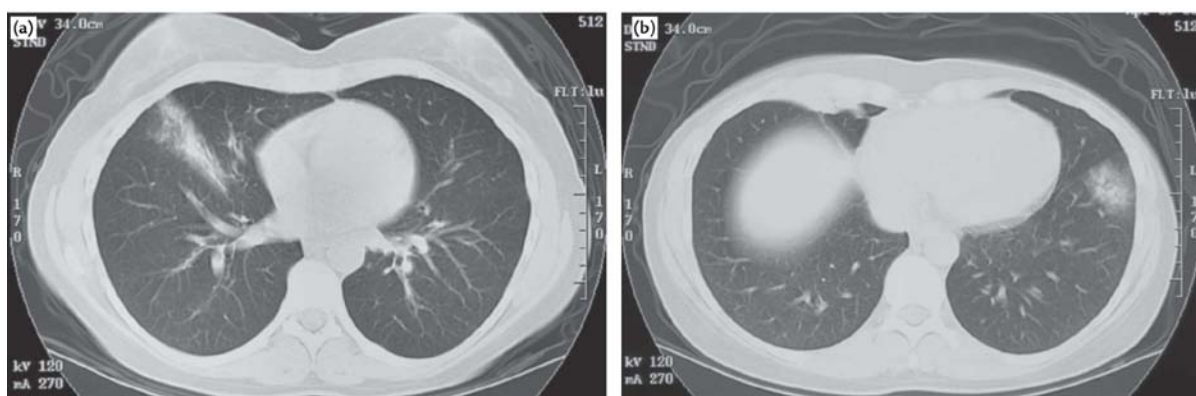
**Cardiaque:** l'atteinte cardiaque, une cause majeure de mortalité, comprend une insuffisance cardiaque due à une myocardite et une fibrose endomyocardique, une vascularite des artères coronaires (éventuellement avec infarctus du myocarde), des troubles valvulaires et une péricardite. Le signe histopathologique prédominant est une myocardite éosinophile.

**Gastro-intestinaux:** jusqu'à 1/3 des patients ont à la présentation des symptômes gastro-intestinaux (p. ex., douleur abdominale, diarrhée, saignements, cholécystite non calculieuse) dus à une gastro-entérite à éosinophiles ou à une ischémie mésentérique due à une vascularite.

**Atteintes rénales:** les reins sont affectés moins souvent que dans les autres vascularites associées aux ANCA (antineutrophil cytoplasmic autoantibodies). Typiquement, il s'agit d'une glomérulonéphrite segmentaire nécrosante et focale pauci-immunitaire (peu ou pas de complexes immuns), avec formation de croissants; un infiltrat éosinophile ou granulomateux du rein est rare.

La présence d'atteintes rénale, cardiaque ou neurologique centrale indique un mauvais pronostic.





**Figure 15 : Tomodensitométrie thoracique montrant des infiltrats périphériques dans le lobe moyen droit (a) et le lobe inférieur gauche (b) causés par une inflammation à éosinophiles d'une granulomatose à éosinophiles avec polyangéite.**

***d. Polyangéite microscopique:***

Habituellement, il existe une phase prodromique avec des symptômes systémiques, incluant fièvre, perte de poids, myalgies et arthralgies. Les autres symptômes dépendent des organes affectés:

**Atteinte rénale:** jusqu'à 90% des patients en sont atteints. On observe habituellement une hématurie, une protéinurie (parfois > 3 g/24 heures) avec des cylindres de globules rouges. En l'absence d'un diagnostic et d'un traitement rapides, une insuffisance rénale peut survenir.

**Atteinte cutanée:** environ 1/3 des patients ont une éruption purpurique au moment du diagnostic. Des infarctus et des pétéchies du lit unguéal peuvent survenir; l'ischémie digitale est rare.

**Atteinte respiratoire:** si les poumons sont touchés, une hémorragie alvéolaire peut survenir et peut être suivie par une fibrose pulmonaire. L'apparition rapide d'une dyspnée et d'une anémie, avec ou sans hémoptysie ou infiltrats bilatéraux (à la radio du thorax) peut témoigner d'une hémorragie alvéolaire, qui est une urgence médicale et nécessite un traitement immédiat. Des symptômes modérés de rhinite, des épistaxis et une sinusite peuvent survenir; cependant, si les



voies respiratoires supérieures sont gravement touchées avec atteintes érosives, la cause est plus vraisemblablement une granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener).

**Atteinte gastro-intestinale:** les symptômes gastro-intestinaux peuvent consister en des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, une diarrhée ou du sang dans les selles.

**Atteinte neurologique:** si le système nerveux est touché, une mononeuropathie multiple (multinévríte) qui affecte les nerfs périphériques ou une atteinte des nerfs crâniens peuvent se produire. Une hémorragie cérébrale, un infarctus, des convulsions ou des céphalées sont plus rares, et témoignent le plus souvent de lésions de vascularite cérébrale.

**Atteinte cardiaque:** le cœur est rarement affecté.

**Atteinte oculaire:** lorsque les yeux sont atteints, il existe habituellement une épisclérite.

## 6. Démarche diagnostique et évaluation de la gravité:

### 6.1. Confirmation du diagnostic:

Les premiers symptômes des vascularites sont souvent non spécifiques, et c'est leur association qui doit amener à suspecter le diagnostic (arthralgies, myalgies, amaigrissement, fièvre puis multinévrite purpura, hématurie microscopique etc.).

La confirmation diagnostique repose avant tout sur **la biopsie d'un organe ou d'un tissu atteint**.

Toutefois, dans certains cas, un contexte clinique très évocateur associé à des anomalies radiologiques et /ou biologiques peuvent être considérés comme suffisants pour retenir un diagnostic de vascularite nécrosante en l'absence de preuve histologique : par exemple, la présence de C-ANCA en immunofluorescence (IF), confirmée par technique ELISA et de type anti-PR3, au cours de la granulomatose de Wegener ; ou de microanévrismes rénaux à l'artériographie au cours de la périangéite noueuse.

### **6.2. Diagnostics différentiels des vascularites nécrosantes systémiques primitives**

Les principaux diagnostics différentiels des VNS primitives sont :

- Cancer ou hé mopathie maligne (lymphome surtout) ;
- Syndrome hyperé osinophilique (pour le syndrome de Churg et Strauss) ;
- Infections systémiques – notamment endocardite, tuberculose et parasitoses ;
- Vascularites secondaires compliquant une autre maladie systémique (lupus, polyarthrite rhumatoïde, etc.) ;
- Cause toxique ou médicamenteuse (propylthio-uracile, allopurinol, etc.) ;
- Autres maladies pouvant mimer une vascularite : syndrome des antiphospholipides, embolie de cholestérol, myxome de l'oreillette, calciphylaxie, etc.

Le diagnostic différentiel de la périartérite noueuse et des vascularites associées aux ANCA inclut les autres vascularites systémiques primitives, dont certaines sont souvent nécrosantes (vascularite cryoglobulinémique liée à l'infection par le virus de l'hépatite C, maladie de Kawasaki) ou non (artérite giganto-cellulaire, artérite de Takayasu, purpura rhumatoïde notamment).

### **6.3. Appréciation de la gravité de la maladie**

Chacune des atteintes du patient (bilan d'extension), la forme et la sévérité de la maladie doivent être caractérisées :

- pour la PAN, la PAM et le SCS : échelle pronostique proposée par le GFEV : formes de bon ou de mauvais pronostic selon le FFS – Five factor score.
- pour la GW : formes localisées /limitées et formes systémiques /généralisées/sévères (possibilité évolutive de passer de l'une à l'autre). En 2007, la dénomination de ces formes n'est pas consensuelle.

Les hémorragies alvéolaires peuvent être graves et être responsables de syndrome de détresse respiratoire, mais elles ne sont pas statistiquement responsables d'une surmortalité.

L'appréciation de l'ensemble des caractéristiques du patient (âge, antécédents, terrain, fonction rénale, aptitude du patient à une bonne compliance, etc.) est également un élément essentiel pour les choix thérapeutiques.

## 7. Examens paracliniques

### 7.1. À visée diagnostique :

- Le diagnostic est suspecté cliniquement
- Dans l'idéal il est confirmé par les résultats d'une biopsie d'un organe lésé si possible.
- La recherche d'ANCA par combinaison des 2 techniques d'IF et ELISA (indispensable si IF positive), voire par immunocapture, apporte des éléments diagnostiques supplémentaires. La détection d'ANCA positifs en IF et de spécificité antiprotéinase 3 (anti-PR3) ou antipéroxidase (anti-MPO) en ELISA peut, en l'absence de confirmation biopsique, être suffisante pour retenir le diagnostic et débiter rapidement le traitement.
- En cas de suspicion de PAN, chez un patient sans ANCA détectable, une sérologie HBV en urgence est nécessaire pour identifier une forme liée à cette infection. Une artériographie digestive et rénale est souhaitable en cas de douleurs abdominales et/ou avant réalisation éventuelle d'une ponction-biopsie rénale(ou hépatique).

En particulier, une ponction-biopsie rénale avec examen en microscopie conventionnelle et immunofluorescence (intérêt diagnostique et pronostique), est :

- indiquée s'il existe une protéinurie et une hématurie glomérulaires ;
- indiquée en cas d'hématurie isolée, après s'être écarté une uropathie ;
- indiquée s'il existe une dégradation de la fonction rénale, avec augmentation de la créatininémie et/ou diminution du taux de filtration glomérulaire, en l'absence de cause identifiable (fonctionnelle et/ou obstructive) ;
- conseillé en cas de protéinurie isolée en phase active initiale, en l'absence d'autre cause identifiable (diagnostic différentiel).

A l'inverse, elle n'est pas indiquée en cas de suspicion de PAN (atteinte rénale non vasculaire, et non glomérulaire). Chez les patients avec atteinte rénale de type glomérulaire et sans ANCA détectable, **une artériographie rénale est souhaitable avant toute biopsie** (contre-indication à la biopsie s'il existe des microanévrismes).

#### **7.2. Bilan des atteintes et bilan préthérapeutique:**

Certains examens sont nécessaires, mais l'attente de leurs résultats ne doit pas retarder la mise en route du traitement.

**Hémogramme TP-TCA-fibrinogène CRP, VS** (recherche d'un syndrome inflammatoire et bilan pré thérapeutique) ;

**Bilan rénal:** ionogramme sanguin, créatininémie, clairance de la créatinine, bandelette urinaire, protéinurie des 24 heures, recherche d'hématurie glomérulaire (interprétable en l'absence d'infection) ;

**Bilan pulmonaire :** radiographie pulmonaire (face et profil) ; scanner (TDM) thoracique non injecté. Explorations fonctionnelles respiratoires en cas de syndrome interstitiel radiologique. En cas de suspicion d'hémorragie alvéolaire et /ou d'atteinte pulmonaire à l'imagerie, une fibroscopie bronchique et un lavage broncho-alvéolaire seront effectués avec biopsies bronchiques et prélèvements microbiologiques (diagnostic différentiel). Le LBA mettra en évidence macroscopiquement l'hémorragie alvéolaire (liquide rouge ou rosé) et la quantifiera si nécessaire (score de Golde) ;

**Bilan ORL :** examen spécialisé et tomodensitométrie (TDM) ORL pour les patients atteints ou suspects d'être atteints de vascularite associée aux ANCA ;

**Bilan cardiaque:** ECG systématique et échographie cardiaque transthoracique. En cas de syndrome de Churg et Strauss et/ou de suspicion d'atteinte cardiaque, d'autres explorations sont utiles (troponine Ic, BNP, IRM cardiaque, scintigraphie au Thallium, etc.) ;

**Bilan neurologique** : électromyogramme à effectuer en cas d'anomalies cliniques ; IRM cérébrale et/ou médullaire, en cas d'anomalies cliniques orientant vers une atteinte neurologique centrale ;

**Bilan hépatique complet** (transaminases [ASAT et ALAT ],  $\gamma$ -GT, phosphatases alcalines , bilirubine totale ), glycémie, bilan phosphocalcique , électrophorèse des protéines sériques , CPK, LDH, bilan lipidique (bilan pré thérapeutique).

D'autres examens peuvent être indiqués en fonction de la présentation clinique (par exemple, examen ophtalmologique, endoscopies digestives ou bronchiques en cas de signe d'appel ; DNA du VHB en cas de PAN lié au virus de l'hépatite B , etc.) ou dans le cadre de protocoles de recherche (TEP scanner, etc.).

### **7.3. Diagnostic différentiel :**

**Bilan sérologique:** sérologie VHB(Ag HBs ; anticorps anti-HBe et ADN viral si sérologie VHB positive ou douteuse – diagnostic de PAN lié au VHB, bilan pré thérapeutique), sérologie VIH (PCR si positif), sérologie VHC (ARN viral si sérologie positive ou douteuse – diagnostic des formes secondaires et bilan pré thérapeutique) ;

**Bilan immunologique complé mentaire** : anticorps antinucléaires (si positifs : recherche d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles et anti-ADN natif) ; facteur rhumatoïde (si positif : recherche d'anticorps anti-CCP) ; recherche de cryoglobuline ; anticorps antimembrane basale glomérulaire (si syndrome pneumo-réna) ; complé ment (CH50, fractions C3 et C4); anticoagulants lupiques, antiphospholipides, anticardiolipine, antibêta<sub>2</sub>-GP1 (si signes évocateurs d'un syndrome des antiphospholipides, thrombose, ischémie distale, etc.) ;

Selon le contexte , d'autres sérologies virales peuvent être demandées ainsi que d'autres explorations bactériologiques ou fongiques (par exemple sérologies des rickettsioses dans le Midi et le sud de la France, etc.).

D'autres examens peuvent être indiqués en fonction de la présentation clinique et des diagnostics différentiels évoqués (par exemple, procalcitonine ; biopsie ostéo-médullaire en cas de suspicion de lymphome ou leishmaniose, etc.).

## 8. Prise en charge thérapeutique

### 8.1. Objectifs:

Le traitement des VNS doit être débuté précocement pour en améliorer le pronostic . Il doit souvent être prescrit en urgence , sans attendre les résultats de tous les examens non indispensables au diagnostic et aux choix thérapeutiques.

L'objectif principal est de choisir le traitement le mieux adapté et de l'ajuster pour chaque patient afin :

- D'obtenir la rémission et la guérison ;
- De diminuer le risque de rechutes (de l'ordre de 15 - 30% à 5 ans pour la pan, et de 50% à 5 ans pour la gw) ;
- De limiter et de réduire les séquelles liées à la maladie ;
- De limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements employés ;
- D'améliorer les paramètres du niveau de qualité de vie qui ont été affectés par la maladie ;
- De maintenir l'insertion socioprofessionnelle et /ou permettre le retour rapide à une activité sociale et/ou professionnelle.

### 8.2. Professionnels impliqués:

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec le centre de référence ou le centre de compétences du réseau.

Elle est réalisée par les mêmes professionnels que ceux impliqués lors de l'évaluation initiale, auxquels s'ajoutent d'autres professions paramédicales (diététiciennes, ergothérapeutes, psychologues, aide-soignant(e), etc.) et d'aide sociale (assistantes sociales, auxiliaires de vie, etc.).

### **8.3. Traitements médicamenteux des vascularites nécrosantes systémiques**

On distingue le traitement de la PAN (lié e ou non au VHB) et celui des vascularites associées aux ANCA. Le traitement des cas exceptionnels de PAN liés à d'autres infections virales requiert une prise en charge rapide et spécifique dans un centre de compétence et/ou de référence

Le traitement des formes engageant le pronostic vital d'emblée, non contrôlées et/ou réfractaires et/ou des patients intolérants au traitement conventionnel doit être discuté impérativement avec les médecins d'un centre de référence ou de compétence.

### **8.4. Périartérite noueuse:**

Presque tous les rapports sur le traitement et les résultats des séries de PAN incluent des patients atteints de la MPA (Frohnert et Sheps 1967 ; Leib 1979 ; Cohen 1980), et parfois également d'EGPA (Guillevin et al. 1999) ; ainsi leurs résultats concernaient au moins deux entités distinctes. Aujourd'hui, les traitements de la MPA et de la GPA sont considérés ensemble (Rasmussen 1995), sur la base de leurs mécanismes pathogènes communs, comme la positivité des ANCA, mais il semble plus raisonnable d'envisager la stratégie thérapeutique de la PAN indépendamment de celle de la MPA.

Depuis l'utilisation initiale des CS en 1950 pour traiter la PAN (Bagenstoss et al. 1950), leur utilisation a augmenté le taux de survie à 5 ans de 10% pour les patients non traités à environ 55% entre le milieu et la fin des années 1970 (Frohnert et Sheps 1967 ; Leib 1979 ; Cohen 1980).

La survie a été encore prolongée en ajoutant des immunosuppresseurs, soit l'azathioprine ou le cyclophosphamide (CYC) (Fauci 1979 ; Leib 1979), au régime de traitement, atteignant un taux de survie à 5 ans de 82% pour les patients ayant reçu du CS et du CYC (Leib 1979).

Ces taux ont été obtenus dans des études rétrospectives et n'ont pas toujours été confirmés par des études prospectives (Cohen 1980). Fauci (1979), qui prônaient l'utilisation des CYC, ont constaté que la durée moyenne du traitement par corticostéroïdes au moment de l'entrée dans l'étude était de 22 mois (extrêmes 2-48). [1]

#### 8.5. Corticostéroïdes:

Ils sont donnés dans tous les cas de périartérite noueuse. Lorsqu'il s'agit d'une périartérite noueuse liée au virus de l'hépatite B, seule une courte période de corticoïdes est nécessaire. Dans les autres cas, le traitement doit être prolongé pour une durée d'environ 1 an. Une forte dose de corticoïdes peut être utile au moment du diagnostic.

L'administration de méthylprednisolone en bolus (de 10 à 15 mg/kg en intraveineuse durant 60 min et répétée à 24 h d'intervalle durant 1 à 3 j) est largement utilisée dans les formes sévères. Ce traitement a une action rapide et donne peu d'effets secondaires. Il est particulièrement indiqué dans les formes menaçant les pronostics vital ou fonctionnel. Une corticothérapie par voie orale est prescrite à la dose de 1 mg/kg/j de prednisone. Le traitement peut être administré en 1 à 2 prises quotidiennes. Lorsque l'état du malade s'améliore, les corticoïdes doivent être progressivement diminués afin d'atteindre 5 à 10 mg au bout d'un an de traitement. Les corticoïdes peuvent contrôler seuls des formes mineures de la maladie, sans adjonction d'immunosuppresseurs. Lorsque la prednisone est associée au cyclophosphamide, la décroissance des corticoïdes pourrait être plus rapide pour éviter les complications infectieuses.

#### 8.6. Cyclophosphamides:

Une dose de 2 mg/kg/1, par voie orale, au moins durant un an, associée aux corticoïdes, est le traitement traditionnel de la périartérite noueuse. Bien que ce traitement soit efficace, il peut entraîner d'importants et sévères effets secondaires. Les effets secondaires les plus fréquemment associés à la corticothérapie par voie orale sont la cystite hémorragique, la fibrose vésicale, une cytopénie, une stérilité et la survenue de cancers (cancer de la vessie et hémopathie) (Stillwell 1988; Hoffman 1992; Sneller 2000). Afin de limiter la morbidité associée à l'administration quotidienne de cyclophosphamide, les protocoles utilisant la voie intraveineuse ont été développés.

Le traitement par bolus de phosphamide est maintenant de plus en plus utilisé et doit être préféré à la voie orale.



La dose de chaque bolus ainsi que le nombre total de bolus et la fréquence d'administration doivent être ajustés en fonction de l'état général du patient, de la fonction rénale et des paramètres hématologiques. La dose initiale varie de 0.5 à 2,5 g; des intervalles de 1 semaine à 1 mois et jusqu'à 3 mois ont été proposés.

Dans les **protocoles du Groupe français de recherche sur les vascularites**, le cyclophosphamide est donné à la dose de 0.6 g/m<sup>2</sup> une fois par mois.

De fortes doses de cyclophosphamide, par voie intraveineuse, peuvent être dangereuses chez des patients avant une insuffisance rénale et nous suggérons de les réduire. Une hydratation intense et l'utilisation de mesna sont recommandées durant le traitement.

Les bolus de cyclophosphamide permettent d'obtenir une dose cumulée plus faible que la diminuer les effets secondaires à long terme.

Le cyclophosphamide doit être systématiquement utilisé en première ligne thérapeutique lorsque la sévérité de la maladie le requiert. Chez les malades qui ne répondent pas aux bolus de cyclophosphamide, la forme orale peut être prescrite avec succès. La même prescription peut être faite lorsqu'une rechute survient dans les 6 mois suivant l'arrêt du cyclophosphamide intraveineux.

La durée de traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs ne doit pas excéder 1 an.

#### **8.7. Autres agents immunosuppresseurs**

L'azathioprine, le méthotrexate et plusieurs autres médicaments cytotoxiques ont été testés. Ils sont seulement indiqués chez des malades présentant des contre-indications au cyclophosphamide.

#### **8.8. Echanges plasmatiques**

Il n'y a actuellement aucun argument pour utiliser systématiquement les échanges plasmatiques au moment du diagnostic de périartérite noueuse sans infection du Virus de l'hépatite B (Guillevin 1992). Même chez les malades ayant des facteurs de mauvais pronostic (Guillevin 1995). Cependant, les échanges plasmatiques peuvent être utiles dans les formes réfractaires au traitement conventionnel.

### **8.9. Traitement de la périartérite noueuse liée au virus de l'hépatite b:**

Elle requiert un traitement très différent de celui des autres vascularites . On sait que les virus en général, et tout particulièrement celui de l'hépatite B , voient leur répllication stimulée par la corticothérapie et les immunosuppresseurs . Aucun hépatologue ne traite aujourd'hui une hépatite virale par les corticoïdes . Nous recommandons de ne prescrire **qu'une brève corticothérapie en début de traitement** Elle a le mérite d'améliorer les symptômes de cette maladie à complexes immuns et de stimuler brièvement la répllication virale afin de favoriser l'action de l'antiviral qui sera administré immédiatement après . **Une fois la corticothérapie arrêtée , les antiviraux peuvent commencer.** Nous n'utilisons plus aujourd'hui la vidarabine . Elle a été remplacé e par **l'interféron alfa** à la dose de 3 millions d'unités, par voie sous-cutanée trois fois par semaine . Ce traitement peut être poursuivi jusqu'à obtention de la séroconversion . Il est habituellement bien toléré encore que , théoriquement, il puisse faciliter la survenue d'une vascularite.

### **8.10. Granulomatose avec polyangéite: GPA:**

- Pour induire une rémission d'une granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) qui met en jeu le pronostic vital, corticostéroïdes à haute dose plus cyclophosphamide ou rituximab.
- Pour induire une rémission en cas de granulomatose avec polyangéite moins sévère, corticostéroïdes et méthotrexate ou rituximab
- Pour maintenir la rémission, le rituximab seul ou un autre médicament tel que le méthotrexate, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil (rituximab plus un autre de ces médicaments, parfois avec une faible dose de corticostéroïdes, si les patients font plusieurs rechutes ou si la granulomatose avec polyangéite est difficile à contrôler)
- Une transplantation rénale si nécessaire.

Le traitement de la GPA repose sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide [20], choisis et adaptés en fonction de la maladie concernée, de la sévérité et/ou de l'extension de la maladie, du terrain sous-jacent (âge fonction rénale..).

On distingue le traitement d'induction durant environ 3 à 6 mois et visant à mettre la maladie en rémission (contrôle de la maladie), puis le traitement d'entretien, durant de 12 à 36 mois, voire plus, et qui permet de consolider la rémission et de prévenir le risque de rechutes. Celles-ci peuvent survenir plusieurs années après la rémission et l'arrêt des traitements ; une surveillance prolongée des patients est donc nécessaire.

Les corticostéroïdes sont progressivement réduits à la dose minimale nécessaire ou arrêtés.

En cas de maladie moins sévère, les corticostéroïdes et le méthotrexate sont utilisés pour induire une rémission.

Le rituximab peut être utilisé à la place du méthotrexate. En cas de manifestations des voies respiratoires supérieures, le rituximab semble mieux préserver la rémission que le cyclophosphamide, le méthotrexate ou l'azathioprine.

D'autres traitements sont associés en fonction des atteintes observées et de l'évolution de la maladie. Il peut s'agir des traitements préventifs de certaines complications liées aux traitements (notamment l'ostéoporose cortico-induite, les infections, les maladies cardiovasculaires) ; d'échanges plasmatiques en cas de glomérulonéphrite extra-capillaire rapidement progressive ou d'hémorragie intra-alvéolaire sévère ; de séances d'épuration extra-rénale ; d'interventions chirurgicales (en cas de perforations digestives par exemple). Des examens cliniques et paracliniques de suivi doivent être réalisés régulièrement [21]. La transplantation rénale a été couronnée de succès; le risque de rechute après la transplantation est réduit par rapport à un traitement d'entretien par dialyse (peut-être en partie grâce à l'utilisation des immunosuppresseurs pour prévenir le rejet).

### **8.11. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite:EGPA:**

La corticothérapie associée aux traitements adjuvants habituels reste la base de tout traitement. La dose initiale est de 1 mg/kg/j de prednisone et peut être précédée par 3 bolus intraveineux de 15 mg/kg méthylprednisolone (Solumédrol), 3 jours consécutifs, qui ont souvent un effet spectaculaire sur les signes généraux. La durée du traitement d'attaque est habituellement de 3 semaines.

La diminution doit être progressive, dans le but d'amener la dose de corticoïde à 5 mg/j au 12<sup>e</sup> mois de traitement. Cette décroissance de la dose doit être interrompue en cas de nouvelle poussée de la maladie. La prévention de l'ostéoporose cortico-induite par traitement vitamino calcique et bisphosphonates est systématique.

Une corticothérapie seule peut être proposée chez les patients n'ayant pas de critères de mauvais pronostic (FFS = 0), soit environ dans la moitié des cas. Environ un tiers d'entre eux nécessitent cependant un traitement immunosuppresseur de 2<sup>e</sup> ligne, essentiellement en raison d'une rechute. L'élaboration de stratégies de prévention de rechute et du maintien de la rémission de la maladie est une des problématiques actuelles du traitement des vascularites systémiques, et on ne dispose pas actuellement de critères prédictifs fiables du risque de rechute. [22]

L'asthme peut réapparaître après la guérison clinique de la vascularite systémique, souvent cortico-dépendant, empêchant alors le sevrage définitif de la corticothérapie. Environ 9 patients sur 10 ont recours, après la guérison de la vascularite, à une corticothérapie orale continue avec une dose moyenne proche de 10 mg/j de prednisone. Ailleurs, l'asthme est contrôlé par des corticoïdes inhalés.

**Quand le FFS est supérieur ou égal à 1**, le traitement immunosuppresseur indiqué en première ligne (22) est le cyclophosphamide (Endoxan), administré en bolus mensuels de 500 à 750 mg/m<sup>2</sup> adaptés à la fonction rénale et associé au mesna (Uromitexan) pour prévenir les cystites hémorragiques.

La stratégie qui tend à s'imposer dans le traitement des vascularites systémiques sévères est une induction de la rémission par l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide (Endoxan), puis un relais par un autre immunosuppresseur moins toxique. L'immunosuppresseur validé pour le maintien de la rémission était l'azathioprine (Imurel, 2 mg/kg/j).

D'autres traitements immunosuppresseurs d'entretien sont en cours d'évaluation, parmi lesquels le mycophénolate mofétil (Cellcept, 2 g/j) (23) ou le méthotrexate (Novatrex, 0,3 mg/kg une fois par semaine).

Si les échanges plasmatiques n'ont pas d'indication en 1<sup>re</sup> intention à l'exception des formes graves de glomérulonéphrites extracapillaires avec créatininémie supérieure à 500 µmol/L, ils gardent une place en tant que traitement de 2<sup>e</sup> intention, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements habituels [24].

Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV), le rituximab (Mabthera), l'infliximab (Remicade) et l'IFN-α ont fait l'objet de publications isolées et, à l'heure actuelle, ont des indications réservées aux patients réfractaires aux autres thérapeutiques ou dans le cadre d'études thérapeutiques. Les Ig IV peuvent être une alternative intéressante chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA en rechute, pour ne pas majorer le risque thérapeutique lié aux immunosuppresseurs.

#### **8.12. Polyangéite microscopique**

- Lorsque des organes vitaux sont affectés, une combinaison de corticostéroïdes à haute dose plus du cyclophosphamide ou du rituximab
- Pour les cas moins graves, corticostéroïdes plus méthotrexate

Le traitement d'induction de la rémission est similaire à celui de la granulomatose avec polyangéite, mais la nécessité d'un traitement d'entretien est moins clairement établie dans la polyangéite microscopique. Le cyclophosphamide, si la voie orale est choisie, est administrée quotidiennement en plus des corticostéroïdes; ce traitement améliore la survie des patients

lorsque des organes vitaux sont touchés. Le rituximab s'est révélé aussi efficace que le cyclophosphamide dans l'induction d'une rémission de la forme grave de la maladie. Cependant, les données sont limitées en cas de taux très élevés de créatinine. Les traitements d'induction et de maintenance varient, et les thérapies d'appoint telles que les échanges plasmatiques et les bolus IV de méthylprednisolone peuvent ou non être utilisés.

Les cas moins graves peuvent être gérés par des corticostéroïdes seuls ou, parfois, avec méthotrexate.

## 9. Evolution et Pronostic :

**Périartérite noueuse:** Beaucoup de progrès ont été faits ces 30 dernières années dans la prise en charge globale (diagnostic et traitement) de la périartérite noueuse. Sans traitement, la maladie est habituellement mortelle en quelques semaines ou mois. Aujourd'hui, dans la très grande majorité des cas, et lorsque le diagnostic est fait tôt, la maladie peut rapidement être contrôlée et la guérison obtenue. Les rechutes sont rares, mais possibles. Un suivi prolongé est donc nécessaire, même lorsque la maladie a disparu.

**Granulomatose avec polyangéite:** Il n'y a pas de traitement efficace à 100%, mais une prise en charge thérapeutique précoce et adaptée dans des centres spécialisés permet dans la majorité des cas d'obtenir une rémission de la maladie. On parle de rémission, plutôt que de guérison, car les rechutes sont fréquentes. Cependant le diagnostic de rechute est en général plus rapide à faire, puisque la granulomatose avec polyangéite (Wegener) est déjà connue, et le traitement peut donc être mis en route plus tôt et à stade moins avancé de la maladie.

**Granulomatose éosinophilique avec polyangéite:** Dans les études publiées, plus de 80% des patients, traités de façon adaptée, sont vivants 5 ans après le diagnostic (c'est ce qu'on appelle le taux de survie à 5 ans). La rémission est obtenue chez la plupart des patients, même si de petites rechutes peuvent survenir par la suite. Un suivi prolongé par des médecins spécialistes est donc nécessaire

**La Polyangéite microscopique** : Comme pour la granulomatose avec polyangéite (Wegener), au cours de laquelle on détecte aussi très souvent des ANCA (dirigés la plupart du temps contre une protéine, la PR3), il n'y a pas de traitement efficace à 100%, mais une prise en charge thérapeutique précoce et adaptée dans des centres spécialisés permet dans la très grande majorité des cas d'obtenir une rémission de la maladie. On parle de rémission, plutôt que de guérison, car les rechutes sont assez fréquentes, de l'ordre de 30% des patients. Cependant le diagnostic de rechute est en général plus rapide à faire, puisque la PAM est déjà connue, et le traitement peut donc être mis en route plus tôt et à stade moins avancé de la maladie.

## II. Discussion des résultats

Notre étude rétrospective, à visée descriptive, nous a permis de rapporter l'expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, quand à la prise en charge et le suivi des patients atteints de vascularites nécrosantes.

Cette étude a concerné **huit dossiers** de patients collectés au niveau de ce service et elle nous a permis d'analyser les profils épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques de ces patients ainsi que leurs aspects évolutifs.

Dans ce chapitre, notre analyse portera sur les résultats de cette série à la lumière des données de la littérature en la matière , et procèdera à la comparaison de ceux -ci avec ceux des autres séries , dans le but de déterminer le profil général d'un patient atteint d'une vascularite nécrosante systémique, et de faire ressortir les aspects particuliers de notre série.

### 1. Données épidémiologiques

#### 1.1. L'âge:

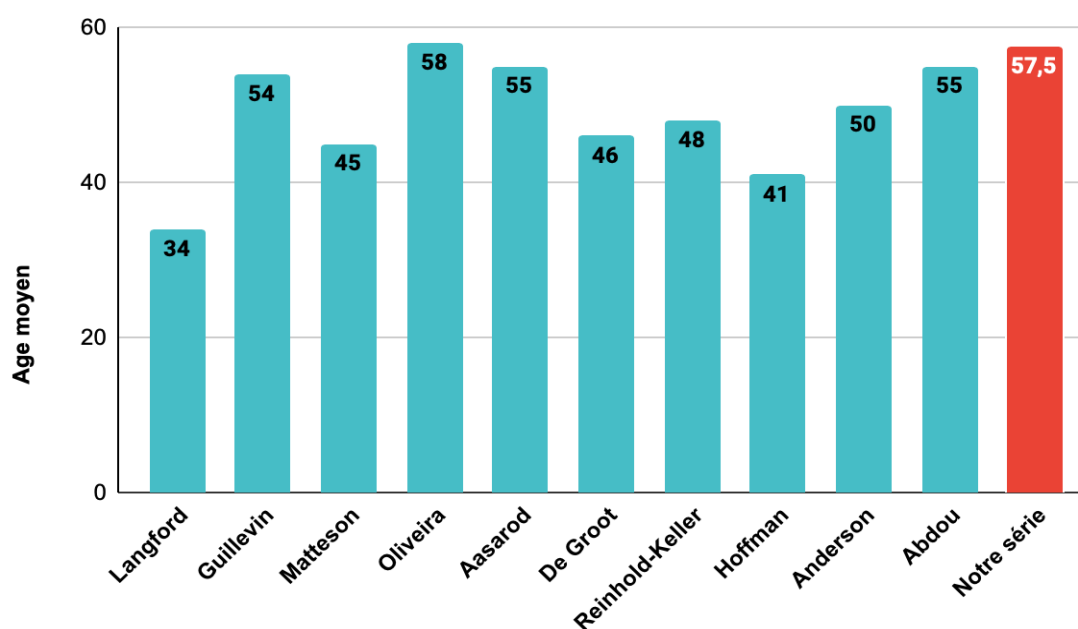
- **Granulomatose avec Polyangéite:** d'après la littérature , la GPA a pour caractéristique de débuter à tout âge de la vie , elle touche aussi bien les enfants que les adultes ou les personnes âgées

Cependant, l'âge moyen des patients au diagnostic se situe généralement dans la cinquième décennie (tableau 12).

L'âge moyen de notre série qui est de 57,5 ans est très proche de celui rapporté par Oliveira (2005) et rejoint ainsi celui de la littérature.

**Tableau XII : Age moyen des patients atteints de la Granulomatose de Wegener, selon diverses séries de la littérature. [13-12]**

Auteur (référence)	Langford 1999	Guillevin 1997	Matteson 1996	Oliveira 2005	Aasarod 2000	De Groot 2001	Reinhold-Keller 2000	Hoffman 1992	Anderson 1992	Abdou 2002	Notre série 2022
Age moyen	34	54	45	58	55	46	48	41	50	55	57,5
Extrêmes	11-66	-	-	-	11-88	-	13-74	9-78	-	9-68	38-75



**Figure 16: Répartition de l'âge moyen chez des patients atteint de Wegener, selon diverses séries de la littérature.**



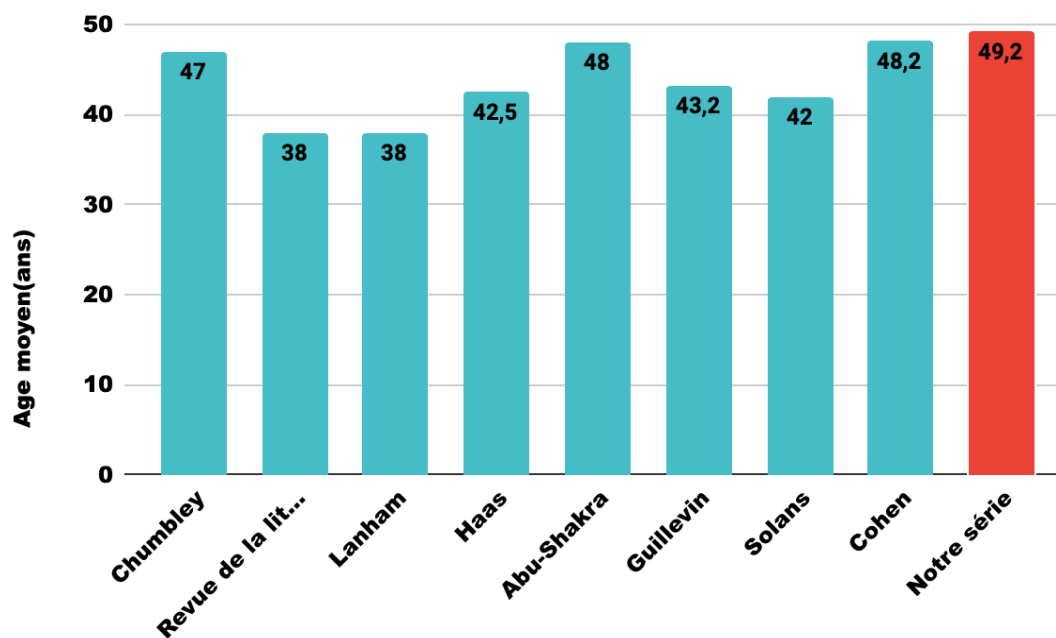
- **Granulomatose éosinophilique avec Polyangéite:** D'après la littérature , la GEPA peut être observée à tout âge avec une fréquence maximale entre 30-50 ans. Cependant, elle est exceptionnelle chez la population pédiatrique.

L'âge moyen du diagnostic se situe entre 45-50 ans [25].

Dans notre série, l'âge moyen du diagnostic est de 49,25 ans et rejoint particulièrement celui rapporté par Cohen et celui de Abu-Shakra et rejoint ainsi celui de la littérature.

**Tableau XIII: Age moyen des patients atteints de la Churg et Strauss, selon diverses séries de la littérature. [26]**

	Chumbley 1977	Revue de la littérature 1984	Lanham 1984	Haas 1991	Abu- Shakra 1994	Guillevin 1987	Gaskin 1991	Cohen 1998	Solans	Notre série
Age moyen (ans)	47	38	38	42,5	48	43,2	46,5	48,2	42	49,25
Extrêmes	15-69	-	-	17-74	28-70	7-66	23-69	17-74	17-85	48-55



**Figure 17: Répartition de l'âge moyen chez des patients atteints de Churg et Strauss, selon diverses séries de la littérature.**

1.2. Sexe :

- **Granulomatose avec Polyangéite:** Dans la littérature, la GPA est une pathologie qui intéresse les deux sexes avec une légère prédominance pour le sexe masculin [12–27]. Cependant, notre série affiche une prédominance masculine très nette qui semble dû au nombre restreint des dossiers exploités.

**Tableau XIV: Sexe ratio des patients atteints de la Granulomatose de Wegener, selon diverses séries de la littérature [112].**

Auteur	Hoffman	Anderson	Matteson	Reinhold–Kelle	Notre série
Sexe ratio H/F	50/50	55/45	64/36	49/51	3/1

- **La maladie de Churg et Strauss:** Selon la littérature, le sexe ratio est proche de 1 avec une légère prédominance masculine . [28] Cependant, la majorité des séries affichent une prédominance masculine très nette ainsi que notre série (sexe–ratio= 3).

**Tableau XV: Sexe ratio des patients atteints de la maladie de Churg et Strauss, selon diverses séries de la littérature. [26]**

	Chumbley	Revue de la littérature	Lanham	Haas	Abu–Shakra	Guillevin	Notre série
Sexe ratio H/F	21/9	72/66	12/4	12/4	6/6	45/51	3/1

1.3. Répartition géographique :

D'après la littérature, les informations sur la répartition géographique de la GPA et la GEPA sont rares . Les quelques enquêtes menées sur la prévalence suggèrent que la GPA est moins fréquente aux Etats–Unis par rapport à l'Europe, tandis que des études indiquent que la prévalence de la GEPA se situe entre 2 et 14 par million d'habitants . En revanche , il semble y avoir des disparités ethniques vis–à–vis du risque de GPA . En effet, la GPA est rarement observée dans les populations asiatiques ou africaines. [19]

## 2. Aspects cliniques selon l'étiologie

### 2.1 Aspects cliniques des vascularites à Wegener:

La GPA est une pathologie qui peut toucher un grand nombre d'organes différents et par conséquent elle se manifeste par une multitude de signes cliniques.

Au cours des années, les chercheurs ont pu mettre en évidence le fait que cette maladie se caractérise principalement par une atteinte ORL, pulmonaire et rénale [20]. Cependant, il est également possible d'observer des cas de GPA avec d'autres types d'atteintes dans des proportions plus faibles, comme par exemple une atteinte articulaire, oculaire, cutanée et neurologique, cardiaque, etc.

#### a. Manifestations générales :

Lorsque la maladie est active, les patients peuvent se plaindre de manifestations générales qui ne sont pas spécifiques de cette pathologie comme par exemple la fièvre, la fatigue, les malaises, l'anorexie, l'amaigrissement, etc

Les manifestations générales dans notre série sont présentes chez tous nos patients, soit 100% ce qui est supérieur aux résultats de la série de Guillevin qui est de 88%, cela est dû au nombre très réduit de nos patients.

**Tableau XVI: Comparaison de la fréquence des manifestations générales au cours de la Maladie de Wegener selon les différentes séries de littérature[104]**

Séries	Guillevin 1997	Notre série
Nombre de patients	311	4
Manifestation générales (%)	88	100

La fréquence de la fièvre observée dans 50% des cas de notre série, rejoint particulièrement celle de Hoffman et rejoint ainsi celle de la littérature. (Tableau 17)

**Tableau XVII: Comparaison de la fréquence de la fièvre au cours de la Maladie de Wegener selon les différentes séries de la littérature[111]**

Séries	Guillevin 1997	Abdou 2002	Hoffman 1992	Notre série 2022
Fièvre (%)	44	33	50	50

**b. ORL:**

Les manifestations ORL , sont, à côté de celles pulmonaires et rénales , les plus fréquentes de la maladie [13,29].

L'atteinte ORL , présente chez environ 70% des patients à un moment ou l'autre de l'évolution de la vascularite, est souvent révélatrice[30,31];

Dans notre étude, la fréquence de l'atteinte ORL était de 75% est proche de celle de la revue de littérature. (Tableau 18)

**Tableau XVIII: Fréquences de l'atteinte ORL au cours de la maladie de Wegener dans différentes séries. [111]**

Auteur	Revue de la littérature	Langford 1999	Aasarod 2000	Guillevin 1997	Oliveira 2005	Reinhold-Keller 2000	Notre étude
Atteinte ORL (%)	70	81	62	84	80	94	75

Les symptômes présentés sont typiquement une obstruction nasale persistante , des douleurs nasales , une sinusite et une rhinite traînante , éventuellement hémorragique et / ou croûteuse Plus rares sont les épistaxis répétées, l'otite moyenne séreuse et/ou l'hypoacousie [32, 33,20].

La présence de la rhinite chez nos patients était proche de celle de la série de Abdou 2002, pour la sinusite, sa fréquence est faible comparée aux deux séries (Guillevin et Abdou), cependant la fréquence de l'otite situe entre les deux séries.

**Tableau XIX: Fréquences des manifestations ORL au cours de la maladie de Wegener dans différentes séries. [111]**

Auteur		Guillevin 1997	Abdou 2002	Notre étude 2022
Manifestations ORL (%)	Rhinite	56	51	50
	Sinusite	38	68	25
	Otite	16	43	25

La tomodensitométrie du massif facial en fenêtre parenchymateuse et en fenêtre osseuse peut montrer une sinusite uni ou bilatérale (un épaississement de la muqueuse sinusienne, un comblement complet de la lumière des sinus, un niveau air-liquide), une destruction osseuse et/ou une lyse des cartilages du nez (principalement le septum nasal) et une ostéosclérose[34].

*c. Signes pleuro-pulmonaires:*

Des nombreuses études effectuées au cours des dernières années ont permis de mettre en évidence le fait que l'atteinte pulmonaire est rencontrée dans plus de 80% des cas de GPA [35,36,37]. Elle fait généralement suite à l'atteinte ORL et est révélatrice de la GPA dans approximativement la moitié des cas.

L'atteinte pulmonaire est présente dans 95 à 100% des cas [38, 39]. C'est à dire qu'elle ne manque pratiquement jamais.

Dans notre série, la fréquence de l'atteinte pleuro-pulmonaire était de 75% qui est très proche celle de Langford, et rejoint ainsi celle de la littérature.

**Tableau XX: Fréquence de l'atteinte pulmonaire des patients atteints de la maladie de Wegener, selon diverses séries de la littérature. [111]**

Auteur (référence)	Langford	Guillevin	Matteson	Oliveira	Aasarod	De Groot	Anderson	Abdou	Notre série 2022
Atteinte pulmonaire (%)	74	78	53	72	52	26	63	62	75

L'expression clinique au niveau pulmonaire est très variable . En effet , cette atteinte peut être parfois asymptomatique alors que chez d'autres patients elle se manifeste par de multiples symptômes dont les plus fréquents sont la toux sèche [41], la dyspnée, les douleurs thoraciques ou encore les hémoptysies [40]. Il n'y a jamais d'asthme dans ce contexte. Dans notre série, la fréquence de la toux était de 75% suivie de la dyspnée de 25%.

Quelquefois, ces signes sont totalement absents et la lésion est découverte lors d'un examen radiologique systématique. À un stade avancé , un tableau d'insuffisance respiratoire peut apparaître. [42]

L'examen clinique est généralement pauvre . Il contraste parfois avec l'importance des images radiologiques. Dans notre étude, tous les patients avaient un examen pleuro-pulmonaire normal.

À la radiographie pulmonaire, il est possible d'observer des nodules souvent multiples mais généralement inférieurs à 10, uni- ou bilatéraux, souvent excavés, des infiltrats et des épanchements pleuraux [43,44]. Il a été constaté que leur survenue est parallèle à la progression de la pathologie.

La présence de nodules pulmonaires est assez caractéristique de la maladie , présents chez 40 à 66% des patients [45], uni- ou bilatéraux, uniques ou multiples , excavés dans la moitié des cas.

## Vascularites nécrosantes :

### Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne

---

Dans notre étude, un seul patient a présenté sur la TDM thoracique des multiples nodules excavés soit 25% ce qui est inférieur aux résultats de la littérature. (Tableau 21)

Les hé morragies intra –alvé olaires sont notées chez 8 à 30% des patients , des infiltrats pulmonaires uni– ou bilaté raux chez 30 à 50%, et/ou un é panchement pleural chez 9 à 30%. Des cas de pneumothorax spontané s ou d'hé mo–pneumothorax ont aussi é té rapportés, ainsi que des masses dorsales pré vertébrales.

Dans notre étude , la fréquence des anomalies radiologiques à type d'infiltrats pulmonaires est de 50% ce qui rejoint les résultats de la littérature. (Tableau 21)

**Tableau XXI: Fréquence des atteintes pulmonaires et des anomalies radiologiques au cours de la maladie de Wegener selon différentes séries. [111]**

Auteur (référence)		Revue de la littérature	Guillevin 1997	Notre série 2022
Anomalies Radiologiques (%)	Nodule	40-66	69	25
	HIA	8-30	43,63	-
	Infiltrat	30-50	32,72	50
	Pleurésie	9-30	18,18	-

#### *d. Atteintes neurologiques:*

Les signes neurologiques se voient dans 25 à 35% des cas de la maladie de WEGENER (46,39).

Dans notre série, on a observé 50% des cas, ce qui est supérieur à la fréquence dans la littérature.

**Tableau XXII: Fréquence des signes neurologiques au cours de la maladie de Wegener selon différentes séries. [113]**

Auteur	Revue de la littérature	Guillevin.L	Notre série
Signes neurologiques (%)	25-30	35	50

Une neuropathie pé riphérique est notée chez 11 à 68% des patients , sous la forme essentiellement d'une multinévrite (45 à 79% des cas), et plus rarement d'une polyneuropathie sensitivomotrice Concernant notre série l'atteinte périphérique était de 25% ce qui est supérieure à celle de la littérature.

**Tableau XXIII: Fréquence des atteintes neurologiques périphériques au cours de la maladie de Wegener selon différentes séries. [111]**

Auteur	Langford 1999	Aasarod 2000	Guillevin 1997	de Groot 2001	Nishino 1993	Fauci 1983	Hoffman 1992	Notre étude
AN périphérique	13	7	14	44	16	10,6	15	25

Cette neuropathie pé riphérique est liée à une atteinte ischémique axonale des vasa nervorum, au niveau des petits vaisseaux é pineux . Une souffrance musculaire , secondaire, est retrouvée dans moins de 1% des cas à l'exploration électromyographique (EMG) [49].

Les atteintes neurologiques centrales sont plus rares, concernant 6 à 13% des patients [47] en moyenne , et plus tardives que l'atteinte pé riphérique , en moyenne 8 mois après le diagnostic de granulomatose de Wegener [49]. Elles résultent soit de l'extension par contiguïté de lésions granulomateuses sinusiennes , soit du développement d'authentiques lésions intracérébrales granulomateuses et /ou de vascularite . Elles peuvent se traduire cliniquement par des cé phalées , un syndrome mé ningé , un déficit sensitivomoteur , une hé miparésie ou hémiplé gie par accident ischémique ou plus rarement hémorragique , ou une comitialité . L'atteinte granulomateuse des mé ninges peut se manifester sous l'aspect d'une pachyméningite hypertrophique , et l'atteinte hypophysaire peut entraîner une compression du chiasma op tique ou un diabète insipide [50]. L'atteinte, uni ou bilatérale, des nerfs crâ niens, principalement du II, VI et/ou VII, est notée chez 4 à 14% des patients [48]. Les atteintes multiples sont le plus souvent liées à une compression par des lésions extensives mé ningées ou pseudo-tumorales intra-orbitaires granulomateuses.



Les atteintes médullaires sont rares, liées à une compression par un infiltrat granulomateux méningé ou à une vascularite médullaire ischémique[51].

*e. Atteintes cutanées et muqueuses:*

Des lésions cutanées sont retrouvées chez 10 à 50% des patients, à type surtout de purpura (figure 18), mais parfois aussi de papules ou d'ulcérations, éventuellement nécrotiques et extensives, ou plus rarement de nodules sous-cutanés [52]. Les lésions ressemblent parfois à un erythema elevatum diutinum ou à un pyoderma gangrenosum, qui peut aussi compliquer la granulomatose de Wegener. Une gangrène digitale et/ou des orteils est possible.



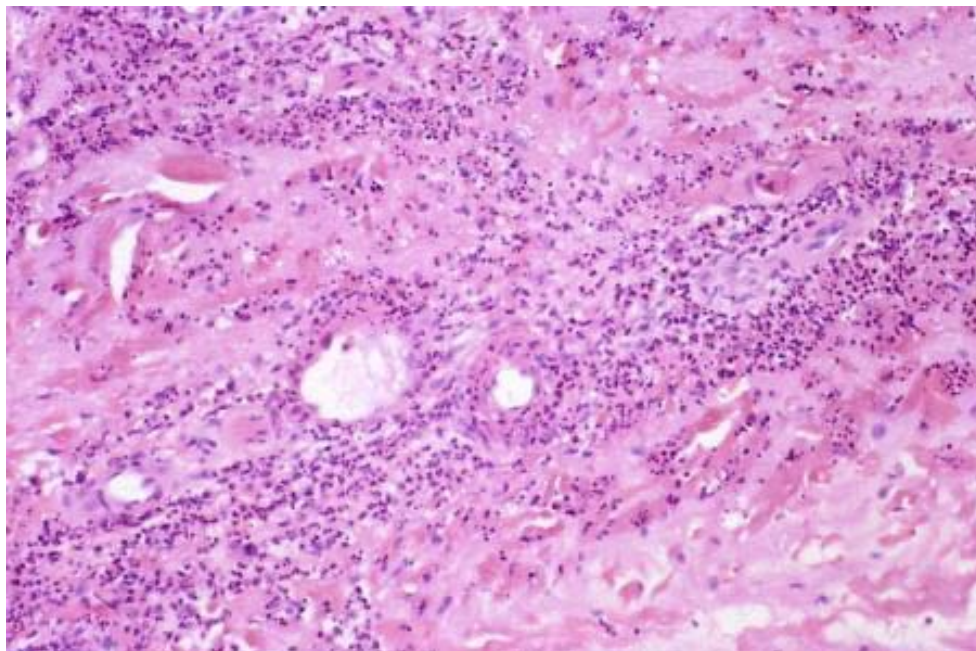
**Figure 18 : Lésions purpuriques palpables du membre inférieur d'un patient atteint de granulomatose de Wegener**

Dans notre série la fréquence des atteintes cutanées et muqueuses étaient de 75%, ce qui est supérieur à celle de la littérature, avec un cas de purpura présent dans 25% des cas. Les atteintes à type d'ulcérations étaient absentes. Cependant un syndrome sec était présent chez un patient (25%), une manifestation qui peut s'expliquer également par l'association au Syndrome de Gougerot- Sjogren.

**Tableau XXIII: Fréquence des signes cutané-muqueux au cours de la maladie de Wegener selon différentes séries. [111]**

Auteur	Langford 1999	Aasarod 2000	Guillevin 1997	de Groot 2001	Abdou 2002	Lie 1997	Fauci 1983	Anderson 1992	Notre étude
Signes cutanés	16	19	30	12	27	12	45	25	75

Les biopsies cutanées retrouvent souvent une vascularite leucocytoclasique des petits vaisseaux en cas de purpura (figure 18), peu spécifique, et parfois une vascularite nécrosante des vaisseaux du derme superficiel et /ou profond et /ou sous-cutané, notamment en cas de lésions nécrotiques. Un infiltrat vasculaire ou extravasculaire granulomateux peut être retrouvé, au sein des lésions papulaires ou nodulaires principalement [53]. Concernant notre série, la biopsie cutanée a objectivé 1 cas de d'infiltrats à PNN sans signes de vascularite.



**Figure 19: Photomicrographie montrant des lésions vasculaires et des modifications leucocytoclasiques chez un patient atteint de granulomatose de Wegener (H&E 20x)**

Des lésions muqueuses endobuccales sont observées chez 10 à 50% des patients à type d'ulcérations ou d'aphtes persistants, ou encore d'hypertrophie gingivale "framboisée" très évocatrice de granulomatose de Wegener [52]. L'atteinte des glandes salivaires et des parotides est décrite également. Les ulcérations des muqueuses génitales sont plus rares.

*f. Atteintes digestives:*

Les atteintes digestives concernent 5 à 11% des patients, se manifestant par de simples douleurs abdominales, non spécifiques, mais parfois aussi par des tableaux sévères de perforations digestives du grêle, puis, par ordre de fréquence, coliques ou gastriques. Cependant la fréquence des atteintes digestives dans notre série était de 25% ce qui est supérieur à celle de la littérature. (Tableau 25)

**Tableau XXV: Fréquence des atteintes digestives au cours de la maladie de Wegener selon différentes séries. [111]**

Auteur	Aasarod 2000	de Groot 2001	Matteson 1996	Lie1997	Notre étude
<b>Manifestations digestives</b>	1	4	19	7	25

Au cours de la granulomatose de Wegener, on peut aussi constater des iléocolites, des anorectites ou des gastrites granulomateuses, vis-à-vis desquelles le diagnostic différentiel avec une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique peut être difficile. Les biopsies digestives effectuées par voie endoscopique ne sont pas dénuées de risque chez ces patients, et ne mettent en évidence des lésions de vascularite que chez 10 à 50% des patients atteints de granulomatose de Wegener, au mieux [55].

Des atteintes de la vésicule biliaire, du pancréas et/ou de l'appendice ont été décrites à plusieurs reprises [56]. Walton [54] retrouvait dans sa série autopsique des lésions granulomateuses ou de vascularite nécrosante du foie chez 17 et 19% des sujets, respectivement, et de la rate chez 56 et 78% d'entre eux. Cliniquement et biologiquement, l'atteinte hépatique et/ou splénique demeure toutefois silencieuse dans la plupart des cas.

*g. Atteinte rénale:*

Bien que tardive, l'atteinte rénale fait partie intégrante de la forme complète de la maladie de WEGENER (57)

L'atteinte rénale touche plus de 60% des patients atteints de GPA (58). Elle apparaît généralement dans un second temps, principalement suite aux atteintes ORL et pulmonaires.

Dans notre série, la fréquence de l'atteinte rénale était de 100% ce qui rejoint celle d'Asarod, et supérieure aux autres séries. (Tableau 26)

**Tableau XXVI: Fréquence des atteintes rénales au cours de la maladie de Wegener selon différentes séries. [111]**

Auteur	Langford 1999	Aasarod 2000	Guillevin 1997	Oliveira 2005	Anderson 1992	de Groot 2001	Abdou 2002	Nishino 1993	Lie 1997	Matteson 1996	Notre étude
<b>Atteinte rénale</b>	55	100	74	60	60	38	38	58	48	73	<b>100</b>

Elle se caractérise par une insuffisance rénale aiguë à progression très rapide et une glomérulonéphrite nécrosante à croissants extracapillaires décelable seulement grâce à une biopsie rénale (59). Si dans quelques cas l'atteinte rénale se limite à une glomérulonéphrite modérée avec hématurie et protéinurie, il est clair qu'en l'absence de dépistage et de traitement spécifique, la pathologie évolue rapidement vers une insuffisance rénale chronique terminale (60).

Dans notre série, tous nos patients ont eu une atteinte rénale associée. L'atteinte rénale est inaugurale dans 50% des cas. Au cours des vascularites, les signes rénaux peuvent être inauguraux de la maladie, et la précocité de leur détection est capitale pour la survie rénale [61]. Cette situation, récemment identifiée et analysée par Woodworth [62] dans le cadre de la GW, est à l'origine de problèmes diagnostiques et nosologiques importants. Elle correspond à des patients qui entrent dans la maladie par une GN rapidement progressive, avec des signes extra-rénaux pauvres ou absents. La sévérité de cette GN en apparence primitive conduit généralement les

## Vascularites nécrosantes :

### Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne

---

né phrologues à engager une stratégie thérapeutique agressive comportant corticoïdes, immunosuppresseurs, voire é changes plasmatiques , qui masque les autres signes d 'angé ite né crosante et retarde leur apparition . Les arguments qui doivent orienter d 'emblée vers le diagnostic d 'angé ite nécrosante sont fournis par la biopsi e ré nale et la recherche d 'anticorps dirigé s contre le cytoplasme des polynucléaires [62]. Dans le tiers et la moitié des cas , le tableau ré alisé est celui d 'une glomé rulonéphrite rapidement progressive , comportant une insuffisance ré nale oligurique ou non , d'installation brusque ou , plus souvent , se constituant progressivement en deux à six semaines environ.

Les ré sultats de notre série sont similaires aux données de la littérature , l'atteinte ré nale est dominé e par une néphropathie glomé rulaire caracté risée par un sédiment urinaire actif chez 2 patients, une oligo-anurie est rencontré e dans 2 cas. Le tableau (27) compare nos ré sultats avec une é tude réalisée en 1989 par Ronco [62]. On constate que l'hé maturie et la protéin urie sont les signe ré naux les plus fré quents au cours de la vascularite de Wegener..

L'atteinte ré nale, au cours de la granulomatose de Wegener , se traduit par une hé maturie microscopique et une proté inurie . L'existence d'une atteinte glomé rulaire , si elle engendre une insuffisance ré nale avec une créatininémie supérieure à 140  $\mu\text{mol/l}$  et /ou une proté inurie supé rieuse à 1 gr/24 h doit ê tre considérée comme un facteur de mauvais pronostic [63-20].

Dans notre é tude , l'anomalie biologique la plus rencontré e est la présence d'une proté inurie chez 75% des patients , et une insuffisance ré nale dans 50%. Nos ré sultats sont supérieurs aux donné es de la littérature (é tude Ronco) (tableau) [62].

**Tableau XXVII : Fréquence des anomalies rénales au cours de la maladie de Wegener selon différentes séries. [62]**

Auteurs	Ronco 1989	Marrakech 2012	Notre étude
Nb de patients	16	26	4
Hématurie (%)	81	38	75
Protéinurie de 24H (%)	56	42	75
Insuffisance rénale aiguë (%)	37	34	50

La biopsie rénale a une grande valeur diagnostique ainsi que pronostique, objectivant une glomérulonéphrite nécrosante, focale, accompagnée de croissants. En immunofluorescence, les dépôts immuns sont absents ou en faible abondance principalement de type C3, et IgG. Ces lésions glomérulaires sont retrouvées dans les différentes formes de vascularite rénale associée aux ANCA. Elles peuvent être accompagnées d'une angéite nécrosante des artérioles ou des artères interlobulaires et être associées à des lésions tubulointerstitielles comportant nécrose tubulaire, œdème et infiltrat cellulaire inflammatoire.

L'atteinte tubulo-interstitielle, la prolifération extracapillaire et l'atteinte vasculaire sont observées avec une fréquence très élevée dans la série de Fès, comparativement à notre série où ces trois types de lésions étaient retrouvées chez seulement 17% des patients.

En 2010, Berden et al ont proposé une classification histopathologique séparant les biopsies rénales en 4 classes :

- Focale (focal) :  $\geq 50\%$  de glomérules normaux ;
- Forme à croissant (crescentic) :  $\geq 50\%$  de glomérules avec croissants ;
- Forme mixte (mixed) :  $< 50\%$  normaux,  $< 50\%$  avec croissants,  $< 50\%$  scléreux
- Forme scléreuse :  $\geq 50\%$  avec sclérose globale (64)

**Tableau XXVIII : Comparaison des caractéristiques histopathologiques des lésions rénales entre la série de Fès et notre série [114]**

Auteurs	Séries Akli K.	Notre série
Prolifération extracapillaire	93.3%	17%
Prolifération endocapillaire	60%	-
Glomérules scléreux	35.2%	50%
Atteinte vasculaire	83.3%	16%
Atteinte tubulo-interstitielle	93.3%	17%
Glomérulonéphrite membrano-proliférative	6,70%	-

Chacune des quatre catégories était associée à un pronostic rénal différent, soulignant l'intérêt clinique et pronostique de cette classification. C'est ainsi que les formes focales ou à croissants ont un bon pronostic rénal avec amélioration du DFG estimé, alors que les formes mixtes ou scléreuses ont après 5 ans de suivi, une perte du DFG. Cette classification a été étudiée et validée par plusieurs études multicentriques qui ont confirmé sa valeur prédictive, en association avec le sérotype des ANCA, dans l'établissement du pronostic rénal (65).

Nous n'avons pas pu appliquer cette classification à nos patients vu le manque de quelques données histologiques

#### *h. Atteintes cardiologiques:*

La coronarite et la péricardite sont les atteintes les plus souvent rencontrées au cours des manifestations cardiaques de la pathologie. (66).

Parmi les autres manifestations moins fréquentes nous retrouvons les troubles de la conduction (67), les troubles du rythme supraventriculaire (68), la cardiomyopathie (69), l'infarctus silencieux (70) ou encore la valvulopathie aortique (71)

Aucun cas dans notre série ne présente d'atteinte cardiaque.

*i. Atteintes musculaires et articulaires:*

Des douleurs articulaires , également appelées arthralgies , ou encore des arthrites (41) s'observent très fréquemment au cours de la GPA (72) (73).

La fréquence des arthralgies dans notre série a été de 75%, est très proche de celle de Reinhold-Keller, et légèrement supérieure à celle rapportée dans la littérature.

**Tableau XXIX: Fréquence des arthralgies au cours de la maladie de Wegener selon différentes séries. [111]**

Auteur	Langford 1999	Aasarod 2000	Oliveira 2005	Reinhold- Keller 2000	Abdou 2002	Notre étude
Arthralgies	26	41	15	77	57	75

Il s'agit plus souvent d'une atteinte polyarticulaire et symétrique que d'une atteinte monoarticulaire. Les articulations les plus couramment impliquées sont les chevilles, les genoux et les poignets.

Il est possible qu'un patient souffrant de GPA développe une arthrite aux extrémités de façon symétrique avec , de plus , la présence de facteur rhumatoïde . Dans ce cas là , la maladie ressemble beaucoup à une polyarthrite rhumatoïde débutante. La différence est qu'il ne s'agit pas, dans le cas de la GPA , d'une atteinte érosive. Elle n'entraîne donc ni déformation ni destruction de l'articulation par la suite (74).

Au cours de la GPA , il est également très fréquent d'observer des douleurs musculaires ou myalgies (75). La seule présence de ce symptôme ne permet pas d'orienter le diagnostic vers une GPA, étant donné que celui-ci peut se retrouver dans de nombreuses autres pathologies. C'est simplement l'apparition d'une atteinte des voies aériennes supérieures qui permet par la suite de redresser le diagnostic.



**2.2 Aspects cliniques de la Granulomatose Éosinophilique avec Polyangéite:**

**a. Signes généraux:**

Ils ne sont pas constants mais fréquents et habituellement très marqués : altération de l'état général, fièvre, amaigrissement.

La fréquence des signes généraux dans notre série était de 100% ce qui rejoint celle de Haas et Abu-Shakra.

**Tableau XXX : Fréquence des signes généraux au cours de la maladie de Churg et Strauss, selon diverses séries. [26]**

Auteurs	Haas	Abu-Shakra	Guillevin	Solans	Notre série
Signes généraux	100	100	70	69	100

**b. Manifestations pleuro-pulmonaires:**

L'asthme est la caractéristique déterminante de la maladie de l'EGPA, qui est au cœur des trois schémas de classification. Elle survient chez presque tous les patients (> 90%) (Keogh et Specks 2003 ; Sinico 2005 ; Comarmond 2013). Chez 83% des patients, elle précède le début de la vascularite, avec un délai médian entre le début de l'asthme et le diagnostic d'EGPA de 4 ans (intervalle interquartile de 2 à 11,5 ans) (Keogh et Specks 2003).

Chez 14% des patients, le diagnostic d'asthme coïncidait avec celui de vascularite et, dans de rares cas, la vascularite précède l'asthme de plus d'une décennie (Keogh et Specks 2003).

Dans notre série, la fréquence de l'asthme était de 75% qui est légèrement inférieure à celle de la littérature.

**Tableau XXXI : Fréquence de l'asthme au cours de la maladie de Churg et Strauss, selon diverses séries. [26]**

Auteurs	Chumbley	Revue de la littérature	Lanham	Haas	Abu-Shakra	Guillevin	Solans	Notre série
Asthme (%)	100	100	100	100	100	100	100	75

Trois (3) de nos malades pré sentaient un asthme dont un avait des antécédents de rhinite allergique.

Un patient (1 ère observation) dont les 1 ères manifestations de la GEPA remontent à moins d'un an avec atteinte pulmonaire documenté e à l'imagerie n'a pas présenté à ce jour de signes respiratoires asthmatiformes. L'introduction pré coce de la corticothérapie et son maintien pourrait retarder l'apparition de l'asthme chez ce malade.

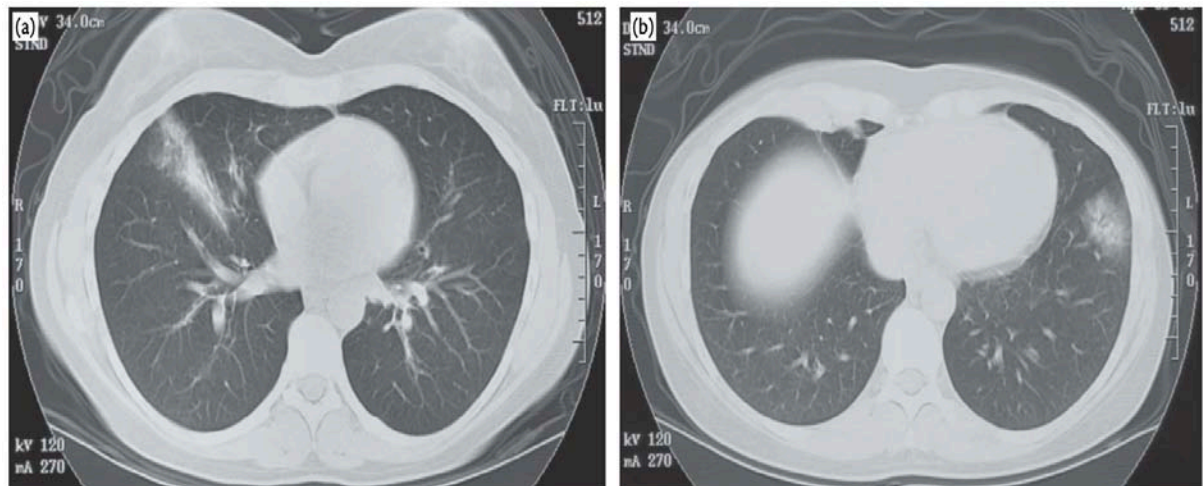
- Les études d'imagerie radiographique révèlent des anomalies du parenchyme pulmonaire chez jusqu'à deux tiers des patients. Celles-ci sont principalement causées par une inflammation éosinophile ou granulomateuse avec ou sans vascularite (Guillevin 1999; Keogh et Specks 2003). (tableau 32)

**Tableau XXXII: Fréquences des manifestations pulmonaires dans la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite [77]**

Auteurs	Revue de la littérature	Notre série
Asthme	90-100%	75%
Nodules pulmonaires	< 10%	0%
Infiltrats éosinophiles	30-50%	50%
Hémorragie alvéolaire/ capillarite	0-20%	0%

Des infiltrats pulmonaires inégaux fugaces avec une prédominance périphérique surviennent chez la moitié des patients atteints d'EGPA à un certain stade de la maladie (Figure 20) (Worthy 1998). Ils sont radiographiquement et histopathologiquement indiscernables de la pneumopathie chronique à éosinophiles (Silva 2005).

Concernant notre série, la fréquence des infiltrats pulmonaires était de 50% ce qui rejoint celle de la littérature.



**Figure 20: Tomodensitométrie thoracique montrant des infiltrats périphériques dans le lobe moyen droit (a) et le lobe inférieur gauche (b) causés par une inflammation à éosinophiles d'une granulomatose à éosinophiles avec polyangéite.**

De petits nodules centrolobulaires mal définis sont parfois identifiés sur la tomodensitométrie à haute résolution, et les nodules plus gros d'un diamètre de 1 à 3 cm ou les lésions de masse granulomateuse sont rares (Worthy 1998; Choi 2000; Keogh et Specks 2003; Silva 2005).

Les épanchements pleuraux, survenant chez jusqu'à 10% des patients, peuvent être causés par une insuffisance cardiaque congestive résultant d'une atteinte cardiaque ou par une pleurésie à éosinophiles. Ce dernier est généralement associé aux éosinophiles présents dans le liquide pleural. L'adénopathie médiastinale causée par une hyperplasie réactive ou une infiltration éosinophile est également rare (Choi 2000 ; Lesens 2002 ; Comarmond 2013).(1)

Des hémorragies alvéolaires ont été rapportées chez des patients atteints d'EGPA (Clutterbuck et Pusey 1987 ; Lai 1998). Trois grandes séries de cas ont rapporté une fréquence allant de 0 à 25% (Keogh et Specks 2003 ; Sinico 2005 ; Comarmond 2013). Une étude a montré que l'hémorragie alvéolaire est plus fréquente chez les patients ANCA positifs (Sinico 2005).(1)

Aucun de nos patients n'a présenté d'hémorragie alvéolaire

- **Diagnostics différentiels:**

Le diagnostic différentiel de la maladie pulmonaire à éosinophiles comprend la pneumonie éosinophile aiguë et chronique, l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique, les infections parasitaires, les réactions médicamenteuses et le syndrome hyperéosinophile idiopathique. Parmi ceux-ci, seul le dernier trouble myéloprolifératif affecte les organes extrapulmonaires, tout comme l'EGPA.

*c. Manifestations neurologiques:*

Les manifestations neurologiques sont fréquentes chez les patients atteints d'EGPA. Ils sont similaires à ceux trouvés dans le MPA et le GPA et sont la conséquence d'une vascularite affectant les vaisseaux épineuraux ou le système nerveux central (Vital 2006). Jusqu'à 76% des patients présentent une atteinte des nerfs périphériques, généralement sous la forme de mononeuropathies multiples (Sehgal 1995 ; Keogh et Specks 2003 ; Sinico 2005 ; Comarmond 2013). (1)

**Tableau XXXIII: Fréquences des manifestations neurologiques dans la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite [77]**

Auteurs	Revue de la littérature	Notre série
Système nerveux central	6-39%	0%
Neuropathie périphérique, mononeuropathies multiples	66-76%	50%

**Tableau XXXIV: Fréquences des manifestations neurologiques dans la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite selon diverses séries. [26]**

Auteurs	Chumbley	Revue de la littérature	Lanham	Haas	Abu-Shakra	Guillevin	Solans	Cohen	Notre série
Manifestations neuro. périphérique(%)	63	64	66	75	92	78	44	78	50

On observe également une polyneuropathie distale symétrique (24%) et moins fréquemment une polyneuropathie asymétrique (3%) et une radiculopathie lombaire (3%) (Sehgal 1995). L'atteinte du système nerveux central se présente sous forme de confusion, de convulsions ou de coma, avec ou sans paralysie des nerfs crâniens ou signe d'infarctus cérébral. Elle est moins fréquente que l'atteinte des nerfs périphériques, mais entraîne une morbidité et une mortalité importantes chez les patients atteints d'EGPA. Dans notre série, aucun de nos patients n'a présenté une atteinte du système nerveux central.

Les manifestations neurologiques peuvent être plus fréquentes chez les patients avec EGPA ANCA-positif. Une étude a trouvé une association entre la positivité des ANCA et l'atteinte du système nerveux central (Keogh et Specks 2003), tandis que deux autres études ont rapporté des fréquences accrues de mononévrite multiplexe chez les personnes positives aux ANCA (Sinico 2005 ; Comarmond 2013).

Deux (2) de nos patients pré sentaient des signes neurologiques périphériques soit 50% dont un avec tableau de polyradiculonévrite chronique.

*d. Manifestations cutanées :*

Environ la moitié des patients atteints d'EGPA ont une atteinte cutanée, ressemblant à celle des autres troubles vasculaires systémiques des petits vaisseaux (Davis 1997 ; Keogh et Specks 2003 ; Sinico 2005 ; Comarmond 2013). La fréquence des manifestations cutanées dans notre série rejoint celle de la littérature. (Tableau 35)

**Tableau XXXV: Fréquences des manifestations cutanées au cours de la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite selon la revue de la littérature. [77]**

Auteurs	Revue de la littérature	Notre série
Manifestations cutanées (%)	51-70	50

## Vascularites nécrosantes :

### Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne

---

Les nodules et les papules sur les surfaces extenseurs des articulations sont appelés « granulomes de Churg–Strauss » et représentent des granulomes extravasculaires cutanés. Le terme fait référence au schéma histologique des granulomes palissadiques avec nécrose centrale. Malgré son nom, il s'agit d'une découverte non spécifique, qui peut survenir isolément ou dans le cadre d'autres maladies systémiques, notamment la GPA, le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde (Finan et Winkelmann 1983).

L'atteinte cutanée vascularite de l'EGPA peut également se présenter sous la forme d'une éruption pétéchiale, d'un purpura palpable ou de maculopapules érythémateuses, se développant généralement sur les membres inférieurs et s'étendant de manière proximale. Le corrélât histopathologique est une vascularite leucocytoclasique avec ou sans infiltration éosinophile importante (Davis 1997).

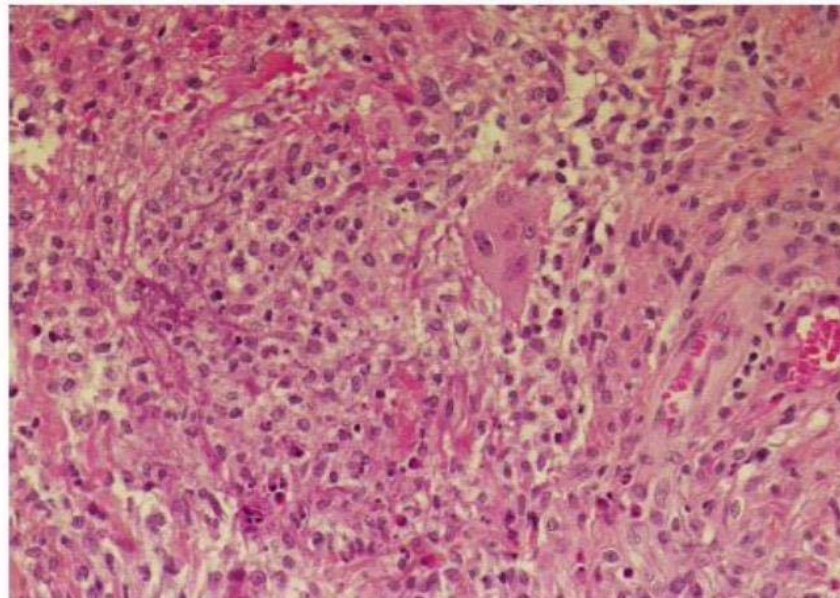
Dans notre série , 50% des patients ont présenté des manifestations cutanées dont deux purpuras et une seule biopsie réalisée a confirmé la vascularite cutanée

**Tableau 36: Fréquences des différentes manifestations cutanées au cours de la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite selon diverses séries. [26]**

Auteurs	Chumbley	Lanham	Haas	Abu-Shakra	Guillevin	Solans	Notre série
Manifestations cutanées (%)	66	-	68	67	51	69	50
Purpura (%)	-	48	25	-	31	41	50
Nodules (%)	27	30	25	-	19	6	0

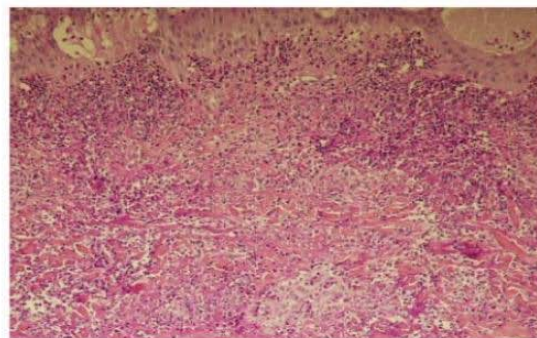


**Figure 21 : Lésions papulo-croûteuses du pouce au cours d'une GEPA**



**Figure** Aspect histologique de la biopsie cutanée des lésions des pouces. HES  $\times$  400.

**Figure 22 : Biopsie de la papule du pouce montrant un infiltrat cellulaire inflammatoire polymorphe comportant des nappes de polynucléaires éosinophiles des cellules géantes multinucléées un aspect de granulome éosinophile associé à une vascularite leucocytoclasique.[76]**



Aspect histologique de la biopsie cutanée du sein droit.  
HES x 100.

**Figure 23: Biopsie cutanée du sein mettant en évidence une spongiose avec des vésicules intraépidermiques riches en éosinophiles, un infiltrat du derme superficiel constitué de nombreux polynucléaires éosinophiles majoritairement en leucocytoclasie sans atteinte du derme profond ou de l'hypoderme et sans granulome mais avec des zones éosinophiles dites « enflammées »**

[76]

*e. Manifestations digestives*

L'atteinte du tractus gastro-intestinal survient chez 21 à 31% des patients (Keogh et Specks 2003 ; Sinico 2005 ; Comarmond 2013). Dans notre série, la fréquence des manifestations digestives était de 50% ce qui rejoint celle de la littérature (tableau 37 et 38)

**Tableau XXXVII: Fréquence des manifestations digestives dans la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite [77]**

Organe atteint	Fréquence
Tube digestif	13-59%

**Tableau XXXVIII: Fréquences des manifestations digestives au cours de la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite selon diverses séries. [26]**

Auteurs	Chumbley	Revue de la littérature	Lanham	Haas	Abu-Shakra	Guillevin	Solans	Notre série
Manifestations digestives(%)	17	62	59	56	8	33	38	50



## Vascularites nécrosantes :

### Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne

---

Les symptômes peuvent aller des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des saignements gastro-intestinaux à un abdomen aigu (Pagnoux 2005 ; Comarmond 2013).

La gastro-entérite ou la colite à éosinophiles et la vascularite des petits vaisseaux affectant l'intestin grêle ou le gros intestin peuvent provoquer une ischémie intestinale et entraîner des ulcérations des muqueuses et éventuellement une perforation (Peen 2000 ; Memain 2002).(1)

Dans notre première observation , le tableau clinique était dominé par la douleur abdominale aiguë, pseudo-chirurgicale.

#### *f. L'atteinte rénale:*

L'atteinte rénale survient chez un quart des patients atteints d'EGPA (Keogh et Specks 2003 ; Sinico 2006 ; Comarmond 2013), beaucoup moins fréquemment que dans la PAM ou la GPA, où l'atteinte rénale touche jusqu'à 80% des patients. Dans notre série, la fréquence de l'atteinte rénale était de 75% ce qui est supérieure à celle de la littérature. (Tableau 39)

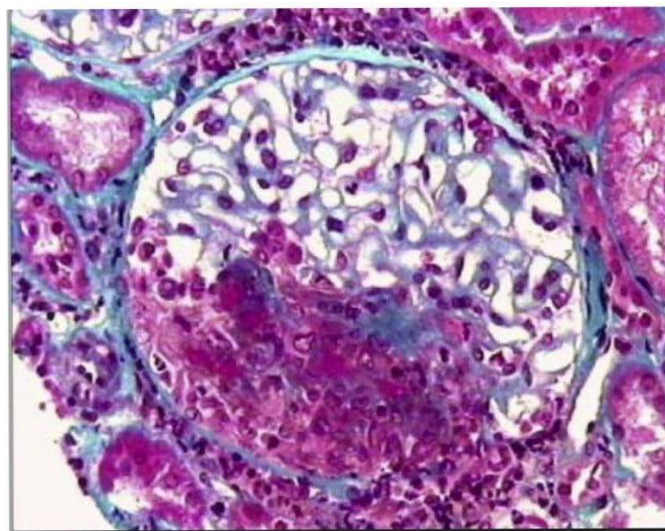
**Tableau XXXIX: Fréquences des manifestations rénales au cours de la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite selon diverses séries. [26]**

Auteurs	Chumbley	Revue de la littérature	Lanham	Haas	Abu-Shakra	Guillevin	Solans	Notre série
Atteinte rénale(%)	20	42	49	31	8	16	13	75

De plus, la maladie rénale est généralement bénigne et provoque rarement une insuffisance rénale. Seuls des chercheurs du Royaume-Uni ont signalé une fréquence plus élevée d'atteinte rénale dans l'EGPA (50 à 80%), et dans le rapport du groupe de néphrologie de l'hôpital Hammersmith, les résultats rénaux semblaient similaires à ceux de la PAM (Clutterbuck 1990 ; Reid 1998) et à ceux de notre série, où la fréquence de l'insuffisance rénale était de 50%.

La positivité des ANCA a été associée au développement d'une atteinte rénale, en particulier une glomérulonéphrite rapidement progressive, dans l'EGPA (Sinico 2005 ; Comarmond 2013).

L'anomalie histopathologique la plus fréquente sur biopsie rénale est celle d'une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire focale pauci-immune avec formation de croissant, indiscernable des autres vascularites associées aux ANCA (Clutterbuck 1990 ; Sinico 2006). L'inflammation éosinophile ou granulomateuse du rein est une découverte rare dans l'EGPA (Clutterbuck 1990 ; Kikuchi 2001 ; Sinico 2006).



**Figure 24: Étude anatomopathologique d'une biopsie rénale montrant une glomérulonéphrite extracapillaire avec un croissant sécant dans la chambre urinaire. [78]**

L'atteinte rénale est un des éléments du Five Factor Score et fait partie de des signes de mauvais pronostic lorsque la créatinémie dépasse 140 mmol/L [78].

Dans notre série, on a constaté l'atteinte rénale chez 3 patients, dont le DFG < 60, et deux biopsies rénales faites, montrant une Glomérulonéphrite extracapillaire pauci-immune.

*g. Manifestations cardiaques*

Les rapports d'atteinte cardiaque dans de grandes séries de cas d'EGPA varient considérablement (10 à 49%) (Chumbley 1977 ; Lanham 1984 ; Keogh et Specks 2003 ; Sable-Fourtassou 2005 ; Sinico 2005 ; Comarmond 2013).

Les manifestations cliniques vont de l'arrêt cardiaque, de l'insuffisance cardiaque congestive et de l'infarctus du myocarde à la maladie valvulaire et péricardique, et la découverte prédominante est la myocardite à éosinophiles (Morgan 1989 ; Ramakrishna 2000 ; Val-Bernal 2003 ; Stollberger 2005).

Deux études rétrospectives ont montré que les patients ANCA négatifs développent plus fréquemment une cardiomyopathie (Sinico 2005 ; Comarmond 2013).

Comme d'autres formes d'infiltration éosinophile du myocarde, elle affecte typiquement les ventricules et le diagnostic était traditionnellement posé par l'échocardiographie (Morgan 1989).

L'imagerie par résonance magnétique cardiaque (CMRI) s'est avérée être un test encore plus sensible de l'atteinte cardiaque dans l'EGPA (Marmursztejn 2009 ; Dennert 2010). Dans de petites études qui ont étudié l'utilité de l'IRMC dans l'EGPA, des anomalies cardiaques ont fréquemment été démontrées chez des patients asymptomatiques, ce qui suggère que les séries cliniques peuvent sous-estimer le taux d'atteinte cardiaque (Marmursztejn 2009 ; Dennert 2010 ; Szczeklik 2011). Cependant, la signification clinique des anomalies CMRI isolées n'a pas été déterminée.

La fibrose endomyocardique, la cardiomyopathie restrictive et le thrombus intracavitaire superposé peuvent entraîner des complications potentiellement mortelles (Ramakrishna 2000). Une atteinte valvulaire contiguë, le plus souvent des valves auriculo-ventriculaires, peut entraîner une destruction valvulaire (Ramakrishna 2000). Une péricardite constrictive aiguë ou chronique et un épanchement péricardique avec ou sans tamponnade cardiaque peuvent résulter d'une maladie péricardique à éosinophiles (Ramakrishna 2000; Stollberger 2005). Alors que les études d'autopsie originales ont trouvé une vascularite coronarienne des petits vaisseaux chez la majorité des patients (Churg et Strauss 1951), et que l'on pense que l'ischémie contribue au dysfonctionnement du myocarde, l'atteinte détectable par angiographie des principaux vaisseaux coronaires est rare (Hasley 1990 ; Kozak 1995 ; Hellemans 1997).

Dans notre série de malades, une seule patiente a présenté une akinésie du segment basal.

*h. Manifestations orl*

Les sinus paranasaux sont touchés chez environ 75% des patients (Keogh et Specks 2003 ; Sinico 2005). Elle prend généralement la forme d'une polypose nasale et/ou d'une inflammation allergique ou granulomateuse. L'inflammation nécrosante sévère est beaucoup moins fréquente dans l'EGPA que dans la GPA.

Dans notre série, la fréquence des manifestations ORL était de 75% ce qui rejoint celle de la littérature

**Tableau XL: Fréquences des manifestations ORL au cours de la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite selon diverses séries. [26]**

Auteurs	Chumbley	Revue de la littérature	Lanham	Haas	Abu-Shakra	Guillevin	Notre série
Manifestations ORL(%)	70	69	70	10	83	47	75

Au cours de la GEPA , l'atteinte ORL n'a pas le caractère destructeur de celle observée au cours de la granulomatose de Wegener. Les biopsies peuvent montrer des lésions granulomateuses riches en éosinophiles

Concernant notre série , 75% des patients ont présenté des manifestations ORL à type de sinusite dont un cas avec antécédents de rhinite allergique et un cas avec rhinorrhée croûteuse.

*i. Manifestations articulaires*

Les arthralgies sont fréquentes et volontiers inaugurales.

Les arthrites sont plus rares . Elles touchent volontiers les grosses articulations et sont non destructrices et non érosives. Elles peuvent atteindre toutes les articulations et ces arthralgies sont souvent migratrices.

Dans notre série, la fréquence des manifestations articulaires était de 50% est très proche de celle rapportée par Lanham et légèrement supérieure à celle de la littérature.

**Tableau XLI: Fréquences des manifestations articulaires au cours de la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite selon diverses séries. [26]**

Auteurs	Chumbley	Revue de la littérature	Lanham	Haas	Abu-Shakra	Guillevin	Notre série
Arthralgies/artrites (%)	20	46	51	31	42	41	50

*j. Manifestations oculaires:*

L'EGPA est une cause rare de maladie oculaire (Rosenbaum 2012). Lorsqu'elles sont présentes, plusieurs signes ont été rapportés, notamment une maladie inflammatoire orbitaire, une atteinte conjonctivale, une épisclérite, une PUK, une uvéite, une sclérite, une occlusion de l'artère rétinienne, une neuropathie optique ischémique, une ischémie choroïdienne multifocale et une paralysie des nerfs crâniens. En plus de la maladie rénale, la positivité aux ANCA semble également être associée à une maladie orbitaire plus grave et à un risque accru de perte de vision (Takanashi 2001).

Dans notre série, 75% des patients ont présenté des atteintes oculaires dont deux étaient des uvéites et une était une épisclérite.

### **3. Examens Paracliniques:**

#### **3.1. La Granulomatose avec Polyangéite ( Vascularite de Wegener):**

- **Données biologiques:**

- **NFS/CRP/VS:**

Au cours de la GPA, il est très fréquent d'observer une élévation de la vitesse de sédimentation (chez environ 80% des patients) (79) (60) ainsi qu'une augmentation de la CRP (41). Une anémie inflammatoire est également très souvent rapportée (chez environ 70% des patients) (41) (60).

Cependant, les anomalies biologiques retrouvées dans notre série sont similaires aux données de la littérature. Le syndrome inflammatoire est rencontré chez 3 patients (75%), ainsi que l'anémie inflammatoire était trouvée chez 2 cas soit 50%.

Les analyses peuvent également révéler une hyperleucocytose et une thrombocytose (79) ainsi qu'une hyperéosinophilie (dans 10% des cas) en général modérée comprise entre 500 et 800 / mm<sup>3</sup> (81) (80).

Dans notre série, l'hyperleucocytose est présente chez 1 seul malade (25%). Elle est fréquente au cours de la granulomatose de Wegener (65%) dans une revue de la littérature [6].

Dans les formes généralisées de la maladie, il est très fréquent d'observer une hyperleucocytose neutrophile, une anémie inflammatoire, une thrombocytose, une élévation des protéines de l'inflammation ainsi qu'une élévation de la créatininémie en raison de la glomérulonéphrite (79).

La découverte d'une anémie à la numération formule sanguine est habituelle : elle est le plus souvent non spécifique : inflammatoire, ferriprive ou secondaire à une insuffisance rénale [82]. Elle est rencontrée chez 2 patients (50%) dans notre série. 70% des cas de granulomatose de Wegener présentent une anémie inflammatoire dans une revue de la littérature [82].

- **Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA):**

La GW s'accompagne d'un élément immunologique essentiel au diagnostic et peut-être au suivi de la maladie. Il s'agit de la présence d'ANCA de type cytoplasmique diffus. Ils sont présents dans plus de 80% des formes diffuses et dans environ 50% des formes localisées de la maladie. Les c-ANCA anti-PR3 sont très spécifiques de la GPA. Ils sont détectés par immunofluorescence indirecte puis quantifiés par méthode ELISA (83).

La fréquence des c-ANCA dans notre série était de 100% et donc supérieure à celle de la littérature. (Tableau 42)

**Tableau XLII: Fréquences des c-ANCA positifs au cours de la Granulomateuse avec polyangéite, selon diverses séries. [115]**

Auteurs	Hoffman 1992	Reinhold-keller 2000	Stone 2003	Holle 2011	Notre série 2022
c-ANCA + (%)	83	84	88	81	100

Il y a une bonne corrélation entre l'activité de la GPA et le taux de c-ANCA anti-PR3 (2) (1). Il faut savoir que ces anticorps restent détectables à des taux élevés chez environ 40% des patients au stade de rémission et cela pendant plusieurs années (41).

Dans notre série la fréquence des anticorps anti-PR3 est de 50%, ce qui est inférieur à celle de la littérature. (Tableau 43)

**Tableau XLIII : Fréquences des Ac anti-PR3 positifs au cours de la Granulomateuse avec polyangéite, selon diverses séries. [115]**

Auteurs	Stone 2003	Holle 2012	Mahr 2012	Notre série 2022
Ac Anti-PR3 (%)	73	80	79	50

Au cours des nombreuses études effectuées, il a été constaté que les c-ANCA anti-PR3 étaient souvent présents avant la survenue d'une rechute.

Une hypothèse a donc été émise selon laquelle la présence de c-ANCA anti-PR3 sous traitement, serait un élément prédictif de la survenue d'une rechute. Cependant, l'absence de ces anticorps en phase de rémission n'autorise pas à prédire l'absence de rechute.

Les c-ANCA anti-PR3 semblent donc intéressants pour le suivi de la maladie mais il est encore trop tôt pour pouvoir utiliser ces anticorps comme éléments d'adaptation thérapeutique.

- **Histologie:**

La GPA est une maladie granulomateuse nécrosante ainsi qu'un trouble vasculaire primaire (Lie 1990).

La lésion histologique typique de la GPA montre la triade classique du granulome des cellules épithéloïdes extra-vasculaires, de la nécrose géographique et de la vascularite dans les capillaires, les artérioles et, moins souvent, les veinules. Deux de ces trois caractéristiques histologiques ont été considérées comme confirmant la GPA (Devaney 1990).

D'autres caractéristiques histologiques typiques mais non spécifiques sont la présence de cellules géantes multinucléées et de microabcès neutrophiles. L'inflammation granulomateuse peut être liée à des érosions osseuses ou cartilagineuses. Le granulome peut être discret ou confluent, formant un schéma géographique irrégulier de nécrose parenchymateuse pulmonaire. Les éosinophiles peuvent être présents dans l'infiltrat inflammatoire mais rarement en nombre excessif (Yousem et Lombard 1988).

Le granulome extravasculaire avec ou sans vascularite ou nécrose peut être trouvé le plus souvent dans les voies respiratoires, mais également dans tout autre système d'organes, tandis que la présentation histologique typique dans le rein est une glomérulonéphrite focale, segmentaire, nécrosante avec formation de croissants. De manière caractéristique, aucun dépôt immunitaire n'est observé par immunohistochimie (glomérulonéphrite pauci-immune).

Concernant notre série, les biopsies rénales ont montré des glomérulonéphrites nécrosantes avec formation de croissant dans 50%, ce qui rejoint les résultats de la littérature.

La muqueuse nasale est fréquemment impliquée dans la GPA et est facilement accessible pour la biopsie mais seulement 20 à 50% révèlent une histologie typique (Devaney 1990 ; Del Buono et Flint 1991 ; Lombard 1990).

Dans le cas d'un contexte clinique typique avec des marqueurs de substitution GPA ou vascularite définis et la présence de cANCA (PR3), le diagnostic peut être posé sans confirmation



histologique. Dans les cas moins clairs, en particulier lorsque les ANCA ne peuvent pas être trouvés et qu'un diagnostic différentiel peut s'appliquer, une biopsie doit être obtenue.

En présence d'anomalies rénales, le plus souvent la biopsie rénale aboutira au diagnostic. Alors que la biopsie trachéale ou bronchique peut générer des échantillons diagnostiques dans jusqu'à 25% des cas, la biopsie chirurgicale des nodules pulmonaires contribue au diagnostic jusqu'à 60%. En outre, une biopsie neuromusculaire (par exemple, nerf sural) dans une atteinte nerveuse périphérique cliniquement suspectée a un rendement diagnostique tout aussi élevé, mais peut entraîner un déficit sensoriel permanent.

Dans notre série, une biopsie vasculaire de l'artère temporale droite qui a révélé une médiacalcosse artérielle avec absence de critères en faveur de maladie de Horton. Et une autre biopsie salivaire chez un autre patient révélant une sialadénite grade 3.

### 3.2. Vascularite de Churg et Strauss:

- Données biologiques:

L'hyperéosinophilie sanguine, l'élévation des IgE sériques et la présence d'ANCA constituent les 3 principales anomalies biologiques.

#### a. Éosinophilie sanguine:

C'est le signe biologique majeur de la GEPA [84]. Une éosinophilie  $> 1000$  é/lts/mm<sup>3</sup> est de grande valeur pour le diagnostic, et un taux normal (avant tout traitement), exclut pratiquement le diagnostic de GEPA [85].

Bien que l'hyperéosinophilie soit la règle, elle peut quelquefois s'effacer, au moins temporairement, soit spontanément, soit du fait d'un traitement corticoïde [86].

L'éosinophilie sanguine constitue le principal marqueur évolutif de la maladie dont elle contribue à guider le traitement [87].

Durant l'évolution, l'éosinophilie diminue puis se normalise sous l'influence du traitement, toute augmentation nouvelle du nombre des éosinophiles est un signe précoce de rechute [87,88].

Tous les malades de notre série avaient une hyperéosinophilie supérieure à 1000 é lts/mm<sup>3</sup>, « la maximale é tant à 9000 é lts/ mm<sup>3</sup> » et on a assisté chez tous les patients à une diminution significative voir une normalisation du taux des é osinophiles.

**Tableau XLIV: Fréquences de l'hyperéosinophilie au cours de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite. [77]**

Auteur	Revue de la littérature	Notre série
Hyperéosinophilie (%)	90-100	100

*b. Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)*

Ils doivent être recherchés systématiquement [89]. Il s'agit le plus souvent, en immunofluorescence, d'ANCA de répartition péri nucléaire (p-ANCA), qui sont présents chez 47 à 67% des patients et sont un argument du diagnostic [90].

Dans notre série, la fréquence des p-ANCA était de 100%, est supérieure à celle de la littérature, et les fréquences de la MPO et la PR3 étaient proches de celles de la littérature.

La spécificité immunologique de ces anticorps est recherchée par méthode ELISA ; il s'agit en règle d'anticorps anti-myéloperoxydase (MPO). Des ANCA de répartition cytoplasmique (c-ANCA) sont plus rarement mis en évidence

**Tableau XLV: Fréquences des ANCA-positifs dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite. [116]**

	c-ANCA (%)	p-ANCA (%)	PR3 (%)	MPO (%)
Revue de la littérature	10	60	10	60
Notre série	-	100	25	50

La présence d'ANCA n'est pas spécifique de la GEPA, puisque on peut les observer également au cours de la GPA (c-ANCA de spécificité anti-myéloprotéinase 3) et de la polyangéite

microscopique (c-ANCA ou p-ANCA), ces ANCA sont souvent absents au cours de la périartérite noueuse [81].

c. Protéine C-réactive (CRP)

La CRP, comme l'éosinophilie sanguine, est un marqueur d'activité de la maladie. Elle augmente en cas de poussée et se normalise en cas de rémission.

Tous nos patients avaient une CRP élevée au moment du diagnostic, et s'est normalisée sous traitement.

● Histologie

En cas de lésion organique locale, la réalisation d'une biopsie de cet organe aide beaucoup au diagnostic. S'il n'existe pas de lésion localisée, on peut réaliser une biopsie d'un nerf ou d'un muscle. La biopsie du nerf sural est la plus fiable.

La biopsie peut être cutanée, pulmonaire, rénale nerveuse ou musculaire. Les trois critères histologiques sont :

- La nécrose vasculaire
- L'infiltration tissulaire par les éosinophiles, et
- Le granulome extravasculaire, souvent ils ne coexistent pas chez le même patient

La preuve histologique est inconstamment obtenue dans les séries de la littérature.

Il est important de rappeler que les critères histologiques décrits par Churg et Strauss avaient été élaborés à partir d'une étude autopsique, la preuve histologique ne saurait être exigée en pratique clinique, car cette exigence conduirait inévitablement à des retards diagnostiques et thérapeutiques très préjudiciables aux malades [85].

Dans notre série, une biopsie cutanée a également été réalisée qui a montré une infiltration interstitielle éosinophilique

Une autre biopsie digestive qui a révélé au niveau gastrique une pangastrite érythémateuse, et une autre faite chez le même patient au niveau du colon montrant un remaniement inflammatoire subaiguë non spécifique.

- **Autres examens**

Les autres examens utiles comportent un scanner et un examen ORL spécialisé, une exploration fonctionnelle respiratoire, comportant toujours une spirométrie à la recherche d'un trouble ventilatoire obstructif et, si nécessaire une gazométrie artérielle et une étude de la diffusion alvéolo-capillaire, un électrocardiogramme à la recherche d'anomalies électriques infracliniques, une échographie cardiaque, une scintigraphie myocardique, et/ou une mesure isotopique des fractions d'éjection ventriculaires à la recherche d'une atteinte cardiaque (systématiquement pour rechercher précocement une atteinte myocardique infraclinique, ou en cas d'anomalie clinique ou électrique même mineure).

L'IRM cardiaque est un des examens les plus performants pour détecter l'atteinte myocardique. Après injection de gadolinium les séquences montrent l'atteinte du muscle cardiaque ou une fibrose endomyocardique.

Lorsqu'elle est pratiquée en dehors de toute symptomatologie clinique, la découverte d'anomalies pose le problème de leur signification et des choix thérapeutiques qui peuvent en découler.

L'angiographie coronaire est recommandée en cas d'ischémie myocardique. Elle peut montrer, rarement, des sténoses vasculaires étagées spécifiques de la vascularite.

Une exploration rénale (protéinurie, hématurie, leucocyturie, créatininémie) et la recherche de foyers infectieux sont systématiques.

Les autres explorations (telles que l'électromyogramme, l'examen ophtalmologique, etc...) sont orientées par les manifestations cliniques [1].

#### 4. Diagnostic positif :

- La Granulomatose avec Polyangéite ( Vascularite de Wegener):

Pour pouvoir faire le diagnostic de GPA , les médecins s'aident des deux classifications de crites précédemment :

- Celle de Chapel Hill,
- Celle de l'ACR,

Ainsi que du dépistage des c-ANCA anti-PR3.

Selon la classification de l'ACR , le patient doit présenter 2 des 4 critères décrits dans cette classification pour que les médecins puissent s'orienter vers un diagnostic de GPA . Pour cela, les médecins s'aident des examens radiologiques et cliniques du patient.

Au niveau radiologique, c'est notamment la présence de nodules et d'infiltrats pulmonaires qui guide ce diagnostic alors que d'un point de vue clinique ce sont surtout les atteintes ORL , pulmonaires et rénales qui intéressent les médecins.

Dans le cas de la classification de Chapel Hill, ce sont les biopsies des tissus atteints par la maladie qui permettent d'orienter les médecins en sachant que la GPA se caractérise par une inflammation granulomateuse nécrosante des vaisseaux sanguins.

Les biopsies les plus fréquemment effectuées sont celles des poumons , des voies aériennes supérieures et des reins (60). Simplement il est très rare qu'une de ces biopsies rassemble l'ensemble de la triade caractéristique (inflammation granulomateuse et nécrosante) ce qui justifie de multiples prélèvements.

Il apparaît donc très difficile d'avoir la preuve histologique de GPA , c'est pour cela qu'il est nécessaire d'associer les signes cliniques et les biopsies pour orienter le diagnostic.

La thoracotomie , qui permet la biopsie pulmonaire , révèle très souvent une vascularite granulomateuse. C'est le prélèvement le plus sûr pour effectuer le diagnostic.

## Vascularites nécrosantes :

### Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne

---

Lorsqu'une biopsie des voies aériennes supérieures est effectuée, il est habituellement retrouvé une inflammation granulomateuse avec nécrose. Cependant, il est également possible de ne pas déceler de signe de vascularite au cours de ce prélèvement.

Lorsqu'une biopsie rénale est nécessaire, suite à la survenue d'une insuffisance rénale par exemple, celle-ci confirme le diagnostic de glomérulonéphrite néocrosante à croisements extracapillaires (91).

La recherche des c-ANCA anti-PR3 est très importante pour aider au diagnostic de GPA mais elle ne doit pas remplacer les examens histologiques et cliniques car ces anticorps n'ont pas une spécificité maximale vis-à-vis de la GPA.

Les c-ANCA anti-PR3 permettent simplement de renforcer ce diagnostic.

Il est donc très important au cours du diagnostic de GPA de prendre en compte l'ensemble des éléments suivants

- Les symptômes développés par le patient,
- La présence ou non de c-ANCA anti-PR3,
- Les biopsies éventuellement effectuées.

Il est impossible pour les cliniciens de confirmer un diagnostic de GPA avec seulement l'un de ces éléments.

Une symptomatologie évocatrice associée à la présence de c-ANCA anti-PR3 permet de confirmer le diagnostic de GPA. En pratique, les biopsies sont rarement effectuées sauf dans le cas d'une atteinte rénale.

**Tableau XLVI: Critères de classification ACR/EULAR 2022 et de diagnostic de la Granulomateuse avec polyangéite (Wegener) (91)**

Critères Cliniques		
1	Atteinte nasale : épistaxis, ulcération, lésion croûteuse, congestion, obstruction nasale ou perforation septale	3 points
2	Atteinte cartilagineuse (inflammation des oreilles ou du cartilage nasal), voix rauque ou stridor, atteinte endobronchique ou nez en pied de marmite	2 points
3	Hypoacousie de transmission ou sensorielle	1 point
Critères Biologiques, Radiologiques et Histologiques		
4	Présence de C-ANCA ou d'anticorps anti-PR3	5 points
5	Nodule pulmonaire, masse ou cavité sur l'imagerie thoracique	2 points
6	Présence à l'histologie de granulome, d'inflammation granulomateuse extravasculaire ou présence de cellules géantes	2 points
7	Aspect inflammatoire, inflammation, congestion ou écoulement nasal, sinusite ou mastoïdite à l'imagerie	1 point
8	Glomérulonéphrite pauci-immune à l'histologie	1 point
9	Présence de P-ANCA ou d'anticorps anti-MPO	-1 point
10	Taux d'éosinophiles $\geq 1$ G/L	-4 point

Additionnez le score pour 10 items, un score >5 est nécessaire pour la classification de Granulomateuse avec polyangéite.

- **Considérations lors de l'application de ces critères : (tableau 46)**

- Ces critères de classification doivent être appliqués pour classer un patient comme ayant une granulomatose avec polyangéite lorsqu'un diagnostic de vascularite petite ou moyenne a été posé.
- Les autres diagnostics imitant la vascularite doivent être exclus avant d'appliquer les critères.
- Dans notre série, tous les patients suivis pour Granulomatose avec polyangéite ont eu des scores de plus de 5, avec une moyenne de 12,50.

- **Vascularite de Churg et Strauss:**

Le diagnostic de la Granulomatose éosinophilique avec polyangéite est plutôt clinico – biologique.

En effet, le tableau clinique est souvent stéréotypé. Les premiers symptômes sont souvent non spécifiques, et c'est leur association qui doit amener à suspecter le diagnostic (arthralgies, myalgies, amaigrissement, fièvre puis multinévrite, purpura, hématurie microscopique..).

L'association d'un asthme fébrile à une altération importante de l'état général, et une augmentation des éosinophiles doit faire évoquer une GEPA, d'autant plus s'il existe à la radiographie thoracique des infiltrats pulmonaires.

L'examen clinique cherche des signes systémiques (purpura, multinévrite) de la maladie dont la présence permet en général d'asseoir le diagnostic.

Cependant il est toujours préférable de confirmer histologiquement ce diagnostic. La nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux de petit calibre, les infiltrats tissulaires à éosinophiles et les granulomes extravasculaires sont les trois éléments histologiques caractéristiques de l'affection mais ils ne coexistent que rarement sur le même site biopsique.

L'idéal est de réaliser les biopsies sur des organes atteints.



## Vascularites nécrosantes :

### Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne

---

La recherche des ANCA est indispensable au diagnostic et à la classification des vascularites nécrosantes, ce sont de nouveaux outils de diagnostic, qui restent malgré tout à définir.

La recherche d'ANCA se fait par combinaison des techniques d'IF et ELISA (indispensable si IF positive), voire par immunocapture.

D'après la HAS, la détection d'ANCA positifs en IF et de spécificité antiprotéinase 3 ou anti MPO en ELISA peut, en l'absence de confirmation biopsique, être suffisante pour retenir le diagnostic et débiter rapidement le traitement.

Les critères de classification ACR/EULAR 2022 pour le GEAP (tableau) sont le produit d'un processus méthodologique rigoureux qui a utilisé un vaste ensemble de données générées par le travail d'un groupe international remarquable de collaborateurs. Ces critères ont été approuvés par l'ACR et l'EULAR et sont maintenant prêts à être utilisés pour différencier un type de vascularite d'un autre afin de définir des populations dans des études de recherche.

**Tableau XLVII: Critères de classification ACR/EULAR 2022 et de diagnostic de la Granulomateuse éosinophilique avec polyangéite (Churg et Strauss) (91)**

Critères Cliniques		
1	Atteinte obstructive respiratoire	3 points
2	Polypes nasaux	3 points
3	Mononeuropathie multiple	1 point
Critères Biologiques, Radiologiques et Histologiques		
4	Eosinophile > 1 G/L	5 points
5	Infiltrat à éosinophiles prédominant en extravasculaire en histologie	2 points
6	Présence de c-ANCA ou d'anti-PR3	-3 points
7	Hématurie	-1 point

Additionnez le score pour 7 items, un score >6 est nécessaire pour la classification de Granulomateuse éosinophilique avec polyangéite

- Dans notre série, tous les patients suivis pour Granulomateuse éosinophilique avec polyangéite ont eu des scores de plus de 5, avec une moyenne de 9.

## 5. Traitement :

### 5.1. Granulomatose avec Polyangéite (GPA): Maladie de Wegener

L'approche actuelle du traitement de la GPA est fortement influencée par les essais EUVAS, VCRC et NIH. L'objectif initial du traitement est l'induction de la rémission ; le suivant est le maintien de la rémission. L'un des défis majeurs d'aujourd'hui est le traitement des états pathologiques réfractaires. Des recommandations thérapeutiques ont été publiées en 2009 par le groupe EULAR/EUVAS (Hellmich 2007 ; Mukhtyar 2009) et seront discutées en détail dans ce chapitre ; par ailleurs, des données issues d'essais contrôlés ont été publiées depuis et seront intégrées dans les schémas thérapeutiques bien qu'elles ne soient pas encore formellement intégrées dans les recommandations.

Le traitement d'induction de la rémission pendant les phases de la maladie active est généralement suivi d'un traitement moins agressif pour le maintien de la rémission.

Comme détaillé dans la section Schémas thérapeutiques standard dans la GPA, le cyclophosphamide (CYC) est une option pour les patients atteints de GPA active généralisée et sévère. Le RTX est apparu comme un traitement alternatif au CYC, en particulier chez les jeunes patients ou chez les patients présentant des doses cumulatives élevées de CYC ou des contre-indications au CYC et a été homologué pour traiter la GPA et la MPA actives sévères aux États-Unis et en Europe (Stone 2010).

En cas de défaillance d'un organe due à une activité vascularite – en particulier une insuffisance rénale – l'échange plasmatique peut être utilisé pour induire une rémission.

Le méthotrexate (MTX) peut être utilisé pour l'induction de la rémission dans les maladies non menaçantes pour les organes (systémiques précoces). Compte tenu de la toxicité cumulative élevée du CYC, le traitement doit être remplacé par des agents moins toxiques tels que le MTX,

l'AZA, le LEF ou le MMF dès que la rémission est atteinte. La durée du traitement d'entretien n'est pas claire.

Actuellement, l'EULAR/EUVAS recommande un traitement d'entretien pendant au moins 18 mois. Cependant, malgré les stratégies d'entretien, les taux de rechute sont encore élevés (35 à 51% en 3 à 5 ans) (Holle 2011).

## 5.2. Schémas thérapeutiques standards en GPA

### a. Corticostéroïdes:

Il est généralement admis que le CS seul ne peut pas contrôler la GPA généralisée active.

Dans les cohortes historiques, la monothérapie par CS a prolongé la survie médiane de seulement 7,5 mois (Hollander et Manning 1967).

Cependant, lorsqu'il est administré en complément d'autres agents immunosuppresseurs (CYC, MTX, etc.), le CS représente une pierre angulaire dans le traitement du GPA pour l'induction et le maintien de la rémission.

Pour l'induction de la rémission, 1 mg/kg de prednisolone (PRD) est administré comme dose initiale en association avec le CYC ou le MTX (Mukhtyar 2009). En cas de maladie menaçant le pronostic vital ou les organes (par exemple, hémorragie alvéolaire, glomérulonéphrite à progression rapide), une dose élevée de méthylprednisolone par voie intraveineuse (250 à 1000 mg par jour pendant 3 jours consécutifs) doit être utilisée. La posologie est ensuite dégressive par paliers de 5 à 10 mg/jour selon l'activité de la maladie.

- Concernant notre série:
- La Méthylprednisolone était administrée chez tous nos patients soit 100% par 3 bolus intraveineux, à la dose de 15mg/kg/j pendant 3 jours consécutifs puis administrée par voie orale avec une dose de 1mg/kg/j, avec une durée de traitement d'attaque moyenne de 3 à 6 semaine.

- La diminution était progressive chez tous nos patients dans le but d'amener la dose de corticoïde à 5mg/j au 12eme mois de traitement
- La décroissance de la posologie était interrompue dans 75% à cause de nouvelles poussées de maladie.

Compte tenu des dommages prévisibles à long terme liés à l'utilisation de CS à forte dose (par exemple, ostéoporose, diabète), les CS doivent être réduits aussi bas que possible. EULAR recommande de diminuer le PRD à 10 mg/jour ou moins.

*b. Cyclophosphamide*

❖ **Cyclophosphamide oral**

Les chercheurs des National Institutes of Health (NIH) ont été les premiers à étudier formellement les effets du CYC en association avec le CS chez les patients atteints de GPA (Fauci 1983 ; Fauci et Wolff 1973).

L'essai a utilisé du CYC 2 mg/kg/jour par voie orale avec de la prednisone (PRD) à une dose initiale de 1 mg/kg/jour pour induire et maintenir la rémission.

Dans une cohorte de 133 patients traités avec ce régime au NIH, 91% ont répondu, 75% des patients obtenant une rémission complète (Hoffman 1992).

La mortalité liée à la GPA ou à son traitement était de 13%. Sur la base de ces données, le CYC et le CS ont été utilisés dans de nombreux cas pendant plusieurs années non seulement pour induire mais aussi pour maintenir la rémission, entraînant des doses cumulées élevées de CYC et de CS et une morbidité et une mortalité élevées liées au traitement.

L'utilisation prolongée du CYC est limitée par une morbidité souvent grave, notamment des infections, une leucopénie liée à une insuffisance médullaire, une infertilité et une cystite hémorragique.

Outre le risque de développer une cystite hémorragique, un grand nombre de preuves suggèrent que l'administration de CYC est liée à un risque accru de neuf à 45 fois de cancer de la vessie chez les patients atteints de GPA (Hellmich 2004 ; Hoffman 1992 ; Knight 2002 ; Reinhold-Keller 2000 ; Talar-Williams 1996).

Dans une grande cohorte de 1065 patients atteints de GPA en Suède, Knight et ses collaborateurs ont rapporté un risque relatif de 31 fois et un risque cumulé de 3% à 10 ans et de 10% à 15 ans après le traitement par le cyclophosphamide (Knight 2002). Fait intéressant, huit patients de cette cohorte ont reçu un diagnostic de cancer de la vessie avant la GPA pourrait être associé au cancer (c'est-à-dire au cancer des cellules rénales) (Tatsis 1999).

Des études de cohorte suggèrent que la limitation de l'utilisation des CYC et l'application d'un régime d'entretien strict ont eu un impact significatif sur la réduction de la morbidité et de la mortalité liées au traitement et ont également conduit à une baisse des taux de rechute (Holle 2011)

❖ Cyclophosphamide par voie veineuse

Après de nombreuses années d'utilisation d'Endoxan® par voie orale, ce médicament est aujourd'hui principalement utilisé par voie IV, à la dose de 0,5 à 0,7 g/m<sup>2</sup>/bolus (58). Cette dose est ajustée selon la fonction rénale. Il est impératif de s'assurer d'un état d'hydratation important du patient sous bolus de Cyclophosphamide (92).

Lorsque la fonction rénale est normale, les injections de Cyclophosphamide s'effectuent au départ toutes les deux semaines pendant un mois à la dose de 0,6 g/m<sup>2</sup> soit 3 bolus à J1, J15 et J29. Ensuite, un bolus est réalisé toutes les trois semaines à raison de 3 injections dosées à 0,7 g/m<sup>2</sup>. Pour les personnes âgées de plus 65 ans et pour les insuffisants rénaux, les bolus se font à la dose fixe de 0,5 g/m<sup>2</sup> (93).

Dans la plupart des cas, six bolus en 3 mois sont nécessaires pour obtenir une rémission complète.

- Dans notre série:
  - l'association corticoïdes et immunosuppresseurs type Cyclophosphamide était préconisée chez tous nos patients (100%)
  - l'utilisation du Cyclophosphamide était selon le protocole des vascularites (J0, J14, J28) puis tous les 21 jours, avec un total de 6 bolus chez les patients avec une fonction rénale normale.

c. Rituximab

Les études RITUXVAS et RAVE comparent respectivement l'utilisation du Cyclophosphamide par voie IV et par voie orale avec le Rituximab dans le traitement d'induction ou d'attaque de la GPA. Toutes deux ont permis de prouver que le Rituximab est aussi efficace que le Cyclophosphamide pour obtenir la rémission de la maladie (95). Ces deux médicaments ont également un taux d'effets secondaires assez similaire (96).

Grâce à cette étude, les médecins savent aujourd'hui que le Rituximab est une alternative possible dans le traitement d'attaque des formes diffuses de la GPA, en complément de la corticothérapie.

Il peut éventuellement être utilisé en première intention dans le traitement d'attaque des patients nouvellement diagnostiqués (97) mais, il est surtout employé en deuxième intention, en cas de formes réfractaires au traitement conventionnel (98), associant la Prednisone et le Cyclophosphamide IV, ou en cas de rechutes (99).

L'utilisation du Rituximab est recommandé dans les rechutes chez les patients ayant déjà reçu du Cyclophosphamide ou à une dose trop importante (94).

Dans le traitement d'induction de la rémission, le Rituximab est utilisé à la posologie de 375 mg/m<sup>2</sup> à chaque administration. Quatre perfusions sont effectuées toutes les semaines pendant 4 semaines à J1, J7, J14 et J21 (selon le protocole RAVE) (100).

- Dans notre série l'utilisation du Rituximab était absente.

*d. Azathioprine*

L'Azathioprine est la molécule utilisée en première intention dans le traitement d'entretien de la GPA. Une fois la rémission obtenue, le traitement par Azathioprine n'induit pas plus de rechutes à 18 mois que la poursuite du Cyclophosphamide (101). Cependant, ce médicament est intéressant puisqu'il entraîne moins d'effets secondaires que l'Endoxan® (102). L'Imurel® est donc un médicament efficace pour maintenir la rémission et est mieux toléré à long terme par les patients que le Cyclophosphamide.

La posologie permettant de maintenir la rémission se situe entre 2 et 3 mg/kg/jour (92) (102). A l'heure actuelle, la durée optimale du traitement par Azathioprine n'est pas encore très bien définie. Cependant, il serait nécessaire de maintenir ce médicament pendant un minimum de 18 mois à 24 mois (58). Puis, lorsque les médecins décident qu'il est temps d'arrêter la prise d'Azathioprine, la posologie est progressivement diminuée jusqu'à l'arrêt total.

- Dans notre série, l'azathioprine a été utilisé chez 3 patients soit 75%, à dose de 3mg/kg/j.

**5.3. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite**

La gestion de l'EGPA reste difficile et il n'y a pas de résultats d'essais cliniques concluants dans des populations de patients bien définies qui donnerait des indications.

**Les corticostéroïdes** sont le pilier du traitement, souvent utilisés en association avec des immunosuppresseurs.

Le choix du traitement initial dépend souvent de l'étendue des manifestations de la maladie.

Partant du constat que certains signes cliniques au moment du diagnostic laissent présager une évolution plus défavorable, Guillevin et al. ont créé le **Five Factor Score** comme outil pronostique, qui a été utilisé pour guider la prise en charge initiale (Guillevin 1996 ; Pagnoux 2007).

Les cinq facteurs initiaux étaient l'élévation de la créatinine sérique (> 1,58 mg/dl), la protéinurie due à une vascularite ou à une glomérulonéphrite (> 1 g/24 h), l'atteinte gastro-intestinale, la cardiomyopathie et l'atteinte du système nerveux central.

La présence d'une ou plusieurs de ces manifestations au moment du diagnostic était associée à une augmentation de la mortalité, et donc les patients présentant au moins un des facteurs ont généralement été traités avec des agents cytotoxiques en plus des glucocorticoïdes, alors que ceux sans aucun des cinq facteurs (ou aucun d'autres manifestations menaçant les organes ou le pronostic vital) ont généralement été traités avec des glucocorticoïdes seuls (Guillevin 1996 ; Vaglio 2012).

Les éléments du Five Factor Score ont maintenant été révisés (voir Section : Pronostic), mais la pratique consistant à réserver initialement le traitement cytotoxique aux cas les plus graves d'EGPA s'est poursuivie (Guillevin 2011 ; Comarmond 2013).

- Dans notre série, la totalité de nos patients ont reçu un bolus de Méthylprédnisolone pendant 3 jours de suite relayé par la corticothérapie orale à dose de 1 mg/kg/j.

Le choix optimal de l'agent immunosuppresseur reste un domaine d'investigation en cours (Vaglio 2012).

- Le traitement de référence de l'EPGA associé à des facteurs de mauvais pronostic a été le cyclophosphamide en association avec les glucocorticoïdes (Pagnoux 2007).
- L'association corticoïdes et immunosuppresseurs type Cyclophosphamide (Endoxan) a été préconisée chez tous nos patients.

Suite à l'induction de la rémission, la conversion à un immunosuppresseur moins toxique tel que l'azathioprine peut être appropriée (Pagnoux 2007).

Les patients sans facteurs de mauvais pronostic qui répondent initialement de manière adéquate aux glucocorticoïdes seuls peuvent par la suite avoir besoin d'agents d'épargne des glucocorticoïdes, tels que le méthotrexate, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou



l'hydroxyurée, si les glucocorticoïdes ne peuvent pas être réduits à des doses acceptables (Della Rossa 2002 ; Assaf 2004 ; Metzler 2004).

- Dans notre série, l'Imurel (Azathioprine) était administré chez un seul patient soit 25%.

Pour les patients résistants aux immunosuppresseurs standards, en particulier si l'inflammation éosinophile domine la présentation clinique, **l'interféron- $\alpha$**  a été proposé comme alternative (Tatsis 1998 ; Termeer. 2001 ; Lesens 2002). Le traitement par interféron- $\alpha$  peut devoir être poursuivi à long terme, afin de prévenir les rechutes chez ces patients, et il existe des preuves d'une toxicité potentiellement grave du traitement, ce qui peut limiter son utilisation dans l'EGPA (Gordon 1998 ; Metzler 2005 ; Pagnoux 2005).

Plus récemment, certains modificateurs de réponse biologique ciblés ont été envisagés pour une utilisation dans l'EGPA.

**Le rituximab**, un anticorps monoclonal chimérique qui cible la protéine CD20 de surface cellulaire spécifique aux lymphocytes B, induit une déplétion profonde des lymphocytes B et s'est avéré efficace dans le traitement des GPA et MPA sévères et ANCA positifs (Stone 2010).

Plusieurs rapports de cas ont décrit le rituximab comme bénéfique dans l'EGPA réfractaire, et une petite étude pilote en ouvert s'est révélée prometteuse pour son utilisation dans l'EGPA positif aux ANCA avec une maladie rénale active (Kaushik 2006 ; Koukoulaki 2006 ; Pepper 2008 ; Saech 2010 ; Donvik et Omdal 2011 ; Cartin-Ceba 2011).

**Le mépolizumab**, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le facteur de survie des éosinophiles IL-5, a également été envisagé dans l'EGPA (Kahn 2010 ; Kim 2010 ; Moosig 2011).

Deux études récentes non contrôlées portant sur l'EGPA récidivante, réfractaire ou dépendante des glucocorticoïdes ont démontré que le mépolizumab fournit un effet d'épargne des stéroïdes et peut induire une rémission de la maladie (Kim 2010 ; Moosig 2011), mais les taux de rechute étaient élevés après l'arrêt du traitement du mépolizumab dans les deux études.

En fait, chez les patients atteints d'EGPA récidivant ou réfractaire qui ont obtenu une rémission avec le mépolizumab, la majorité a subi des rechutes après l'arrêt du traitement, malgré la conversion au traitement d'entretien au **méthotrexate** (Herrmann 2012).

D'autres investigations sont nécessaires pour mieux définir l'utilité du rituximab et du mépolizumab dans l'EGPA.

- **Asthme et manifestations mineures corticoïdées**

Grâce à ces traitements de première intention, le contrôle de la maladie est le plus souvent obtenu, mais il persiste dans 30 à 50% des cas un asthme résiduel ou quelques manifestations mineures (arthralgies, asthénie, éosinophilie modérée) qui peuvent nécessiter la poursuite d'une faible dose de corticoïdes (en moyenne de l'ordre de 8 mg/j), alors que la vascularite n'est plus active. [63]

Le traitement de l'asthme résiduel repose également sur une prise en charge pneumologique et les médicaments antiasthmatiques inhalés (corticoïdes ; bronchodilatateurs).

En cas de corticoïdée élevée (> 20 mg/j), l'indication d'un traitement immunosuppresseur (azathioprine à la dose habituelle de 2 mg/kg/jour par voie orale en particulier) peut être discutée afin de limiter les effets secondaires de la corticothérapie.

- **Traitements adjuvants et alternatives thérapeutiques**

- **Échanges plasmatiques**

Des échanges plasmatiques sont indiqués en association aux traitements par corticoïdes et immunosuppresseurs en cas de :

- Atteinte rénale sévère (créatinine > 500 µmol/l, nécessité de dialyse et/ou oligurie),
- Hémodorragie alvéolaire grave sur le plan clinique (hémoptyse, détresse respiratoire) et/ou biologique (anémie en rapport avec l'hémorragie alvéolaire) avec imagerie évocatrice et confirmée par le LBA.

Les échanges plasmatiques sont réalisés selon le schéma usuel : échange de 60 ml/kg de plasma au cours de chaque séance avec substitution par de l'albumine à 4 ou 5%, de préférence sur voies veineuses périphériques, avec un rythme de 3 séances par semaine pendant 2 à 3 semaines

- **Immunoglobulines intraveineuses:**

Les immunoglobulines intraveineuses peuvent être prescrites en association aux autres traitements spécifiques, chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA (y compris les formes ANCA négatives) n'ayant pas répondu au traitement de première ligne de référence.

L'expérience des immunoglobulines intraveineuses est très limitée au cours de la GEPA. [1]

- **Anticorps monoclonaux et autres biothérapies**

Des anticorps monoclonaux (infliximab, rituximab, etc.) et/ou d'autres biothérapies (récepteurs solubles du TNF- $\alpha$ , etc.) peuvent être prescrits chez les patients n'ayant pas répondu au traitement de première ligne de référence. [103]

- **Traitements médicamenteux associés**

- **Traitements associés à la corticothérapie prolongée**

Les mesures classiques associées à la prescription d'une corticothérapie prolongée doivent être appliquées (RHD, supplémentation en potassium, prévention de l'ostéoporose, prescription éventuelle d'inhibiteurs de la pompe à protons en cas de fortes doses de corticoïdes et d'antécédents d'ulcère, etc.).

La prévention de l'ostéoporose doit être systématiquement mise en place lors de l'instauration d'une corticothérapie pour plus de 3 mois, quelle que soit la dose.

Les mesures générales sont les suivantes :

- Ne pas utiliser de fortes doses de corticoïdes de façon excessivement prolongée ;
- rechercher, prévenir et/ou traiter :

## Vascularites nécrosantes :

### Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne

---

- Les autres facteurs de risque d'ostéoporose
- Le risque de chute,
- Une carence d'apport en calcium ou une carence en vitamine D (dosage de la calcémie, de la phosphorémie et la vit D).

Les carences calciques peuvent être traitées par l'ajustement de l'alimentation et/ou par complément médicamenteux. L'apport calcique quotidien doit être de 1 500 mg, l'apport en vitamine D doit être de 800 UI/jour. [104]

Un traitement par bisphosphonates est recommandé en cas de dose supérieure ou égale à 7,5mg/jour d'équivalent préchisone prévue pour plus de 3 mois.

La prescription de bisphosphonates est contre-indiquée chez les femmes enceintes, et déconseillée chez les femmes en âge de procréer (très longue demi-vie avec possibles effets sur le fœtus lors de grossesses futures, même à distance de l'arrêt du traitement) sous réserve d'une contraception efficace.

- **Prévention des infections**

La prévention des infections repose sur la surveillance clinique et biologique régulière (adaptation des doses d'immunosuppresseurs si besoin).

- La prévention des infections à *Pneumocystis jiroveci* est systématique :

En cas de traitement par cyclophosphamide (traitement d'attaque) ; en cas de traitement par un autre immunosuppresseur si les lymphocytes T CD4+ sont inférieurs à 250/mm.

Elle repose sur la prescription :

- De triméthoprime 80 mg/jour + sulfaméthoxazole 400 mg/jour (ou triméthoprime 160 mg + sulfaméthoxazole 800 mg 3 fois par semaine, mais dont la tolérance est un peu moins bonne) ;

## Vascularites nécrosantes :

### Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne

---

- En cas d'allergie aux sulfamides ou si le patient prend du méthotrexate : d'acrosols de pentamidine (300 mg/dose) toutes les 3 ou 4 semaines ou par atovaquone par voie orale (1500 mg/j). [105]
  - Chez les patients ayant des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie ou ayant eu un contact récent avec un tuberculeux, une prophylaxie de la tuberculose pourra être proposée en fonction de l'enquête infectieuse qui sera effectuée (test à la tuberculine, radiographie de thorax).

Celle-ci sera une bithérapie:

Rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 4 mg/kg/j, en une prise quotidienne le matin à jeun pendant 3 mois sans dépasser 600 mg de Rifampicine et 300mg d'isoniazide. [106]

L'isoniazide seul à la dose de 4 mg/kg/j, pendant 9 mois, est une alternative en cas de contre-indication ou de toxicité de la rifampicine ou chez les patients cirrhotiques.

La posologie des corticoïdes devra être augmentée de 30% en cas de prescription concomitante de rifampicine. [104]

- La prescription préventive d'antifongiques (nystatine ou amphotéricine B orale) est préconisée dans certains protocoles européens, mais leur utilité n'est pas prouvée dans cette indication.
- Le dépistage par écouvillon du portage nasal de Staphylococcus aureus peut être proposé, suivi de la prescription périodique de pommade de mupirocine en application locale (cures de 5 jours par mois) si le prélèvement est positif et s'il existe des symptômes nasaux (douleurs, rhinite, etc.). [107]

- **Vaccinations**

Par précaution il est souhaitable d'éviter les vaccinations chez les patients atteints de GEPA. La décision de vacciner ces derniers pourrait en revanche être prise dans des cas particuliers (pandémie, risque infectieux majeur), en évaluant au préalable soigneusement leur rapport bénéfice/risque.

- **Prévention de la stérilité et risque tératogène**

Certains immunosuppresseurs, en particulier le cyclophosphamide, présentent des risques d'induction de stérilité (gonadotoxicité) ou de tératogénicité imposant de respecter les précautions d'emploi des RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit).

Une contraception efficace est nécessaire, mettant les ovaires au repos, avec en particulier le chlormadinone (1 cp/j en continu) ou les analogues de la LHRH (triptoréline - Décapeptyl®) [108]

Il est souhaitable de réaliser une cryopréservation de sperme chez l'homme ou d'ovaire/ovocytes chez la femme en âge de procréer (ou d'embryon pour les couples) avant de débuter les traitements.

- **Prévention du risque de cancer**

La prescription prolongée d'immunosuppresseurs est associée à une augmentation du risque de certains cancers, notamment le cancer de la vessie avec le cyclophosphamide, mais aussi de certains cancers de la peau et/ou certaines hématopathies malignes. Leur prévention repose notamment sur le suivi clinique régulier et prolongé des patients, l'évaluation périodique de l'adéquation des traitements prescrits, la prescription de l'uromitexan (en l'absence d'allergie ou de contre-indication) lors de l'utilisation de cyclophosphamide.

## **6. Evolution et suivi :**

- **Granulomatose avec polyangéite**

La GPA progresse sans traitement, dans la plupart des cas, mais le taux de progression varie considérablement d'un patient à l'autre.

Jusqu'au milieu des années 1980, avant l'institution d'une thérapie efficace, le pronostic de la GPA était extrêmement grave.

Dans la GPA non traitée, 82% des patients sont décédés dans l'année ; plus de 90% en 2 ans (Fauci 1983). Walton (1958) a rapporté dans une étude rétrospective de 56 patients GPA que "bien

que quelques cas aient vécu jusqu'à 4 ans, dans la majorité la mort s'ensuit rapidement d'une insuffisance rénale ou respiratoire, l'évolution moyenne étant d'environ 5 mois". Il a en outre rapporté que l'évolution naturelle de la GPA comporte deux phases et que "la lésion initiale de la GPA n'est pas vascularite, mais l'ulcération des voies respiratoires".

Cette observation de deux stades GPA distincts de la maladie, à savoir une maladie vascularite localisée et systémique, a également pu être observée dans une cohorte du NIH (n = 158 ; évolution indolente chez les patients sans manifestation rénale jusqu'à 16 ans avant que le diagnostic définitif de GPA ne soit établi ; période moyenne entre le début des symptômes et le diagnostic 15 mois) (Hoffman 1992) et dans une étude britannique de 265 patients GPA (Anderson 1985).

Ce n'est que récemment qu'il a été démontré dans une grande cohorte GPA de 1024 patients que 5% des patients sont restés au stade localisé de la maladie plus d'un an, représentant ainsi une entité discrète qui ne se généralise généralement pas. Seulement la moitié de ces patients étaient ANCA-positifs. Bien que la survie à long terme dans la GPA localisée soit excellente, il existe des caractéristiques particulières dans les maladies localisées, telles que la formation d'une masse ressemblant à une tumeur avec obturation de l'espace et caractère invasif, qui peuvent entraîner des complications organiques ou potentiellement mortelles, telles qu'une perte de vision dans l'orbite granulome, méningite due à une perforation intracrânienne d'un granulome sinusal ou insuffisance respiratoire due à une sténose sous-glottique. Le nombre de rechutes (46%) et de maladie réfractaire (16%) était similaire à celui de la maladie généralisée (Holle 2010).

Alors que des études plus anciennes ont trouvé un taux de mortalité accru par rapport à la population de référence, des données plus récentes montrent une amélioration de la survie avec un taux de surmortalité décroissant. Cela est dû à l'amélioration des options diagnostiques et thérapeutiques en prévenant plus efficacement les rechutes (le taux de rechute a diminué de 64 à

50% entre 1966 et 1998) malgré des doses cumulées de cyclophosphamide plus faibles (67 contre 36 g) avec moins de décès liés au traitement (Holle 2011).

Des taux de survie à cinq ans entre 74 et 81% ont été rapportés (Mohammad 2009 ; Takala 2010).

D'autres facteurs de mauvais pronostic sont l'âge supérieur à 50 ans, l'insuffisance rénale (Mohammad 2009 ; Takala 2010 ; Walsh 2012) et l'atteinte cardiaque et gastro-intestinale (le score à cinq facteurs du groupe d'étude français sur les vascularites) (Mahr 2012 ; Guillevin 2011).

Principales morbidités à long terme à côté des taux de rechute élevés (35 à 64%), qui diminuent dans les cohortes plus récentes (Holle 2011) et des maladies réfractaires (10 à 15%) (Reinhold-Keller et Moosig 2011 ; Reinhold-Keller et Zink 2011), sont les maladies cardiovasculaires artérioscléreuses (Hissaria 2008) et les tumeurs malignes.

Avec l'amélioration de la survie et des résultats à long terme, les patients doivent faire face à la morbidité chronique et aux effets secondaires liés au traitement.

Dans une auto-évaluation du fardeau de la maladie (résultat rapporté par le patient), la majorité des patients souffrent de troubles généraux tels que la fatigue, les douleurs musculo-squelettiques et la prise de poids en plus des symptômes ORL qui réduisent le plus leur qualité de vie (Herlyn 2010).

- **Granulomatose eosinophilique avec polyangéite**

Les résultats à long terme et le pronostic de l'EGPA ne sont pas entièrement clairs. Avant la thérapie par les glucocorticoïdes, la maladie apparaissait universellement mortelle (Churg et Strauss 1951) mais cette perception a pu être faussée par un biais de sélection vers les cas les plus graves.

Dans les années 1970, on estimait que l'EGPA entraînait une mortalité d'environ 40% (Chumbley 1977). Une analyse ultérieure des patients évalués dans le même centre au cours des années 1990 n'a pas détecté d'augmentation significative de la mortalité pour l'EGPA (n = 91) (Keogh et Specks 2003).



Cette amélioration du pronostic peut être le résultat d'un diagnostic plus précoce et d'une utilisation optimisée du traitement immunosuppresseur, mais elle peut également refléter un biais de référence, favorisant les patients présentant moins de manifestations pathologiques mettant en jeu le pronostic vital.

Le groupe français d'étude sur les vascularites a décrit une cohorte de 383 patients atteints d'EGPA diagnostiqués entre 1957 et 2009, pour lesquels les taux de survie à 5 et 10 ans étaient de 88,9% et 78,6% (Comarmond 2013). Comme pour la cohorte britannique, l'âge avancé était associé à une mortalité accrue. Parmi les 348 patients qui ont subi des tests ANCA lors du diagnostic, les patients ANCA positifs avaient un taux de mortalité plus faible, mais un risque légèrement accru de rechute de la maladie (Comarmond 2013).

Le Five Factor Score, outil pronostique simple des vascularites nécrosantes, a récemment fait l'objet d'une révision (Guillevin 2011).

Les facteurs révisés sont l'âge supérieur à 65 ans, l'élévation de la créatininémie (>1,70 mg/dl), l'insuffisance cardiaque symptomatique, les manifestations digestives sévères et l'absence d'atteinte ORL.

La découverte d'un ou plusieurs des facteurs au moment du diagnostic est associée à une augmentation de la mortalité à 5 ans.

Chez les patients atteints d'EGPA, l'âge avancé, l'insuffisance cardiaque et l'absence d'atteinte ORL se sont révélés être des éléments pronostiques particulièrement importants (Guillevin 2011).

Au-delà de la mortalité, la morbidité à long terme associée à la maladie et son traitement sont fréquemment la préoccupation majeure des patients atteints d'EGPA.

Les manifestations de la vascularite répondent généralement rapidement à un traitement approprié. Cependant, l'asthme persiste généralement et est souvent difficile à gérer.

La plupart des patients ont besoin de glucocorticoïdes oraux à long terme pour contrôler leur asthme, et de nombreux patients développent donc des toxicités associées aux stéroïdes (Comarmond 2013).

Les séquelles neuropathiques de la maladie sont un autre défi de gestion à long terme, qui persiste longtemps après la disparition de l'inflammation aiguë.

- **Dans notre série:**
  - Une nette amélioration clinique et biologique a été constatée chez tous nos patients sous corticoïdes ± immunosuppresseurs.
  - Dans notre série, nous rappelons que l'évolution était favorable pour la majorité des patients (75%). Les complications thérapeutiques étaient dominées par l'ostéoporose cortisonique, avec un risque fracturaire élevé chez 4 patients.
  - L'asthme était persistant chez 75% des cas de notre étude.



Les recommandations présentées ici représentent une actualisation des précédentes recommandations sur l'utilisation du rituximab et l'élaboration de nouvelles recommandations sur l'usage d'autres biothérapies qui pourraient s'avérer utiles, ou au contraire inutiles, au cours des VAA. Elles sont le fruit des réflexions de praticiens, membres du GFEV, ayant l'expérience de la prise en charge des vascularites et concernés par l'amélioration des stratégies thérapeutiques. (109)

❖ **Recommandation 1 :**

Le rituximab ayant montré sa non-infériorité par rapport au cyclophosphamide pour induire la rémission des VAA, le groupe d'expert recommande de placer les deux médicaments au même niveau de choix, en dehors des formes avec insuffisance rénale sévère avec créatininémie >350mmol/L et/ou hémorragie alvéolaire grave (Grade A).

❖ **Recommandation 2 :**

En l'absence d'étude comparant directement le rituximab au méthotrexate, le groupe d'experts ne peut pas établir une hiérarchisation des traitements dans les formes localisées de GPA. Il souligne que le méthotrexate garde une place en traitement d'induction mais qu'elle doit être restreinte aux patients ayant une GPA localisée (essentiellement à la sphère ORL) et de faible sévérité (Grade B). L'azathioprine n'est pas indiquée dans les GPA, MPA et EGPA sans facteur de mauvais pronostic. Le mycophénolate mofétil n'est pas indiquée en traitement d'induction, mais reste une alternative possible si aucun des autres traitements ne peut être utilisé, dans des situations très particulières, notamment en cas d'ANCA anti-MPO, après avis d'un centre de référence ou de compétence.

❖ **Recommandation 3 :**

Le groupe d'experts recommande l'utilisation préférentielle du **rituximab** dans les situations suivantes :

## Vascularites nécrosantes :

### Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne

---

- chez les patients en rechute et/ou ayant déjà reçu au moins 1 cycle de cyclophosphamide (de 6 à 9 perfusions de cyclophosphamide) (Grade B) ;
- dans les situations d'échec ou de réponse incomplète au cyclophosphamide par voie intraveineuse, prescrit selon les recommandations du Protocole national de soins (référentiels de bonne pratique portant sur les maladies rares) ainsi que chez les patients ayant présenté un effet secondaire du cyclophosphamide ou qui ont développé une complication liée à l'exposition préalable au cyclophosphamide (Grade C) ;
- chez les femmes en âge de procréer (consensus d'experts);
- chez les enfants et les adolescents (consensus d'experts);
- chez les patients ayant un antécédent de tumeur maligne ou d'hémopathie (consensus d'experts).
- Le groupe d'experts recommande l'utilisation préférentielle du cyclophosphamide dans les situations suivantes :
  - présence d'anticorps anti –membrane basale glomérulaire associée (consensus d'experts) ;
  - hémorragie alvéolaire grave nécessitant une ventilation mécanique (patients exclus de l'essai RAVE) (consensus d'experts) ;
  - insuffisance rénale rapidement progressive avec une créatininémie  $> 350$  mmol/L (patients exclus de l'essai RAVE) (consensus d'experts) ;
  - situations d'échec ou de réponse incomplète au rituximab (consensus d'experts) ;
  - formes à prédominance granulomateuse (essentiellement sténoses trachéales et /ou bronchiques, atteintes menaçant le pronostic fonctionnel ou vital ) (consensus d'experts).

❖ **Recommandation 4 :**

Le groupe d'experts recommande l'utilisation préférentielle du schéma 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 3 semaines consécutives (4 perfusions à une semaine d'intervalle) (Grade A).

Le schéma 1 g à j1 et j15 peut être utilisé mais son équivalence, comparativement au schéma recommandé, n'est pas démontré et les rares résultats rapportés portent essentiellement sur des patients avec ANCA anti-PR3 (Grade C).

La dose de rituximab ne doit pas être adaptée à la fonction rénale (consensus d'experts).

❖ **Recommandation 5 :**

Le groupe d'experts recommande de traiter les rechutes par 375 mg/m<sup>2</sup>/semaine par 4 perfusions hebdomadaires (Grade A).

❖ **Recommandation 6 :**

Le groupe d'experts considère que les biosimilaires du rituximab peuvent être prescrits selon le même schéma que la molécule princeps (Mabthera<sup>1</sup>) au cours des VAA (consensus d'experts).

❖ **Recommandation 7 :**

Le groupe d'experts recommande de traiter par le cyclophosphamide, en première ligne, en cas de masse orbitaire et/ ou de sténose trachéale et/ou de pachyméningite (Grade C).

Le rituximab peut être proposé en cas de rechute(s) ou de maladie réfractaire au traitement préalablement prescrit (Grade C).

Le groupe d'experts souligne également que le méthotrexate est une alternative thérapeutique aux formes granulomateuses peu sévères (Grade C).

❖ **Recommandation 8 :**

Le groupe d'experts recommande d'utiliser préférentiellement le cyclophosphamide par rapport au rituximab dans les formes rénales sévères (créatininémie supérieure à 350 mmol/ L) et/ou hémorragies alvéolaires sévères (requérant une ventilation mécanique) (Grade A).

Dans certaines situations sévères, l'association de corticoïdes, cyclophosphamide et rituximab pourrait être utilisée, après discussion avec un centre de référence et/ou compétence (Grade B).

❖ **Recommandation 9 :**

Le groupe d'experts ne recommande pas l'association de rituximab et d'un immunosuppresseur dans la population visée par l'étude ayant comparé le rituximab et le cyclophosphamide associé au rituximab (Grade B).

Cependant, il n'exclut pas cette option dans certaines situations :

- chez les malades ne répondant (ou répondant de façon incomplète) ni aux immunosuppresseurs cytotoxiques, ni au rituximab, utilisés seuls (consensus d'experts) ;
- quand un bénéfice de la combinaison, comparativement à l'utilisation des molécules seules est attendu, ou qu'une épargne en cyclophosphamide est souhaitable, chez les patients ayant rechuté et présentant une atteinte rénale sévère définie par une créatininémie > 350 mmol/L, seuil au-delà duquel la non-infériorité du rituximab sur le cyclophosphamide n'est pas démontré (Grade B). Chez ces patients, l'utilisation d'un nouveau cycle de cyclophosphamide est également une option.

Le groupe d'experts rappelle qu'une vigilance particulière vis-à-vis de la survenue d'infections est nécessaire en cas d'associations thérapeutiques et que la prophylaxie des infections doit être systématiquement envisagée (consensus d'experts).

❖ **Recommandation 10 :**

Le groupe d'experts ne recommande pas l'association d'IgIV à dose immunomodulatrice et de rituximab (consensus d'experts).

❖ **Recommandation 11 :**

Le groupe d'expert ne recommande pas de prescrire systématiquement des immunoglobulines à dose substitutive en prophylaxie des infections, même en cas d'hypogammaglobulinémie (consensus d'experts).

Comme indiqué précédemment, en accord avec les recommandations de l'ANSM, l'utilisation des IgIV à dose substitutive n'est envisageable qu'en cas de déficit immunitaire secondaire symptomatique répondant aux critères suivants :

- Défaut de production d'anticorps avec dosage pondéral des ige < 4g/L ;
- Associé à des infections répétées nécessitant une hospitalisation ;
- Après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire

En cas d'indication aux Ig à dose substitutive, leur administration peut être faite par voie intraveineuse ou sous-cutanée (consensus d'experts).

❖ **Recommandation 12 :**

Le groupe d'experts considère que les EPT ne doivent pas être réalisés de manière systématique dans les VAA (Grade A), mais que leur indication doit se discuter au cas par cas avec un centre de référence ou de compétence, notamment en cas de :

- Hémorragie alvéolaire sévère (consensus d'experts) ;
- Aggravation persistante de leur insuffisance rénale malgré le traitement conventionnel par corticoïdes associés au cyclophosphamide ou au rituximab (consensus d'experts) ;



● glomérulonéphrite rapidement progressive et/ou une hémorragie alvéolaire sans diagnostic de certitude, jusqu'à l'exclusion du diagnostic de vascularite avec anticorps anti-MBG (avec un éventuel arrêt une fois le diagnostic de VAA posé) (consensus d'experts). Le groupe d'experts recommande que les perfusions de rituximab ou de cyclophosphamide soient réalisées après l'EPT afin de diminuer le risque d'épuration du médicament lors des EPT (consensus d'experts).

Il n'existe pas de données avec les autres anti-TNF-alpha. Pour l'éta nercept, une étude prospective évaluant l'éta nercept comparativement aux immunosuppresseurs (principalement le méthotrexate) en traitement d'entretien et non pas d'induction de la GPA, a montré l'absence d'efficacité de cet anticorps monoclonal [110]. Son utilisation en traitement d'induction n'est donc pas souhaitable.

❖ **Recommandation 13 :**

En cas de poussée non contrôlée par le rituximab, le groupe d'experts recommande de prescrire le cyclophosphamide par voie intraveineuse (Grade B) selon le schéma recommandé (cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> à j1, j15 et j29, puis 700 mg/ m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines pour totaliser un nombre de 6 perfusions, voire 9 perfusions en cas de rémission partielle après 6 bolus), et de n'envisager le cyclophosphamide par voie orale qu'en cas de maladie non contrôlée par le rituximab et le cyclophosphamide par voie IV, après discussion avec un centre de référence ou de compétence (consensus d'experts).

❖ **Recommandation 14 :**

En cas de rechute précoce (délai < 4-6 mois) chez un patient ayant reçu un traitement préalable d'induction par rituximab, le groupe d'expert recommande de discuter avec un centre de référence ou de compétence de la stratégie la plus adaptée (consensus d'experts).

Si la rechute survient à distance de la dernière perfusion de rituximab (délai > 6 mois), et a fortiori si la repopulation lymphocytaire B est survenue, une nouvelle séquence d'induction par le rituximab est possible (Grade B)

❖ **Recommandation 15 :**

Le groupe d'experts recommande que le schéma de décroissance des corticoïdes ne soit pas différent que le patient soit ou non traité par rituximab (consensus d'experts) ou par un immunosuppresseur conventionnel (Grade A).

❖ **Recommandation 16 :**

Le groupe d'experts ne recommande pas les anticorps monoclonaux anti-TNF-alpha en traitement d'induction des GPA et PAM (Grade B). L'infliximab pourrait néanmoins avoir une place, exceptionnellement, dans certaines formes de GPA. La décision d'un tel traitement doit être prise, au cas par cas, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire et avis d'un Centre de référence ou de compétence (consensus d'experts).

Le groupe d'experts recommande en revanche de ne pas utiliser l'étanercept (protéine de fusion) en traitement des VAA (Grade A).

❖ **Recommandation 17 :**

Le groupe d'experts ne recommande pas l'abatacept en traitement d'induction de la GPA (Grade C) et de la PAM (consensus d'experts). Son utilisation pourrait néanmoins être discutée au cas par cas, après une réunion de concertation pluridisciplinaire et avis auprès d'un centre de référence ou de compétence (consensus d'experts).

❖ **Recommandation 18 :**

Le groupe d'experts ne recommande pas le tocilizumab en traitement d'induction de la GPA et de la PAM (Grade C).

❖ **Recommandation 19 :**

Le groupe d'experts ne recommande pas le bélimumab en traitement d'induction de la GPA et de la PAM (consensus d'experts).

❖ **Recommandation 20 :**

Le groupe d'experts ne recommande pas l'éculizumab en traitement d'induction de la GPA et de la PAM (consensus d'experts).

Concernant le CCX 168, il est prématuré de recommander son utilisation en traitement d'induction des VAA en l'absence de résultat de l'essai thérapeutique en cours .

❖ **Recommandation 21 :**

Compte tenu des effets indésirables respectifs du rituximab et du cyclophosphamide, le groupe d'experts recommande l'utilisation préférentielle du rituximab chez l'enfant et l'adolescent (consensus d'experts).

❖ **Recommandation 22 :**

Le groupe d'experts recommande d'utiliser préférentiellement le rituximab selon le schéma MAINRITSAN pour maintenir la rémission de la GPA et de la PAM sévère (Grade A). L'azathioprine et le méthotrexate gardent une place chez les patients ayant une intolérance et/ou une contre-indication au rituximab, ou en cas d'échec du rituximab en traitement d'entretien de la rémission (Grade A).

Le groupe d'experts ne recommande pas le mycophénolate mofétil, sauf en cas d'échec et/ou de contre-indication au rituximab, à l'azathioprine et au méthotrexate (Grade A).

❖ **Recommandation 23 :**

Le groupe d'experts ne recommande pas de remplacer les immunosuppresseurs cytotoxiques par le rituximab lorsque les patients sont en rémission sous ces traitements et qu'ils sont bien tolérés (consensus d'experts).

❖ **Recommandation 24 :**

Le groupe d'expert recommande un traitement d'entretien par immunosuppresseur dans les situations suivantes :

- dans tous les cas de GPA (Grade B) ;
- dans les formes systémiques avec manifestations « sévères » de PAM (Grade B) ;
- chez les patients ayant déjà rechuté (consensus d'experts).

❖ **Recommandation 25 :**

Le groupe d'experts considère que la majoration des doses de rituximab ou du rapprochement des perfusions de rituximab lors du traitement d'entretien ne se pose qu'en cas de contrôle insuffisant de la vascularite mais doit être discuté au cas par cas, notamment avec un centre de référence ou de compétence, en raison des effets secondaires que pourrait induire un te Ischéma.

En cas de contrôle insuffisant de la vascularite, une majoration des doses de rituximab ou un rapprochement des perfusions de rituximab pourrait être envisagé (consensus d'experts)

❖ **Recommandation 26 :**

Dans l'attente de la publication de l'étude MAINRITSAN3, la durée optimale de traitement d'entretien actuellement recommandée par le groupe d'experts, chez un patient en première rémission, est de 18 mois, en insistant sur le fait que cette durée de traitement débute à la 1re perfusion d'entretien (traitement d'induction non inclus) (Grade A). Une fois l'essai MAINRITSAN3 publié, le groupe d'experts ne peut exclure que la durée de traitement d'entretien recommandée évolue vers une durée de 36 mois.

En cas de rechute(s) préalable(s), le groupe d'expert recommande de discuter avec un centre de référence ou de compétence sur l'intérêt de prolonger le traitement d'entretien par rituximab au-delà de 18 mois, sans pouvoir recommander de durée précise de traitement

(consensus d'experts). Un espacement progressif des perfusions de rituximab est une option qui pourrait permettre de diminuer le risque infectieux lié à l'utilisation répétée et prolongée de rituximab (consensus d'experts). La durée du traitement d'entretien pourrait être définie au cas par cas, en prenant en compte les comorbidités du patient, la sévérité de la maladie et de ses rechutes, le dosage et CD19 et/ou des ANCA, ou le risque infectieux en mesurant notamment le taux de gammaglobulines (consensus d'experts).

Les actualisations nécessaires feront l'objet d'une publication sur le site du GFEV (<https://www.vascularites.org>).

❖ **Recommandation 27 :**

Le groupe d'experts recommande le cotrimoxazole à dose quotidienne préventive (400/80mg) chez tous les patients traités par rituximab (consensus d'experts). La dose doit être adaptée à la fonction rénale. En cas d'allergie au cotrimoxazole, les aérosols de pentamidine ou l'atovaquone peuvent être prescrits.

De façon empirique, le groupe d'experts recommande de poursuivre le traitement prophylactique de la pneumocystose jusqu'à la restauration immunitaire (consensus d'experts).

Le compte des lymphocytes T CD4+ ne permet pas de guider la prescription d'un traitement préventif de la pneumocystose (consensus d'experts).

❖ **Recommandation 28 :**

Le groupe d'experts ne recommande pas le cotrimoxazole à la dose de 1600/320 mg en traitement d'entretien des VAA dans leur forme systémique chez les patients nouvellement diagnostiqués (consensus d'experts).

Chez les patients qui sont déjà sous cotrimoxazole 1600/ 320 mg par jour en traitement d'entretien de leur VAA, il n'y a pas de donnée suggérant de modifier ce traitement (consensus d'experts).

❖ **Recommandation 29 :**

Le groupe d'experts recommande un traitement d'entretien identique chez l'enfant et chez l'adulte (Grade C).

❖ **Recommandation 30 :**

Le groupe d'experts ne recommande pas la prescription d'un immunosuppresseur conventionnel en première intention chez les patients ayant une GEPA sans facteur de mauvais pronostic (Grade A).

En cas de maladie réfractaire ou en rechute, l'azathioprine, le méthotrexate ou le cyclophosphamide peuvent être prescrits pour obtenir la rémission (Grade C).

Chez les patients ayant au moins un facteur de mauvais pronostic défini selon le Five-Factor Score 1996, le groupe d'experts recommande d'utiliser le cyclophosphamide par voie intraveineuse en association à la corticothérapie pour obtenir la rémission (Grade B).

❖ **Recommandation 31 :**

Le groupe d'experts ne recommande pas d'utiliser le rituximab en 1re intention en traitement d'induction de la GEPA (consensus d'experts).

En revanche, il peut être envisagé en 2e ligne ou plus chez des malades réfractaires ou en rechute, notamment après échec du cyclophosphamide (Grade C).

Si un traitement par rituximab est proposé, le groupe d'experts souligne l'importance de la prémédication par paracétamol, méthylprednisolone et dexchlorphéniramine en raison de la survenue de rares cas de bronchospasme lors de la prescription de rituximab.

❖ **Recommandation 32 :**

Le groupe d'experts ne recommande pas l'utilisation du mépolizumab et des autres anticorps anti-IL-5 en traitement d'induction de la rémission chez les patients présentant une GEPA (consensus d'experts).

❖ **Recommandation 33 :**

Le groupe d'experts ne recommande pas l'omalizumab en traitement d'induction de la rémission chez les patients présentant une GEPA (Grade C).

❖ **Recommandation 34 :**

Le groupe d'experts ne recommande pas l'utilisation du rituximab en 1<sup>re</sup> intention en traitement d'entretien de la rémission (consensus d'experts).

En revanche, son utilisation pourrait être envisagée en 2<sup>e</sup> ligne ou plus chez des malades ayant déjà rechuté (après échec de l'azathioprine ou du méthotrexate) (Grade C).

❖ **Recommandation 35 :**

Le groupe d'experts recommande le mépolizumab (et possiblement les autres anticorps anti-IL-5) en traitement des patients atteints de GEPA, cortico-dépendantes à plus de 7,5 mg/j pour le traitement de l'asthme et/ou des manifestations ORL (Grade A), et ce malgré l'absence d'AMM. La dose initiale de mépolizumab recommandée est celle utilisée dans l'asthme réfractaire, à savoir 100 mg toutes les 4 semaines. En revanche, le groupe d'experts ne peut confirmer un effet bénéfique du mépolizumab sur la prévention des manifestations extrapulmonaires de la GEPA.

❖ **Recommandation 36 :**

Le groupe d'experts recommande de ne traiter par omalizumab que les patients en situation d'échec et/ou d'intolérance aux traitements conventionnels et au mépolizumab, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire et avis auprès d'un centre de référence ou de compétence (consensus d'experts).

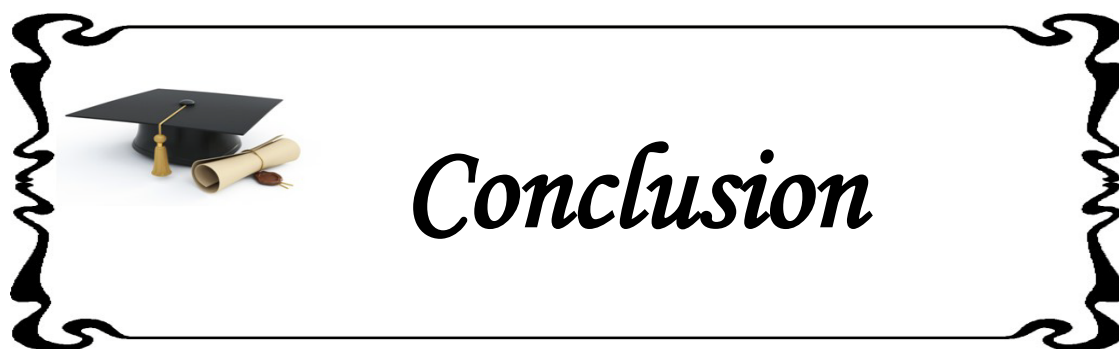
❖ **Recommandation 37 :**

Le groupe d'experts ne recommande pas d'associer plusieurs anticorps monoclonaux en traitement de la GEPA (consensus d'experts).

❖ **Recommandation 38 :**

Le groupe d'experts recommande les vaccinations anti-grippales et anti-pneumococcique (Grade C). Le groupe d'experts souligne cependant que des poussées de GEPA ont été rapportées de façon anecdotique après vaccination, ce qui doit conduire à une certaine prudence quant à la période optimale de vaccination.





Plusieurs dizaines d'années auparavant, les VNS étaient méconnus des médecins; ces derniers se trouvaient en face de patients qui manifestaient des symptômes aux niveaux ORL, pulmonaire et rénal, mais ils n'arrivaient pas à identifier la maladie à l'origine de ces manifestations.

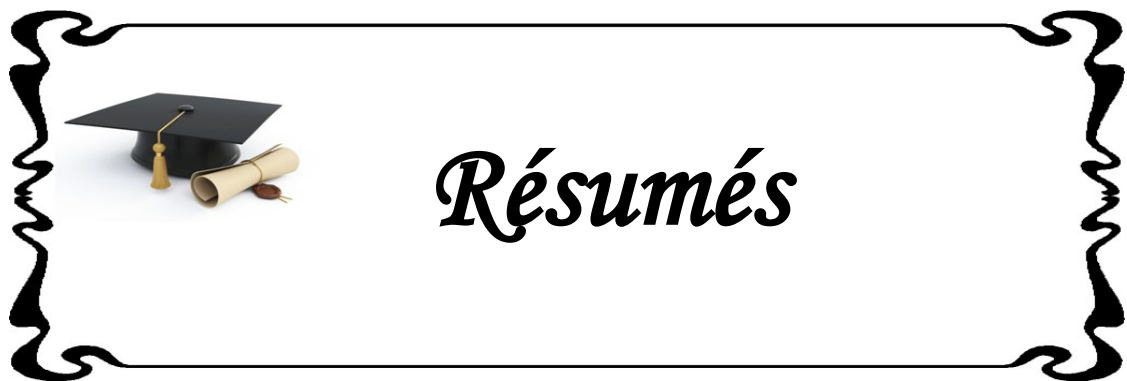
Depuis un peu plus d'une dizaine d'années, les VNS sont devenus des pathologies mieux connues par les médecins spécialistes, leur diagnostic est maîtrisé, permettant ainsi l'identification rapide des patients atteints de cette maladie et l'administration du traitement adéquat. Les critères diagnostiques les plus adoptés sont ceux du Collège Américain de Rhumatologie (ACR).

Même si la compréhension et le traitement de ces pathologies sont de nos jours bien maîtrisés par les médecins spécialistes, un travail énorme reste à faire concernant la connaissance des autres professionnels de santé. Des actions de sensibilisation et de formation seraient souhaitables auprès des médecins généralistes et des pharmaciens d'officine.

Notre étude a concerné la prise en charge de patients atteints des VNS dans le service de médecine interne de l'hôpital militaire avicenne de Marrakech, entre 2010 et 2022. Les données épidémiologiques et les différents aspects cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs, de huit (8) patients (4 GPA et 4 GEPA), ont ainsi pu être analysés.

Malgré le nombre réduit des cas étudiés, nos résultats globalement rejoignent ceux de la littérature.

Dans notre contexte marocain, les VNS sont des affections multidisciplinaires qui méritent d'être mieux connues, malgré la relative rareté de ces syndromes. Des efforts devraient être faits en vue d'une meilleure prise en charge des patients atteints de ces vascularites.



## Résumé

**Contexte** : Les vascularites nécrosantes désignent un groupe d'affections caractérisé par une atteinte inflammatoire de la paroi des vaisseaux de différents calibres : moyen et petit. Elles se distinguent tant par leurs manifestations cliniques que par leur gravité, et éventuellement, leur pronostic.

**Objectif de l'étude** : Déterminer le profil épidémiologique, étiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des vascularites nécrosantes.

**Patients et méthodes** : Notre étude est une étude rétrospective à visée descriptive qui implique 8 patients atteints de vascularites nécrosantes, suivis au service de Médecine interne de l'Hôpital militaire Avicenne de Marrakech. L'étude s'est étalée sur une période de 11 ans, allant du 1er Janvier 2010 au 29 Février 2022.

**Résultats** : 8 patients ont été réunis. Il s'agissait de 6 hommes et 2 femmes avec un sex-ratio à 3. La moyenne d'âge de nos patients était de 52.87 ans. Les antécédents étaient dominés par le diabète de type 1, diabète de type2, l'atopie et le tabagisme.

Aucun cas similaire ni autre maladie de système dans la famille n'a été rapporté. Les types de vascularites nécrosantes étaient répartis comme suit :

-4 cas de la granulomatose avec polyangéite (Maladie de Wegener)

-4 cas de la granulomatose avec polyangéite et éosinophilie (Churg-Strauss)

Les manifestations cliniques les plus retrouvées étaient les signes généraux (100%), l'atteinte rénale (87,5%), l'atteinte pleuropulmonaire, l'atteinte ORL et l'atteinte cutanée (75%), suivi de l'atteinte articulaire avec une fréquence de (62.5%)

Au sujet du bilan radiologique, la radiographie thoracique a été réalisée chez 6 patients, le syndrome interstitiel représentait l'anomalie la plus fréquente (33.33%).

D'autres examens ont été réalisés, notamment la tomodensitométrie thoraco-abdominale et ORL, l'écho doppler et l'électromyogramme.

. Le bilan histopathologique était d'une grande aide lors du diagnostic, à savoir la biopsie rénale, vasculaire, digestive et cutanée. Le bilan immunologique a été réalisé chez tous les patients, et s'est révélé positif dans (100%) des cas.

Le traitement dépendait du type de vascularite nécrosante et de sa sévérité. Plusieurs protocoles ont été instauré pour traiter les diverses manifestations des vascularites nécrosantes. La corticothérapie orale a été administrée chez tous les patients (100%) précédée d'un bolus de Méthylprednisolone dans 100% des cas. Les immunosuppresseurs les plus utilisés étaient le cyclophosphamide (100%) et l'Azathioprine (50%).

L'évolution était favorable chez la majorité des patients (70%). Les complications thérapeutiques étaient fréquentes notamment celles de la corticothérapie. L'ostéoporose cortisonique a été objectivée chez 5 patients (62.5%). Une cortico-dépendance a été rapportée dans deux cas (37.5%).

Nous avons retenu une amélioration chez (75%) des patients, une stabilisation chez 50%, tandis qu'une aggravation a été rapportée chez (12.5%) des patients. Aucun décès n'a été signalé dans notre série.

**Conclusion** : Au terme de ce travail, nous retenons l'importance d'un diagnostic précoce de ces pathologies qui peuvent parfois se révéler par un tableau atypique, ce qui rend leur prise en charge relativement difficile. Le recours aux bilans biologiques, radiologiques et histopathologiques est essentiel et oriente le médecin ainsi que son attitude. Le traitement quant à lui, demeure parfois lourd et nécessite une surveillance des effets secondaires, et un suivi long et rapproché afin d'éviter toute complication.

## Abstract

**Background:** Necrotizing vasculitis refers to a group of conditions characterized by inflammatory damage to the wall of vessels of different sizes: medium and small. They are distinguished both by their clinical manifestations and by their severity and prognosis.

**Objective of the study:** To determine the epidemiological, etiological, clinical, therapeutic and evolutionary profile of necrotizing vasculitis.

**Patients and methods:** Our study is a retrospective descriptive study involving 8 patients with necrotizing vasculitis, followed in the Internal Medicine department of the Avicenna Military Hospital in Marrakech. The study was spread over a period of 11 years, from January 1, 2010 to February 29, 2022.

**Results:** 8 patients were brought together. They were 6 men and 2 women with a sex ratio of 3. The average age of our patients was 52.87 years. The history was dominated by type 1 diabetes; type 2 diabetes, atopy and smoking.

No similar cases or other systemic diseases in the family have been reported. The types of systemic necrotizing vasculitis were distributed as follows:

- 4 cases of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease)
- 4 cases of granulomatosis with polyangiitis and eosinophilia (Churg–Strauss)

The most common clinical manifestations were general signs (100%), renal involvement (87.5%), pleuropulmonary involvement, ENT involvement and skin involvement (75%), followed by joint with a frequency of (62.5%).

About the radiological assessment, the chest X-ray was performed in 6 patients, the interstitial syndrome was the most frequent anomaly (33.33%).

Other examinations were performed, including thoraco–abdominal and ENT computed tomography, echo doppler and electromyogram.

The histopathological assessment was of great help during the diagnosis, namely the renal, vascular, digestive and cutaneous biopsy. Immunological assessment was performed in all patients, and was positive in 100% of cases.

Treatment depended on the type of necrotizing vasculitis and its severity. Several protocols have been established to treat the various manifestations of systemic necrotizing vasculitis. Oral corticosteroid therapy was administered in all patients (100%) preceded by a bolus of methylprednisolone in 100% of cases. The most used immunosuppressants were cyclophosphamide (100%) and Azathioprine (50%).

The evolution was favorable in the majority of patients (70%). Therapeutic complications were frequent, especially those of corticosteroid therapy. Cortisonic osteoporosis was objectified in 5 patients (62.5%). Corticodependency was reported in two cases (37.5%).

We retained an improvement in 75% of patients, a stabilization in 50%, while a worsening was reported in 12.5% of patients. No deaths were reported in our series.

**Conclusion:** At the end of this work, we retain the importance of an early diagnosis of these pathologies which can sometimes reveal themselves by an atypical picture, which makes their management relatively difficult. The use of biological, radiological and histopathological assessments is essential and guides the doctor as well as his attitude. As for the treatment, it sometimes remains cumbersome and requires monitoring of side effects, and long and close follow–up in order to avoid any complications.

## ملخص

**الخلفية:** يشير التهاب الأوعية الناخر إلى مجموعة من الحالات التي تتميز بالتلف الالتهابي لجدار الأوعية ذات الأحجام المختلفة: المتوسطة والصغيرة. تتميز كل من مظاهرها السريرية وشدتها وتشخيصها.

**الهدف من الدراسة:** تحديد الملامح الوبائية والسريرية وشبه السريرية والعلاجية والتقدمية لالتهاب الأوعية الدموية الناخر.

**المرضى والطرق:** دراستنا عبارة عن دراسة وصفية بأثر رجعي تشمل 8 مرضى مصابين بالتهاب الأوعية الدموية الناخر، متبعة في قسم الطب الباطني في مستشفى ابن سينا العسكري في مراكش. تم توزيع الدراسة على مدى 11 عامًا، من 1 يناير 2010 إلى 29 فبراير 2022.

**النتائج:** تم تضمين 8 مريضاً في دراستنا. مقسمون إلى 6 رجال و امرأتين بنسبة جنس 3. وكان متوسط عمر مرضانا 52.87 سنة. هيمن مرض السكري من النوع الأول والنوع الثاني والتأب والتدخين على السوابق الطبية. لم يتم الإبلاغ عن حالات مماثلة أو أمراض جهازية أخرى في الأسرة.

تم تقسيم أنواع التهاب الأوعية الدموية الناخر على النحو التالي:

- 4 حالات من مرض فيجنر

- 4 حالات من شيرج ستروس

كانت المظاهر السريرية الأكثر شيوعاً هي العلامات العامة ( 100%)، إصابة الكلى

(87.5%)، إصابة الجهاز التنفسي، إصابة الأنف والأذن والحنجرة (75%)، تليها المفاصل بمعدل

(62.5%).



بالنسبة للتقييم الإشعاعي، تم إجراء تصوير الصدر بالأشعة السينية لـ 6 مرضى، وكانت المتلازمة الخلالية هي الشذوذ الأكثر شيوعاً ( 33.33%). وأجريت فحوصات أخرى، ولا سيما فحص الصدر والبطن وفحص الأنف والأذن والحنجرة بالتصوير المقطعي المحوسب وصدى دوبلر ومخطط كهربية العضل.

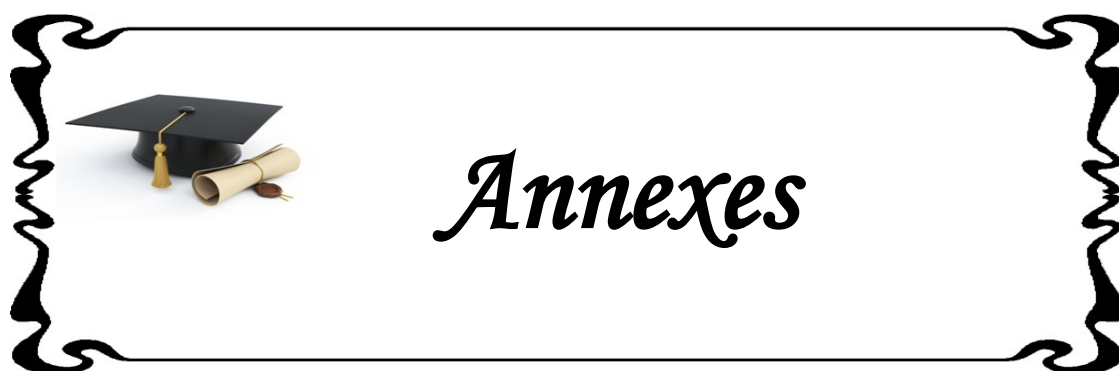
من جهة أخرى فقد كان تقييم الأنسجة المرضية الذي يخص الكلى والأوعية الدموية والجهاز الهضمي والجلد مفيداً جداً في التشخيص. تم إجراء التقييم المناعي لجميع المرضى وكان إيجابياً في 100% من الحالات.

يعتمد العلاج على نوع التهاب الأوعية الدموية الناخر وشدته. تم وضع عدة بروتوكولات لعلاج المظاهر المختلفة لالتهاب الأوعية الدموية الناخر. تم إعطاء العلاج بالكورتيكوستيرويد عن طريق الفم لجميع المرضى ( 100%) مسبقاً بجرعة من ميثيل بريدنيزولون في 100% من الحالات. أكثر مثبطات المناعة استخداماً هي سيكلوفوسفاميد (100%) وأزاثيوبرين (50%).

كان التطور مواتياً لدى غالبية المرضى ( 70%). كانت المضاعفات العلاجية متكررة، وخاصة تلك الناتجة عن العلاج بالكورتيكوستيرويد. تم تشخيص هشاشة العظام القشرية لدى 5 مرضى (62.5%).

لقد لاحظنا تحسناً لدى 75% من المرضى، واستقرار لدى 50%، بينما تم الإبلاغ عن تدهور لدى 12.5% من المرضى. لم يتم الإبلاغ عن وفيات في سلسلتنا.

**الخلاصة:** في نهاية هذا العمل، نحتفظ بأهمية التشخيص المبكر لهذه الأمراض التي يمكن أن تظهر بصورة غير نمطية، مما يجعل تشخيصها وتتبعها صعباً نسبياً. يعد اللجوء إلى التقييمات البيولوجية أحياناً ويتطلب مراقبة الآثاراً مرهقاً والإشعاعية والنسجية أمراً ضرورياً بكونه يوجه الطبيب. يكون العلاج أحياناً الجانبيية ومتابعة طويلة ودقيقة لتجنب أي مضاعفات



## FICHE D'EXPLOITATION

N dossier :

### Les vascularites nécrosantes :

#### Identité :

Nom et prénom :

Age :

Sexe :

Profession :

NSE :

Mutualiste :

Nombre d'enfants :

Statue matrimoniale :

Célibataire

Marié(e)

Veuf(ve)

#### ATCDs :

#### Personnels :

Atopie (asthme) :

Oui

Non

Infections virales :

HBV

CMV

Hépatite

VIH

Prises médicamenteuses :

Autres :

#### Familiaux :

Maladies de système :

oui

non

si oui préciser :

Cas similaires :

oui

non

si oui préciser :

#### Histoire de la maladie :

Installation :

Aigue

Progressive

#### Atteinte générale :

Fièvre

Asthénie

Amaigrissement

Myalgie

AEG

**Atteinte rénale :**

Œdème

Protéinurie

Hématurie

HTA

Oligurie

Anurie

IR

Autres:

**Atteinte pulmonaire :**

Toux

Dyspnée

Hémoptysie

Asthme

SDRA

Douleurs thoraciques

Autres :

**Atteinte ORL :**

Obstruction nasale :

Rhinite :

Sinusite :

Hypoacousie :

Otite :

Surdité :

Dysphonie :

Aphonie :

Epistaxis :

Autres :

**Atteinte abdominale :**

Douleurs abdominales :

Diarrhée :

Vomissements :

Hémorragie digestive :

Perforations :

Ischémies mésentériques :

Autres :

**Atteinte neurologique :**

Céphalées :

**Centrale :** AVC

Paralysie des nerfs crâniens

Autres : à préciser

**Périphérique :** Mono-névrite

Polynévrites

Autres : à préciser

Vascularites nécrosantes :

Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne

---

**Atteinte cutanéomuqueuse :**

Purpura :

Ulcération :

Nodule :

Urticairer :

Gangrène :

Phlébite :

Livedo :

Gingivite :

Mucite :

Chéilite :

Autres :

**Atteinte articulaire :**

Arthralgies

Mono-arthrite

à préciser :

Polyarthrites

à préciser :

Myalgies

Fatigabilité musculaire

**Autres atteintes :**

**Oculaire :**

Précisez :

**Cardiaque :**

Précisez :

**Autres :**

**Examens paracliniques :**

**Bilans biologiques :**

-Fonction rénale : Urée : Créatinine : Clairance : Albumine :

PR :

Sédiment urinaire :

-Hémogramme : Hb :

PNN :

PNE :

PLQ :

GB :

-Bilan inflammatoire : VS :

CRP :

Fibrinogène :

-Sérologies : HBV

CMV

HIV

HCV

-Hémoculture :

-Bilan immunologique :

c-ANCA :

p-ANCA :

PR3 :

MPO :

FR :

Vascularites nécrosantes :

Expérience du service de Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne

---

Autres :

**Bilan radiologique :**

Rx thorax :

Artériographie :

Angio-TDM :

TDM :

Endoscopie :

**Etude anatomo-pathologique :**

Biopsie rénale :

Biopsie cutanée :

Autres :

**Traitement :**

Corticoïdes :

Précisez :

Immunosuppresseurs :

Précisez :

Immunoglobulines :

Précisez :

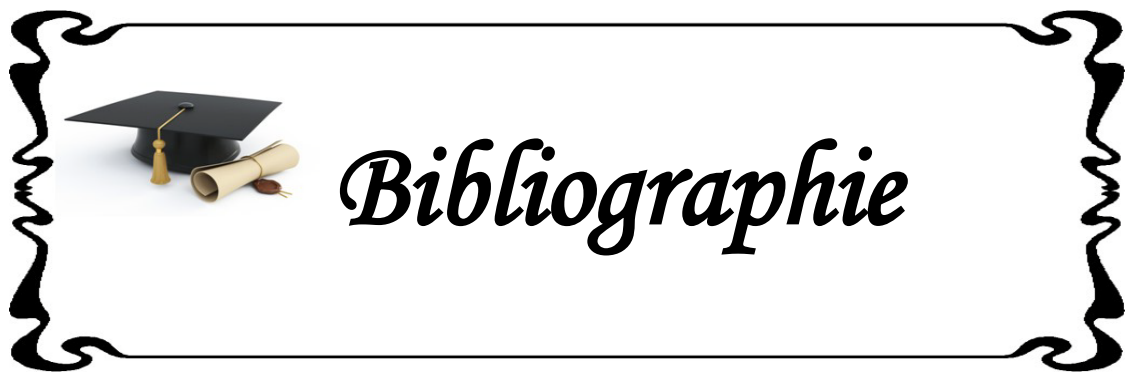
AINS :

Aspirine :

Autres :

Précisez :

**Bilan immunologique de contrôle :**



*Bibliographie*

1. **Gene V. Ball, MD; Barri J. Fessler, MD, MSPH; S. Louis Bridges, Jr., MD, PhD**  
Oxford Textbook of Vasculitis;  
*Third edition 2014*
  
2. **Scott D, Bacon P, Elliot P, Tribe C, Wallington T.**  
Systemic vasculitis in a district general hospital 1972–1980: clinical and laboratory features, classification and prognosis in 80 cases.  
*QJ Med 1982; 51: 292–311.*
  
3. **Mc Mahon BJ, Heyward WL, Templin DW, Clement D, Lanier AP.**  
Hepatitis B–associated polyarteritis nodosa in Alaskan Eskimos: clinical and epidemiologic features and long–term follow–up.  
*Hepatology 1989; 9: 97–101.*
  
4. **Trépo C, Thiovlet J.**  
Antigen Australia, hépatite à virus et périartérite noueuse  
*Presse Med 1970 ; 78 : 1575*
  
5. **Guillevin L, Lhote F.**  
Distinguishing polyarteritis nodosa from microscopic polyangiitis and implications for treatment.  
*Curr Opin Rheumatol 1995; 7:20–4*
  
6. **Trepo C, Guillevin L.**  
Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis.  
*J Autoimmun 2001; 16: 269–74.*
  
7. **Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E et al.**  
Hepatitis B virus–associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome and impact of treatments in 115 patients.  
*Medicine 2005: sous presse*



8. **José Hernández-Rodríguez, Marco A. Alba, Sergio Prieto- González, María C. Cid.**  
Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa,  
*Journal of Autoimmunity, February-March 2014, Volumes 48-49, Pages 84-89*
9. **Ozen S, Anton J, Arisoy J.**  
Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children  
*The Journal of Pediatrics, October 2004, Volume 145, Issue 4, Pages 517-522*
10. **Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, Marks SD, Pilkington CA, Roebuck DJ, Klein NJ, Brogan PA.**  
Systemic Polyarteritis Nodosa in the Young: A Single-Center experience Over Thirty-Two Years.  
*Arthritis Rheum. 2013 Sep;65(9):2476-85*
11. **Mondal R, Sarkar S, Pal P, Nandi M, Hazra A, Sabui TK.**  
Childhood Polyarteritis Nodosa: A Prospective Multicentre Study from Eastern India  
*Indian J Pediatr. 2014 Apr;81(4):371-374.*
12. **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. *QJM. 1992; 83:*  
*427-38.*
13. **Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM.**  
Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients  
for 21 years.  
*Ann Intern Med. 1983; 98: 76-85.*
14. **Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V.**  
Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study.  
*Clin Rheumatol. 1998; 17: 364-8.*
15. **Watts RA, Lane S, Scott DG.**  
What is known about the epidemiology of the vasculitides?  
*Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005; 19: 191-207.*

16. **Koldingsnes W, Nossent H.**  
Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway.  
*Arthritis Rheum.* 2000; 43: 2481-7.
17. **Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL.**  
Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register.  
*Arthritis Rheum.* 2005; 53: 93-9.
18. **Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DG.**  
Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study.  
*Arthritis Rheum.* 2003; 48:814-23.
19. **Watts. RA, Cartters. DM, Scott. DG:**  
Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition.  
*Semin Arthritis Rheum,* 1995, 25: 28-34.
20. **Pagnoux C, Teixeira L. (2007).**  
Vascularites systémiques liées aux ANCA Granulomatose de Wegener. Mise au point.  
*Presse Med* 36:860-74.
21. **Terrier B, Guillevin L.**  
Vascularites né crosantes systémiques (pé riartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA). Actualisation du PNDs Vascularites né crosantes systémiques Ré vision juin 2019.  
*Disponible on line URL: [https://www.hassante.fr/upload/docs/application /pdf/2019-06/pnds\\_ \\_vns.pdf](https://www.hassante.fr/upload/docs/application /pdf/2019-06/pnds_ _vns.pdf). Consulté le 01/02/2021.*
22. **Guillevin L, Mahr A, Cohen P.**  
Les vascularites né crosantes systémiques : classification et straté gies actuelles de traitement.  
*Rev Med Interne* 2003;24:172-82.
23. **Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC.**  
Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis.  
*Arthritis Rheum* 2004;51:278-83.

24. **Lhote F, Guillevin L.**  
Indications of plasma exchanges in the treatment of polyarteritis nodosa, Churg–Strauss syndrome and other systemic vasculitides.  
*Transfus Sci 1996;17:211–3.*
25. **C. Beauvillain, P. Jeannin, Y. Delneste, G. Renier, J.–F. Subra, A. Chevailler**  
Autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et vascularites : diagnostic et physiopathologie.  
*EMP Biologie médicale 2012 ; 90–3.*
26. **F.Lhote.**  
Vascularite, périartérite noueuse, Syndrome de Churg et Strauss.  
*Encyclopédie médico-chirurgicale 19–1830*
27. **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.  
*AMJ Med 1996;101:129–34*
28. **Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S**  
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; 51:92–9.*
29. **Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY.**  
Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients.  
*Ann Intern Med. 1992;116:488–98.*
30. **Rogister F, Kaye O, Tebache M, Daele J.**  
When rhinosinusitis reveals a systemic disease.  
*Rev Med Liege. 2015;70(2):78–85.*
31. **Ceylan A, Asal K, Çelenk F, Köybaşıoğlu A**  
Parotid gland involvement as a presenting feature of Wegener's granulomatosis.  
*Singapore Med J. 2013;54(9):e196–8.*

32. **Paulsen JI, Rudert H.**  
Manifestations of primary vasculitis in the ENT region.  
*Z Rheumatol. 2001;60(4):219-25.*
33. **Pouchot J, Moya-Plana A, Bonfils P.**  
Manifestations ORL et maladies systémiques.  
*Rev Rhum. 2013;80(1):15-19.*
34. **Silvera S, Vignaux O, Legmann P.**  
Imagerie des atteintes ORL et cérébrales de la granulomatose de Wegener.  
*Presse Med. 2007;36: 913-21.*
35. **O. Fain, A. Mekinian**  
« Vascularites Systémiques »  
*Rev Prat 2014; 64(189) :113-26.*
36. **Roufosse F, Cogan E, Goldman M.**  
The hypereosinophilic syndrome revisited.  
*Annu Rev Med. 2003; 54: 169-84.*
37. **Guillevin L, Lhote F, Casassus P, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O.**  
Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg- Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients.  
*Medicine. 1996; 75: 17-28.*
38. **FAUCI A.S., WOLFF S.M.**  
Wegener's granulomatosis: Studies in eighteen patients and a review of the literature.  
*Medicine (Baltimore), 1973,. 51., 535-561.*
39. **Walton E.W.**  
Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis).  
*Br. Med. J., 1958, g, 265-270.*

40. **Haslett C., Chilvers E.R.**  
Médecine interne : principes et pratiques . 2e édition. Paris : Maloine, 2004. 1267 pages.  
*ISBN 2-224-02789-3.*
41. **Furger P.**  
Médecine interne : du symptôme au diagnostic . Suisse : D&F, 2005. 837 pages. ISBN 3-905699-001.
42. **Guillevin L.**  
Le livre de l'interne : Médecine interne. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2007. 762 pages. ISBN 978-2-2571-0146-4.
43. **Brillet P.Y., Brauner M.**  
Imagerie pulmonaire dans les vascularites associées aux ANCA.  
*Presse Med. 2007, 36 : 907-912.*
44. **Lohrmann C., Uhl M., Kotter E.**  
Pulmonary manifestations of Wegener's granulomatosis: CT findings in 57 patients and review of the literature.  
*Eur J Radiol. 2005, 53 : 471-477.*
45. **Cordier Jf, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot Jm.**  
Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases.  
*Chest 1990;97(4):906-12.*
46. **Fauci A.S., Wolff S.M., Johnson J.S.**  
Effect of cyclophosphamide upon the immune response in Wegener's granulomatosis.  
*N. Engl. J. Med., 1971,, 1493-1496.*
47. **Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, De Groot K, Rudert H, Nolle B Et Al.**  
An inter-disciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients.  
*Arthritis Rheum. 2000; 43: 1021-32.*

48. **De Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E.**  
Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol.* 2001; 58: 1215-21.
49. **Nishino H, Rubino FA, Deremee RA, Swanson JW, Parisi JE.**  
Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic.  
*Ann Neurol.* 1993; 33: 4-9.
50. **Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L.**  
Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis.  
*Medicine (Baltimore).* 2006; 85: 54-65.
51. **Nishino H, Rubino Fa, Parisi Je.**  
The spectrum of neurologic involvement in Wegener's granulomatosis.  
*Neurology.* 1993; 43: 1334-7.
52. **Francès Ç Lê Thi Huong D, Piette JC, Saada V, Boisnic S, Wechsler B Et Al.**  
Wegener's granulomatosis. Dermatological manifestations in 75 cases with clinicopathologic correlation.  
*Arch Dermatol.* 1994; 130: 861-7.
53. **Barksdale Sk, Hallahan Cw, Kerr Gs, Fauci As, Stern Jb, Travis Wd.**  
Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis. A clinicopathologic study of 75 biopsies in 46 patients. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19: 161-72.
54. **Walton Ew.**  
Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis).  
*BMJ.* 1958: 2265-70.
55. **Storesund B, Gran Jt, Koldingsnes W.**  
Severe intestinal involvement in Wegener's granulomatosis: report of two cases and review of the literature.  
*Br J Rheumatol.* 1998; 37: 387-90.

56. **Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L.**  
Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg–Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis–associated vasculitis.  
*Medicine (Baltimore)*. 2005; 84: 115–28.
57. **Chebat J., Graveleau J., Israel–Asselain R.**  
Syndrome de Wegener. (à propos de 3 observations).  
*Poumon Coeur*, 1973, 12· 321–327.
58. **Guillevin L.**  
Le livre de l'interne : Médecine interne. Paris : Flammarion médecine–sciences, 2007. 762 pages. ISBN 978–2–2571–0146–4.
59. **Grotz W., Wanner C., Keller E.**  
Crescentic glomerulonephritis in Wegener's granulomatosis – Morphology, therapy, outcome.  
*Clin Nephrol*. 1991, 35 : 243–251.
60. **Kasper D., Braunwald E., Harrison.**  
Principes de médecine interne . 16e édition. Paris : Flammarion médecine–sciences, 2006. 2607 pages. ISBN 2–257–18547–8.
61. **Droz D.**  
Classification des vascularites rénales et principales caractéristiques anatomopathologiques.  
*Médecine thérapeutique* 2000; 7: 559–65.
62. **Ronco P.**  
Atteintes rénales des angéites nécrosantes.  
*Rev Med Interne* 1989 ; 10 : 227–34.
63. **Guillevin L, Pagnoux C.**  
Syndrome de Churg et Strauss.  
*Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2004; 96–102.

64. **Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, Et Al.**  
Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis.  
*J Am Soc Nephrol. oct 2010;21(10):1628-36.*
  
65. **Quintana LF, Peréz NS, De Sousa E, Rodas LM, Griffiths MH, Solé M, Et Al.**  
ANCA serotype and histopathological classification for the prediction of renal outcome in ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant. sept 2014;29(9):1764-9.*
  
66. **Forstot J.Z., Overlie P.A., Neufeld G.K.**  
Cardiac complications of Wegener's granulomatosis : a case report of complete heart block and review of the literature.  
*Sem Arthritis Rheum. 1980, 10 : 148-154*
  
67. **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.*
  
68. **Grant S.C.D., Levy R.D., Venning M.C.**  
Wegener's granulomatosis and the heart.  
*Br Heart J. 1994, 71 : 82-86.*
  
69. **Korzets Z., Chen B., Levi A.**  
Non dilated congestive cardiomyopathy – a fatal sequela of Wegener's granulomatosis.  
*J Nephrol. 1991, 1 : 61-64.*
  
70. **Papo T., Piette J.C., Laraki R.**  
Silent myocardial infarction in Wegener's granulomatosis.  
*Ann Rheum Dis. 1995, 54 : 233-234.*
  
71. **Fox A.D., Robbins S.E.**  
Aortic valvulitis complicating Wegener's granulomatosis.  
*Thorax. 1994, 49 : 1176-1177.*
  
72. **Alcalay M., Azais I., Pallier B.**  
Les manifestations articulaires de la maladie de Wegener. A propos de 13 observations.  
*Rev Rhum. 1990, 57 : 845-853.*



73. **Noritake D.T., Weiner S.R., Basset L.W.**  
Rheumatic manifestations of Wegener's granulomatosis.  
*J Rheumatol. 1987, 14 : 949-951.*
74. **Othmani S., Bahri M., Louzir B.**  
Les manifestations articulaires au cours de la granulomatose de Wegener.  
*Sem Hop Paris. 1991, 67 : 1679-1682.*
75. **Shuhart D.T., Torretti D.J., Maksimak J.F.**  
Acute myositis as an unusual presentation of Wegener's granulomatosis.  
*Arch Pediatrics Adolesc Med. 1994, 148 : 875-876.*
76. **Seo HR, Na KY, Yim HE, Kim TH, Kang DK, Oh KK, Et Al.**  
Differential diagnosis in idiopathic granulomatous mastitis and tuberculous mastitis.  
*J Breast Cancer 2012; 15:111-8.*
77. **Lanham 1984; Guillevin 1999; Solans 2001; Keogh And Specks 2003; Sinico 2005; Comarmond 2013.)**  
*(Data from Chumbley 1977;*
78. **Sinico Ra, Di Toma L, Radice A.**  
Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis.  
*Autoimmun Rev 2013; 12:477-82*
79. **Herold G.**  
Médecine interne: le guide de l'interne. 3e édition Bruxelles : De Boeck, 2008. 1123 pages.  
*ISBN 978-2-8041-5686-2.*
80. **Pinching A.J., Lockwood C.M., Pussel B.A.**  
Wegener's granulomatosis : observations on 18 patients with severe renal disease.  
*QJ Med. 1983, 208 : 435-460.*
81. **Fahey J.L., Leonard E., Churg J.**  
Wegener's granulomatosis.  
*Am J Med. 1954, 17 : 168- 179.*
-

82. **Guillevin L, Pagnoux C.**  
Principales vascularites nécrosantes systémiques.  
*Appareil locomoteur 2006; 14-245.*
83. **Savigne J., Gillis D., Benson E.**  
International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA).  
*Am J Clin Pathol. 1999, 111 : 507-513.*
84. **Newinger. G, Fournier. E, Guisclin. M, Watrigrant Y.Tonnel. Ab.**  
L'angé ite granulomateuse allergique de Churg et Strauss.  
*Sem Hô p Paris 1986 ; 62 :1182-7.*
85. **Harkvay. J.**  
Vascular allergy pathogenesis of bronchial asthma with recurrent pulmonary infiltrations and eosinophilic polyseritis.  
*Arch Intern Med, 1941; 67: 709-34.*
86. **Jarousse. B, Even. P.**  
Angé ite granulomateuse allergique de Churg – Strauss, granulomatose de Wegener et vascularites pulmonaires apparenté es  
Les maladies systé miques , KHAN. MF- PELTIER. AP- MEYER.O – PIETTE.JC. Flammarion, 1991; 69 : 617-54.
87. **Masi At, Hunder Gg, Lie Jt, Michel Ba, Bloch Da, Arend Wp:**  
The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg–Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis).  
*Arthritis Rheum 1990;33(8):1094-100.*
88. **Guillevin L, Dunogue B.**  
Definition for eosinophilia in Churg–Strauss syndrome.  
*Presse Med 2011; 40(2):224-5.*
89. **Cottin. V, Cordier. Jf :**  
Syndrome de Churg et Strauss.  
*Rev Pneumol Clin, 2003(59) ; 1 :17-24.*

90. **Www.Whonamedit.Com (Juin 2009)**
91. **Arthritis & Rheumatology**  
Vol. 74, No. 3, March 2022, pp 393–399 DOI *10.1002/art.41986* © 2022 American College of Rheumatology
92. **Guillevin L., Pagnoux C.**  
Traitement des vascularites systémiques associées aux ANCA.  
*Presse Med. 2007, 36 : 922–927.*
93. **Gfev.**  
Schéma d'administration du Cyclophosphamide pour les vascularites systémiques. [En ligne]  
[Citation : 24 mars 2014.] <http://www.vascularites.org/schema-d-administration/>.
94. **Guillevin L.**  
Clinical trials on systemic necrotizing vasculitides.  
*Presse Med. 2010, 39 : 653–659.*
95. **Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R.**  
Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med. 2010, 363 : 221–232.*
96. **Societe De Nephrologie Vascularites Associées Aux Anca-**  
Traitement par la Rituximab.  
[Citation : 26 Mai 2014.]  
[http://www.socnephrologie.org/PDF/epart/assoc/CJN/2013\\_aix/07-vanhille.pdf](http://www.socnephrologie.org/PDF/epart/assoc/CJN/2013_aix/07-vanhille.pdf).
97. **Charles P., Bienvenu B., Bonnotte B.**  
Rituximab : recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides.  
*Press Med. 2013, 42 : 1317–1330.*

98. **Rhee E.P., Laliberte K.A., Niles J.L.**  
Rituximab as maintenance therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.  
*Clin J Am Soc Nephrol. 2010, 5 : 1394-1400.*
99. **Cartin-Ceba R., Golbin J.M., Keogh K.A.**  
Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's).  
*Arthritis Rheum. 2012, 64 : 3770-3778.*
100. **GFEV.**  
Schéma d'administration du rituximab pour les vascularites systémiques.  
[En ligne] [Citation : 26 Mai 2014.]  
<http://www.vascularites.org/schema-d-administration/>.
101. **Jayne D., Rasmussen N., Andrassy K.**  
A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies.  
*N Engl J Med. 2003, 349 : 36-44.*
102. **Guillevin L., Mahr A., Cohen P.**  
Les vascularites nécrosantes systémiques : classification et stratégies actuelles de traitement.  
*La revue de médecine interne 2003, 24 : 172-182.*
103. **Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF Et Al.**  
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term follow-up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study cohort.  
*Arthritis Rheum 2013;65:270-81.*
104. **www.has-sante.fr:**  
*Haute Autorité de santé Novembre 2007, vascularites nécrosantes systémiques*

104. **Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P, Et Al.**  
The five-factor score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French vasculitis study group (FVSG) cohort.  
*Medicine* 2011;90:19-27.
106. **Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler Me.**  
Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome.  
*J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1336-43.
107. **Cartin-Ceba R, Keogh Ka, Specks U, Sethi S, Fervenza Fc.**  
Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement.  
*Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2865-71.
108. **Jones RB, Ferraroaj, Chaudhryan, Brogan P, Salama AD, Smith KG, Et Al.**  
A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.  
*Arthritis Rheum* 2009;60:2156-68.
109. **Anca-associated vasculitides:**  
Recommendations of the French Vasculitis Study Group on the use of immunosuppressants and biotherapies for remission induction and maintenance B. Terrier et al. / *Presse Med* 49 (2020) xxx
110. **Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group.**  
Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-61
111. **Masson E.**  
Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener)  
*oct 2016;41(10):986-48*
112. **Guillevin L. Mahr A**  
La maladie de Wegener. Encyclopédie Orphanet, Janvier 2004  
<http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-wegener.pdf>

113. **Gene V. Ball, MD; Barri J. Fessler, MD, MSPH; S. Louis Bridges, Jr., MD, PhD**  
Oxford Textbook of Vasculitis; THIRD EDITION 2014  
*Table 13.5 page 164*
114. **K. Akli, T. Squalli Houssaini, W. Bono**  
Les atteintes rénales au cours des vascularites à ANCA (A propos de 30 cas).  
*Thèse N° 37/13 Faculté de médecine et de pharmacie de Fès ; 2013.*
115. **Gene V. Ball, MD; Barri J. Fessler, MD, MSPH; S. Louis Bridges, Jr., MD, PhD**  
Oxford Textbook of Vasculitis; THIRD EDITION 2014  
*Table 30.3 page 404*
116. **Carole E**  
D'après une communication de Georges Chyderiotis, Biomnis Lyon.  
Biomnis, Biologie Médicale Spécialisée.  
*Focus n°29. Tableau I*



# قسم الطبيب

## أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف  
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب  
والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد





**التهاب الأوعية الدموية الجهازية:  
تجربة مصلحة الطب الباطني بالمستشفى العسكري  
ابن سينا**

**الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية 2022/11/02

من طرف

**السيدة أميمة مهل**

المزداة في 8 فبراير 1995 بالرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية :**

التهاب الأوعية الدموية - نخر - مظاهر سريرية - تطور  
مثبطات المناعة - علاج

**اللجنة**

الرئيس

**م. زياني**

السيد

المشرف

استاذ في الطب الباطني

السيد

**ح. قاصف**

أستاذ في الطب الباطني

السيد

**س. قدوري**

الحكام

أستاذ في الطب الباطني

السيد

**م. بدوي**

أستاذ في الطب الباطني

السيد

هـ. جناح  
أستاذ في طب الأمراض التنفسية