

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire : Immunologie approfondie

Département : Biologie

Thème : Etude bibliographique sur la maladie de Wegener

Présenté par :

KAIDI Meriem

AFAIFIA Yousra

Devant le jury composé de :

Président(e) : Mme BOUSSENANE.H (M.A.A)

Université de Guelma

Examineur : Mme ZERGUINE.K (M.C.B)

Université de Guelma

Encadreur: Mme KAIDIS (M.A.A)

Université de Guelma

Juin 2016

The background of the page is a close-up photograph of several pink flowers, likely peonies, with soft, layered petals. The lighting is bright, creating a soft, ethereal atmosphere. The flowers are in various stages of bloom, with some showing more defined petal structures than others. The overall color palette is dominated by shades of pink and light purple, with some green leaves visible in the background.

REMERCIEMENT

Louange à notre seigneur « ALLAH » qui nous a légué de la merveilleuse faculté de raisonnement et incité à acquérir le savoir.

Nos remerciements les plus vifs s'adressent aussi à madame la présidente du jury Mme BOUSSENANE et à Mme ZERGUINE d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre travail.

Au terme de ce modeste travail, nous remercions vivement notre promoteur Mme KAIDI pour son encadrement.

Nous exprimons également notre gratitude à tous les professeurs et enseignants qui ont collaboré à nos formations durant notre cycle primaire et universitaire.

Sans omettre bien sur de remercier profondément tous nos amis et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation du présent travail.

DEDICACE

« MERIEM »

Je dédie cordialement ce modeste labeur à mes chers parents : Zineb & Said qui n'ont pas eu un seul moment de réplique pour voir ce vœu exaucé, à ma formidable soeur saida, à son mari et leur prince sabri, à mes frères Hocine, Brahim, Oussama & Karim que dieu les garde, à mes adorables nièces : safa, djihene & djoumana et leur mère, ainsi qu' à toute la famille Kaidi et la famille Khalfallah et à toutes mes amies.

DEDICACE

« Yousra »

Je dédie cet humble travail, fruit de recherche d'étude :
aux personnes très chères qui m'ont toujours aidée et
encouragée, à mes parents Noura & Abdallah qui par leur
amour, leur prédilection et leur mansuétude, ont su
m'inculquer les notions du courage, de bonté et de
modestie.

A ma chère sœur unique Isra et mes frères Mohammed
et Ali, que dieu les garde tous, à ma deuxième mère
Laila et à mon grand père Ibrahim, ainsi qu'à mes
cousins : Ikhlas, chahid et Abd ennour khamassi

Et enfin à toute la famille Afafia

Et toutes mes amies

Liste des figures :

N°	Titre	Page
Figure. 1	Histologie d'une artère de moyen calibre, montrant une nécrose fibrinoïde du média de l'artère, entourée d'une réaction inflammatoire	
Figure. 2	les aspects p-ANCA et c-ANCA en immunofluorescence indirecte	
Figure. 3	La classification de Chapel Hill	
Figure. 4	Les ANCA se lient aux granulocytes activés par une infection, et déclenchent dans les petites artères la libération d'enzymes lysosomaux qui y provoquent des lésions nécrosantes	
Figure. 5	Interaction entre cellules endothéliales et polynucléaires neutrophiles activés par les ANCA. Les neutrophiles activés par les ANCA sont capables d'adhérer aux cellules endothéliales et de les léser. De plus, les antigènes ANCA, en raison de leur charge électrique très positive, peuvent se fixer aux membranes cellulaires et basales	
Figure. 6	Schéma représente le rôle des c-ANCA anti-PR3	
Figure. 7	Mécanismes lésionnels possibles après interaction électrostatique	
Figure. 8	le système respiratoire (sinus, poumons, trachée) et les reins sont prioritairement touché	
Figure. 9	Déformation caractéristique du nez, dite « en selle », chez une femme atteinte de la granulomatose de Wegener	

Figure. 10	Lésions capillaires glomérulaires observées au microscope électronique à balayage (x 2 00) au cours d'une glomérulonéphrite nécrosante	
Figure. 11	les reins au cours de la maladie de Wegener	
Figure. 12	échantillon d'autopsie pulmonaire avec multiple nodule nécrotique et excavés	
Figure. 13	Purpura infiltré des membres inférieurs	
Figure. 14	Hyperplasie gingivale papillaire friable, dans les régions supérieures et inférieures droites et gauches	
Figure. 15	Glomérulonéphrites de vascularites	
Figure. 16	vascularisation rénale (glomérulonéphrite)	

Liste des tableaux :

N °	Titre	Page
Tableau.1	Les vascularites primitives et secondaires	2
Tableau .2	Noms et définitions des vascularites adoptés par la conférence de consensus pour la nomenclature des vascularites systémiques à chapell	7
Tableau.3	Type d'ANCA à la microscopie immunofluorescence : ANCA avec fluorescence granulaire cytoplasmique classique (C-ANCA) ANCA avec fluorescence péri nucléaire (P-ANCA) et ANCA à coloration atypique	19

Liste des abréviations :

AAC : auto-anticorps sériques .

ACR : American College of Rheumatology.

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

ASCA : Anticorps anti-sacchromyces cervisiae.

BAFF : Facteur d'activation de cellule B.

C-ANCA : ANCA Cytoplasmique.

CRP : C-Réactive protéine.

CSS (SCS) : Syndrome de Churg et Strauss.

FFS : Five factor score.

GPA : Granulomatose avec polyangéite.

HAI : Hépatite auto-immune.

IFI : Immunofluorescence

IL-2 : Interleukine-2.

IL-8 :interleukine 8 .

LB : Lymphocyte B.

LT : Lymphocyte T.

MC : Maladie Crohn.

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant protéine-1.

MCP-1 :monocyte chemoattractant.

MICI : Maladie inflammatoire chronique.

MPA : Poly angéite microscopique.

ORL : L'oto-rhino-laryngologie ou otorhinolaryngie.

PAM : Polyangéite microscopique.

PAN : Périarthrite noueuse.

P-ANCA : ANCA Péri nucléaires.

PR3 :Protéine 3.

RCH :rectocolite hémorragique .

RCUH : Recto-colite-ulcéro-hémorragique.

TGF- β :Facteur de croissance tissulaire beta.

TNF α :Facteur de nécrose tumorale alpha.

VAA : Vascularites associées aux ANCA.

X-ANCA : ANCA Atypique.

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction

Chapitre 01 : les vascularites systémiques

1-Définition	6
2- Les différents types de vascularites systémiques	
2-1- Selon le type	2
2-1-1 Les vascularites systémiques primitives.....	3
2-1-2 Les vascularites systémiques secondaires	4
2-2- Selon l'aspect histologique des lésions	5
2-3- Selon la présence ou non de l'Antineutrophile Cytoplasme Anti anticorps (ANCA).....	6
3-Classifications des vascularites systémiques	1
3-1-Classification de l'American College of Rheumatology (ACR).....	2
3-2-Classification de Chapel Hill	3
4-Biopathologie	4
4-1-Vascularites systémique nécrosante	5
4-2-Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	6
4-3-Hépatite auto-immunes Tapez le titre du chapitre (niveau 1).....	1
5-Importance des ANCA.....	2
6- Expression membranaire de la PR3 à la surface des neutrophiles	3
6-1- Direct	4

6-2 Indirect	5
7-Action des polynucléaires neutrophiles activés	6
7-2 Par l'intermédiaire de la PR3	1
8- Rôle des lymphocytes T	2

Chapitre 02 : Granulomatose de Wegener

1-Historique	4
2-Définition	5
3- Causes de la maladie	6
4-Pathologie de la maladie	1
5-Anatomie Pathologique	2
6- Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)	3
7-Manifestations de granulomatose de Wegener	4
7-1-Atteinte du nez et des sinus	5
7-2-Atteinte rénale	6
7-3-Atteinte pulmonaire	1
7-4-Atteinte musculaire et articulaire	2
7-5-Atteinte cutané muqueuse	3
7-6-Atteinte neurologique	4
7-7-Atteinte urogénitale	5
7-8-Atteinte digestive	6
7-9-Manifestations stomatologiques	1
7-10-Atteinte cardiaque	2
7-11-Atteinte ORL	3

7-12-Autres types d'atteintes	4
8-Forme localisée et forme généralisée de la maladie	5
9-Anatomopathologie.....	6
10-Particularités des manifestations	1
11-Incidence et prévalence	2
12-Symptômes de la maladie de Wegener	3
12-1- Symptômes généraux.....	4
12-2- Symptômes spécifiques	5
12-2-1 Symptômes ORL	6
12-2-2 Symptômes rénaux	1
12-2-3 Symptômes pulmonaires	2
12-2-4 Symptômes neurologiques	3
13-Diagnostique	4
13-1-Analyses d'urine	5
13-2-Analyses du sang	6
13-3-Biopsies	1
13-4-Radiographies et scanners	2
13-5 Examens biologiques et immunologiques	3
13-5-1 Examens biologiques	4
13-5-2 Examens immunologiques	5
14- Evolution et pronostic	6
15- Traitement	1
15-1-Les Corticoïdes	2

15-2-Le Cyclophosphamide	3
15-3-L'azathioprine	4
15-3-1 Le méthotrexate	5
15-3-2 Le rituximab (anti-CD20)	6
15-3-3 L'infliximab Tapez le titre du chapitre (niveau 1).....	1
15-3-4 Les immunoglobulines	2
15-3-5 Triméthoprim-sulfaméthoxazole	3
16-Bénéfices des traitements	4
17- Risques des traitements	5

Conclusion

Résumé

Références bibliographiques

Introduction

Introduction :

La Granulomatose avec Polyangéite (GPA), anciennement appelée la maladie de Wegener est une pathologie que l'on qualifie d'une maladie rare car elle ne touche que très peu de patients. Elle atteint aussi bien les hommes que les femmes et survient à des âges très variables. Elle fait partie de la famille des vascularites, plus précisément des vascularites systémiques nécrosantes (**Guilleven.L, 2008**).

Comme la plupart des vascularites, elle se caractérise par des symptômes très hétérogènes, mais elle a pour particularité d'atteindre entre autres les reins et les poumons. Ce type de maladie se caractérise par l'inflammation de certains vaisseaux sanguins de petit calibre qui gêne l'arrivée du sang vers différents organes ce qui présente alors des signes de souffrance.

De plus, des accumulations caractéristiques de cellules jouant un rôle dans l'inflammation sont également observées, surtout dans le nez et les poumons. Ces amas de cellules sont appelés « granulomes », la maladie est donc appelée aussi « granulomatose de Wegener », cette dernière touche surtout les voies respiratoires (sinus, nez, oreilles, trachée, poumons et reins). Cependant, tous les organes peuvent être atteints, notamment les yeux, le cœur, la peau, les articulations et le système nerveux (**Guillevin et Pageaux , 2007**).

Au cours de ces dernières années, de nombreux chercheurs se sont intéressés à l'épidémiologie de la granulomatose de Wegener, que ce soit la détermination de l'incidence ou de la prévalence de cette pathologie (**Guillevin et Pageaux , 2007**).

Alors que en Algérie aucune étude a été faite dans ce sens et pour cette raison nous nous sommes intéressés à cette pathologie. Notre travail a pour objectif de faire une étude préliminaire sur la maladie de Wegener afin de déterminer les différents organes atteints.

Chapitre 01 :
les vascularites
systemiques

1-Définition :

Les vascularites systémiques sont des pathologies qui se caractérisent par une atteinte de certains types de vaisseaux sanguins (veine, artère ou capillaire), Il en résulte à un rétrécissement de la lumière vasculaire et donc une obstruction ou une sténose des vaisseaux sanguins touchés, ce qui induit une ischémie du territoire concerné (**Haslett.c et al, 2004**).

2- Les différents types de vascularites systémiques :

Il est tout d'abord important de savoir que dans la famille des vascularites il existe un très grand nombre de pathologies différentes et par conséquent, de nombreuses façons de les distinguer (**Kasper.D et al, 2006**).

2-1- Selon le type :

2-1-1 Les vascularites systémiques primitives :

Les vascularites primitives regroupent un grand nombre de pathologies parmi lesquelles on retrouve : l'Artérite temporale de Horton, l'Artérite de Takayasu, la périarthrite noueuse (PAN), la granulomatose avec poly angéite (GPA), le Syndrome de Churg et Strauss (CSS) et la Poly angéite microscopique (MPA). Ces pathologies primitives sont beaucoup moins fréquentes que les vascularites secondaires (**Rang.M S et al, 2011**).

2-1-2 Les vascularites systémiques secondaires :

Dans ces pathologies secondaires, on retrouve parmi les plus fréquentes, les vascularites d'hypersensibilité médicamenteuse et toxique survenant par exemple, suite à la prise de médicaments. Parmi celles-ci, il existe également des vascularites associées à une infection ou un cancer (**Rang.M S et al, 2011**).

Tableau 1 : Les vascularites primitives et secondaires (Rang.M S *et al*, 2011).

Les vascularites primitives	
Vaisseaux de grande taille	Artérite temporale de Horton ou maladie de Horton
	Artérite de Takayasu.
Vaisseaux de taille moyenne	Périarthrite noueuse.
	Maladie de Kawasaki.
Vaisseaux de petite taille	Granulomatose avec Polyangéite.
	Syndrome de Churg et Strauss.
	Périarthrite noueuse microscopique ou Polyangéite microscopique.
	Purpura rhumatoïde de Schönlein-Henoch.
	Vascularité cutanée leucocytoclasique.
Les vascularites secondaires	
d'hypersensibilité (médicaments et toxiques).	
Vascularites associées aux infections (bactéries, virus).	
Vascularites paranéoplasiques	

2-2- Selon l'aspect histologique des lésions :

Il est possible de distinguer les vascularites systémiques en fonction des caractéristiques histologiques de la lésion à l'aide d'une biopsie. Cette lésion peut se limiter à une simple inflammation, mais elle peut aussi être nécrosante ou granulomateuse. Cette dernière se caractérise par une inflammation localisée à aspect nodulaire constituée essentiellement de cellules épithélioïdes entourées de lymphocytes.

La granulomatose avec polyangéite (GPA) et la périarthrite noueuse (PAN) sont des vascularites nécrosantes. Elles se caractérisent par la présence d'une nécrose fibrinoïde du média vasculaire avec une évolution vers la cicatrisation fibreuse. Elles sont également reconnaissables par la présence d'une inflammation péri vasculaire avec un granulome plus ou moins polymorphe principalement composé de lymphocytes et plasmocytes. On observe également des polynucléaires neutrophiles. La lésion observée au cours d'une vascularite nécrosante passe par deux stades différents : au départ, il s'agit d'une nécrose fibrinoïde associée ou non à un granulome inflammatoire qui va par la suite évoluer vers une fibrose et une thrombose vasculaire. Ces vascularites ne touchent que les vaisseaux sanguins de moyen et de petit calibre. Certaines d'entre-elles, en plus d'être nécrosantes, sont également granulomateuses : c'est le cas de la GPA.

Les angéites à cellules géantes quant à elles, sont des vascularites granulomateuses qui ne touchent que les vaisseaux sanguins de gros calibre. Ce sont principalement les branches de la carotide externe et en particulier l'artère temporale qui sont atteintes dans la maladie de Horton, tandis que la maladie de Takayasu touche l'aorte et ses branches primaires.

Leurs principales caractéristiques sont l'inflammation granulomateuse de ces gros vaisseaux, l'atteinte plus ou moins importante de la limitant élastique interne de la paroi des artères par les macrophages, ainsi que la présence d'infiltrats de cellules géantes (Unf3s, 2007).

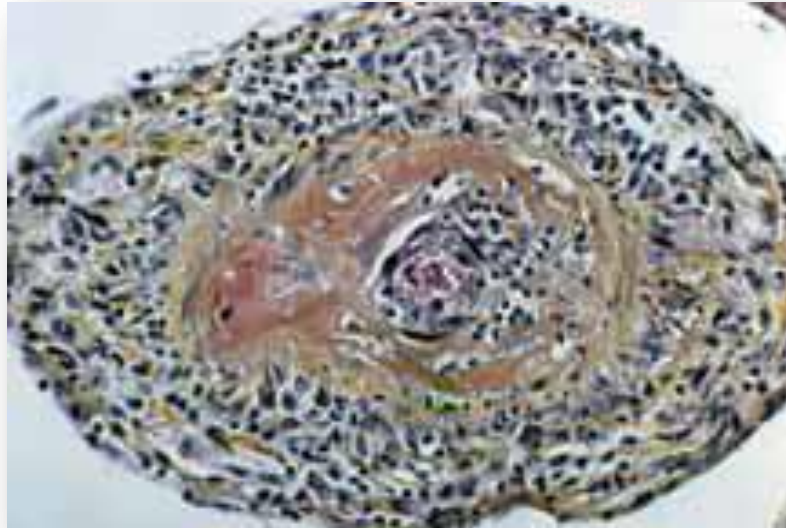


Figure 1 : Histologie d'une artère de moyen calibre, montrant une nécrose fibrinoïde
(Unf3s, 2007).

2-3- Selon la présence ou non de l'Antineutrophile Cytoplasme Anti anticorps (ANCA):

Parmi les vascularites des vaisseaux de petit calibre, il est également possible de distinguer les vascularites à Antineutrophile Cytoplasme Anti anticorps (ANCA), qui regroupent la GPA- ANCA. Les ANCA sont des auto-anticorps qui ont pour cible certaines enzymes ou protéines présentes dans les granules du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Il en existe deux catégories :

- Les ANCA cytoplasmiques (c-ANCA) qui correspond à une fluorescence cytoplasmique diffuse des PNN et des monocytes. Ils sont détectables chez 60 à 90% des patients atteints d'une granulomatose avec polyangéite (GPA) systémique et 50 à 75% de ceux présentant une forme localisée, et Les ANCA péri nucléaires (p-ANCA) qui Correspond à une fluorescence péri nucléaire, retrouvée chez 50 à 75% des patients atteints de poly angéite microscopique(PAM) et chez 34 à 47% des patients atteints SCS (**Herold.G, 2008**).

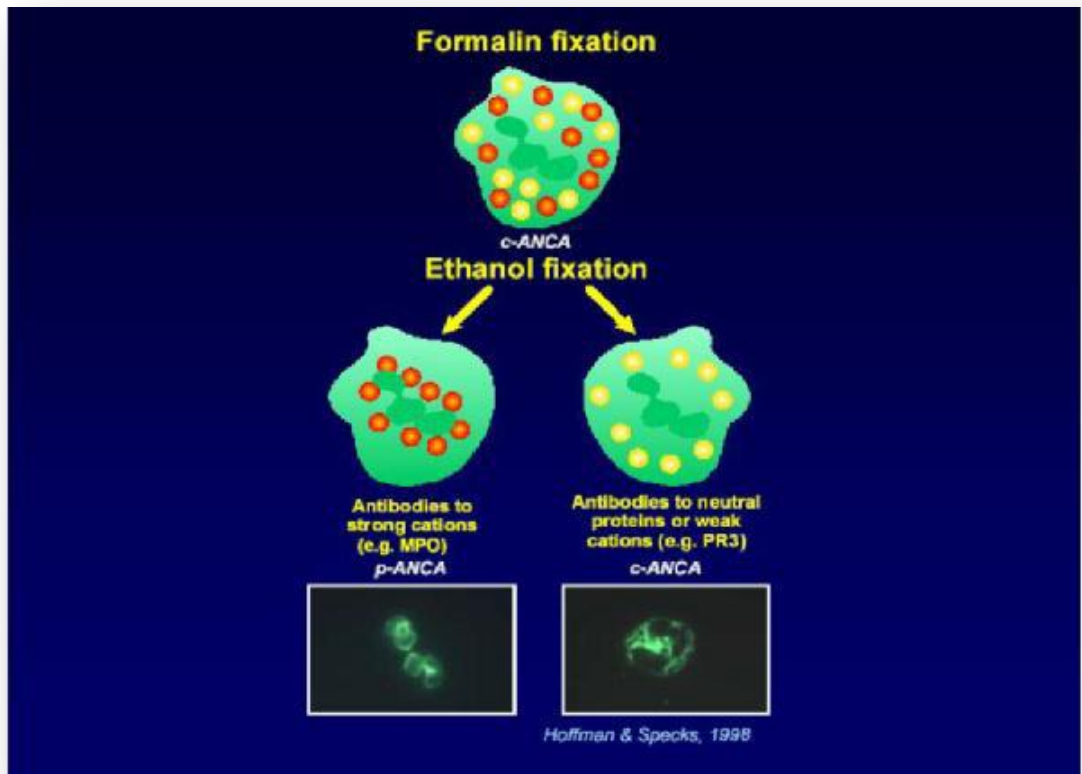


Figure 2 : Les ANCA cytoplasmique et péri nucléaire en immunofluorescence indirecte (Lahlou.M, 2008).

3-Classifications des vascularites systémiques :

De nombreuses classifications ont été proposées concernant les vascularites, mais seulement deux d'entre elles se sont distinguées et sont aujourd'hui encore utilisées par les médecins :

La classification de l'American College of Rheumatology (ACR). Et la classification de Chapel Hill (Guilleven.L, 2007).

3-1-Classification de l'American College of Rheumatology (ACR):

La classification des vascularites établie par l'ACR permet de définir pour chaque angéite les critères diagnostiques correspondants, ce qui ne permet pas un diagnostic fiable mais oriente les médecins vers le type de vascularite rencontrée. En effet, les médecins peuvent ainsi se diriger vers tel ou tel type de vascularite en fonction des symptômes dont souffre le patient. Cette classification permet d'émettre l'hypothèse qu'un patient est atteint

d'une vascularite en particulier, à condition que celui-ci possède un minimum de symptômes (Guilleven.L, 2007).

3-2-Classification de Chapel Hill :

La classification de Chapel Hill est établie en 1994, elle est aujourd'hui la plus utilisée car elle est simple et pratique. Elle permet de séparer les vascularites en fonction de la taille des vaisseaux sanguins atteints tels que :

- Les vascularites des vaisseaux de gros calibre.
- Les angéites des vaisseaux de moyen calibre.
- Les vascularites des vaisseaux de petit calibre (Guilleven.L, 2007).

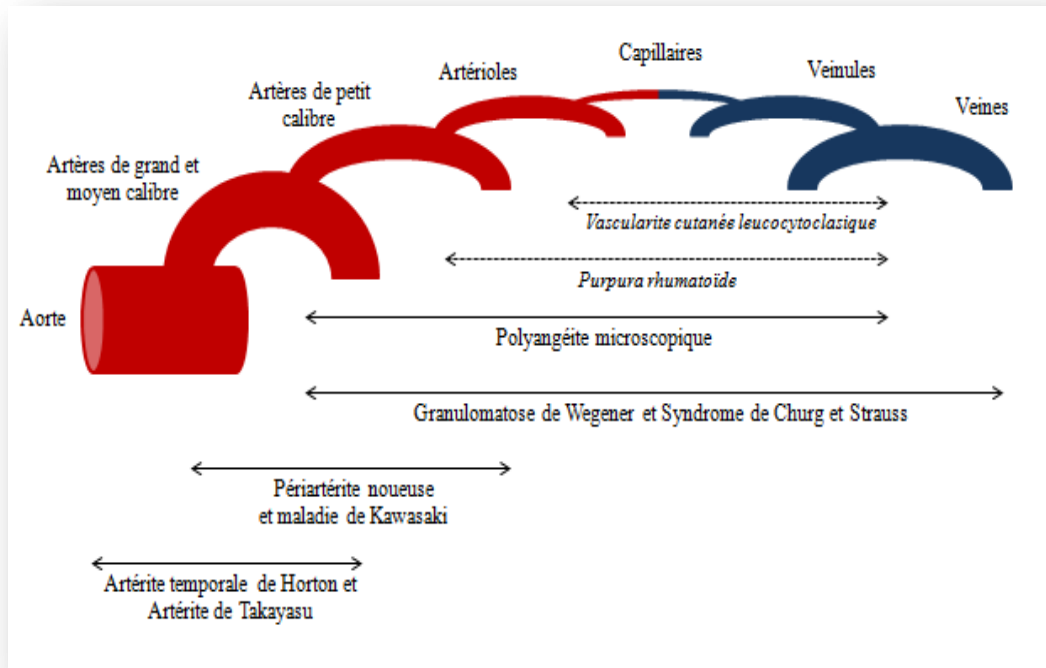


Figure 3 : La classification de Chapel Hill (Guilleven.L, 2007).

Tableau 2 : Classification des vascularites à Chapel Hill (Guillven.L, 2014).

Vascularites des vaisseaux de gros calibre	
-Artérite à cellules géantes (artérite temporale)	Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division atteignant avec prédilection les branches de la carotide externe. Atteinte fréquente de l'artère Temporale. Survient habituellement chez des patients âgés de plus de 50 ans et est souvent associée à une pseudo-polyarthrite rhizomélique.
-Artérite de Takayasu	Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division. survient habituellement chez des patients âgés de moins de 50 ans
Vascularites des vaisseaux de moyen calibre	
-Périarthrite noueuse	Vascularites nécrosante des artères de moyen et petit calibres sans glomérulonéphrite.
-Maladie de Kawasaki	Vascularite intéressant les vaisseaux de gros, moyen et petit calibre associée à un syndrome lympho-cutanéomuqueux. Atteinte fréquente des artères coronaires. Aorte et veines peuvent être atteintes. Survient habituellement chez l'enfant.
Vascularites des vaisseaux de petit calibre	
-Granulomatose de Wegener	Granulomatose de l'appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules artérioles, artère) Glomérulonéphrite nécrosante fréquente.
-Syndrome de Churg et Strauss	Granulomatose et infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire associée à une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibres. Asthme et hyperéosinophilie.
-Polyangéite microscopique	Vascularite nécrosante avec peu ou sans dépôts immuns affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Peut atteindre les artères de petit et moyen calibres. Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire fréquemment observée.

4-Biopathologie :

4-1-Vascularites systémique nécrosante :

Est un group hétérogène de la maladie donnant une lésion inflammatoire de la paroi vasculaire, les formes primitives (idiopathiques) sont habituellement classés en fonction de la nature et de la taille des vaisseaux atteints. Les ANCA sont classiquement retrouvés au cours des vascularites touchante les vaisseaux de moyen et petit calibre, ce sont d'excellents marqueurs diagnostiques de la granulomatose avec polyangéite(GPA).Ils se rencontrent également dans les syndromes de Churg et Strauss(CSS), la polyangéite microscopiques ou les glomérulonéphrites nécrosantes focales ou les glomérulonéphrites nécrosantes à croissants (Guillevin.L, 2008).

4-2-Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

Ce terme regroupe deux pathologies inflammatoires intestinales chroniques, d'étiologie inconnue dont la présentation clinique et morphologique est différente : la maladie de Crohn (MC) et la recto-colite ulcéro-hémorragique (RCUH). Elles affectent des sujets jeunes et évoluent par poussées suivies de rémissions. Une troisième entité peut être ajoutée, la « colite indéterminée », présentant les caractéristiques d'une colite idiopathique pour laquelle l'ensemble des examens réalisés ne permet pas de trancher entre maladie de Crohn et recto-colite.

Des ANCA atypique sont détecté au cours de la rectocolite hémorragique (RCH) et leur recherche participe en association avec celle des anticorps anti-saccharomyces cerevisae (ASCA) au -diagnostic différentielle entre la RCH et la maladie de Crohn.

Ils sont également détectés au cours de la maladie cholangite sclérosante primitive (Roquette.AM, 2003).

4-3-Hépatite auto-immunes :

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire du foie caractérisée par la présence d'auto-anticorps sériques(AAC), d'une hypergammaglobulinémie poly clonale et d'une infiltration lymphocytaire péri portale qui n'est pas due à une autre cause (médicamenteuse, virale ou toxique).

Les HAI sont des maladies rares dont l'incidence annuelle est d'environ 1,9/100 000 habitants et la prévalence de 16,9 / 100 000. Elles représentent moins de 6 % des hépatites chroniques en France. La prévalence, comme d'autres maladies auto-immunes, varie selon un gradient géographique nord-sud.

La maladie peut débuter à tout âge, mais elle est particulièrement fréquente entre 10 et 30 ans et de 40 à 50 ans. Elle touche à la fois les hommes et les femmes (**Roquette.AM, 2003**).

5-Importance des ANCA :

Selon la théorie de la séquence des cytokines, les ANCA(PR3ouMPO) peuvent se lier aux granulocytes activés par une infection par exemple, ce qui déclenche dans les petits vaisseaux la libération d'enzymes lysosomiaux qui y provoquent des nécroses. Cette théorie est soutenue par des observations cliniques et expérimentales. Des ANCA avec d'autres antigènes cibles ont été décrits dans d'autres pathologies mais leur relation causale est moins précisée (**Roquette.AM, 2003**).

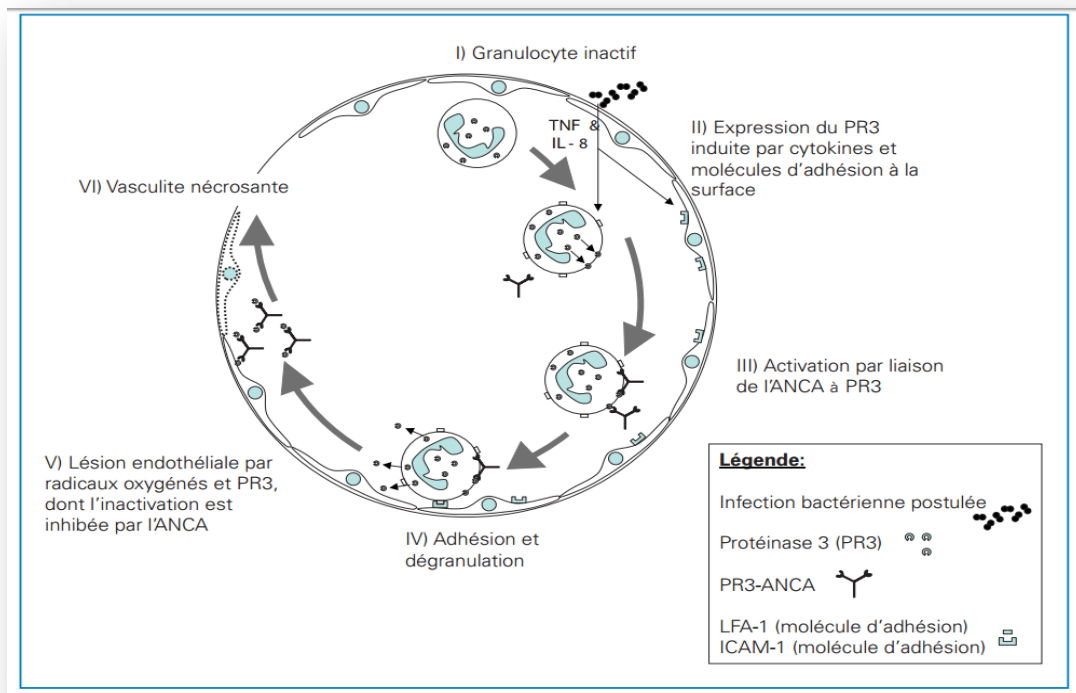


Figure 4 : Les ANCA se lient aux granulocytes activés par une infection

(**Roquette.AM, 2003**).

Les ANCA ont une grande importance dans le diagnostic différentiel des vasculaires. En raison de leur relation avec les ANCA (spécialement PR3 et MPO), les «vascularites associées aux ANCA» (VAA) englobent la granulomatose de Wegener (GW), la polyangéite microscopique (PAM) et le syndrome de Churg Strauss (SCS). En fonction du diamètre des vaisseaux atteints, les VAA sont des vascularites des petites artères. La caractéristique des VAA est qu'en général aucun complexe immunitaire ne peut être mis en évidence dans les lésions vasculaires inflammatoires d'où le terme de vasculaire «pauci-immune».

Les critères de classification qui sont utilisés actuellement (American College of Rheumatology 1990, Chapel Hill 1994) ne tiennent pas compte des ANCA malgré qu'ils soient établis en clinique. De nouveaux critères de classification et de diagnostic sont en voie de préparation et il est à prévoir que les ANCA y figureront (**Guillevin.L, 2007**).

6- Expression membranaire de la PR3 à la surface des neutrophiles :

L'expression membranaire de la PR3 est un pré-requis à la pathogénicité des c-ANCA anti-PR3. L'expression de cette protéine est peut être :

6-1- Direct :

La PR3 a la capacité de se diriger vers la membrane plasmique et donc d'être exprimée à la surface des polynucléaires neutrophiles sans qu'il y ait activité de ces derniers.

Il a été constaté que chez l'homme sain cohabitent une petite population de neutrophiles n'exprimant pas la PR3 membranaire et une population l'exprimant beaucoup. Dans le cas des patients atteints de GPA, la proportion de neutrophiles exprimant la PR3 membranaire est nettement plus importante que chez les individus sains.

Les mécanismes permettant d'aboutir à l'expression de la PR3 au niveau de la membrane des polynucléaires neutrophiles ne sont pas encore totalement compris mais plusieurs hypothèses ont été proposées. L'une d'elles propose que cette expression soit due à l'action de diverses molécules dont une protéine nommée le phospholipide scramblase, impliquée dans l'externalisation de la phosphatidylserine, mais aussi par l'intermédiaire de cytokines. L'expression membranaire de la PR3 est plus importante pendant l'apoptose des polynucléaires neutrophiles et elle provoque un retard dans la phagocytose par les macrophages de ces polynucléaires apoptotiques. Donc une persistance des polynucléaires

neutrophiles apoptotiques au niveau du site inflammatoire, jouant un rôle d'inhibiteur dans la résolution de l'inflammation (**Witko et al, 2010**).

6-2 Indirect :

La PR3 est une enzyme présente dans les granulations azurophiles du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles lorsqu'ils sont à l'état de repos. Sous l'effet d'un stimulus inflammatoire ou d'une infection otorhinolaryngologie (ORL), des cytokines pro-inflammatoires sont libérées par les macrophages. Au contact de certaines d'entre elles et en particulier, du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), de l'interleukine 8 (IL-8) ou du facteur de croissance tissulaire beta (TGF- β), les polynucléaires neutrophiles sont stimulés. Ceci provoque par la suite une migration de la PR3 qui vient s'ancrer à la surface des neutrophiles où elle pourra ainsi interagir avec les c-ANCA anti-PR3 extracellulaires. La libération de ces cytokines entraîne également l'expression de molécules d'adhérence à la surface des polynucléaires neutrophiles (**Witko et al ,2010**).

7-Action des polynucléaires neutrophiles activés :

Une fois que la PR3 est exprimée à la surface des polynucléaires neutrophiles, avec ou sans l'intervention des molécules citées précédemment, les c-ANCA anti-PR3 extracellulaires peuvent alors se lier à la PR3 membranaire et ainsi activer les neutrophiles. Ceci provoque par la suite l'activation de la NADPH-oxydase avec la formation de dérivés réactifs de l'oxygène. Les polynucléaires activés vont également subir une dégranulation et ainsi libérer dans le milieu extracellulaire : des protéases, des enzymes lytiques, mais aussi de la PR3. Ces deux phénomènes sont responsables de lésions au niveau de l'endothélium.

D'autre part, grâce aux molécules d'adhérence exprimées à leur surface, les polynucléaires neutrophiles activés vont pouvoir se fixer à la surface vasculaire au niveau du site inflammatoire grâce aux récepteurs endothéliaux correspondants. Ces neutrophiles vont ensuite migrer sous l'endothélium et pénétrer dans les tissus tout en exerçant leur cytotoxicité vis-à-vis des cellules endothéliales en provoquant leur nécrose. Une fois que les neutrophiles activés vont traverser la paroi vasculaire, ils subissent une apoptose et une nécrose. Ils sont par la suite éliminés par les macrophages qui les phagocytent. Cependant, les patients atteints de GPA ont des macrophages qui tardent à phagocyter les polynucléaires neutrophiles nécrotiques ou apoptotiques. Il y a donc un retard dans l'élimination de ces neutrophiles (**Woywo.DT, 2010**).

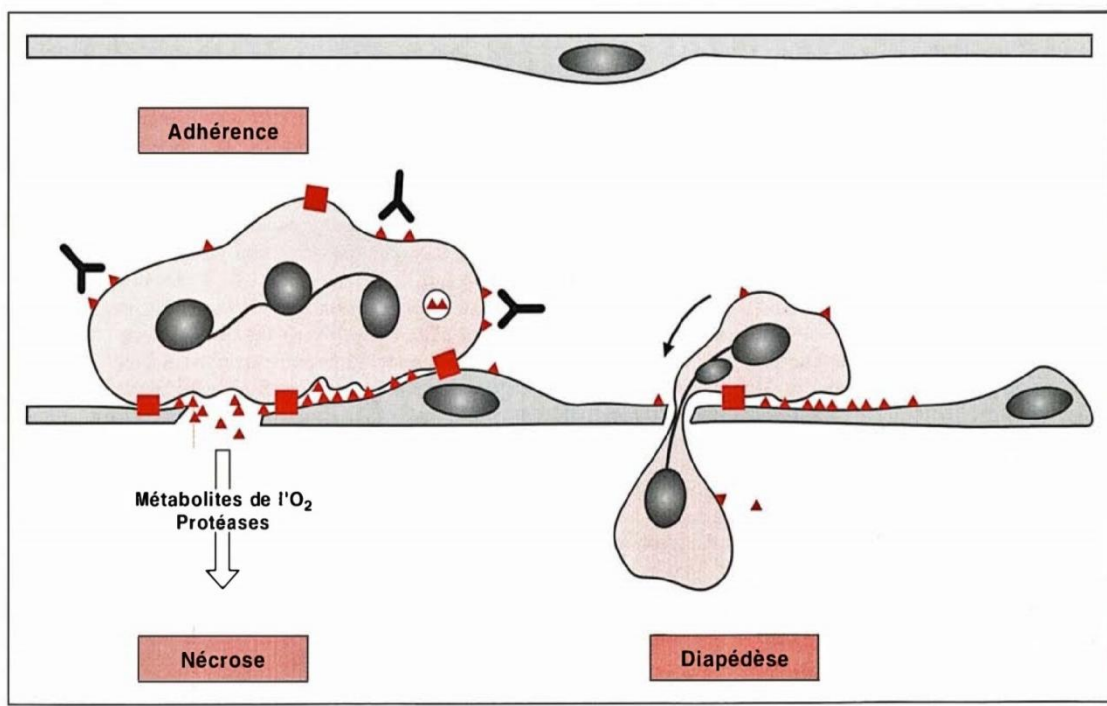


Figure 5: Interaction entre cellules endothéliales et polynucléaires neutrophiles activés par les ANCA (Fauci .AS *et al*, 1978).

7-1 par l'intermédiaire c-ANCA :

Des complexes antigènes/ anticorps peuvent se former entre la PR3 circulante et les c-ANCA anti-PR3 extracellulaires. Ces complexes vont se diriger vers les cellules endothéliales et y adhérer par l'intermédiaire des fragments Fc γ des c-ANCA anti-PR3. Cette interaction induit par la suite, la libération de cytokines pro-inflammatoires par les neutrophiles activés, mais aussi l'expression de récepteurs aux molécules d'adhérence à la surface des cellules endothéliales. Parmi ces cytokines il y a notamment le facteur d'activation de cellule B (BAFF), intervenant dans la différenciation et l'activation des LB responsables de la synthèse des c-ANCA anti-PR3. Ces deux phénomènes combinés provoquent une amplification de la réaction inflammatoire et du recrutement des polynucléaires neutrophiles (Woywo.DT, 2010).

7-2 Par l'intermédiaire de la PR3 :

La PR3 a la capacité de se fixer sur les cellules endothéliales à partir du milieu extracellulaire ou d'être exprimée à la surface de ces cellules à partir de leur cytoplasme. Par la suite, elle est capable d'entraîner l'apoptose et la nécrose des cellules endothéliales. Ces

cellules nécrosées finissent par se détacher de la paroi vasculaire. Des études ont permis de mettre en évidence la présence de cellules endothéliales nécrosées circulantes chez les patients atteints de GPA. Ce phénomène entraîne donc une rupture au niveau de la paroi vasculaire. La fixation ou l'expression de la PR3 à la surface des cellules endothéliales entraîne également la production de certaines cytokines et en particulier, l'IL-8 et le monocyte Chemoattractant Protéine-1 (MCP-1). Ce sont respectivement des facteurs chimiotactiques des polynucléaires neutrophiles et des monocytes macrophages. Ces derniers se retrouvent donc attirés vers le site inflammatoire et donc vers les cellules endothéliales (**Woywo.DT, 2010**).

10- Rôle des lymphocytes T :

En présence d'un antigène, les lymphocytes T (LT) naïfs se différencient et s'activent pour former des LT activés. La PR3 est l'antigène reconnu par l'organisme au cours d'une granulomatose de Wegener et elle provoque l'activation des LT. Une étude a été effectuée dans le but d'observer la relation entre l'activité de la maladie et l'activation des LT et LB au cours de la GPA où un nombre plus important de LB activés a été observé chez les patients atteints de GPA comparé aux patients en rémission ou aux patients sains. De plus, le nombre de LT activés (LT CD4+ et LT CD8+) est également plus élevé chez les personnes ayant une GPA en phase active comparé aux patients sains. Cependant, le nombre de LT activés reste élevé chez les patients en phase de rémission.

L'activation des LB est en relation avec la phase active de la maladie alors que l'activation des LT, qui est également présente au cours de la phase active, persiste pendant la phase de rémission de la GPA. Une diminution des LT régulateurs a également été observée au cours de la GPA. Ces lymphocytes ont la propriété d'inhiber l'activation des LT ce qui permet de réguler la réponse immunitaire. Le nombre de ces LT étant réduit pendant la GPA, ils ne peuvent plus exercer correctement leur fonction d'inhibition et par conséquent, l'activation des LT persiste. Au cours de cette pathologie, il y a donc une activation chronique des LT, persistant pendant la phase de rémission. Cette persistance des LT activés pourrait être responsable par la suite d'une réactivation de la maladie et donc de rechutes.

De plus, l'activation perpétuelle des LT peut entraîner la maturation des LB responsables de la synthèse des c-ANCA anti-PR3. (**Woywo.DT, 2010**).

Les antigènes cibles des ANCA déposés peuvent secondairement lier les ANCA et activer le complément, entraînant alors une cytolyse et la libération de peptides chimiotactiques. De plus, les lymphocytes T sensibilisés par les antigènes ANCA pourraient entraîner les lésions granulomateuses après interaction avec les antigènes cibles déposés dans les tissus.

Plusieurs études, effectuées chez des patients atteints de GPA, ont permis également d'observer une augmentation des LT effecteurs, les LT CD4+ ou LT helper, avec en particulier une élévation des lymphocytes Th1 et Th17. Ces derniers produisent notamment l'interleukine 17 qui participe au recrutement des polynucléaires neutrophiles et des macrophages. Ces deux types de cellules sont des intervenants fondamentaux de la réaction

inflammatoire développée au cours de la GPA. L'augmentation des lymphocytes Th17 est donc responsable d'un recrutement plus important de ces deux éléments au niveau du site inflammatoire. L'interféron gamma et l'interféron α sont sécrétés par les lymphocytes Th1. Ils provoquent la maturation, mais aussi la migration des macrophages participant à l'élimination des polynucléaires neutrophiles et à la formation du granulome. L'élévation de ce type de lymphocyte induit donc une augmentation du nombre de macrophage au niveau du site inflammatoire. Les LT ont donc un rôle important dans la pathogénie de la maladie (Fauci .AS *et al*, 1978).

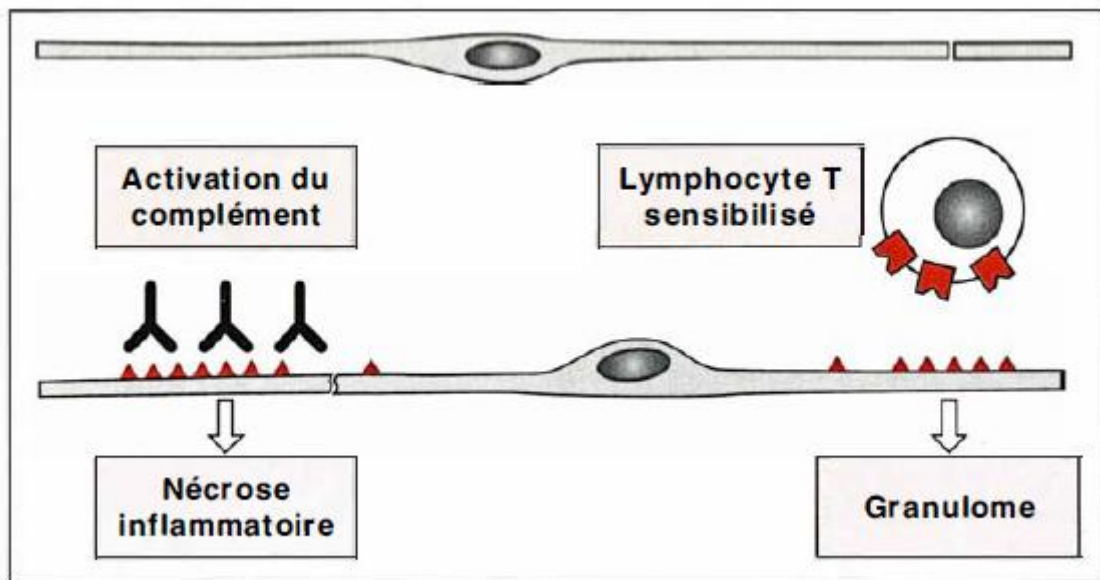


Figure 7 : Mécanismes lésionnels possibles après interaction électrostatique

(Fauci .AS *et al*, 1978).

Chapitre 02 :
Granulomatose de
Wegener

1-Historique :

En 1931 : La découverte de cette maladie repose sur l'observation inhabituelle d'un cas de vascularité systémique nécrosante appelée la Périarthrite noueuse (PAN) par un étudiant allemand. Dans la périarthrite noueuse (PAN), ce sont les vaisseaux sanguins de petit et moyen calibre qui sont atteints. Le patient présent à la fois des signes cliniques pulmonaire et rénal. La biopsie effectuée permit la découverte d'une lésion ayant la caractéristique d'être inflammatoire, nécrosante et granulomateuse au niveau des voies aériennes supérieures ainsi qu'une atteinte rénale de type glomérulonéphrite.

En 1936 : Le pathologue allemand Friedrich Wegener décrit un tableau clinique similaire chez trois patients associant un état septique, une inflammation granulomateuse et nécrotique des cavités nasales, du pharynx et du larynx, une atteinte rénale sous la forme d'une glomérulonéphrite focale et une artérite ressemblant à une périarthrite noueuse (PAN).

En 1939 : La découverte de la principale caractéristique de cette pathologie est l'inflammation de la paroi vasculaire des vaisseaux sanguins de petit calibre, qui a la particularité d'être nécrosante, mais aussi granulomateuse au niveau des voies aériennes supérieures et inférieures. Il a ainsi réussi à faire une description très détaillée de cette toute nouvelle vascularite et la nommait Granulomatose de Wegener.

En 2010 : l'American College of Rheumatology (ACR) a décidé de changer la dénomination de la granulomatose de Wegener et lui donne le nom de Granulomatose avec Polyangéite.

2-Définition :

La maladie de Wegener est une maladie caractérisée par l'inflammation de certains vaisseaux sanguins (vascularites). Ce qui gêne l'arrivée du sang vers différents organes, qui présentent alors des signes de souffrance. De plus, des accumulations caractéristiques de cellules jouant un rôle dans l'inflammation sont observées, surtout dans le nez et les poumons. Ces amas de cellules sont appelés « Granulomes » ; la maladie est donc aussi appelée « granulomatose de Wegener ».

La granulomatose de Wegener touche surtout les voies respiratoires (sinus, nez, oreilles, Trachée et poumons) et les reins. Cependant, tous les organes peuvent être atteints,

notamment Les yeux, le cœur, la peau, les articulations et le système nerveux (**Guilleven et Pagnaux, 2007**).

3- Causes de la maladie:

La cause exacte de la granulomatose de Wegener n'est pas connue. Il s'agit d'une maladie auto-immune, ce qui signifie que les défenses immunitaires, qui normalement ne s'attaquent qu'aux éléments extérieurs (bactéries, virus...), se retournent contre les cellules mêmes de l'organisme et l'attaquent comme si elles lui étaient étrangères. Dans le cas de la maladie de Wegener, ce sont les vaisseaux sanguins qui sont visés par le système immunitaire. Les chercheurs pensent qu'une infection pourrait contribuer à l'apparition de la maladie, entraînant une réaction anormale des défenses immunitaires. Pour l'instant, aucun virus ou bactérie n'a cependant pu être mise en cause. On sait toutefois que certaines bactéries (Les staphylocoques dorés) pourraient favoriser les poussées de la maladie. Présents naturellement sur la peau et dans les fosses nasales de près d'un tiers de la population, les staphylocoques dorés pourraient déclencher la maladie chez certaines personnes plus sensibles que d'autres (**Guilleven et Pagnaux, 2007**).

4-Pathologie de la maladie :

Les mécanismes pathogéniques de la granulomatose de Wegener ne sont pas complètement connus même si ils sont aujourd'hui mieux compris. La découverte des ANCA, a montré qu'un anticorps pathogène pouvait être directement impliqué dans l'atteinte vasculaire. Sous l'effet d'un antigène inconnu et de certaines cytokines (anti-TNF et IL1), les polynucléaires neutrophiles expriment à leur surface la protéinase 3 cytoplasmique. Les anticorps anti-PR3 sont alors produits. Les polynucléaires et les monocytes vont progressivement rouler puis adhérer à la paroi vasculaire, grâce à des molécules d'adhérence (sélectine, LFA-1 etc...). Ils libèrent, sous l'effet des cytokines et des ANCA, divers éléments (oxygène actif) qui contribuent à l'agression de la paroi vasculaire. Les ANCA sont aussi responsables d'une agression vasculaire directe. La PR3 elle-même participe à ces phénomènes. La thrombose du vaisseau est l'étape qui suit la formation du granulome est secondaire et qui faisant appel à des sous-populations lymphocytaires comme Th1 dont le rôle respectif est mal élucidé. En outre, selon le stade de la maladie, le rôle respectif de la granulomatose et de la vascularite sont variés. Certaines formes, souvent plus

précoces seront granulomateuses, d'autres, plus tardives sont à prédominance vasculaire Inflammatoire (Guilleven et Pagnaux, 2007).

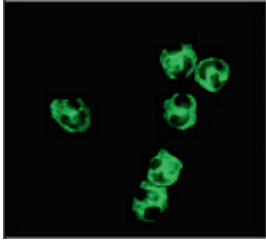
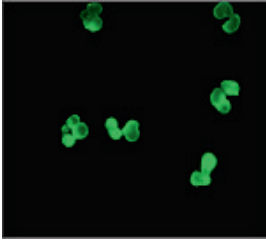
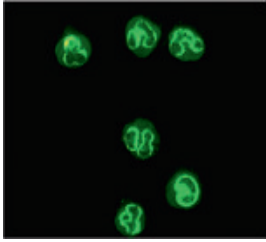
5-Anatomie Pathologique :

La granulomatose de Wegener comprend, sur le plan anatomopathologique, une nécrose qui se traduit par la formation d'abcès à microbiens et une granulomatose polymorphe qui associe à des polynucléaires, des lymphocytes et des cellules géantes multi nucléées. Cette vascularite touche des vaisseaux de petit calibre, plus rarement de moyen calibre, des capillaires, et parfois des veinules. La vascularite est souvent difficile à individualiser en raison de la prédominance des granulomes qui n'est pas spécifique et comportant des cellules géantes. Le diagnostic histologique peut être obtenu par des biopsies orientées (Swell .RF *et al*, 1992).

6- Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles(ANCA):

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont des auto-anticorps dirigés contre des antigènes présents dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles .Ce sont des marqueurs diagnostiques des vascularites, dont ils ont changé le diagnostic et la classification. Ils sont également utiles au diagnostic de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et parfois d'hépatopathies auto-immunes. Leur dépistage s'effectue en immunofluorescence (IFI) sur des frottis de polynucléaires humains fixés à l'éthanol et permet de définir 3 types d'anticorps en fonction de la localisation de la fluorescence : c-ANCA (fluorescence cytoplasmique), p-ANCA (fluorescence péri nucléaire) et x-ANCA (ANCA atypique) (Bach.X, 2006).

Tableau 3 : Type d'ANCA à la microscopie immunofluorescence : c-ANCA,p-ANCA et ANCA à coloration atypique(Bach.X, 2011).

Présence	Vascularites associées à l'ANCA (VAA)		Autre pathologies
Immunofluorescence (granulocytes fixés dans l'éthanol)	C-ANCA 	P-ANCA 	P-ANCA ou atypique 

7-Manifestations de granulomatose de Wegener :

Les premiers signes de la granulomatose de Wegener sont souvent peu spécifiques, faisant penser à un rhume ou à une sinusite (sinus douloureux, écoulement nasal quasi constant, congestion des oreilles, fatigue...). Des signes respiratoires (toux, essoufflement) peuvent également être présents. Ces symptômes ne sont pas atténués par les traitements habituels du rhume, notamment les antibiotiques, et durent donc anormalement longtemps. Par la suite, l'atteinte des sinus et du nez peut s'associer à une atteinte des poumons et des reins. Des signes généraux, tels que malaise, faiblesse, douleurs articulaires, fièvre (avec frissons, claquements de dents et bouffées de chaleur), sueurs nocturnes, perte d'appétit et amaigrissement, sont présents dans la plupart des cas au cours de la maladie (Guilleven et Pagnaux, 2007).

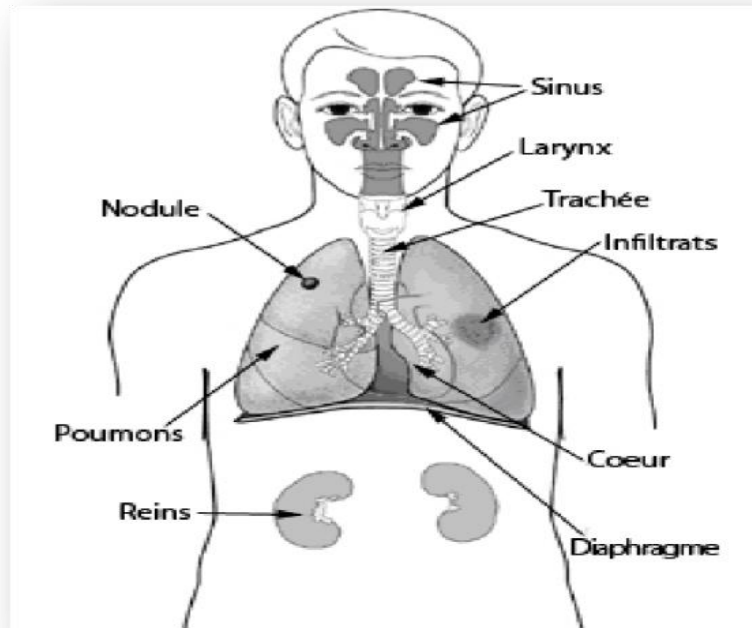


Figure 8 : le système respiratoire (sinus, poumons, trachée) et les reins sont prioritairement touchés (Guilleven et Pagnaux, 2007).

7-1-Atteinte du nez et des sinus :

La maladie se manifeste par un écoulement nasal persistant (rhinorrhée) et par une inflammation des sinus (sinusite) se traduisant par des douleurs au-dessus ou en-dessous de l'œil, aggravées lorsque la tête est penchée en avant ou lors d'un effort. Des saignements de nez, ainsi que la formation de petites plaies (ulcérations) et croûtes à l'intérieur du nez surviennent couramment. Dans certains cas, la cloison nasale, qui divise le nez en deux cavités, se perforé. La perforation fragilise le cartilage et l'arête du nez se déforme, prenant une forme en selle (Guilleven et Pagnaux, 2007).



Figure 9 :Déformation caractéristique du nez, dite « en selle », chez une femme

(Guilleven etPagnaux,2007).

7-2-Atteinte rénale :

L'atteinte rénale touche plus de 60% des patients atteints de granulomatose de Wegener. Elle apparait généralement dans un second temps, principalement suite aux atteintesoto-rhino-laryngologie (ORL) et pulmonaires. Elle se caractérise par une insuffisance rénale aiguë à progression très rapide et une glomérulonéphrite nécrosante à croissants extra capillaires décelable seulement grâce à une biopsie rénale. Dans quelques cas l'atteinte rénale se limite à une glomérulonéphrite modérée avec hématurie et protéinurie, il est clair qu'en absence de dépistage et de traitement spécifique, la pathologie évolue rapidement vers une insuffisance rénale chronique terminale.

Une prise en charge thérapeutique rapide de toute manifestation rénale détectée, ainsi qu'un suivi de l'hématurie et de la protéinurie sont donc très importants au cours de la granulomatose avec polyangéite(GPA). Pour les personnes qui malheureusement sont arrivées au stade d'insuffisance rénale terminale, des études ont permis de constater que celle-ci s'accompagne d'une diminution de l'activité de l'angéite nécrosante. En effet, le nombre de rechutes est plus faible chez les personnes dialysées souffrant de GPA que chez les non dialysés, avec un taux de rémission très intéressant. L'association des signes pulmonaires et

d'une insuffisance rénale définit ce qu'on appelle un syndrome pneumo-rénal (**Pagnaux et al, 2007**).

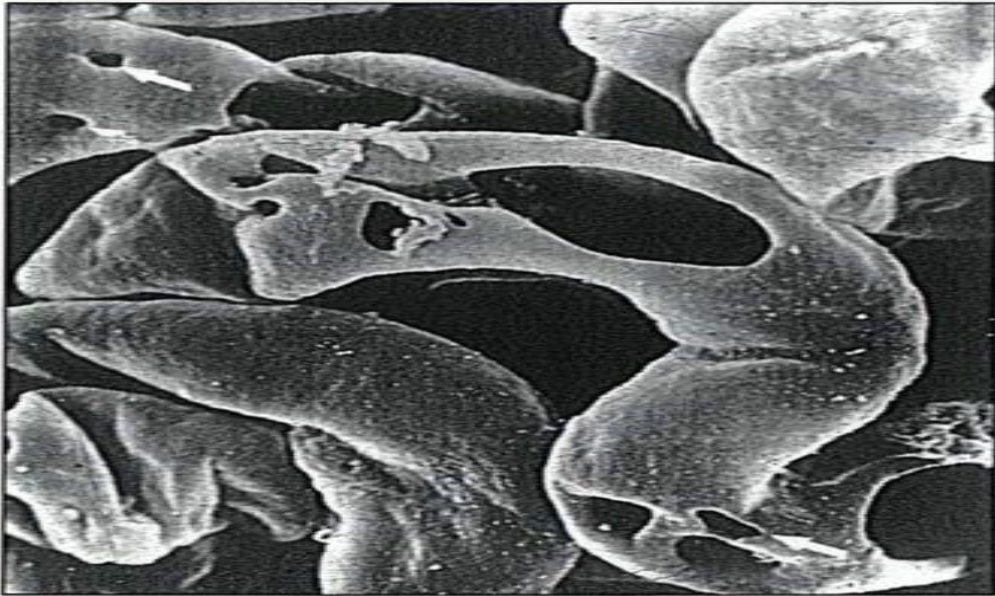


Figure 10 : Lésions capillaires glomérulaires observées au microscope électronique à balayage au cours d'une glomérulonéphrite nécrosante (**Fauci .AS et al, 1978**).

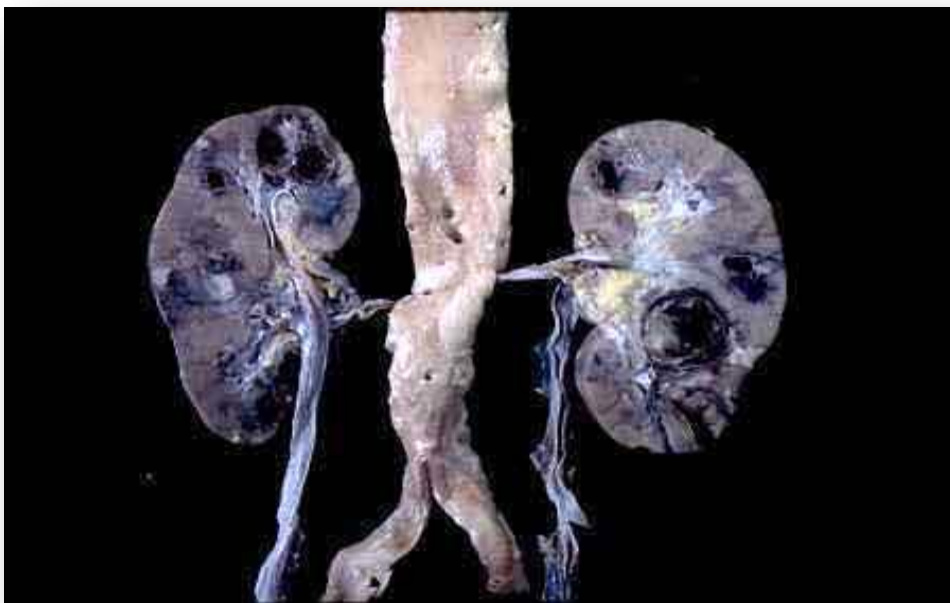


Figure 11 : Riens atteintes par la maladie de Wegener (Fauci .AS et al, 1978).

7-3-Atteinte pulmonaire :

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.

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, la dyspnée, les douleurs thoraciques ou encore les expectorations teintées de sang appelées hémoptysies. Dans les cas les plus graves de GPA, une hémorragie intra-alvéolaire est possible se compliquant parfois d'une insuffisance respiratoire aiguë pouvant être mortelle. A la radiographie pulmonaire, il est possible d'observer des nodules souvent multiples, uni- ou bilatéraux, à parois épaisses et irrégulières, évoluant vers l'excavation. Il a été constaté que leur survenue est parallèle à la progression de la pathologie. Des infiltrats pulmonaires ainsi que des épanchements pleuraux, uni- ou bilatéraux, ont également été observés chez des patients atteints de GPA (Coutan.G et al, 1996).



Figure 12: Poumons avec multiple nodule nécrotique (Coutan.Get al, 1996).

7-4-Atteinte musculaire et articulaire :

Des douleurs articulaires, également appelées arthralgies, ou encore des arthrites s'observent très fréquemment au cours de la GPA. Il s'agit plus souvent d'une atteinte poly articulaire et symétrique que d'une atteinte mono articulaire. 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. Au cours de la GPA, il est également très fréquent d'observer des douleurs musculaires ou myalgies. 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(**Chuhart.DTet al ,1994**).

7-5-Atteinte cutané muqueuse :

L'atteinte cutanée muqueuse se manifeste par une multitude de symptômes différents, ce qui en fait une atteinte très polymorphe. Elle est plus fréquente au cours des formes diffuses de la maladie qu'au cours des formes localisées. Les manifestations les plus souvent rencontrées sont les papules, les nodules sous-cutanés, le purpura infiltré, les pustules et la gingivite hypertrophique. Il est plus rare d'observer une éruption maculeuse ou maculopapuleuse, une gangrène des extrémités ou encore une ulcération génitale(**Coutan.Get al, 1996**).



Figure 13 : Purpura infiltré des membres inférieurs(Francès.C *et al*, 1974).

7-6-Atteinte neurologique :

L'atteinte neurologique se rencontre plus fréquemment dans les formes diffuses de la maladie. Ce sont les nerfs périphériques qui sont le plus souvent touchés. Elle se manifeste par une mono- ou multinévrite asymétrique touchant principalement les nerfs sciatiques poplités externe et interne, cubital et radial. Lorsque cette atteinte devient diffuse, elle peut se traduire par une poly neuropathie périphérique (atteinte des nerfs périphériques accompagnée d'une dégénérescence de ceux-ci) symétrique à prédominance distale. Très souvent, l'atteinte des nerfs crâniens apparait secondairement par extension de l'inflammation granulomateuse à partir des voies aériennes supérieures. Dans plus d'un tiers des cas il s'agit d'une atteinte multiple et ce sont pratiquement tous les nerfs crâniens qui peuvent être touchés ; les paires II,VI, VII étant les plus souvent atteintes.L'atteinte neurologique centrale est nettement plus rare et se manifeste à travers des symptômes très variés en sachant que l'accident vasculaire cérébral ischémique est la manifestation la plus fréquente. Cette atteinte est plus fréquemment micro- que macro vasculaire et peut se traduire par exemple par une psychose aiguë, une épilepsie ou des troubles de la conscience. Il est également possible d'observer une hémorragie sous-durale ou intracérébrale .Parmi toute la multitude de symptômes possibles il y en a quelques-uns qui sont nettement plus rares que d'autres : l'hydrocéphalie, la méningite, les pseudotumeurs intracérébrales, la thrombose des sinus cérébraux, l'œdème papillaire isolé et le syndrome de Claude Bernard-Horner(Nishino.Het *al*, 1983).

7-7-Atteinte urogénitale :

C'est une atteinte qui peut être révélatrice de la GPA, mais les médecins doivent faire très attention car il faut différencier l'atteinte spécifique d'une éventuelle iatrogènes due au traitement par Cyclophosphamide. Il y a tout d'abord les atteintes prostatiques à type de prostatites granulomateuses. Cependant, celles-ci ne sont pas spécifiques de la GPA car elles peuvent se rencontrer également au cours du syndrome de Churg et Strauss (CSS). Ces prostatites granulomateuses se manifestent à travers une dysurie, une hématurie macroscopique, une pollakiurie ou une rétention urinaire aiguë. Au cours de la GPA, il est également possible d'observer une orchite ou inflammation des testicules. Ce symptôme est aussi fréquent que la prostatite. Les patients souffrant de GPA peuvent également développer le syndrome de la vessie neurogène périphérique qui se manifeste par une rétention urinaire non douloureuse. Ce syndrome guéri très rapidement grâce aux anti-inflammatoires. Les lésions de vascularite ou l'inflammation granulomateuse peuvent être responsables de sténoses urétérales uni- ou bilatérales localisées au niveau du pelvien. Les symptômes qui permettent de révéler ces sténoses sont l'hématurie macroscopique, l'infection urinaire ou encore la colique néphrétique (Walton, 1958).

7-8-Atteinte digestive :

Cette atteinte est très souvent asymptomatique, quelques symptômes ayant été observés comme des ulcérations, des perforations ou hémorragies pouvant être localisées au niveau de l'intestin grêle, du colon, du rectum ou encore de l'œsophage et de l'estomac. Au cours de cette pathologie, la survenue de violentes douleurs abdominales et d'une diarrhée sanglante est un signe d'urgence thérapeutique. Toutes ces manifestations ne sont pas à elles seules caractéristiques de la GPA, mais leur survenue au cours d'une forme diffuse ou polyviscérale de cette pathologie permet de distinguer une atteinte spécifique d'une maladie intercurrente associée, comme par exemple la maladie de Crohn (Spiora, RF et al, 1996)

7-9-Manifestations stomatologiques :

Classiquement, la maladie de Wegener comporte des lésions des voies aériennes supérieures, des poumons et des reins. Ces manifestations peuvent toutefois être précédées par des lésions buccales qui ont parfois un aspect pathognomonique qui se traduit par des ulcérations buccales ou une hyperplasie gingivale. Les ulcérations buccales intéressent principalement la langue, les gencives ou le palais. Elles se présentent comme des lésions

isolées, à bords nets ou des lésions multiples, irrégulières, à fond granuleux, entourées par une aréole inflammatoire qui sont souvent très douloureuses. L'ulcération linguale peut être la manifestation initiale de la maladie. Cependant l'hyperplasie gingivale, intéresse d'abord les papilles inter dentaires, puis s'étend, mais il reste localisé, la gencive devient pourpre, granuleuse et friable. Ensuite, il apparaît des papules hyperplasiques réalisant l'aspect typique d'une hyperplasie gingivale « framboisée ». Au stade suivant, l'inflammation touche le parodonte entraînant une lyse de l'os alvéolaire et l'apparition de mobilité dentaire. Les lésions s'étendent parfois à la muqueuse linguale et palatine. Elles peuvent être douloureuses et saigner facilement (**Klinger. F, 1991**).



Figure 14: Hyperplasie gingivale papillaire friable, dans les régions supérieures et inférieures droites et gauches(**Klinger. F, 1991**).

7-10-Atteinte cardiaque :

La coronarite et la péricardite sont les atteintes les plus souvent rencontrées au cours des manifestations cardiaques de la pathologie. Parmi les autres manifestations qui sont moins fréquentes nous retrouvons les troubles de la conduction, les troubles du rythme supra ventriculaire, la cardiomyopathie, l'infarctus silencieux ou encore la valvuloplastie aortique(Haworth.SG, 1984).

7-11-Atteinte ORL :

Des manifestations oro-pharyngées se révèlent par une rhinite croûteuse, des épistaxis, une déformation du cartilage nasal, une sténose sous glottique, une otite moyenne, une surdité unilatérale et une sinusite(Murty.GE *et al* ,1990).

7-12-Autres types d'atteintes :

Au cours de la GPA, d'autres types de symptômes ont également été observ es mais dans des proportions moins importantes que ceux cit es précédemment. Parmi ceux-ci on retrouve notamment les adénopathies superficielles, les atteintes endocriniennes qui peuvent être ovarienne ou surr enaliennne, les thrombophlébites, mais aussi les pseudotumeurs inflammatoires pouvant être localis es au niveau du cerveau, des seins ou des glandes salivaires (Murty.GE *et al* ,1990).

8-Forme localis e et forme g en eralis e de la maladie :

Au cours de l'évolution de la GPA, le passage d'une forme localis e à une forme diffuse de la maladie est possible et vice-versa. Le stade initial de la pathologie est la forme localis e qui se caractérise très fréquemment par une atteinte ORL et pulmonaire sans atteinte rénale avec sinusite chronique, rhinite, croûtes nasales et écoulement sanglant, perforation septale, otite et opacités pulmonaires. On définit une forme g en eralis e ou diffuse de GPA par la présence d'une atteinte rénale. Il s'agit très fréquemment d'un syndrome pneumo-rénal avec souvent glomérulonéphrite et hémorragie alvéolaire associ e à une arthralgie, myalgies, fièvre et perte de poids. Les formes localis es n'engagent pas le pronostic vital contrairement aux formes g en eralis es pour lesquelles ce pronostic est nettement plus sévère(Heroldg, 1994).

9-Anatomopathologie :

La GPA se caractérise histologiquement par trois types de lésions :

- Une vascularité.
- Une nécrose.
- Un granulome.

Cette vascularité nécrosante est caractérisée par un infiltrat inflammatoire cellulaire que l'on appelle granulome. Il peut se situer en position péri-, intra- ou extravasculaire. Ce granulome est polymorphe et se compose essentiellement de macrophages, de LT, de LB, de cellules épithélioïdes qui sont des macrophages qui ont perdu leur fonction de phagocytose et de déplacement, et de cellules géantes multi nucléées proviennent de la fusion de plusieurs macrophages. Au sein du granulome, il est également possible de trouver des polynucléaires neutrophiles et des plasmocytes, mais ils sont moins spécifiques.

La vascularité concerne les vaisseaux de petit calibre et en particulier les artérioles et les veinules. Elle peut se manifester de façon isolée, sans granulome ni nécrose tissulaire. Au cours de la GPA, les capillaires peuvent être le siège d'une simple inflammation que l'on appelle capillarite ; cette dernière étant principalement en cause dans la glomérulonéphrite à croissants. Les trois types de lésions cités précédemment se localisent essentiellement au niveau des poumons, des voies aériennes supérieures et des reins (**Devanoy.kOet al, 1990**).

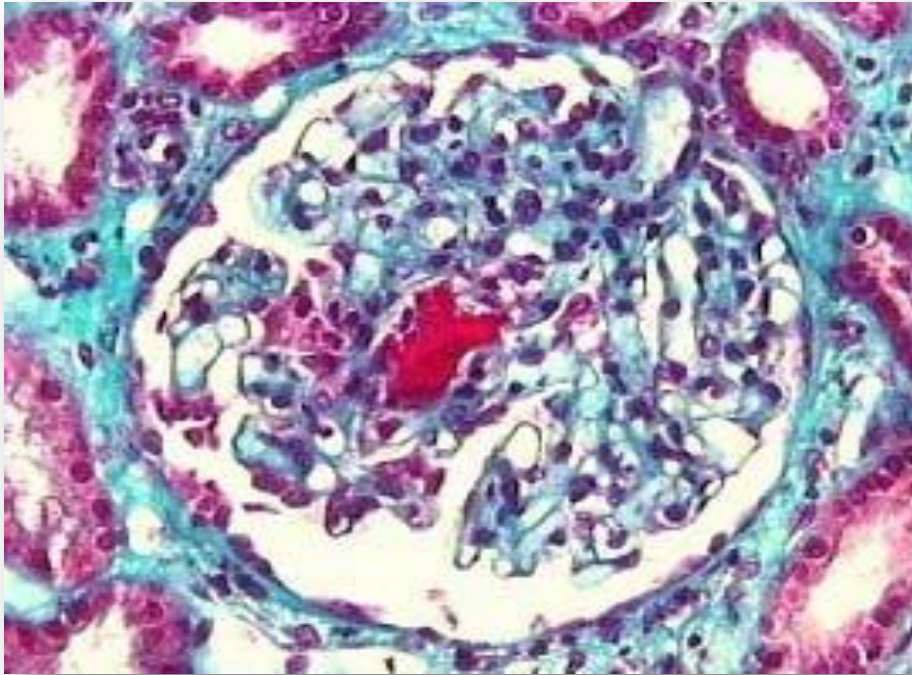


Figure 15 : Glomérulonéphrites de vascularites(Devanoy.kOet al, 1990).

10-Particularités des manifestations :

- La GPA affecte préférentiellement la sphère ORL et les voies respiratoires.
- L'atteinte or pharyngée se révèle par des épisodes de rhinite, de sinusite, des épistaxis, inflammation nasale, perforation septales ou otites séreuses.
- Elle entraîne sur le plan pulmonaire des nodules multiples parfois excavés et des hémorragies alvéolaires.
- L'atteinte oculaire peut se manifester par une pseudotumeur oculaire, une sclérite ou une kératite ulcérée périphérique.
- L'atteinte des autres organes reste rare et représente moins de 10%.
- L'atteinte rénale est très fréquente, elle varie entre 38 et100 % (Devanoy.kO et al 1990).

11-Incidence et prévalence :

La maladie de Wegener est présente partout dans le monde. Au cours de ces dernières années, de nombreuses études ont été faites à travers le monde dans le but de déterminer l'incidence et la prévalence de cette pathologie. Les résultats les plus intéressants ont été produits par trois zones géographiques bien différentes : l'Europe, les Etats Unies et la Nouvelle-Zélande. En effet, grâce à ces études il a été possible de définir la prévalence de la GPA. Elle est comprise entre 23,7 et 156,5 cas / million d'habitants. Il est important de noter qu'il existe de nombreuses variations entre les différents pays concernant les taux d'incidence et de prévalence. Une étude, effectuée dans le nord de la Norvège entre 1984 et 1998, démontre bien l'accroissement du taux d'incidence de la GPA. En effet, ce taux est passé de 12 cas/million d'habitants/an entre 1984 et 1988 à 28 cas/million d'habitants/an entre 1994 et 1998 (**Koldingsnes.W et al ,2008**).

12-Symptômes de la maladie de Wegener :

Est une maladie dite systémique, c'est-à-dire qui peut atteindre de nombreux organes, d'où une grande variété de symptômes, qui pourront différer d'un patient à l'autre.

12-1- Symptômes généraux :

- Douleurs musculaires.
- Douleurs articulaires.
- Fièvre légère.
- Fatigue générale.
- Perte d'appétit.
- Perte de poids(**Runger.P, 2011**).

12-2- Symptômes spécifiques :

Selon les organes qui sont atteints on aura des symptômes différents :

12-2-1 Symptômes ORL :

- Saignement du nez.
- Surdité.
- Rhinite.
- Ecoulement nasal incessant.
- Sinusite(**Runger.P, 2011**).

12-2-2 Symptômes rénaux :

- Urine de couleur anormale.
- Inflammation des pieds.
- Urine mousseuse.
- Insuffisance rénale.
- Hypertension artérielle(**Runger.P, 2011**).

12-2-3 Symptômes pulmonaires :

- Inflammation des poumons.
- Douleurs dans la poitrine.
- Toux.
- Essoufflement.
- Crachats de sang(**Runger.P, 2011**).

12-2-4 Symptômes neurologiques :

- Fourmillements dans les membres.

– Baisse de sensation au toucher.

– Baisse de force musculaire(**Runger.P, 2011**).

13-Diagnostique :

Le diagnostic de la granulomatose de Wegener n'est pas facile à faire car la maladie se manifeste par des symptômes variés et pour la plupart peu spécifiques. C'est par la combinaison des signes cliniques (atteinte des sinus et du nez, des poumons et des reins), des résultats des analyses de sang, des radiographies et du prélèvement d'un petit échantillon de tissu atteint (biopsie) que les médecins peuvent la plupart du temps confirmer le diagnostic de maladie de Wegener (**Guillevin. L, 2007**).

13-1-Analyses d'urine :

Les analyses d'urine permettent de déceler la présence de protéines ou de sang, traduisant l'inflammation des reins (glomérulonéphrite) (**Guillevin. L, 2007**).

13-2-Analyses du sang :

Les analyses du sang permettent d'apporter un certain nombre d'informations et d'écarter les maladies qui ressemblent à la maladie de Wegener. Elles mettent en évidence la présence d'une inflammation, qui se traduit par une augmentation du nombre de globules blancs (cellules qui permettent à l'organisme de se défendre) et par une augmentation de la vitesse de sédimentation et de la CRP (critères sanguins spécifiques de la réaction inflammatoire). Par ailleurs, les analyses sanguines permettent d'évaluer le fonctionnement des reins, et de vérifier qu'il n'y a pas d'anémie (globules rouges en quantité insuffisante dans le sang), ce qui est une complication fréquente de l'insuffisance rénale et de l'inflammation des vaisseaux. Les analyses sanguines permettent aussi de rechercher des auto-anticorps, qui sont des anticorps agressifs vis-à-vis de l'organisme lui-même et que l'on retrouve dans les maladies auto-immunes. Dans le cas de la maladie de Wegener, on trouve plus précisément des anticorps appelés c-ANCA anti-PR3, qui sont dirigés contre certains globules blancs. Ces auto-anticorps peuvent toutefois exister dans d'autres vascularites. Ils sont présents chez plus de 80 % des malades en phase « active » de la maladie (lorsque celle-ci touche plusieurs organes), et chez 40 % des personnes en rémission (dont les signes ont diminué ou disparu) (**Guillevin. L, 2007**).

13-3-Biopsies :

La biopsie est nécessaire pour confirmer le diagnostic, même si la présence des ANCA permet au médecin de suspecter fortement une maladie de Wegener.

La biopsie est un petit prélèvement de tissu atteint par l'inflammation. Il peut s'agir d'un échantillon de peau ou de tissu nasal, pulmonaire ou rénal, prélevé sous anesthésie. L'examen au microscope permettra de révéler la présence caractéristique de l'inflammation des vaisseaux sanguins, de granulomes ou de l'association des deux. Quant à la biopsie rénale, elle permet de déceler la présence d'une glomérulonéphrite (**Guillevin.L, 2007**).

13-4-Radiographies et scanners :

Une radiographie ou un scanner des poumons et des sinus peuvent être utiles au diagnostic, en révélant la présence de nodules pulmonaires et d'un épaississement de la paroi des sinus dû à l'inflammation (**Guillevin.L, 2007**).

13-5 Examens biologiques et immunologiques :

13-5-1 Examens biologiques :

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

Les analyses peuvent également révéler une hyperleucocytose et un thrombocyte ainsi qu'une hyper éosinophilie. Dans les formes généralisées de la maladie, il est très fréquent d'observer une hyperleucocytose neutrophile, une anémie inflammatoire, un thrombocyte, une élévation des protéines de l'inflammation ainsi qu'une élévation de la créatininémie en raison de la glomérulonéphrite (**Provenzano, 2014**).

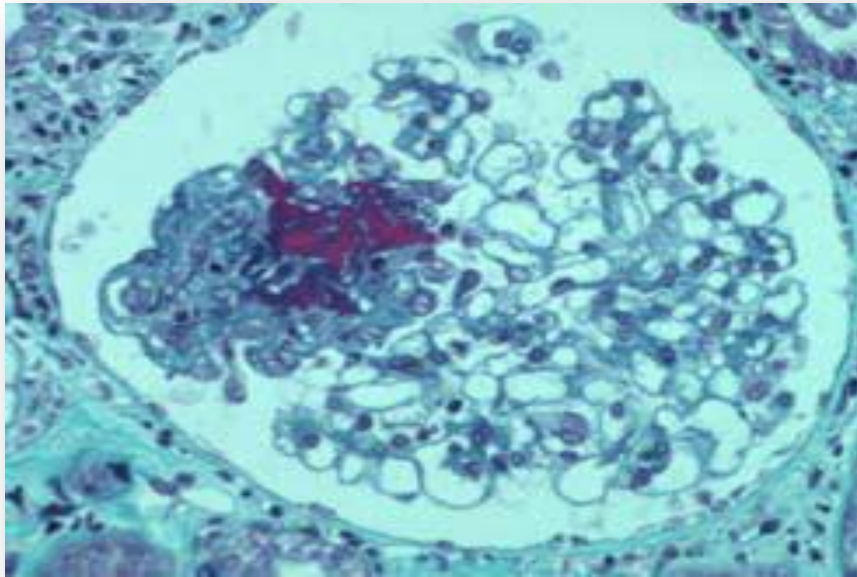


Figure 16: vascularisation rénale (Provenzano, 2014).

13-5-2 Examens immunologiques :

Quelques études ont été effectuées sur le dosage des cytokines au cours de la maladie. Elles ont révélé une augmentation du taux d'interféron alpha et d'IL-2. Il y aurait une corrélation entre l'évolutivité de la maladie et le taux sérique du récepteur soluble de l'IL-2. En effet, les rechutes cliniques de la maladie pourraient être précédées d'une augmentation du taux de ce récepteur. L'augmentation du taux de thrombomoduline plasmatique semblerait en corrélation avec une extension des lésions vasculaires au cours de la phase active de la maladie. De plus, l'activité de la maladie semble corrélée à l'augmentation du taux de népérian sérique sécrétée par les macrophages.

Les c-ANCA anti-PR3 sont très spécifiques de la GPA. Ils sont détectés par immunofluorescence indirecte puis quantifiés par méthode ELISA. Ces anticorps sont présents chez plus de 80% des patients atteints d'une forme diffuse de GPA et chez environ 60% des patients atteints d'une forme localisée de la maladie. Il y a une bonne corrélation entre l'activité de la GPA et le taux de c-ANCA anti-PR3. 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. 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 (Provenzano, 2014).

14-Evolution et pronostic :

La granulomatose avec polyangéite (GPA) est une maladie qui est irrémédiablement mortelle si elle n'est pas traitée. Lorsqu'un traitement est mis en place, la rémission est obtenue habituellement en moins de 6 mois chez plus de 80% des patients. Malheureusement, les rechutes restent à l'heure actuelle encore très fréquentes ; elles touchent environ 50% des patients en rémission.

Concernant le pronostic de la maladie, il est évident qu'une atteinte localisée au niveau ORL a un meilleur pronostic qu'une atteinte diffuse avec des manifestations rénales. Un âge trop élevé est également un facteur de mauvais pronostic. Un score pronostique appelé Five Factor Score (FFS) a été établi en tenant compte de plusieurs éléments :

- Un âge supérieur à 65 ans.
- Une cardiomyopathie spécifique.
- Des manifestations gastro-intestinales.
- Une insuffisance rénale définie par une créatininémie supérieure à 150 μ mol/L.
- L'absence de manifestations ORL. (Guilleven.L, 2007).

15-Traitement :

Le traitement de la GPA repose sur l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. Dans les formes systémiques, il a été démontré que les corticoïdes, lorsqu'ils sont prescrits seuls, ne permettent pas d'obtenir et de maintenir la rémission. Les premières observations de rémission prolongée et de guérison ont été obtenues lorsque le Cyclophosphamide était associé à la corticothérapie. Cette combinaison est considérée comme

étant le "gold standard". Néanmoins les rechutes surviennent chez plus de la moitié des patients recevant un traitement prolongé et que le contrôle de l'affection nécessite un traitement long, dont la durée totale est parfois difficile à définir. Une des conséquences est la survenue d'effets secondaires fréquents et sévères.

Le traitement des vascularites associées aux ANCA fait appel à un traitement initial dit d'attaque dont l'objectif est la mise en rémission du patient. Dès que celle-ci est obtenue, un traitement d'entretien est alors débuté dont l'objectif est le maintien de cette rémission(**Hoffman.GS et al ,1992**).

15-1-LesCorticoïdes :

La dose initiale de corticoïdes est de 1 mg / kilo et par jour. Elle est parfois précédée d'un ou plusieurs bolus de méthylprednisolone (15 mg par kilo et par jour). Après un traitement initial de trois semaines, les corticoïdes doivent être diminués, mais les habitudes thérapeutiques varient selon les médecins. En pratique, il est souhaitable dès la fin du premier mois de réduire massivement la dose de corticoïdes puis de diminuer progressivement la posologie sans descendre en dessous de 15 mg/jour avant le 4ème mois pour une durée totale de 12 à 18 mois de traitement.

La prise des corticoïdes doit être combattue par une activité physique régulière, une alimentation riche en calcium, une supplémentation vitamine-calcique et un bisphosphonate, d'autant plus que la masse osseuse est initialement basse(**Hoffman.GS et al ,1992**).

15-2-Le Cyclophosphamide :

Le consensus sur les modalités d'utilisation du Cyclophosphamide n'a pas été obtenu. La forme orale est prescrite à raison de 2 mg par kilo et par jour et peut être adaptée à la réponse thérapeutique, à la survenue d'effets secondaires et à l'âge. La durée du traitement varie d'un pays à l'autre (**Hoffman.GS et al ,1992**).

15-3-L'azathioprine :

Était classiquement le traitement d'entretien de première intention. Il est efficace et bien toléré. Après obtention d'une rémission sous Cyclophosphamide et corticoïdes, il n'y a

pas plus de rechutes à 18 mois en cas de relais par l'azathioprine qu'en cas de poursuite du Cyclophosphamide. L'azathioprine induit moins d'effets secondaires à long terme que le Cyclophosphamide. La dose thérapeutique initiale est de 2 à 3 mg par kilo et par jour. La durée minimale de ce traitement immunosuppresseur « d'entretien » habituellement conseillée est de 18 à 24 mois, mais la durée optimale de ce traitement n'est pas encore établie aujourd'hui. Les rechutes restent fréquentes, en général après arrêt de l'azathioprine(**Puéchal.X et al, 2014**).

15-3-1 Le méthotrexate :

Il est également employé dans certaines GPA. La dose hebdomadaire est de 0,3 mg/kg/semaine. Son efficacité est inférieure à celle du Cyclophosphamide. Même si le méthotrexate est proposé pour diminuer les effets indésirables iatrogènes, il est également responsable d'effets secondaires : toxicité hépatique, pneumonie d'hypersensibilité, hypoplasie médullaire transitoire. En traitement d'attaque ainsi que dans certaines rechutes, le méthotrexate représente une alternative au Cyclophosphamide, en association à la corticothérapie, dans des formes de GPA ne mettant pas en jeu le pronostic vital. Comme traitement d'entretien, le méthotrexate représente une alternative après obtention d'une rémission sous corticoïdes et Cyclophosphamide. Le méthotrexate permet de maintenir la rémission dans plus de 80 % des cas mais les rechutes après l'arrêt s'observent encore chez plus de la moitié des patients (**Puéchal.X et al, 2014**).

15-3-2 Le rituximab (anti-CD20) :

Il a été plus récemment validé comme traitement d'induction des GPA et MPA sévères, associées aux ANCA, en association avec la corticothérapie. Il représente une alternative efficace au Cyclophosphamide des formes sévères. Une mise en rémission complète a ainsi été rapportée chez des patients traités et chez la plus grande série rétrospective de vascularites associées aux ANCA. Un délai de 3 mois est parfois nécessaire pour obtenir un effet thérapeutique maximal. Les patients atteints de granulomatose rétro-orbitaire ne répondent pas avec sténose sous glottique. Un traitement d'entretien est nécessaire après obtention d'une rémission par le rituximab, ce dernier est également très utile à faible dose en traitement d'entretien (500 mg tous les 6 mois pendant 18 mois après la rémission) où il représente une véritable avancée thérapeutique(**Puéchal.X et al, 2014**).

15-3-3 L'infliximab :

Parfois été utilisé en traitement d'attaque bref des GPA réfractaires, après échec d'un traitement conventionnel, sans immunosuppresseur associé. Une rémission est obtenue avec l'infliximab dans plus de 80 % des cas des patients atteints de GPA en échec thérapeutique(Puéchal.Xet al, 2014).

15-3-4 Les immunoglobulines :

Par voie intraveineuse ont été essentiellement employées chez les malades qui rechutent au cours d'une vascularité avec ANCA. Elles ont également été testées chez des patients non traités. Les résultats qui ont été obtenus montrent une efficacité de ce traitement qui permet également d'obtenir une diminution du titre des ANCA. Néanmoins, un certain nombre de malades rechutent à l'arrêt des perfusions limitant l'intérêt de cette thérapeutique, qui est dans l'ensemble bien tolérée. Ce traitement peut être utile pour passer un cap chez certains patients avec une vascularité active et une sévère immunodépression. Les immunoglobulines sont administrées par voie intraveineuse à la dose de 2 g par kilo chaque mois (Puéchal.Xet al, 2014).

15-3-5 Triméthoprime-sulfaméthoxazole :

En plus du traitement des formes localisées de GPA et de la prophylaxie des pneumocystoses, le triméthoprime-sulfaméthoxazole a probablement un rôle dans le maintien des rémissions. L'administration de 2 comprimés de Bactrim Forte pendant 2 ans a permis de diminuer le taux de rechute chez des patients en rémission complète. La réduction des rechutes était parallèle à la diminution de la fréquence des infections, mais non corrélée au titre des ANCA(Puéchal.Xet al, 2014).

16-Bénéfices des traitements :

Avant l'utilisation du Cyclophosphamide en association avec les corticoïdes, la granulomatose de Wegener était une maladie incurable, entraînant la plupart du temps le décès quelques mois après l'apparition des manifestations de l'atteinte rénale. Aujourd'hui, plus de 90 % des malades répondent au traitement, et 75 % obtiennent une rémission de la maladie. Le pronostic s'est donc considérablement amélioré. Malheureusement, en dépit des traitements prolongés, les rechutes sont très fréquentes(50 % des malades environ). Dans ces

cas-là, il faut reprendre le traitement d'attaque, comme lors des précédentes « crises » (Guillevin.L, 2007).

17- Risques des traitements :

Les médicaments utilisés dans la granulomatose de Wegener sont des produits puissants qui peuvent entraîner certains effets secondaires. Toutefois, il est important de noter que le médecin évalue toujours les bénéfices du traitement par rapport aux risques, de sorte à limiter au maximum les effets indésirables. Il est donc nécessaire de suivre les recommandations du médecin (respecter les doses et le nombre de prises). Il ne faut jamais arrêter brutalement un traitement sans avis médical.

Le Cyclophosphamide est très efficace, mais c'est un médicament qui agit en diminuant les capacités du système immunitaire (immunosuppresseur). Le Cyclophosphamide augmente donc le risque d'infection et peut entraîner entre autres des effets secondaires, une diminution du nombre de globules rouges ou blancs, des saignements de la vessie (cystite hémorragique), une chute de cheveux (réversible), des nausées, une disparition des règles. Lorsqu'il est prescrit sur de longues durées il peut également entraîner une stérilité et parfois des cancers de la vessie.

L'administration prolongée de corticoïdes est responsable d'effets indésirables chez beaucoup de malades, dont une hypertension, des troubles du sommeil et de l'humeur, des troubles hormonaux, une perte de masse musculaire, une déminéralisation des os (ostéoporose), des troubles digestifs, une prise de poids et un risque accru d'infection. La plupart des effets secondaires de la corticothérapie sont réversibles et vont commencer à s'estomper quand les doses diminuent.

L'azathioprine et le méthotrexate peuvent également augmenter le risque d'infection, donner des nausées, entraîner la formation de lésions et d'ulcères dans la bouche. Dans tous les cas, quel que soit le traitement choisi par le médecin, tous les malades font l'objet d'un suivi médical étroit avec analyses de sang régulières, visant à évaluer la réponse au traitement et à déceler les éventuels effets secondaires (Guillevin.L, 2007).

Conclusion

Conclusion :

La granulomatose de Wegener reste une maladie sévère, chronique et récidivante. Le diagnostic de cette pathologie n'est pas facile à faire car la maladie se manifeste par des symptômes variés et pour la plupart des patients, elle est peu spécifique. Par la combinaison des signes cliniques (atteinte des sinus et du nez, des poumons et des reins), des résultats des analyses de sang, des radiographies et du prélèvement d'un petit échantillon de tissu atteint, les médecins peuvent la plupart du temps confirmer le diagnostic de cette maladie.

Les médecins savent orienter le traitement en fonction de la forme localisée ou diffuse de la maladie, mais aussi en fonction de son état d'avancement. En effet, lorsqu'un patient est en phase active de la maladie le traitement ne sera pas le même que celui employé chez un patient en rémission.

Résumé :

La granulomatose de Wegener est une vascularite, nécrosante associant une inflammation de la paroi vasculaire. Sur le plan clinique, elle se caractérise dans sa forme complète par des signes oto-rhino-laryngologie (ORL), une atteinte pulmonaire, une atteinte rénale, cardiaque, cutanéomuqueuse, et stomatologique. D'autres manifestations systémiques de vascularité peuvent également être présentes, elle est intéressée par les deux sexes, ainsi qu'un âge moyen de survenue de 45 ans des formes ont été décrits chez les sujets très âgés. Cependant chez l'enfant la granulomatose de Wegener est une maladie grave mortelle en l'absence de traitement. Toutefois les thérapeutiques actuelles permettent de contrôler l'évolution de la guérison dans la plupart des cas même si les rechutes restent fréquentes.

Mots clés : étude, préliminaire, maladie de Wegener.

Abstract :

Wegener's granulomatosis is a vasculitis involving necrotizing inflammation of the vascular wall. Clinically, it is characterized in its complete form by Otorhinolaryngology signs (ENT), a lung disease, renal, cardiac, mucocutaneous, and stomatology. Other systemic vasculitis manifestation may also be present, she is interested in both sexes and a mean age of onset of 45 forms were described in very elderly subjects. However in children Wegener's granulomatosis is a deadly serious illness in the absence of treatment. All times current treatment to control the evolution of guérison in most cases although relapses remain frequent.

Keywords: study, preliminary, Wegener's disease

Références bibliographiques

Bosch X, Guilabert A, Font J., (2006) Antineutrophil cytoplasmic anti bodies. *Lancet*.18-404p.

CHU PITIE SALPETRIERE., (2012) Vascularites systémiques : première partie .16P.

COUTANT G., ALGAYRES J.P., VAYLET F. et al. (1996) Forme pulmonaire pure de la maladie de Wegener. 346-348p.

DEVANEY K.O., TRAVIS W.D., HOFFMAN G. et al., (1990) Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. 555-564p.

FAUCI A.S., HAYNES B.F., KATZ P. et al., (1983) Wegener's granulomatosis prospective clinical and therapeutic .76-85p.

FRANCES C., LE THI HUONG D., PIETTE J.C. et al. , (1994) Wegener's granulomatosis - Dermatological manifestations. 861-867p.

GUILLEVIN L., PAGNOUX C.,(2007) Traitement des vascularites systémiques associées aux ANCA. 922-927p.

GUILLEVIN L.,(2007) *Le livre de l'interne : Médecine interne*. Paris : Flammarion médecine-sciences. 762p.

HASLETT C., CHILVERS E.R. et al., (2004) *Médecine interne : principes et pratiques*. 2e édition. Paris : Maloine .1267p.

HAWORTH S.J., PUSEY C.D.,(1984) Severe intestinal involvement in Wegener's granulomatosis. *Gut*. 1296-1300 p.

HERODY M., BILI H., DUVIC C. et al., (1996) A case of rectal localization of Wegener's granulomatosis.*GastroenterolClin Biol*408-410p.

HEROLD G., (2008) *Médecine interne : le guide de l'interne*. 3e édition. Bruxelles : De Boeck.1123 p.

HOFFMAN G.S., KERR G.S., LEAVITT R.Y., et al.,(1992) Wegener granulomatosis .488-498p.

KASPER D., BRAUNWALD E. et al., (2006) *Harrison : principes de médecine interne*. Paris : Flammarion médecine-sciences .2607p.

- Klinger H., (1931)** Grenzformen der periarteritisnodosa. Frankf Z Path .80-455 p.
- KOLDINGSNES W., NOSSENT H.C., (2008)** Epidemiology of ANCA associated vasculitis. *Norsk Epidemiologi*. 37-48p.
- Lahlou M, Bono W., SEWELL R.F., HAMILTON D.V., (2008)** Les vascularites systémiques Faculté de Médecine et de Pharmacie. 23-28p.
- MURTY G.E., NISHINO H., RUBINO F.A., DE REMEE R.A. et al.,(1990)** Wegener's granulomatosis : otorhinolaryngological manifestations. *Clin Otolaryngol*. 385-393p .
- PAGNOUX C.(2007)** Maladie de Wegener. La revue de médecine interne. 261-262p.
- Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau E, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X et al .,(2014)** Azathioprine versus Methotrexate for Granulomatosis with Polyangiitis or Microscopic Polyangiitis Remission-Maintenance : *Arthritis Rheumatol* .820p.
- RUNGE M.S., GREGANTI A.M., (2011)** Médecine interne de NETTER.1402 p.
- SHUHART D.T., TORRETTI D.J., MAKSIMAK J.F. et al., (1994)** Acute myositis as an unusual presentation of Wegener's granulomatosis. *Arch Pediatrics Adolesc* .875-876p.
- SPIERA R.F., FILIPPA D.A., BAINS M.S. et al., (1994)** Esophageal involvement in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1404-1407p.
- UNF3S.,(2012)** La réaction inflammatoire - les inflammations.20p.
- WALTON E.W.(1958)** Giant cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *J*. 265-270p.
- WITKO-SARSAT V., REUTER N., MOUTHON L.,(2010)** Interaction of proteinase 3 with its associated partners : implications in the pathogenesis of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol*.17- 22p.
- WOYWODT A., STREIBER F., DE GROOT K. et al.,(2003)** Circulating endothelial cells as markers for ANCA associated small-vessel vasculitis. 206-210p.

Glossaire :

A

Artère :

Une artère est un vaisseau sanguin qui transporte du sang en provenance du cœur vers les organes, par opposition aux veines qui transportent le sang des organes vers le cœur. Si en général le sang contenu dans les artères est plus oxygéné que celui contenu dans les veines, il existe des exceptions.

B

Biopsie :

La biopsie peut être effectuée au moyen d'une aiguille, par frottis ou par endoscopie sur tout type de tissu humain. La biopsie permet d'établir ou de confirmer un diagnostic fiable sur une pathologie soupçonnée en analysant le prélèvement sous microscope par exemple.

C

Capillaire :

Les capillaires sanguins sont en constante évolution et irriguent les tissus. Les capillaires sanguins sont reliés aux veines et aux artères, et transportent les nutriments, notamment le glucose, et le dioxygène. Ils sont très présents au niveau des muscles, du foie, des poumons, des reins et du système nerveux.

E

Epistaxie :

Une épistaxis est une hémorragie extériorisée par les fosses nasales. On l'appelle communément un saignement de nez.

G

Granulome :

Le granulome est une tumeur de nature inflammatoire qui peut apparaître au niveau de certaines zones de l'organisme, peau, organes ou muqueuses. Il se présente au niveau cutané comme des petites surélévations rouges qui peuvent avoir tendance à gratter.

H

Hyperplasie :

L'hyperplasie peut désigner soit le développement d'une quantité de cellules constituantes d'un tissu ou d'un organe trop important par rapport à la normale, soit la formation à son niveau d'un tissu anormal au milieu d'un tissu normal.

Hyperplasie gingivale :

L'hyperplasie gingivale désigne un épaissement anormal des gencives. Plusieurs causes peuvent être responsables d'une hyperplasie gingivale, par exemple une gingivite (inflammation de la gencive), une pathologie (leucémie), un médicament ou une grossesse.

L

Lésion :

Il s'agit d'un terme médical qualifiant l'altération d'un tissu, d'une cellule ou d'un organe vivant par une cause morbide. Une lésion peut être due à une cause externe (traumatisme) ou interne (pathologie). Une lésion signifie un préjudice.

M

Maladie de Horton :

La maladie de Horton (ou artérite giganto-cellulaire) est une maladie inflammatoire des vaisseaux. Cette maladie touche particulièrement les sujets âgés. Elle est connue aussi sous le nom d'artérite temporale, du fait que cette artère (temporale superficielle) est souvent affectée au cours de la maladie

Méningite :

Est une inflammation des méninges : les enveloppes de la moelle épinière et du cerveau dans lesquelles circule le liquide céphalorachidien (voir schéma). Dans la plupart des cas, la méningite est causée par un virus (méningite virale).

Multinévrite :

Les multinévrites sont des atteintes de certains nerfs du corps. Névrite signifie « inflammation d'un nerf » ; multi signifie « plusieurs ». La définition exacte de multinévrite est « atteinte disséminée et simultanée de plusieurs nerfs ». C'est une "sorte" de polynévrite.

N

Nodule :

Est une formation anormale de forme généralement arrondie, qui se développe à la surface d'un tissu ou dans un organe. Lorsqu'il se développe au niveau de la peau, on parle de nodule sous-cutané.

O

Œdème

L'*œdème papillaire* est la manifestation clinique du gonflement de la papille optique ou disque optique.

Orchite :

Souvent l'orchite accompagne une autre infection (oreillons, varicelle). L'orchite résulte fréquemment d'une épididymite ou l'inverse: on parle alors d'orchi-épididymite. Les hommes adultes sont les plus touchés par cette maladie, une inflammation du testicule survient rarement avant la puberté.

P

Polyangéite microscopique (PAM) :

La polyangéite microscopique (PAM) est une vascularite inflammatoire nécrosante systémique qui touche principalement les vaisseaux de petit calibre de multiples organes (petites artères, artérioles, capillaires, veinules).

Pustule :

Une pustule est une lésion cutanée se caractérisant par un soulèvement bien délimité de l'épiderme (couche superficielle de la peau) et contenant un liquide purulent (du pus).

S

Syndrome de Claude Bernard Horner :

Se présente comme l'association de symptômes regroupant la chute de la paupière supérieure (ptosis), une pupille rétractée (appelé myosis), un recul du globe oculaire dans l'orbite (enophtalmie) et une absence de sudation

Surdité :

La surdité est une baisse importante ou totale des capacités d'audition d'un individu, qui peut toucher les deux oreilles ou un seul côté. Globalement, on sépare deux types de surdité en fonction de la localisation anatomique en cause dans la perte auditive : la surdité de transmission et la surdité de perception.

T

Thrombose :

Une thrombose veineuse (parfois appelée phlébite) désigne l'obstruction d'une veine par un caillot sanguin (ou thrombus). On distingue la thrombose veineuse superficielle (qui affecte les petites veines) et profonde (qui touche les plus grosses veines).

U

Ulcération :

L'ulcération est définie comme la perte d'une partie superficielle d'un tissu, habituellement les muqueuses tapissant la paroi interne de certains organes, notamment digestifs, ou la peau, formant Purpura.

V

Vessie neurologique :

La vessie neurologique, ou neurovessie est un terme générique qui désigne les pathologies de la vessie provoquées par une lésion ou un dysfonctionnement du système nerveux dévolu à ses fonctions.