

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ILLUSTRATIONS	11
LISTE DES ABREVIATIONS	12
PREAMBULE	14
PARTIE I : LES VASCULARITES SYSTÉMIQUES : DISTINCTION ET CLASSIFICATION	16
1. INTRODUCTION	16
1.1 DEFINITION	16
1.2 SYMPTOMATOLOGIE	16
1.3 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	17
2. LES DIFFERENTS TYPES DE VASCULARITES SYSTEMIQUES	18
2.1 DISTINCTION DES VASCULARITES SELON LEUR NATURE ET SELON LE TYPE DE VAISSEAU SANGUIN TOUCHE	18
<i>a. Les vascularites systémiques primitives et secondaires</i>	18
<i>b. Les vascularites primitives : distinction selon la taille des vaisseaux sanguins altérés</i>	18
2.2 DISTINCTION DES VASCULARITES D'APRES L'ASPECT HISTOLOGIQUE DES LESIONS	19
<i>a. Lésion de type inflammatoire, granulomateuse et/ou nécrosante</i>	19
<i>b. Les vascularites nécrosantes / les vascularites à cellules géantes</i>	20
2.3 DISTINCTION DES VASCULARITES EN FONCTION DE LA PRESENCE OU NON D'ANCA	22
3. LES CLASSIFICATIONS DES VASCULARITES SYSTEMIQUES RETENUES	24
3.1 LA CLASSIFICATION DE L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY	24
3.2 LA CLASSIFICATION DE CHAPEL HILL	26
PARTIE II : LA GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE : UNE VASCULARITE NECROSANTE ET GRANULOMATEUSE AUX NOMBREUSES CARACTERISTIQUES	27
1. EPIDEMIOLOGIE	27
1.1 RATIO HOMME/FEMME ET AGE MOYEN AU COMMENCEMENT DE LA MALADIE	27
1.2 INCIDENCE ET PREVALENCE	28
1.3 GRADIENT D'INCIDENCE	30
1.4 VARIATION DE LA PREVALENCE EN FONCTION DE L'ETHNICITE	31

2. PATHOGENIE	32
2.1 LES DIFFERENTES HYPOTHESES QUANT A L'ORIGINE DE LA GPA	32
2.2 MECANISMES A L'ORIGINE DE L'APPARITION DES ANCA DANS LE SERUM DES PATIENTS	33
2.3 EXPRESSION MEMBRANAIRE DE LA PR3 A LA SURFACE DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES	34
<i>a. Direct</i>	34
<i>b. Indirect par stimulation des polynucléaires neutrophiles par des cytokines</i>	35
2.4 ROLE PATHOGENE DES C-ANCA ANTI-PR3	36
<i>a. Action des polynucléaires neutrophiles activés</i>	36
<i>b. Action direct des c-ANCA anti-PR3 et de la PR3</i>	37
2.5 SCHEMA RECAPITULATIF DU ROLE DES C-ANCA ANTI-PR3 DANS LA PATHOGENESE DE LA GPA	38
2.6 ROLE DES LYMPHOCYTES T	38
3. ANATOMOPATHOLOGIE	40
4. LES DIFFERENTS TYPES D'ATTEINTES	42
4.1 ATTEINTE ORL	42
4.2 ATTEINTE PULMONAIRE	44
4.3 ATTEINTE RENALE	44
4.4 ATTEINTE MUSCULAIRE ET ARTICULAIRE	45
4.5 ATTEINTE OCULAIRE	46
4.6 ATTEINTE CUTANEOMUQUEUSE	47
4.7 ATTEINTE NEUROLOGIQUE	47
4.8 ATTEINTE UROGENITALE	48
4.9 ATTEINTE CARDIAQUE	49
4.10 ATTEINTE DIGESTIVE	49
4.11 AUTRES TYPES D'ATTEINTES	49
4.12 TABLEAU RECAPITULATIF DE LA REPARTITION DES DIFFERENTS SIGNES CLINIQUES	50
5. FORME LOCALISEE ET FORME GENERALISEE OU DIFFUSE DE LA MALADIE	51
6. EXAMENS IMMUNOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES	52
6.1 EXAMENS BIOLOGIQUES	52
6.2 EXAMENS IMMUNOLOGIQUES	52
7. DIAGNOSTIC	54
8. EVOLUTION ET PRONOSTIC	56

PARTIE III : LE SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE UTILISÉ DANS LA GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE _____ **57**

1. TRAITEMENT DES FORMES LOCALISEES DE LA GPA _____ **58**

1.1 PLACE DU COTRIMOXAZOLE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA GPA 58

1.2 LE COTRIMOXAZOLE 60

a- Mécanisme d'action 60

b- Spectre d'activité 60

c- Posologie 61

d- Effets secondaires 61

e- Interactions médicamenteuses 62

f- Contre-indications 62

g- Grossesse et allaitement 63

h- Mécanismes de résistance 63

2. TRAITEMENT D'ATTAQUE DES FORMES GENERALISEES DE LA GPA _____ **64**

2.1 LES GLUCOCORTICOÏDES 65

a- Relation structure-activité 65

b- Propriétés pharmacologiques 66

c- Posologie 71

d- Effets secondaires 73

e- Interactions médicamenteuses 75

f- Contre-indications 76

g- Grossesse et allaitement 76

2.2 LE CYCLOPHOSPHAMIDE 77

a- Mécanisme d'action 77

b- Posologie 78

c- Effets secondaires 80

d- Interactions médicamenteuses 82

e- Contre-indications 82

f- Grossesse et allaitement 82

2.3 LE RITUXIMAB 83

a- Mécanisme d'action 83

b- Indication 84

c- Posologie 85

3. TRAITEMENT D'ENTRETIEN DES FORMES GENERALISEES DE LA GPA _____ **86**

3.1 L'AZATHIOPRINE 87

a- Mécanisme d'action 87

<i>b- Posologie</i>	87
<i>c- Effets secondaires</i>	88
<i>d- Interactions médicamenteuses</i>	88
<i>e- Contre-indications</i>	89
<i>f- Grossesse et allaitement</i>	89
3.2 LE METHOTREXATE	90
<i>a- Mécanisme d'action</i>	90
<i>b- Posologie</i>	91
<i>c- Effets secondaires</i>	92
<i>d- Interactions médicamenteuses</i>	93
<i>e- Contre-indications</i>	93
<i>f- Grossesse et allaitement</i>	94
4. AUTRES THERAPEUTIQUES UTILISEES AU COURS DE LA GPA	95
4.1 LES ECHANGES PLASMATIQUES	96
4.2 LE MYCOPHENOLATE MOFETIL, LA DEOXYSPERGUALINE ET LE LEFLUNOMIDE	96
4.3 LES IMMUNOGLOBULINES	97
<i>a- Différentes utilisations</i>	97
<i>b- Posologie</i>	98
4.4 LE RITUXIMAB	99
<i>a- Indication</i>	99
<i>d- Posologie</i>	99
4.5 LES ANTAGONISTES DU TNFA : L'INFLIXIMAB ET L'ETANERCEPT	100
<i>a- Le facteur de nécrose tumorale (TNFα)</i>	100
<i>b- L'Infliximab</i>	100
<i>c- L'Etanercept</i>	102
CONCLUSION	103
BIBLIOGRAPHIE	104
ANNEXE	117
SCHEMA RECAPITULATIF DU ROLE DES C-ANCA ANTI-PR3 DANS LA PATHOGENESE DE LA GPA	117

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figures

<i>Figure 1 : Les vaisseaux sanguins en détail</i>	21
<i>Figure 2 : La classification de Chapel Hill</i>	26
<i>Figure 3 : Schéma de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique</i>	60
<i>Figure 4 : Noyau prégnane</i>	65
<i>Figure 5 : Le Cortisol</i>	66
<i>Figure 6 : La Prednisone</i>	65
<i>Figure 7 : Axe hypothalamo-hypophysaire</i>	67
<i>Figure 8 : Schéma simplifié du métabolisme de l'acide arachidonique</i>	68
<i>Figure 9 : Schéma explicatif du mécanisme d'action des agents alkylants</i>	77

Tableaux

<i>Tableau 1 : Les vascularites primitives et secondaires</i>	19
<i>Tableau 2 : Distinction des vascularites systémiques selon l'aspect histologique des lésions</i>	22
<i>Tableau 3 : L'Artérite de Takayasu selon la classification de l'ACR</i>	24
<i>Tableau 4 : La Périartérite noueuse selon la classification de l'ACR</i>	25
<i>Tableau 5 : Le Syndrome de Churg et Strauss selon la classification de l'ACR</i>	25
<i>Tableau 6 : La Granulomatose avec Polyangéite selon la classification de l'ACR</i>	25
<i>Tableau 7 : Sexe ratio homme/femme des différentes vascularites systémiques</i>	27
<i>Tableau 8 : Age moyen de commencement de la GPA entre 1984 et 1998</i>	28
<i>Tableau 9 : Fréquence estimée (par million) de cas de GPA dans plusieurs populations</i>	29
<i>Tableau 10 : Incidence de la GPA dans le nord de la Norvège entre 1984 et 1998</i>	29
<i>Tableau 11 : Incidence des vascularites systémiques primitives à Norwich et à Lugo</i>	30
<i>Tableau 12 : Estimation de la prévalence pour la PAN, la MPA, la GPA et la CSS</i>	31
<i>Tableau 13 : Liste des signes cliniques observés au cours de la GPA</i>	50
<i>Tableau 14 : Posologie des glucocorticoïdes dans le traitement d'attaque de la GPA</i>	72
<i>Tableau 15 : Posologie de la Prednisone pendant le traitement d'entretien de la GPA</i>	86

LISTE DES ABREVIATIONS

6-MP	6-mercaptopurine
ACR	American College of Rheumatology
ACTH	Hormone corticotrope
ANCA	Antineutrophil Cytoplasm Antibodies
BAFF	B-cell activating factor
c-ANCA	ANCA cytoplasmiques
COX	Cyclo-oxygénases
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
CRP	C-Réactive Protéine
CSS	Syndrome de Churg et Strauss
DHFR	Dihydrofolate réductase
FFS	Five Factors Score
FH4	Tetrahydrofolate ou acide tétrahydrofolique
GFEV	Groupe Français d'Etude des Vascularites
GH	Growth Hormone
GPA	Granulomatose avec Polyangéite
GRE	Glucocorticoids-Responsive-Elements
GW	Granulomatose de Wegener
HHP	Hypothalamo-hypophysaire
hLAMP2	Human lysosomal membrane protein-2
Ig	Immunoglobulines
IL	Interleukine
IV	Intraveineux ou intraveineuse
LB	Lymphocytes B
LT	Lymphocytes T
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MPA	Polyangéite microscopique
MPO	Myéloperoxydase

NK	Natural Killer
PAN	Périartérite noueuse
p-ANCA	ANCA périnucléaires
Pg	Prostaglandines
PR3	Protéinase 3
TGF-β	Facteur de croissance tissulaire beta
TNFα	Facteur de nécrose tumorale alpha

Rapport-Gratuit.com

PREAMBULE

La Granulomatose avec Polyangéite (GPA) anciennement appelée Granulomatose de Wegener (GW) ou maladie de Wegener est une pathologie que l'on qualifie de « 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. C'est une maladie qui fait partie de la famille des vascularites et même plus précisément, des vascularites systémiques nécrosantes et granulomateuses qui touchent les vaisseaux sanguins de petit calibre.

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.

La découverte de cette maladie repose sur l'observation inhabituelle d'un cas de vascularite systémique nécrosante appelée la Périartérite noueuse (PAN) faite en 1931 par un étudiant allemand du nom de Heinz Klinger.

En effet, le patient présentait à la fois des signes cliniques au niveau ORL, 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.

Or, dans la PAN, ce sont les vaisseaux sanguins de petit et moyen calibre qui sont atteints, en excluant les artérioles, les capillaires et les veinules ce qui signifie que les poumons ne peuvent pas être touchés. Une atteinte des reins reste possible sous forme de néphropathie vasculaire mais aucun cas de glomérulonéphrite n'a été observé dans ce type de vascularite.

Il était donc évident d'après toutes ces observations, qu'il ne s'agissait pas d'une PAN mais d'un autre type de vascularite nécrosante.

Quelques années plus tard, Friedrich Wegener, anatomo-pathologiste allemand, interpellé par la précocité et la sévérité de l'atteinte des voies respiratoires supérieures chez certains patients atteints de vascularites systémiques nécrosantes, décida de s'y intéresser de plus près.

Pour cela, il entreprit trois études de cas entre 1936 et 1939 qui lui permirent d'observer les nombreux symptômes mais aussi, d'étudier l'anatomopathologie de cette maladie et en particulier l'aspect des lésions.

C'est ainsi qu'il découvrit la principale caractéristique de cette pathologie ; l'inflammation de la paroi vasculaire des vaisseaux sanguins de petit calibre, qui a pour 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 : la Granulomatose de Wegener. Depuis 2010, suite à la découverte de la participation avant et pendant la seconde guerre mondiale de Friedrich Wegener en tant que membre du parti nazi, l'American College of Rheumatology (ACR) a décidé de changer la dénomination de la GW.

Aujourd'hui, cette pathologie porte le nom de Granulomatose avec Polyangéite.

Dans ce mémoire, il me semble tout d'abord important de définir le terme de vascularite systémique mais aussi d'en identifier les différents types ainsi que leur classification.

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

Le but ultime de cette thèse sera d'exposer les médicaments utilisés au cours de cette pathologie en expliquant le schéma thérapeutique entrepris pour obtenir la rémission de la maladie et celui utilisé pour maintenir cette rémission.

PARTIE I : LES VASCULARITES SYSTÉMIQUES

distinction et classification

1. Introduction

1.1 Définition

Les vascularites ou angéites systémiques sont un ensemble de pathologies caractérisées par une atteinte de certains types de vaisseaux sanguins.

En effet, que ceux-ci soient veineux, artériels ou capillaires, leur paroi est le siège d'une nécrose et d'une réaction inflammatoire : il s'agit donc de maladies inflammatoires (1) (2).

Il en résulte un rétrécissement de la lumière vasculaire et donc une obstruction ou une sténose des vaisseaux sanguins touchés (3). Ce processus induit par la suite une ischémie du territoire concerné (4).

Il est possible que l'inflammation s'étende et aille même jusqu'à endommager irréversiblement les organes irrigués par ces vaisseaux sanguins : tissu cutané, reins, poumons, etc.

1.2 Symptomatologie

Les symptômes qui en découlent sont totalement dépendants de la taille, du nombre et de la distribution des vaisseaux sanguins impliqués, sachant qu'ils peuvent tous être touchés. C'est pourquoi ces symptômes sont très hétérogènes (4).

Par conséquent, les vascularites systémiques se distinguent entre autres, par les vaisseaux endommagés mais aussi les organes touchés. On comprend ainsi pourquoi, dans cette grande famille il y a des vascularites qui évoluent bien, comme les vascularites à localisation uniquement cutanée, et d'autres vascularites pour lesquelles le pronostic vital peut être engagé, comme par exemple les formes très sévères de GPA (1).

Parmi tous ces signes cliniques très hétérogènes, il est possible de citer quelques types de symptômes pouvant survenir au cours d'une vascularite systémique, comme par exemple : des manifestations cardio-vasculaires assez fréquentes ou des atteintes pulmonaires avec lésions nodulaires.

On retrouve également des atteintes rénales mais aussi des signes cliniques cutanés avec en particulier un purpura vasculaire ou des manifestations de type urticaire (5) (6). Etant donné que l'inflammation peut toucher n'importe quel type de vaisseau sanguin et donc quasiment tous les organes, de nombreux autres symptômes sont possibles, comme par exemple une atteinte de l'œil (uvéïte ou rétinite) ou des organes génitaux.

Malgré des symptômes très variables d'une pathologie à l'autre, il existe cependant des signes cliniques qui permettent d'envisager le diagnostic de vascularite systémique. La perte de poids, la fatigue, la fièvre, une atteinte multisystémique, une augmentation de la C-Réactive Protéine (CRP) : marqueur de l'inflammation, une analyse d'urine anormale, une éruption cutanée (1), des douleurs articulaires ou musculaires doivent orienter le diagnostic vers une angéite systémique (7).

1.3 Diagnostic différentiel

Les symptômes survenant au cours des vascularites systémiques ressemblent de très près à ceux observés dans de multiples autres pathologies, ce qui induit en erreur les médecins et retarde ainsi leur diagnostic.

Parmi ces affections on retrouve tout particulièrement le sepsis, les endocardites, les maladies malignes ou les embolies (7). Il est donc essentiel de faire un interrogatoire et un examen physique poussé pour pouvoir les écarter.

Il est très important pour les médecins de faire le diagnostic de vascularite le plus rapidement possible afin d'administrer le traitement adéquat au patient et ainsi empêcher l'altération irréversible d'un organe (1).

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.

2.1 Distinction des vascularites selon leur nature et selon le type de vaisseau sanguin touché

a. Les vascularites systémiques primitives et secondaires

La première possibilité est tout simplement de séparer les vascularites qui découlent d'une tout autre pathologie et que l'on appelle les vascularites secondaires, des vascularites primitives (Tableau 1).

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 (7). Parmi celles-ci, il existe également des vascularites associées à une infection ou un cancer (4).

Les vascularites primitives regroupent un grand nombre de pathologies parmi lesquelles on retrouve : l'Artérite temporale de Horton, l'Artérite de Takayasu, la PAN, la GPA, le Syndrome de Churg et Strauss (CSS) et la Polyangéite microscopique (MPA) (3). Ces pathologies primitives sont beaucoup moins fréquentes que les vascularites secondaires (1).

b. Les vascularites primitives : distinction selon la taille des vaisseaux sanguins altérés

Si l'on s'attache plus en détail aux vascularites primitives qui sont plus rares mais qui nous intéressent dans cette thèse ; il est également possible de distinguer ces angéites grâce à la taille des vaisseaux sanguins touchés.

On peut ainsi séparer les vascularites touchant les vaisseaux sanguins de petite taille, de taille moyenne et de grande taille (3).

Cette distinction est la base de la classification des vascularites systémiques de Chapel Hill qui sera traitée plus en détail dans la suite de cette thèse.

Tableau 1 : Les vascularites primitives et secondaires (7) (5) (8) (9)

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

**Vascularites citées seulement dans cette partie mais qui ne nous intéressent pas dans cette thèse.*

2.2 Distinction des vascularites d'après l'aspect histologique des lésions

a. Lésion de type inflammatoire, granulomateuse et/ou nécrosante

Il est également 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 et/ou granulomateuse. Cette dernière se caractérise par une inflammation localisée à aspect nodulaire constituée essentiellement de cellules épithélioïdes entourées de lymphocytes (10).

Cependant, un problème se pose lors d'une telle biopsie : l'aspect très polymorphe des lésions chez un même patient. En effet, le phénomène inflammatoire peut être d'intensité et d'ancienneté variable d'où des aspects différents lors de l'observation des biopsies. De plus, l'atteinte au cours d'une vascularite étant segmentaire, il est possible d'observer à un endroit donné une biopsie totalement normale et qu'ailleurs elle soit très nécrosée (9).

L'étude anatomopathologique des lésions vasculaires n'est donc pas toujours évidente et nécessite dans la plupart des cas de faire plusieurs biopsies.

Il est important de noter que l'aspect des lésions a peu d'intérêt dans la recherche des causes des vascularites systémiques ; elle n'est qu'une aide au diagnostic.

b. Les vascularites nécrosantes / les vascularites à cellules géantes

Parmi toutes ces vascularites systémiques, si l'on exclue la maladie de Kawasaki, une autre distinction peut être faite entre les vascularites à cellules géantes et les vascularites nécrosantes.

La GPA, le CSS, la PAN et la MPA sont des vascularites nécrosantes. Elles se caractérisent par la présence d'une nécrose fibrinoïde de la média vasculaire avec une évolution vers la cicatrisation fibreuse, ce qui n'est pas le cas pour les angéites à cellules géantes.

Elles sont également reconnaissables par la présence d'une inflammation périvasculaire avec plus ou moins un granulome 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 (9).

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 et du CSS.

Les angéites à cellules géantes quant à elles, sont des vascularites granulomateuses qui ne touchent que les vaisseaux sanguins de gros calibre (1).

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 (7).

Leurs principales caractéristiques sont l'inflammation granulomateuse de ces gros vaisseaux, l'atteinte plus ou moins importante de la limitante élastique interne de la paroi des artères par les macrophages (Figure 1), ainsi que la présence d'infiltrats de cellules géantes (9).

Si l'on s'intéresse de plus près à la maladie de Horton, elle se caractérise par une destruction des cellules musculaires lisses de la média et une fragmentation de la limitante élastique interne. Ceci est associé à un infiltrat inflammatoire granulomateux essentiellement composé de lymphocytes et de cellules géantes multinuclées (11).

L'Artérite de Takayasu quant à elle, se caractérise par une destruction de la limitante élastique interne et des fibres musculaires lisses de la média, avec un rétrécissement de la lumière vasculaire.

On retrouve également une inflammation granulomateuse de la média avec des cellules géantes et un infiltrat inflammatoire composé essentiellement de lymphocytes, de macrophages et de plasmocytes.

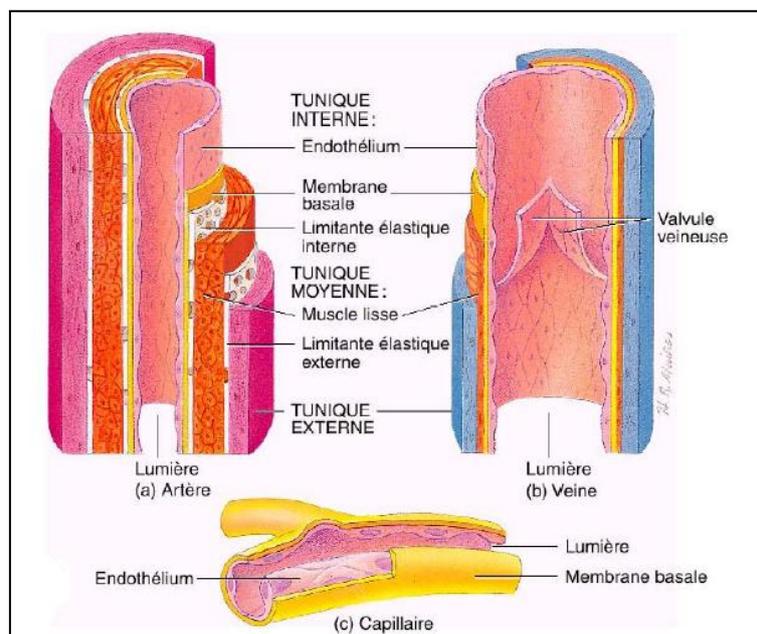


Figure 1 : Les vaisseaux sanguins en détail (12)

Il est possible de classer les vascularites systémiques en fonction des éléments cités ci-dessus (Tableau 2) :

Tableau 2 : Distinction des vascularites systémiques selon l'aspect histologique des lésions

Les vascularites à CELLULES GEANTES granulomateuses
Artérite temporale de Horton
Maladie de Takayasu
Les vascularites systémiques NECROSANTES
Périartérite noueuse
Polyangéite microscopique
Les vascularites systémiques NECROSANTES et granulomateuses
Granulomatose avec Polyangéite
Syndrome de Churg et Strauss

Légende : Vascularites à cellules géantes Vascularites systémiques nécrosantes

2.3 Distinction des vascularites en fonction de la présence ou non d'ANCA

Parmi les vascularites des vaisseaux de petit calibre, il est également possible de distinguer les vascularites à Antineutrophil Cytoplasm Antibodies (ANCA), qui regroupent la GPA, la MPA et le CSS, des vascularites non associées aux ANCA (8).

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 (1):

- ✓ Les ANCA cytoplasmiques (c-ANCA)
- ✓ Les ANCA périnucléaires (p-ANCA).

Leur dénomination provient de leur localisation observée au microscope en immunofluorescence indirecte après fixation aux polynucléaires neutrophiles. Dans le cas des anticorps cytoplasmiques, l'immunofluorescence s'observe au niveau du cytoplasme des neutrophiles alors qu'avec les anticorps périnucléaires, elle est localisée autour voire sur le noyau des polynucléaires neutrophiles.

L'antigène principal des c-ANCA est la protéinase 3 (PR3) présente dans les granulations des neutrophiles, tandis que celui des p-ANCA est la myéloperoxydase (MPO) (4). Les p-ANCA sont particulièrement associés à la MPA et au CSS alors que les c-ANCA le sont à la GPA.

Ces anticorps ne sont toutefois pas totalement spécifiques de ces vascularites. En effet, il arrive parfois qu'un patient soit atteint de GPA en l'absence d'ANCA et inversement, que l'on retrouve des ANCA chez un patient souffrant d'une toute autre pathologie (comme par exemple, la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus).

Par conséquent, le diagnostic de vascularite systémique ne peut être confirmé ou réfuté par la seule présence ou non d'ANCA (1).

3. Les classifications des vascularites systémiques retenues

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

- ✓ La classification de l'ACR
- ✓ La classification de Chapel Hill

3.1 La classification de l'American College of Rheumatology

La classification des vascularites établie par l'ACR permet de définir pour chaque angéite les critères diagnostiques correspondants.

Ceci ne permet pas un diagnostic fiable mais oriente les médecins quant au 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 parmi ceux cités plus bas.

Quelques exemples parmi les vascularites les plus importantes sont détaillés ci-dessous (Tableau 3, 4, 5, 6) :

Tableau 3 : L'Artérite de Takayasu selon la classification de l'ACR (9) (13) (14)

Artérite de Takayasu
Age au début de la maladie < 40 ans Anomalies artériographiques (sténose ou occlusion de l'aorte) Claudication d'un membre notamment d'un membre supérieur Différence tensionnelle > 10 mmHg pour la pression systolique des deux bras Diminution du pouls au niveau des membres supérieurs Souffles sous-claviers ou de l'aorte abdominale
<i>La présence d'au moins 3 des 6 critères cités ci-dessus chez un patient souffrant de vascularite, lui permet d'être identifié comme étant un sujet atteint d'Artérite de Takayasu avec une sensibilité de 90,5% et une spécificité de 97,8%.</i>

Tableau 4 : La Périartérite noueuse selon la classification de l'ACR (9) (13) (14)

Périartérite noueuse
Anomalies artériographiques Amaigrissement > 4 kg Biopsie d'une artère de petit ou moyen calibre montrant la présence de polynucléaires Douleur ou sensibilité testiculaire Insuffisance rénale (créatininémie > 15 mg/L) Livedo reticularis Marqueurs sériques de l'hépatite B Mono- ou polyneuropathie Myalgies diffuses, faiblesse musculaire ou sensibilité des membres inférieurs Pression diastolique > 90 mmHg
<i>La présence d'au moins 3 des 10 critères cités ci-dessus chez un patient souffrant de vascularite, lui permet d'être identifié comme étant un sujet atteint de Périartérite noueuse avec une sensibilité de 82,2% et une spécificité de 86%.</i>

Tableau 5 : Le Syndrome de Churg et Strauss selon la classification de l'ACR (9) (13) (14)

Syndrome de Churg et Strauss
Antécédents familiaux d'atopie Asthme Douleur ou opacité sinusienne Eosinophilie sanguine $\geq 10\%$ Infiltrats pulmonaires labiles Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie
<i>La présence d'au moins 4 des 6 critères cités ci-dessus chez un patient souffrant de vascularite, lui permet d'être identifié comme étant un sujet atteint du Syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 99,7%.</i>

Tableau 6 : La Granulomatose avec Polyangéite selon la classification de l'ACR (9) (13) (14)

Granulomatose avec Polyangéite
Anomalies de la radiographie pulmonaire Hématurie microscopique Inflammation granulomateuse à la biopsie Inflammation orale ou nasale (ulcérations buccales douloureuses, épistaxis)
<i>La présence d'au moins 2 des 4 critères cités ci-dessus chez un patient souffrant de vascularite, lui permet d'être identifié comme étant un sujet atteint de Granulomatose avec Polyangéite avec une sensibilité de 88,2% et une spécificité de 92%.</i>

3.2 La classification de Chapel Hill

La classification de l'ACR étant un peu complexe, c'est la nomenclature de Chapel Hill, établie en 1994 lors d'une conférence de consensus, qui 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 (9).

On distingue ainsi (Figure 2) :

- ✓ **Les vascularites des vaisseaux de gros calibre** (aorte et toutes artères définies par un nom et possédant une limitante élastique interne ainsi que leurs premières branches de division) dans le cas de la maladie de Takayasu et de l'Artérite temporale de Horton.
- ✓ **Les angéites des vaisseaux de moyen calibre** (artères de moyen et petit calibre : artères rénales, hépatiques, coronaires, etc.) dans le cas de la PAN et de la maladie de Kawasaki.
- ✓ **Les vascularites des vaisseaux de petit calibre** (artères de petit calibre, artérioles, capillaires, veinules) : dans le cas de la GPA, du CSS et de la MPA (8) (14) (15).

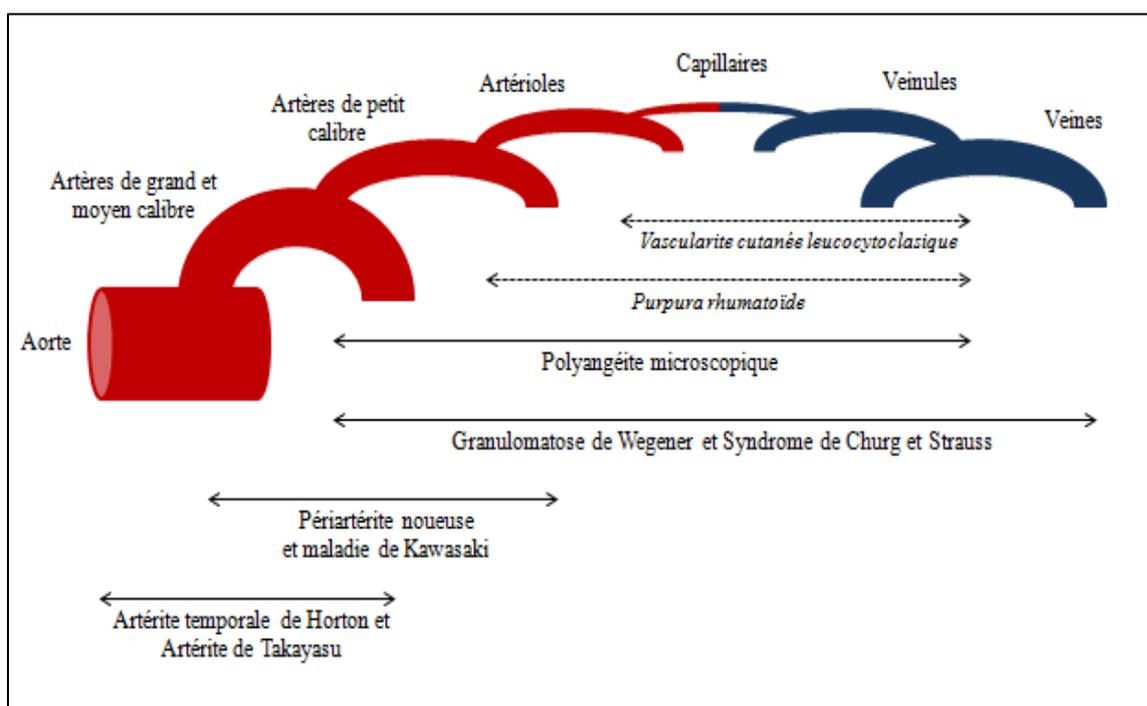


Figure 2 : La classification de Chapel Hill

PARTIE II : LA GRANULOMATOSE

AVEC POLYANGÉITE

une vascularite nécrosante et granulomateuse
aux nombreuses caractéristiques

1. Epidémiologie

Au cours de ces dernières années, de nombreux chercheurs se sont intéressés à l'épidémiologie de la GPA : que ce soit la détermination de l'incidence ou de la prévalence de cette pathologie à travers le monde, ou bien son âge moyen de survenue, ou encore le ratio homme/femme.

1.1 Ratio homme/femme et âge moyen au commencement de la maladie

La GPA est une pathologie qui touche les deux sexes avec une légère prédominance pour le sexe masculin. Dans la population adulte, le ratio homme/femme est compris dans l'intervalle 1,3-1,6 (Tableau 7) (16) (17).

Tableau 7 : Sexe ratio homme/femme des différentes vascularites systémiques

Disease	No. of patients	Mean age at onset, years \pm SD	Disease duration, years \pm SD	Sex ratio, M/F	ANCA positivity, %	HBV infection, %	Non-European ancestry, %
PAN	23	47.7 \pm 14.7	8.2 \pm 6.1†	15/8	0	30	4
MPA	16	60.2 \pm 14.3	6.0 \pm 5.8	5/11	62	0	25
WG	21	50.6 \pm 17.9	7.2 \pm 6.6	12/9	85	0	14
CSS	8	43.5 \pm 16.8	9.8 \pm 8.6	5/3	71	0	38
Total	68	50.3 \pm 17.6	7.5 \pm 6.5	37/31	44	10	16

* PAN = polyarteritis nodosa; MPA = microscopic polyangiitis; WG = Wegener's granulomatosis; CSS = Churg = Straws syndrome; ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibodies; HBV = hepatitis B virus.
† 13.0 \pm 5.0 years for HBV-related PAN and 6.1 \pm 5.5 years for PAN without HBV infection.

C'est une maladie qui a pour caractéristique de débiter à tout âge de la vie. En effet, elle touche aussi bien les adolescents que les adultes ou les personnes âgées.

Très peu de cas de GPA sont diagnostiqués pendant l'enfance. Cependant, parmi le peu de cas étudiés, il a été remarqué que cette pathologie touchait plus les filles que les garçons.

Concernant les adolescents, environ 15% des patients atteints de GPA ont moins de 19 ans à son commencement (4).

Chez l'adulte, l'âge moyen de commencement de la GPA est d'environ 50 ans (Tableau 8) (18) (19).

Tableau 8 : Age moyen de commencement de la GPA entre 1984 et 1998 (19)

	Period 1, 1984–1988	Period 2, 1989–1993	Period 3, 1994–1998	All periods, 1984–1998	P†
No. of patients	12	15	28	55	
Sex, male:female ratio	2.0:1	2.0:1	1.3:1	1.6:1	0.77
Age at first symptom, median (range) years	47 (14–73)	57 (10–77)	50 (11–84)	50 (10–84)	0.63
Time from symptom onset to diagnosis, median (range) months	5.5 (1–55)	6.0 (2–35)	6.0 (1–102)	6.0 (1–102)	0.93
BVAS at diagnosis, median (range)	13.5 (4–46)	23 (6–34)	24.5 (4–45)	23 (4–46)	0.08
DEI at diagnosis, median (range)	7 (2–21)	9 (2–13)	9 (2–17)	9 (2–21)	0.12
No. (%) with limited WG at diagnosis	5 (42)	2 (13)	6 (21)	13 (24)	0.21
No. (%) with serum creatinine >150 µmoles/liter at diagnosis	2 (17)	8 (53)	16 (57)	26 (47)	0.05
No. (%) with dialysis dependence at diagnosis	1 (8)	6 (40)	4 (14)	11 (20)	0.07
No. (%) of early deaths (within 3 months of diagnosis)	0 (0)	2 (13)	2 (7)	4 (7)	0.42
No. (%) tested for ANCA at diagnosis	3 (25)	11 (73)	26 (93)	40 (73)	<0.001
No. (%) ANCA positive, of those tested	3 (100)	8 (73)	24 (92)	35 (88)	0.20

* WG = Wegener's granulomatosis; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score (15); DEI = Disease Extent Index (14); limited WG = no renal involvement; ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibodies.
† Difference between periods.

1.2 Incidence et prévalence

La GPA est une pathologie que l'on qualifie de « rare ».

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 (Tableau 9).

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 par million d'habitants. Son incidence annuelle quant à elle, varie entre 3 et 14,4 cas par million d'habitants (20).

Il est important de noter qu'il existe de nombreuses variations entre les différents pays concernant les taux d'incidence et de prévalence, d'où les fourchettes larges citées plus haut. Ceci s'explique, car pour déterminer ces deux taux, les chercheurs ont utilisé deux classifications bien divergentes :

- ✓ Soit les critères de la classification de l'ACR ;
- ✓ Soit les critères de Chapel Hill.

Tableau 9 : Fréquence estimée (par million) de cas de GPA dans plusieurs populations (20)

Table I. Frequency estimates (per million) of WG in various populations (studies are sorted by continents and increasing geographical latitudes from top to bottom).						
References	Study area	Inclusion criteria	Prevalence		Annual incidence	
			Study period	Rate (95% CI)	Study period	Rate (95% CI)
<i>Europe</i>						
Gonzales-Gay <i>et al.</i> (16)	Lugo county (Spain)	CHCC			1998-2001	3.0 (1.4-6.1)
Gonzales-Gay <i>et al.</i> (11)	Lugo county (Spain)	ACR			1988-1997	4.8 (1.6-7.9) [†]
Reinhold-Keller <i>et al.</i> (14)	Breisgau district (Germany)	CHCC	1994	42 (23-62)		
Reinhold-Keller <i>et al.</i> (15)	Baden-Württemberg State (Germany)	CHCC			1998-1999	5.5 (2-12) [*]
Mahr <i>et al.</i> (18)	Seine-St. Denis county (France)	ACR	2000	23.7 (16-31) [†]		
Reinhold-Keller <i>et al.</i> (14)	Segeberg district (Germany)	CHCC	1994	58 (36-80)		
Reinhold-Keller <i>et al.</i> (19)	Schleswig-Holstein State (Germany)	CHCC			1998-2002	8.6 (4-16) [*]
Carruthers <i>et al.</i> (9)	Norwich county (UK)	ACR			1988-1993	10.3 (6.4-15.5) [†]
Watts <i>et al.</i> (13)	Norwich county (UK)	ACR	1997	62.9 (41.5-91.6) [†]	1988-1997	8.5 (5.2-12.9) [†]
Mohammad <i>et al.</i> (17)	Lund-Orup district (Sweden)		2003	156.5 (133-182) [*]	NR	
Knight <i>et al.</i> (21)	Sweden (nationwide)	Discharge diagnoses			1991-2001	11.9 (11.2-12.6)
Haugeberg <i>et al.</i> (10)	Vest-Agder county (Norway)	ACR	1996	53 (41-69) [*]		
Koldingsnes <i>et al.</i> (12)	Northern Norway	ACR	1998	95.1 (69-129)	1994-1998	14.4 (9.5-21.0) [†]
<i>United States of America</i>						
Cotch <i>et al.</i> (8)	Nationwide	Discharge diagnoses	1986-90	26 (17-35) ^{**}		
	New York State	Discharge diagnoses	1986-90	32 (22-45) [*]		
Zeft <i>et al.</i> (20)	Western Montana, MT	NR	2004	90 (58-122)	1993-2004	8.6 (5.7-12.5)
<i>New Zealand</i>						
Gibson <i>et al.</i> (22)	Province of Canterbury	CHCC	2003	112 (82-152)		
	Province of Canterbury	ACR	2003	93.5 (66-121)		

ACR: American College of Rheumatology classification criteria; CHCC: Chapel Hill Consensus Conference definition; NR: not reported; CI: confidence interval.

De nombreux chercheurs se sont intéressés à l'évolution de la GPA au cours des années. Ils se sont ainsi aperçu qu'il y avait une augmentation des cas de cette maladie au fil du temps.

Une étude, effectuée dans le nord de la Norvège entre 1984 et 1998, démontre bien l'accroissement du taux d'incidence de la GPA (Tableau 10). 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 (19).

Tableau 10 : Incidence de la GPA dans le nord de la Norvège entre 1984 et 1998

	Period 1, 1984-1988	Period 2, 1989-1993	Period 3, 1994-1998	Total, 1984-1998
Total population				
No. of patients	12	15	28	55
Incidence	5.2 (2.7-9.0)	6.5 (3.6-10.7)	12.0 (8.0-17.3)	8.0 (6.0-10.4)
Adult population				
No. of patients	11	14	27	52
Incidence	6.0 (3.0-10.7)	7.5 (4.1-12.7)	14.4 (9.5-21.0)	9.3 (7.0-12.2)
Adult female population				
No. of patients	3	4	11	18
Incidence	3.3 (0.7-9.6)	4.3 (1.2-11.1)	11.8 (5.9-21.1)	6.5 (3.8-10.3)
Adult male population				
No. of patients	8	10	16	34
Incidence	8.6 (3.7-16.9)	10.7 (5.1-19.7)	17.1 (9.8-27.7)	12.2 (8.4-17.0)

* Subjects ≥15 years old were counted in the adult population. Adult patients include 1 patient with onset of Wegener's granulomatosis at the age of 15 years.

1.3 Gradient d'incidence

Une étude a été effectuée en Europe entre les années 1988 et 1998, dont le but était de comparer les taux d'incidence de différentes vascularites systémiques entre un pays du Nord (Norwich en Angleterre) et un pays du Sud (Lugo en Espagne). Cette étude prouve que la GPA est plus commune dans les pays du Nord que dans ceux du Sud (21). En effet, si l'on se réfère au tableau suivant (Tableau 11), on constate que l'incidence de cette maladie est plus élevée à Norwich (10,6) qu'à Lugo (4,9).

Tableau 11 : Incidence des vascularites systémiques primitives à Norwich et à Lugo (21)

	No	Norwich annual incidence/ million (95% CI)	No	Lugo annual incidence/ million (95% CI)
Wegener's granulomatosis	48	10.6 (7.8 to14.0)	11	4.9 (2.4 to8.8)
Male	25	11.4 (7.4 to16.8)	4	3.6 (1.0 to9.3)
Female	23	9.8 (6.2 to14.7)	7	6.1 (2.4 to12.6)
Churg-Strauss syndrome	14	3.1 (1.7 to5.2)	2	0.9 (0.1 to3.2)
Male	9	4.1 (1.9 to7.7)	1	0.9 (0.0 to5.1)
Female	5	2.1 (0.7 to5.0)	1	0.9 (0.0 to4.9)
Microscopic polyangiitis	38	8.4 (5.9 to11.5)	26	11.6 (7.6 to17.0)
Male	25	11.4 (7.4 to16.8)	15	13.7 (7.6 to22.5)
Female	13	5.5 (2.9 to9.5)	11	9.6 (4.8 to17.2)
Polyarteritis nodosa	44	9.7 (7.0 to13.0)	14	6.2 (3.4 to10.5)
Male	27	12.3 (8.1 to17.8)	7	6.4 (2.5 to13.1)
Female	17	7.2 (4.2 to11.6)	7	6.1 (2.4 to12.6)
Total	86	18.9 (15.1to23.4)	41	18.3 (13.1to24.8)
Male	52	23.7 (17.6to34.1)	21	19.1 (11.8to29.2)
Female	34	14.5 (10.1to20.2)	20	17.4 (10.6to27.0)

D'autres études effectuées en Europe (22) (Hémisphère Nord) mais aussi en Nouvelle-Zélande (Hémisphère Sud) (23) (24) ont montré l'existence d'une différence entre le Nord et le Sud concernant le nombre de cas de GPA.

Dans le cas de la Nouvelle-Zélande, l'incidence de cette pathologie est plus importante dans le Sud que dans le Nord.

Ceci a donc permis aux chercheurs d'émettre l'hypothèse qu'il existerait un gradient d'incidence différent dans les deux hémisphères.

Ce dernier étant dans un cas décroissant et dans l'autre cas croissant du Nord vers le Sud.

1.4 Variation de la prévalence en fonction de l'ethnicité

En France, une étude effectuée dans une zone de grande diversité ethnique a permis de mettre en évidence une prévalence deux fois plus élevée chez les individus d'origine européenne comparé à ceux qui ne le sont pas (Tableau 12) (17).

En effet, le taux de prévalence chez les individus d'origine européenne est de 104,7/million, alors que chez les individus d'origine non européenne [Maroc, Algérie, Turquie, pays asiatiques, Afrique sub-saharienne, etc] celui-ci est de 52,5/million, soit deux fois plus faible.

Tableau 12 : Estimation de la prévalence pour la PAN, la MPA, la GPA et la CSS (17)

	Prevalence, per 1,000,000 adults	95% CI
Overall population		
PAN	30.7	21–40
MPA	25.1	16–34
WG	23.7	16–31
CSS	10.7	5–17
Total	90.3	74–106
Geographic origin		
Europeans	104.7†	85–125
Non-Europeans	52.5†	30–76

En Nouvelle-Zélande, la GPA est deux fois plus commune chez les personnes qui ont des ancêtres européens que chez ceux d'origine Maori ou asiatique (24). Les Américains quant à eux, ont démontré l'existence d'une différence de prévalence de la GPA dans leur pays entre les Européens et les Noirs américains.

Il semblerait donc que la GPA soit plus courante chez les Européens ou Caucasiens que chez les peuples noirs ou asiatiques.

2. Pathogénie

2.1 Les différentes hypothèses quant à l'origine de la GPA

Les mécanismes à l'origine de la GPA sont encore aujourd'hui mal compris mais plusieurs hypothèses ont été avancées.

Tout d'abord, il pourrait exister une prédisposition génétique mais ceci est encore discuté. En effet, une association, en règle minime, a été observée, tant avec les antigènes HLA de classe I (HLA-B7, B50) qu'avec les antigènes HLA de classe II (DR1, DR9) (25) (26). Très peu de cas de GPA familiales ont été observés (27).

D'autre part, un agent infectieux (virus ou bactérie) colonisant les voies aériennes supérieures pourrait avoir un rôle déclenchant dans la GPA. Plusieurs données tendent à prouver cette hypothèse.

En effet, dans 45% des cas de rechute rénale, une infection virale ou bactérienne précéderait ces poussées (28). On observe également, une fréquence nettement plus élevée de rechutes lorsqu'il y a un portage nasal chronique de staphylocoque coagulase positive (*Staphylococcus aureus*) (29) (30). De plus, la mise en place d'un traitement antibiotique, le Cotrimoxazole, semblerait efficace dans la prévention des rechutes et dans le traitement de certaines formes de GPA (31).

L'hypothèse qui à l'heure actuelle semblerait la plus probable quant à l'origine de la GPA, est celle qui met en jeu les auto-anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Pour comprendre cela, il faut savoir que la GPA, qui est une pathologie inflammatoire, est également une maladie auto-immune.

Normalement, le système immunitaire ne s'en prend qu'aux éléments extérieurs à l'organisme, comme les virus ou les bactéries. Au cours d'une maladie auto-immune, les défenses immunitaires vont attaquer les cellules mêmes de l'organisme en les considérant comme étrangères.

Dans le cas de la GPA, l'organisme développe des auto-anticorps appelés ANCA et majoritairement des c-ANCA anti-PR3 (4) (32). En effet, chez plus de 80% des patients atteints de GPA diffuse active, il a été détecté des c-ANCA anti-PR3.

La présence de p-ANCA anti-MPO est possible dans la GPA mais en faible proportion (33) ; ces derniers sont plus spécifiques de la MPA. Il est important de noter que l'association chez un même malade de ces deux types d'ANCA est exceptionnelle.

De multiples études, tendent à prouver que les c-ANCA anti-PR3 ont un rôle plus ou moins important dans la pathogenèse de la GPA, même si selon plusieurs chercheurs ce rôle reste encore discuté. En effet, des patients peuvent être atteints de GPA en l'absence d'ANCA et au contraire, il est possible de détecter la présence d'ANCA dans de multiples autres situations cliniques (4) (34).

2.2 Mécanismes à l'origine de l'apparition des ANCA dans le sérum des patients

L'origine de l'apparition des ANCA est un sujet qui à l'heure actuelle est encore longuement discuté. Plusieurs hypothèses ont été proposées, mais chacune d'elles part du principe que les ANCA apparaîtraient du fait de l'existence d'une similitude de séquence, entre une partie de la molécule cible des ANCA et une partie de certains germes.

Dans le cas de la GPA, ce n'est pas la PR3 elle-même mais une partie de sa séquence complémentaire (cPR3) qui possède des similitudes avec des protéines de la bactérie *Staphylococcus aureus*. De plus, il a été constaté que la GPA est très souvent associée à une atteinte des voies aériennes supérieures à Staphylocoque doré.

Ceci permettrait donc d'expliquer l'apparition des ANCA dans cette pathologie.

En effet, l'organisme va déclencher une réaction immunitaire contre les protéines de *Staphylococcus aureus*, ce qui se traduit par la production d'anticorps par les lymphocytes B (LB). Par homologie des séquences, ces anticorps vont donc pouvoir réagir contre la cPR3 (35). Ils vont également avoir une action contre la PR3 par réaction croisée, d'où le nom de c-ANCA anti-PR3.

Ceci ne reste qu'une hypothèse, étant donné qu'aucune étude n'a été faite dans le but de rechercher ces anticorps dirigés contre la cPR3 dans le sérum des patients souffrant de GPA.

Depuis quelques années, une nouvelle sorte d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles a été découverte chez des patients atteints de vascularites nécrosantes. Plusieurs études effectuées en Europe ont confirmé la présence de ces ANCA chez des patients atteints de GPA.

Ces anticorps seraient dirigés contre une molécule appelée human lysosomal membrane protein-2 (hLAMP2). Contrairement aux c-ANCA anti-PR3, les ANCA anti-hLAMP2 sont présents à des taux très faibles et aucune corrélation n'a réellement été démontrée entre ce taux et l'activité de la maladie (36). Cependant, il semblerait que ces anticorps disparaissent rapidement dès lors que le traitement est mis en place puis réapparaissent au cours des rechutes (37).

Des chercheurs se sont aperçus qu'il y avait des similitudes entre la protéine FimH des bacilles à gram négatif et l'épitope P₄₁₋₄₉, cible des ANCA anti-hLAMP2. Par conséquent, ces anticorps sont également dirigés contre ces germes (38).

Cette hypothèse rejoint la précédente ; il serait possible qu'il y ait une origine infectieuse à l'apparition des ANCA.

Cependant, dans le cas de ces nouveaux ANCA, il est important de noter qu'il y a un très grand nombre de personnes atteintes d'infections urinaires à bacilles gram négatif qui ne développent aucune vascularite par la suite.

C'est pour cela, qu'aujourd'hui encore, l'hypothèse selon laquelle ces nouveaux ANCA anti-hLAMP2 joueraient un rôle dans les vascularites nécrosantes, est encore très discutée.

2.3 Expression membranaire de la PR3 à la surface des polynucléaires neutrophiles

L'expression membranaire de la PR3 est un pré-requis à la pathogénicité des c-ANCA anti-PR3.

a. 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 activation 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 (39).

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 la phospholipide scramblase, impliquée dans l'externalisation de la phosphatidylserine (40) ; mais aussi par l'intermédiaire de cytokines comme le CD16, CD177 et CD11b.

L'expression membranaire de la PR3 est plus importante pendant l'apoptose des polynucléaires neutrophiles. Il apparaîtrait même qu'elle provoque un retard dans la phagocytose par les macrophages de ces polynucléaires apoptotiques (41).

Ces deux phénomènes entraînent donc une persistance des polynucléaires neutrophiles apoptotiques au niveau du site inflammatoire, jouant un rôle d'inhibiteur dans la résolution de l'inflammation.

b. Indirect par stimulation des polynucléaires neutrophiles par des cytokines

La PR3 est une enzyme présente dans les granulations azurophiles du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles lorsqu'ils sont à l'état de repos (4). Les anticorps du sérum n'ont donc à priori aucun accès à cet antigène.

Sous l'effet d'un stimulus inflammatoire ou d'une infection 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 (33).

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.

2.4 Rôle pathogène des c-ANCA anti-PR3

a. 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 (33).

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 (dont l'expression sera vue par la suite).

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 (4).

Une fois que les neutrophiles activés ont traversé la paroi vasculaire, ils subissent une apoptose et une nécrose. Ils sont par la suite éliminés par les macrophages qui les phagocytent.

Cependant, comme nous l'avons vu précédemment, les patients atteints de GPA ont des macrophages qui tardent à phagocyter les polynucléaires neutrophiles nécrotiques et/ou apoptotiques. Il y a donc un retard dans l'élimination de ces neutrophiles.

Tout ceci perturbe la résolution de l'inflammation et favorise la réaction immunitaire.

b. Action direct des c-ANCA anti-PR3 et de la PR3

✓ **Par l'intermédiaire des c-ANCA anti-PR3**

Des complexes antigène/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 Fcγ des c-ANCA anti-PR3 (33). 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 B-cell activating factor (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.

✓ **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 (42).

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 Protein-1 (MCP-1). Ce sont respectivement des facteurs chimiotactiques des polynucléaires neutrophiles et des monocytes macrophages (33).

Ces derniers se retrouvent donc attirés vers le site inflammatoire et donc vers les cellules endothéliales.

2.5 Schéma récapitulatif du rôle des c-ANCA anti-PR3 dans la pathogénèse de la GPA

(Voir annexe)

2.6 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 étant l'antigène reconnu par l'organisme au cours de la GPA, elle provoque cette 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 (43).

Un nombre plus important de LB activés a été observé chez les patients atteints de GPA active 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 donc 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 cependant 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 (44). 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.

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 (33).

Les lymphocytes Th17 produisent notamment l'interleukine 17 (45) qui participe au recrutement des polynucléaires neutrophiles et des macrophages (46). 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 le TNF 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.

3. Anatomopathologie

La GPA se caractérise histologiquement par trois types de lésions :

- ✓ une vascularite,
- ✓ une nécrose,
- ✓ un granulome.

Lorsque l'on étudie séparément ces trois éléments, ceux-ci sont rencontrés dans 20 à 30% des biopsies des voies aériennes supérieures, mais cette triade quant à elle n'est observée que dans 3 à 16% des cas (47).

Cette vascularite nécrosante est caractérisée par un infiltrat inflammatoire cellulaire que l'on appelle granulome. Il peut se situer en position péri-, intra- ou extravasculaire (33). Ce granulome est polymorphe et se compose essentiellement de macrophages, de LT, de LB, de cellules épithélioïdes et de cellules géantes multinuclées (10).

Les cellules épithélioïdes sont des macrophages qui ont perdu leur fonction de phagocytose et de déplacement alors que les cellules géantes multinuclées 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 vascularite 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.

Selon les organes, la présence de la vascularite et du granulome est variable. En effet, à l'autopsie on se rend compte que le granulome est présent dans les poumons dans 81% des cas, 51% des cas dans les voies aériennes supérieures, 66% dans les reins, 55% dans la rate et 11% dans le cœur. La vascularite quant à elle, n'est présente dans les voies aériennes supérieures que dans 25% des cas. Elle prédomine essentiellement au niveau des poumons (87%), des reins et de la rate (77%) (48).

Cette vascularite nécrosante granulomateuse finit par provoquer une thrombose des artères de plus gros calibre et donc, une nécrose ischémique qu'il ne faut pas négliger car celle-ci est en partie responsable de la défaillance multiviscérale observée au cours de la GPA.

4. Les différents types d'atteintes

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 (49).

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, neurologique, cardiaque, etc.

De plus, lorsque la maladie est active, les patients peuvent se plaindre de symptômes qui ne sont pas spécifiques de cette pathologie comme par exemple la fièvre, la fatigue, les malaises, l'anorexie, l'amaigrissement, etc.

4.1 Atteinte ORL

L'atteinte du système ORL est en règle générale l'atteinte la plus précoce de la pathologie mais les manifestations ORL à elles seules permettent rarement d'orienter le diagnostic. Elle est présente chez plus de 70% des patients et se manifeste sous différentes formes (3) (4) (50).

Tout d'abord, il y a l'atteinte nasale qui se manifeste principalement par une sensation de nez bouché liée le plus souvent à un œdème de la muqueuse nasale. Par la suite, il est possible d'observer un écoulement nasal ; celui-ci peut être clair mais il est plus fréquemment purulent voire sanglant (épistaxis) (1) (3).

Cet écoulement est la conséquence d'une rhinite granulomateuse constituée de croûtes nasales verdâtres épaisses. Sous ces croûtes il y a une muqueuse nasale très fragile qui peut saigner si ces dernières sont arrachées. Cette rhinite est dans de rares cas associée à des ulcérations nasales.

Si la GPA n'est pas traitée, cela peut conduire à une perforation de la cloison centrale du nez, également appelée le septum, responsable d'une déformation nasale en selle (4).

Cette perforation septale entretient la congestion nasale, l'écoulement et les saignements de nez.

L'atteinte sinusale ou la sinusite chronique (1) (3) est retrouvée très fréquemment chez les patients atteints de GPA. Les symptômes associés à cette sinusite sont très variables mais on retrouve essentiellement de très fortes douleurs au niveau craniofacial. Ce sont principalement les sinus maxillaires qui sont touchés mais une pansinusite (sinusite touchant plusieurs sinus : maxillaires, frontal, ethmoïdal ou sphénoïdal) reste néanmoins possible. Cette atteinte est très souvent due à une infection polymicrobienne.

L'atteinte auriculaire se traduit principalement par une otite moyenne (4) qui peut être purulente ou séreuse et uni- ou bilatérale. Par la suite, cette otite peut se compliquer d'une perte auditive ou d'une surdité (1) (3). L'atteinte vestibulaire caractérisée par des vertiges ou un nystagmus (oscillations saccadées et involontaires de l'œil) reste exceptionnelle tout comme l'atteinte du pavillon de l'oreille et la perforation du lobule (51).

L'atteinte laryngée peut se manifester sous différentes formes et reste une atteinte peu fréquente. Elle peut être asymptomatique ou se caractériser par une dysphonie (difficulté à émettre un son lorsqu'on parle), une aphonie (perte de la voix), un stridor (son anormalement aigu émis lors de la respiration), une dyspnée inspiratoire (difficulté à l'inspiration) ou encore une détresse respiratoire aiguë. Une des lésions les plus caractéristiques est la sténose sous glottique (9) qui apparaît suite à des ulcérations muqueuses (52). Le traitement le plus efficace semble être l'association de dilatations par bougies à des injections intratrachéales de corticoïdes (53).

L'atteinte oropharyngée est l'atteinte la plus rare. Elle se manifeste sous forme d'ulcérations très douloureuses de la langue, du voile du palais et du pharynx (8) (54). La gingivite hypertrophique est un symptôme très évocateur de la GPA. Elle se caractérise par une gencive très enflammée recouvrant une partie des dents et de couleur rouge violacée. Au cours de cette pathologie, il est également possible d'observer une atteinte des glandes salivaires (55).

4.2 Atteinte pulmonaire

Les 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 (4) (56) (57). Elle fait généralement suite à l'atteinte ORL vue précédemment et est révélatrice de la GPA dans approximativement la moitié des cas.

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 (3), la dyspnée, les douleurs thoraciques ou encore les expectorations teintées de sang appelées hémoptysies (1).

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 (9).

A la radiographie pulmonaire, il est possible d'observer des nodules souvent multiples mais généralement inférieurs à 10, uni- ou bilatéraux, à parois épaisses et irrégulières, évoluant vers l'excavation (58) (59). 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 (56) (60).

4.3 Atteinte rénale

L'atteinte rénale touche plus de 60% des patients atteints de GPA (9). Elle apparaît généralement dans un second temps, principalement suite aux atteintes ORL et pulmonaires.

Elle se caractérise par une insuffisance rénale aiguë à progression très rapide et une glomérulonéphrite nérosante à croissants extracapillaires décelable seulement grâce à une biopsie rénale (61).

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 (4).

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 GPA. En

effet, un traitement adapté peut permettre la réversibilité totale ou partielle de l'atteinte rénale ainsi qu'un meilleur pronostic vital (9).

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 (62). 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 (8) (9).

4.4 Atteinte musculaire et articulaire

Des douleurs articulaires, également appelées arthralgies, ou encore des arthrites (3) s'observent très fréquemment au cours de la GPA (63) (64).

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 (65).

Au cours de la GPA, il est également très fréquent d'observer des douleurs musculaires ou myalgies (66). 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.

4.5 Atteinte oculaire

L'atteinte oculaire peut se manifester sous diverses formes. Elle est très rarement initiatrice de la maladie et elle s'associe très souvent à une atteinte des voies aériennes supérieures. Les manifestations les plus spécifiques ne sont pas celles qui sont rencontrées le plus souvent au cours de la GPA : la sclérite et la pseudotumeur de l'orbite. En effet, les symptômes qui sont le plus souvent observés ne sont pas très caractéristiques de la maladie.

Parmi ces manifestations il y a notamment la dacryocystite (4) ou inflammation du sac lacrymal associée à un larmoiement continu. C'est une complication qui n'apparaît que tardivement au cours de la GPA. Une kératite ou inflammation de la cornée est également possible. L'uvéite ou inflammation de l'uvée quant à elle est plus fréquente. Elle est souvent bilatérale et peut être antérieure et/ou postérieure.

La sclérite (4) ou inflammation de la sclérotique (membrane de couleur blanche et opaque qui constitue le blanc de l'œil), est douloureuse et peut se compliquer de scléromalacie (amincissement indolore et progressif de la sclérotique) ou de nécrose de la sclérotique avec rupture du globe oculaire (67) (68).

La pseudotumeur de l'orbite (9) est très rarement l'un des premiers symptômes rencontrés au cours de la GPA. Elle est plus fréquemment unilatérale que bilatérale. Son évolution peut provoquer une compression de vaisseaux et de nerfs, responsable d'une perturbation de la vision.

Cette pseudotumeur est associée à plusieurs symptômes tels que l'exophtalmie (1) (4) très fréquente (sortie du globe oculaire hors de l'orbite) mais aussi l'œdème palpébral, le chémosis (œdème de la conjonctive provoquant l'apparition d'un bourrelet transparent autour de l'iris), le ptosis (chute de la paupière supérieure) ou l'atteinte du nerf optique.

Secondairement à cette pseudo-tumeur, il est possible de voir apparaître une atteinte de la rétine.

Au cours du traitement de la GPA et en particulier à cause du corticoïde utilisé, il est assez fréquent de voir apparaître une cataracte chez les patients.

4.6 Atteinte cutanéomuqueuse

L'atteinte cutanéomuqueuse 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 (69) (70).

Les manifestations les plus souvent rencontrées sont les papules, les nodules sous-cutanés, le purpura infiltré (4), les pustules et la gingivite hypertrophique. Il est plus rare d'observer une éruption maculeuse ou maculopapuleuse (71), une gangrène des extrémités ou encore une ulcération génitale.

4.7 Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique se rencontre plus fréquemment dans les formes diffuses de la maladie (72).

Ce sont les nerfs périphériques qui sont le plus souvent touchés. Cette atteinte est sensiblement identique à celle observée au cours de la PAN. Elle se manifeste par une mono- ou multinévrite (4) asymétrique touchant principalement les nerfs sciatiques poplités externe et interne, cubital et radial. Lorsque cette atteinte devient diffuse, elle peut se traduire par une polyneuropathie périphérique (atteinte des nerfs périphériques accompagnée d'une dégénérescence de ceux-ci) symétrique à prédominance distale (3).

Très souvent, l'atteinte des nerfs crâniens apparaît secondairement par extension de l'inflammation granulomateuse à partir des voies aériennes supérieures (72). 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 macrovasculaire 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 intra-cérébrale (73).

Parmi toute la multitude de symptômes possibles il y en a quelques-uns qui sont nettement plus rares que d'autres : l'hydrocéphalie (74), la méningite, les pseudotumeurs intracérébrales (75), la thrombose des sinus cérébraux, l'œdème papillaire isolé et le syndrome de Claude Bernard-Horner.

4.8 Atteinte urogénitale

C'est une atteinte qui peut être révélatrice de la GPA (76) mais les médecins doivent faire très attention car il faut différencier l'atteinte spécifique d'une éventuelle iatrogénèse 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 CSS ainsi que chez des patients lambda ne souffrant d'aucune vascularite.

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 (48). Ce symptôme est aussi fréquent que la prostatite.

Des lésions nécrotiques peuvent se localiser au niveau de l'urètre et du pénis favorisant l'apparition de fistules.

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 (77).

Les lésions de vascularite ou l'inflammation granulomateuse peuvent être responsables de sténoses urétérales uni- ou bilatérales localisées au niveau pelvien (78). Les symptômes qui permettent de révéler ces sténoses sont l'hématurie macroscopique, l'infection urinaire ou encore la colique néphrétique.

4.9 Atteinte cardiaque

La coronarite et la péricardite sont les atteintes les plus souvent rencontrées au cours des manifestations cardiaques de la pathologie. (79).

Parmi les autres manifestations moins fréquentes nous retrouvons les troubles de la conduction (80), les troubles du rythme supraventriculaire (81), la cardiomyopathie (82), l'infarctus silencieux (83) ou encore la valvulopathie aortique (84).

4.10 Atteinte digestive

Cette atteinte est très souvent asymptomatique (48).

Les quelques symptômes ayant été observés au cours des années sont des ulcérations, des perforations ou hémorragies pouvant être localisées au niveau de l'intestin grêle (85), du colon (86), du rectum (87) ou encore de l'œsophage (88) ou de l'estomac (89).

Des infarctus spléniques, une pancréatite, une ascite ou une cholécystite aiguë sont également possibles (57). 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 (90).

4.11 Autres types d'atteintes

Au cours de la GPA, d'autres types de symptômes ont également été observés mais dans des proportions moins importantes que ceux cités précédemment.

Parmi ceux-ci on retrouve notamment les adénopathies superficielles, les atteintes endocriniennes qui peuvent être ovarienne (91) ou surrénalienne (92), les thrombophlébites mais aussi les pseudotumeurs inflammatoires pouvant être localisées au niveau du cerveau, des seins (93) ou des glandes salivaires (94).

4.12 Tableau récapitulatif de la répartition des différents signes cliniques (Tableau 13)

Tableau 13 : Liste des signes cliniques observés au cours de la GPA (9)

Signes cliniques	Nombre	Pourcentage
Nombre de patients	93	
Age moyen	52	
Atteinte ORL	78	84
Atteinte pulmonaire P	78	84
Atteinte rénale R (glomérulonéphrite)	58	62
Atteinte neurologique	29	31
Atteinte cutanée	30	32
Atteinte oculaire	31	33
Atteinte articulaire	66	71
Atteinte digestive	19	20
Association ORL+P	25	27
ORL+R	7	8
P+R	9	10
ORL+P+R	40	43

5. Forme localisée et forme généralisée ou diffuse de la maladie

Au cours de l'évolution de la GPA, le passage d'une forme localisée à une forme diffuse de la maladie est possible et vice-versa.

Le stade initial de la pathologie est la forme localisée 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 généralisée ou diffuse de GPA en présence d'une atteinte rénale. Il s'agit très fréquemment d'un syndrome pneumo-rénal avec souvent glomérulonéphrite et hémorragie alvéolaire associé à une altération de l'état général : arthralgies, myalgies, fièvre, perte de poids (8).

Les formes localisées n'engagent pas le pronostic vital contrairement aux formes généralisées pour lesquelles ce pronostic est nettement plus sévère.

6. Examens immunologiques et biologiques

6.1 Examens biologiques

Au cours de la GPA, il est très fréquent d'observer une élévation de la vitesse de sédimentation (chez environ 80% des patients) (8) (4) ainsi qu'une augmentation de la CRP (3). Une anémie inflammatoire est également très souvent rapportée (chez environ 70% des patients) (3) (4).

Les analyses peuvent également révéler une hyperleucocytose et une thrombocytose (8) ainsi qu'une hyperéosinophilie (dans 10% des cas) en général modérée comprise entre 500 et 800 / mm³ (91) (71).

Dans environ la moitié des cas, il est possible de déceler la présence du facteur rhumatoïde (4).

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 (8).

6.2 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 (95). 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 (96).

De même, les chercheurs ont émis plusieurs hypothèses concernant l'évolution des taux de plusieurs marqueurs. 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 (97).

De plus, l'activité de la maladie semble corrélée à l'augmentation du taux de néoptérine sérique sécrétée par les macrophages (98).

Comme vu précédemment, les c-ANCA anti-PR3 sont très spécifiques de la GPA. Ils sont détectés par immunofluorescence indirecte puis quantifiés par méthode ELISA (99). 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 (4).

Il y a une bonne corrélation entre l'activité de la GPA et le taux de c-ANCA anti-PR3 (8) (3). 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 (3).

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.

7. Diagnostic

Pour pouvoir faire le diagnostic de GPA, les médecins s'aident des deux classifications décrites 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 (4). 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.

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 nérosante à croissants extracapillaires (4).

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.

8. Evolution et pronostic

La 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 (9).

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 (100).

Des scientifiques ont établi un score pronostique appelé Five Factors Score (FFS) qui tient 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 $\mu\text{mol/L}$,
- ✓ l'absence de manifestations ORL.

Le FFS est égal à zéro si le patient ne présente aucun de ces 5 facteurs défavorables et par conséquent, la mortalité est de 9% à 5 ans. Si l'un de ces facteurs est présent, le FFS est égal à 1 et la mortalité est de 21% à 5 ans. Lorsque plus d'un facteur est présent ($\text{FFS} \geq 2$), la mortalité est de 40% à 5 ans (101).

Ce score permet d'apporter une aide au clinicien quant au choix de la thérapeutique la plus appropriée pour le patient et ainsi éviter un sur-traitement.

Au cours de la GPA, les principales causes de décès à court terme sont l'infection et les conséquences de l'insuffisance rénale. Les infections sont l'un des effets secondaires directs des traitements nécessaires pour soigner les patients atteints de cette pathologie.

A long terme, les décès sont plutôt associés aux pathologies cardiovasculaires ou néoplasiques (lymphome et tumeurs solides) (62).

PARTIE III : LE SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE **UTILISÉ DANS LA GRANULOMATOSE AVEC** **POLYANGÉITE**

Lorsque le diagnostic de GPA a été posé par le médecin, celui-ci entreprend un schéma thérapeutique différent selon la nature de la maladie : forme localisée ou forme diffuse de GPA. Cependant, une similitude semble apparaître entre ces deux formes : la présence de Cotrimoxazole.

Dans le cas des formes diffuses de GPA, le schéma thérapeutique se divise en deux grandes parties. Tout d'abord, il y a le traitement initial que l'on appelle le traitement d'attaque dont le but est d'obtenir la rémission de la maladie initialement ou en cas de rechutes. Par la suite, lorsque celle-ci est acquise, le patient débute le traitement d'entretien dont le seul objectif est de maintenir cette rémission.

1. Traitement des formes localisées de la GPA

1.1 Place du Cotrimoxazole dans la prise en charge de la GPA

Dans le cas des formes localisées de la GPA au niveau des voies aériennes supérieures, les médecins n'utilisent pas le schéma thérapeutique décrit précédemment. En effet, celui-ci fait appel à des molécules ayant un rapport bénéfice/risque trop défavorable et en particulier des propriétés immunosuppressives et cytotoxiques qui ne trouvent aucune justification dans la prise en charge de ces formes de GPA (4).

Cela n'empêche pas un suivi rigoureux des patients, à la recherche d'un développement de la maladie au niveau des reins, des poumons ou d'autres organes majeurs justifiant un tout autre type de traitement.

Le Cotrimoxazole est un médicament plus particulièrement utilisé dans le traitement des formes localisées de la GPA au niveau des voies aériennes supérieures (9). Il semble nettement moins efficace pour le traitement des autres formes limitées de la GPA (cutané, articulaire, etc.) ; formes moins fréquemment rencontrées.

De plus, le Cotrimoxazole aurait un effet bénéfique dans le maintien des rémissions. Cependant, aucun élément ne prouve son efficacité chez les patients ayant des atteintes rénales ou pulmonaires. En effet, plusieurs études démontrent que ce traitement permet de diminuer les rechutes localisées au niveau des voies aériennes supérieures alors que celui-ci n'a aucun effet sur les rechutes concernant les autres organes et en particulier les reins (4) (31). C'est pour cette raison que ce médicament n'est jamais utilisé en monothérapie dans le traitement des formes diffuses de la maladie.

Pour comprendre pourquoi le Cotrimoxazole participe au maintien des rémissions, il faut savoir qu'il permet de traiter mais aussi de prévenir la colonisation du nez par le staphylocoque doré (8). Cette colonisation est très souvent le point de départ du développement de la maladie et donc responsable de rechutes.

C'est pour cette raison que le Cotrimoxazole permet de diminuer significativement le nombre de rechutes. Ainsi plus de 80% des patients restent en rémission.

Ce médicament a également une place importante dans la prophylaxie de la pneumocystose ou pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* car il permet de prévenir la survenue de cette complication infectieuse, développée chez certains patients immunodéprimés (9). Il est donc indispensable d'utiliser une prophylaxie par le Cotrimoxazole lorsqu'une procédure de traitement par immunosuppresseurs et corticoïdes est entamée.

1.2 Le Cotrimoxazole

a- Mécanisme d'action

Le Cotrimoxazole ou Bactrim forte® est une association d'antibiotiques le Triméthoprim et le Sulfaméthoxazole, tout deux inhibiteurs de la synthèse de l'ADN. Ces molécules agissent en inactivant certaines enzymes des micro-organismes intervenant dans la production de l'acide tétrahydrofolique ou tetrahydrofolate (FH4) (Figure 3). Ce dernier est responsable de la synthèse des bases puriques : adénine et guanine et d'une base pyrimidique, la thymine, constituant les acides nucléiques de l'ADN (102). En inhibant la production de FH4 il y a donc inhibition de la synthèse de l'ADN et donc de la prolifération de certains micro-organismes.

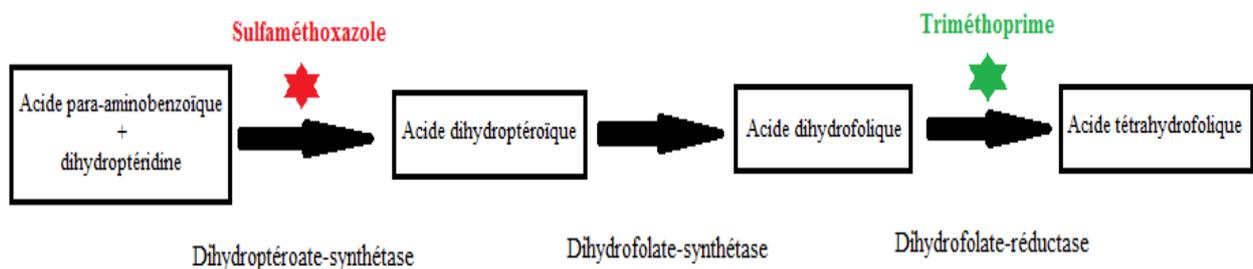


Figure 3 : Schéma de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique

Le Sulfaméthoxazole est un sulfamide. Il inhibe la dihydroptéroate synthétase et a une action bactériostatique (103). Le Triméthoprim quant à lui, est une 2-4-diaminopyrimidine. C'est un analogue de l'acide dihydrofolique ou dihydrofolate, inhibant la dihydrofolate réductase (DHFR). Le Triméthoprim est une molécule qui a une action bactériostatique.

Ces deux antibiotiques sont administrés simultanément sous la forme d'une association appelée le Cotrimoxazole. L'activité de cette association est nettement plus puissante que chacun des antibiotiques pris séparément. Cette association est bactéricide si la bactérie est sensible aux deux antibiotiques (104).

b- Spectre d'activité

L'association de ces deux antibiotiques permet de couvrir un spectre d'activité beaucoup plus large que chacun des antibiotiques pris séparément. Certains germes sont

sensibles à cette association alors qu'ils sont résistants au Triméthoprime ou au Sulfaméthoxazole (105). Le Cotrimoxazole est notamment efficace sur les entérobactéries, les corynébactéries, les spirochètes, *Toxoplasma gondii*, *Staphylococcus aureus*, *Pneumocystis jiroveci*, *Escherichia coli* et le genre *Listeria* (106). En revanche, cette association est généralement résistante aux mycobactéries, aux tréponèmes, aux méningocoques ainsi qu'au genre *Pseudomonas* ou *Chlamydia* (103).

c- Posologie

Dans le cas des formes localisées au niveau des voies aériennes supérieures, le Cotrimoxazole est utilisé à raison de un comprimé matin et soir, chacun composé de 160 mg de Triméthoprime et 800 mg de Sulfaméthoxazole (107).

Concernant les autres formes localisées de la GPA, moins fréquentes, le traitement sera similaire à celui proposé dans le cas des formes généralisées de cette maladie (2). Il s'agit d'une association entre un glucocorticoïde et un immunosuppresseur. Par la suite, le Cotrimoxazole pourra être utilisé dans le but de réduire le nombre de rechutes.

d- Effets secondaires

Le Cotrimoxazole a quelques effets secondaires, nettement plus fréquents chez les patients ayant le SIDA, parmi lesquels on retrouve des réactions allergiques (108), avec éruption cutanée prurigineuse ou urticaire, rapidement réversibles lorsqu'on arrête le traitement. Les manifestations cutanées peuvent aller jusqu'au syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell potentiellement mortel (106).

Sous Cotrimoxazole, il peut également apparaître des troubles digestifs avec nausées, vomissements, diarrhées (105), une hyperkaliémie et des troubles hématologiques tels que leucopénie, thrombopénie voire anémie mégaloblastique dus à une inhibition de la DHFR humaine (107).

e- Interactions médicamenteuses

Il est déconseillé d'associer le Cotrimoxazole avec la Phénytoïne car cette association provoque une inhibition du métabolisme de la Phénytoïne et donc une augmentation des concentrations plasmatiques de ce médicament jusqu'à des doses toxiques (105).

Lorsqu'un patient sous anticoagulants oraux développe une GPA et que les médecins décident de lui administrer du Cotrimoxazole, il est nécessaire de prendre en compte le fait que cette association peut induire une augmentation de l'effet anticoagulant et donc une hausse du risque hémorragique (107). Une adaptation de la dose de l'anticoagulant sera donc impérative lorsqu'une telle association est envisagée pour éviter tout risque de saignement.

Le Triméthoprime est une molécule hyperkaliémiante qui peut donc induire avec d'autres médicaments hyperkaliémiants une hausse de la kaliémie dans l'organisme, d'où un risque de torsade de pointe. Il faudra donc faire très attention en cas d'association du Cotrimoxazole avec les médicaments suivants : les diurétiques hyperkaliémiants, les sels de potassium, les laxatifs stimulants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, etc. En cas d'association entre ces médicaments, il sera donc nécessaire de surveiller étroitement la kaliémie du patient.

f- Contre-indications

Les contre-indications principales du Cotrimoxazole sont l'hypersensibilité à l'un des deux antibiotiques : le Sulfaméthoxazole ou le Triméthoprime ainsi que l'utilisation chez les nouveau-nés et les prématurés du fait de l'immaturation de leur système enzymatique (106).

L'association du Cotrimoxazole avec le Methotrexate est formellement contre-indiquée car cela augmente les effets du Methotrexate ainsi que sa toxicité hématologique. Cela s'explique car cette association provoque un déplacement du Methotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques et donc une augmentation de la part active du médicament d'où une majoration des effets. Les deux médicaments administrés simultanément provoquent également une diminution de l'élimination rénale du Methotrexate d'où une augmentation de sa concentration dans l'organisme (106).

g- Grossesse et allaitement

Il est fortement déconseillé d'entreprendre un traitement par Cotrimoxazole au 1er trimestre de grossesse mais son utilisation peut être envisagée à partir du 2ème et 3ème trimestre (105). Cette association passant dans le lait maternel, l'allaitement est contre-indiqué jusqu'à ce que le nourrisson ait plus d'un mois. Par la suite, il n'est que déconseillé.

h- Mécanismes de résistance

Il y a deux types de résistance : la résistance naturelle et la résistance acquise.

Les bactéries peuvent être naturellement résistantes à certains antibiotiques. Cette résistance est inscrite sur le génome de la bactérie ; c'est donc une résistance naturelle, présente dès les premiers jours de vie de la bactérie. Les germes naturellement résistants au Cotrimoxazole sont les gonocoques, les méningocoques, les germes anaérobies, le genre *Campylobacter*, etc (103).

La résistance acquise est une résistance qui n'est pas présente au départ ; elle apparaît chez des bactéries qui sont initialement sensibles aux antibiotiques. Ceci est dû à une modification du génome de la bactérie par mutation chromosomique ou par acquisition de plasmide (102). Les résistances acquises sont très fréquentes, ce qui limite dans certains cas l'utilisation du Cotrimoxazole.

Les mécanismes de résistances aux sulfamides sont les suivants (106):

- ✓ Diminution de la perméabilité bactérienne aux sulfamides due à l'acquisition d'un plasmide sur le génome de la bactérie.
- ✓ Acquisition d'un plasmide entraînant un changement dans la structure de la dihydroptéroate synthétase ce qui lui confère une affinité réduite pour les sulfamides.
- ✓ Production excessive d'acide para-aminobenzoïque suite à une mutation chromosomique.

Les mécanismes de résistances aux diaminopyridines :

- ✓ Hyperproduction de dihydrofolate réductase.
- ✓ Résistance très importante développée par acquisition d'une seconde dihydrofolate réductase d'origine plasmidique.

2. Traitement d'attaque des formes généralisées de la GPA

Le traitement d'attaque de la GPA repose principalement sur l'association thérapeutique entre un glucocorticoïde et un immunosuppresseur (8). Dans les formes les plus communes de la maladie qui sont les formes diffuses, l'utilisation de la corticothérapie sans association à un immunosuppresseur ne permet pas d'obtenir la rémission (48).

Les premiers cas de rémission de longue durée ont été observés lorsqu'un immunosuppresseur, le Cyclophosphamide, a été associé à un glucocorticoïde, la Prednisone (109). Aujourd'hui encore, cette association est la référence dans le traitement d'attaque de la GPA.

Grâce à ce traitement plus de 80% des patients ont une nette amélioration (4) (9), et une rémission complète survient chez près de 75% des patients. De nombreuses personnes, ayant développé au cours de la maladie une insuffisance rénale irréversible, mais chez qui ce type de traitement a été mis en place, ont pu bénéficier d'une transplantation rénale grâce à la rémission obtenue.

Cependant, les récurrences de la maladie ne sont pas à négliger car elles peuvent survenir chez environ la moitié des patients en rémission (3).

Lorsqu'un patient rechute, une nouvelle rémission est possible dans la majeure partie des cas, en employant le même protocole que celui utilisé dans le traitement d'attaque d'une GPA diffuse nouvellement diagnostiquée.

Il est donc nécessaire d'effectuer un suivi à long terme chez les patients atteints de GPA même lorsque ceux-ci sont en phase de rémission.

2.1 Les glucocorticoïdes

a- Relation structure-activité

Les glucocorticoïdes ou corticostéroïdes sont des molécules de synthèse dérivant du cortisol, corticoïde naturellement présent dans l'organisme et synthétisé par la corticosurrénale (110). Les modifications structurales effectuées à partir du cortisol ont permis de fabriquer des molécules aux propriétés anti-inflammatoires supérieures avec une durée d'action plus longue (111). Les propriétés minéralocorticoïdes, responsables d'effets secondaires, sont quant à elles nettement moins importantes qu'avec les corticoïdes naturels. Les glucocorticoïdes possèdent tous dans leur structure un noyau prégnane (Figure 4) sur lequel vient se rajouter des fonctions qui sont soit nécessaires à l'activité anti-inflammatoire soit là pour augmenter cette activité (112).

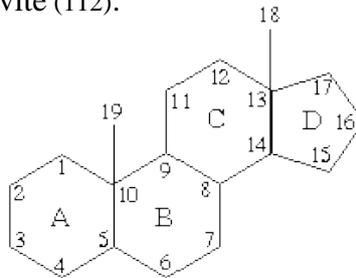


Figure 4 : Noyau prégnane

La présence d'une cétone (C=O) en position 3 et en position 20, la double liaison en position 4-5 du cycle A et l'hydroxy (OH) en position 11 sont des éléments nécessaires à l'activité anti-inflammatoire du médicament.

Dans le cas de la Prednisone, il n'y a pas d'hydroxy en position 11 mais une cétone ; c'est donc une molécule inactive. Après administration de la Prednisone par voie orale, celle-ci est métabolisée au niveau du foie pour former la Prednisolone, molécule active. Grâce à une hydroxylation hépatique transformant, en position 11, la cétone en hydroxy, la Prednisolone acquiert sa propriété anti-inflammatoire (113).

La comparaison des structures entre le Cortisol (Figure 5) et la Prednisone (Figure 6) montre également une différence en position 1-2 avec la présence d'une double liaison dans le cas de la Prednisone. Celle-ci permet d'augmenter l'activité anti-inflammatoire du

corticostéroïde ainsi que sa durée d'action (114). L'activité minéralocorticoïde est quant à elle légèrement réduite comparée à celle du cortisol.

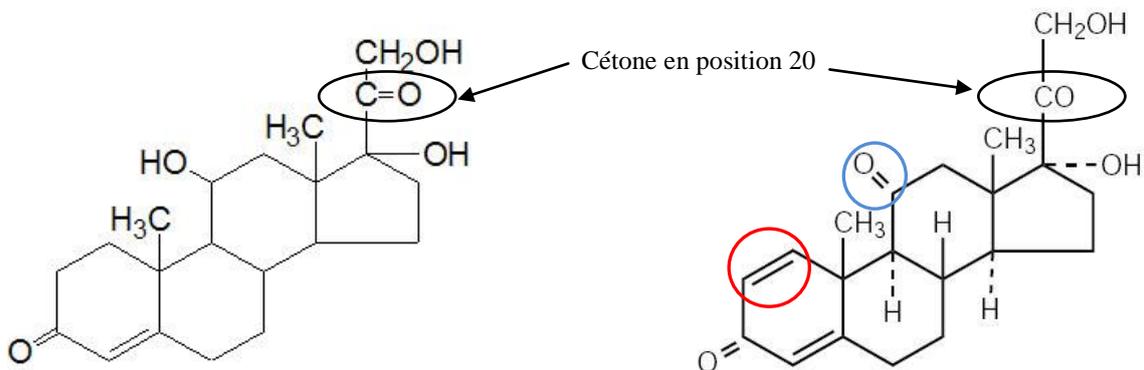


Figure 5 : Le Cortisol (115)

Figure 6 : La Prednisone (116)

Grâce à ces modifications structurales, la Prednisone a une activité anti-inflammatoire 4 fois plus importante que le cortisol, molécule de référence (111) (113). L'activité minéralocorticoïde est quant à elle légèrement inférieure au cortisol, soit une valeur de 0,8.

b- Propriétés pharmacologiques

✓ Freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire par les glucocorticoïdes

Sous l'influence d'un stress qu'il soit sensoriel, métabolique ou d'origine psychique, l'hypothalamus se met à sécréter une hormone la Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH). Celle-ci va ensuite aller stimuler l'hypophyse qui lui-même se met à libérer une hormone, appelée hormone corticotrope (ACTH) (111) (117). Celle-ci agit en stimulant la glande corticosurrénale située au dessus du rein qui va ainsi produire plusieurs hormones : le cortisol, l'aldostérone et les androgènes. Pour être plus précis, la corticosurrénale est divisée en plusieurs parties, chacune étant responsable de la synthèse d'une classe d'hormone. La zone glomérulée, située à l'extérieur, synthétise l'aldostérone ; la zone fasciculée, située au milieu, va donner le cortisol et la zone réticulée, située à l'intérieur, donne les androgènes (112).

Lorsque la concentration de cortisol dans l'organisme devient trop importante, celui-ci exerce naturellement un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (HHP) (Figure 7). Ce procédé se manifeste par une inhibition de l'hypothalamus et de l'hypophyse ce qui permet de freiner l'axe HHP et donc la sécrétion de cortisol.

C'est un mécanisme qui permet de réguler la sécrétion endogène de cette hormone.

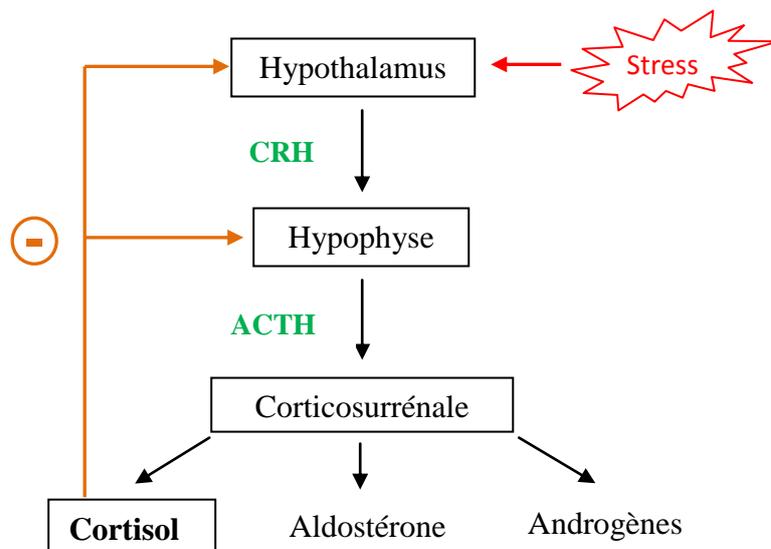


Figure 7 : Axe hypothalamo-hypophysaire

Lors de l'administration de corticoïdes de synthèse, ils exercent également un rétrocontrôle négatif sur cet axe HHP (113). Ils freinent donc la sécrétion endogène de cortisol en mettant la corticosurrénale au repos, entraînant ainsi une atrophie corticosurrénalienne et un hypocorticisme (baisse anormale de la sécrétion de cortisol).

Lorsqu'un traitement prolongé par glucocorticoïde est soudainement interrompu, il peut donc apparaître une insuffisance surrénalienne aiguë (déficit de production de cortisol mais aussi d'aldostérone et d'androgènes). En effet, la corticosurrénale ayant été mise au repos pendant ce traitement prolongé, elle ne peut donc pas relancer immédiatement la production de ces hormones. Pour éviter au maximum ce type d'insuffisance à l'arrêt d'un glucocorticoïde, il est nécessaire d'effectuer cet arrêt de façon progressive, par palier, sur plusieurs mois (117).

Les glucocorticoïdes sont utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoire-antipyrétique-antalgique, immunosuppressive et antiallergique (113).

✓ Métabolisme de l'acide arachidonique

Pour mieux comprendre l'activité anti-inflammatoire de ces médicaments, il faut se référer au métabolisme de l'acide arachidonique (Figure 8).

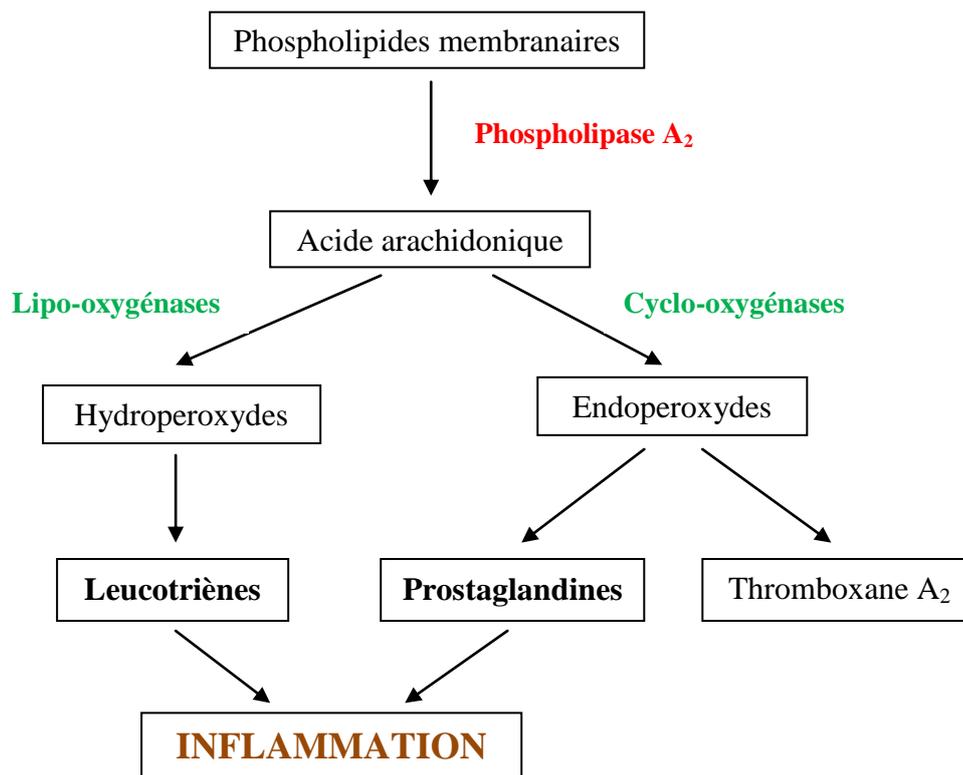


Figure 8 : Schéma simplifié du métabolisme de l'acide arachidonique

Dès lors qu'il y a une agression de l'organisme comme par exemple, une lésion au niveau tissulaire, les phospholipides membranaires vont être transformés en acide arachidonique sous l'influence de la phospholipase A₂. Par la suite, ce sont deux types d'enzymes qui rentrent en jeu : les cyclo-oxygénases (COX) et les lipo-oxygénases (10). Les lipo-oxygénases transforment l'acide arachidonique en hydroperoxydes dont les plus importants sont les leucotriènes. Les cyclo-oxygénases sont à l'origine des endoperoxydes et plus précisément des prostaglandines (Pg) et du thromboxane A₂. Ce dernier étant un puissant agrégant plaquettaire.

Les leucotriènes sont des molécules qui provoquent l'attraction au site inflammatoire des leucocytes et des polynucléaires neutrophiles. Ce sont donc des partenaires de la réaction inflammatoire (118). Ces médiateurs participent également à l'inflammation en augmentant la perméabilité vasculaire.

Les prostaglandines synthétisées sont nombreuses et ont donc de multiples propriétés. Il est néanmoins possible de les classer en deux catégories : les Pg physiologiques synthétisées

par les COX constitutives et les Pg issus des COX induites par la réaction inflammatoire. Ce sont donc des Pg qui ne sont présentes dans l'organisme qu'en cas d'agression.

Les Pg physiologiques ou constitutives ont des propriétés bénéfiques pour l'organisme. Au niveau de l'estomac, ces Pg exercent une action de cytoprotection permettant d'éviter l'ulcère gastrique. Elles permettent également d'augmenter l'apport sanguin au niveau des reins par vasodilatation des artères rénales évitant ainsi toute insuffisance rénale.

Parmi les Pg synthétisées par les COX inductibles, il y a les Pg inflammatoires générant la réaction inflammatoire. Il y a également les Pg algogènes responsables de la douleur et les Pg pyrogènes provoquant la fièvre (10).

✓ **Action des glucocorticoïdes sur le métabolisme de l'acide arachidonique et propriété anti-inflammatoire**

La lipocortine est une molécule synthétisée naturellement par les leucocytes. Elle est capable d'inhiber la phospholipase A₂ permettant ainsi de réguler la réaction inflammatoire afin que celle-ci ne s'emballe pas (119).

Dans le cas d'un glucocorticoïde, celui-ci va pénétrer de manière passive dans les leucocytes. Il se retrouve dans le cytoplasme à l'intérieur duquel il va interagir avec un récepteur intracytoplasmique inactif spécifique aux glucocorticoïdes (113). Lorsque ce récepteur fixe le glucocorticoïde, il s'active et entraîne la migration du complexe dans le noyau de la cellule. Le complexe glucocorticoïde-récepteur va ensuite interagir avec l'ADN au niveau d'une séquence bien définie appelée Glucocorticoids-Responsive-Elements (GRE) ce qui provoque une activation de la transcription de certaines protéines. Une augmentation de la production de la lipocortine est ainsi constatée (111) (110).

Cette protéine synthétisée en grande quantité va donc exercer une activité anti-inflammatoire en inhibant la phospholipase A₂ et donc la synthèse des leucotriènes et des prostaglandines, molécules impliquées dans le processus inflammatoire (112) (120).

L'un des inconvénients de l'action des glucocorticoïdes sur le métabolisme de l'acide arachidonique est qu'en inhibant la réaction inflammatoire, l'organisme se retrouve exposé à un risque infectieux majoré.

La lipocortine inhibe également la synthèse des prostaglandines pyrogènes et algogènes ; ceci explique donc l'activité antipyrétique et antalgique des glucocorticoïdes.

✓ **Inhibition des différentes phases de l'inflammation et effet anti-inflammatoire**

Face à une agression, l'organisme se défend grâce à la réaction inflammatoire qui se divise en plusieurs étapes : la phase vasculaire, la phase cellulaire et la phase de cicatrisation. Les glucocorticoïdes ont la capacité d'inhiber les différentes phases de la réaction inflammatoire ce qui explique leur propriété anti-inflammatoire.

La phase vasculaire est notamment caractérisée par une vasodilatation et un chimiotactisme des leucocytes.

La phase cellulaire est surtout représentée par une abondance de polynucléaires et de macrophages au site inflammatoire et la dégranulation des basophiles et des mastocytes libérant l'histamine.

La phase de cicatrisation est quant à elle caractérisée par la synthèse de collagène par les fibroblastes (112).

Les glucocorticoïdes peuvent exercer leur activité à différents stades de la réaction inflammatoire. En effet, ils entraînent une inhibition de la vasodilatation puisqu'ils empêchent la libération des prostaglandines vasodilatatrices. Ils provoquent également une diminution de l'attraction des leucocytes au site inflammatoire (111). Les glucocorticoïdes agissent aussi en inhibant la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles ce qui empêche la libération d'histamine, molécule impliquée dans le phénomène inflammatoire (120). Pour finir, ils provoquent également une diminution de la synthèse du collagène et de la prolifération des fibroblastes ce qui entrave la phase de cicatrisation (113).

Tous ces phénomènes permettent d'expliquer l'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes.

✓ Propriété antiallergique

Les glucocorticoïdes étant responsables d'une inhibition de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles, ils inhibent la libération des vésicules d'histamine (112). Etant l'un des médiateurs principaux de la réaction allergique, l'histamine n'étant plus libérée par les mastocytes et les basophiles, ceci explique la propriété antiallergique des glucocorticoïdes (114).

✓ Propriété immunosuppressive

La propriété immunosuppressive des glucocorticoïdes est due au fait que ces molécules inhibent la transcription et donc la synthèse de certaines cytokines et notamment les interleukines (120). En effet, en pénétrant dans la cellule, le complexe glucocorticoïde-récepteur qui interagissait plus haut avec une séquence GRE peut également interagir avec des facteurs de transcription (111). Ce mécanisme lui permet de contrôler l'expression de différents gènes dont ceux codant pour des cytokines.

La diminution de la production de ces interleukines a plusieurs conséquences ; d'une part les lymphocytes T8 et les cellules *Natural Killer* (NK) voient leur activité cytotoxique diminuée et d'autre part, une réduction de la production et de la prolifération des LT est observée. Il y a donc moins de LT circulants dans l'organisme soit, une diminution de la réponse immunitaire (112). Cette propriété des glucocorticoïdes renforce le risque infectieux.

c- Posologie

Le traitement d'attaque des formes très sévères de GPA commence par une dose élevée de glucocorticoïde par voie intraveineuse (IV). Un bolus intraveineux de Méthylprednisolone à 1g/jour est injecté sur 3 jours (8). Ensuite, la Prednisone prend le relais à la même posologie qu'indiquée plus bas soit 1 mg/kg/jour.

Pour les cas les plus fréquemment rencontrés de formes diffuses de GPA, le traitement débute avec de la Prednisone ou Cortancyl[®] par voie orale dosée à 1 mg/kg/jour (3) (121). Cette posologie est maintenue pendant trois semaines puis, le dosage est diminué

progressivement (Tableau 14); le tout s'effectuant sur une période d'environ 6 mois pour atteindre une dose comprise entre 10 et 15 mg/jour (4) (8) (9). A partir du 9^{ème} mois et jusqu'à un an la posologie est maintenue à 10 mg/jour puis, une diminution progressive est effectuée jusqu'à l'arrêt total du glucocorticoïde au environ du 18^{ème} mois de traitement voire avant si cela est possible (121).

Tableau 14 : Posologie des glucocorticoïdes dans le traitement d'attaque de la GPA

Durée	Posologie
J1 à J3	<i>Méthylprednisolone à 1g/jour</i>
A partir de J1 (sans bolus) ou à partir de J4	<i>Prednisone à 1 mg/kg/jour</i>
A partir de 3 semaines	0,75 mg/kg/jour
A partir de 6 semaines	0,5 mg/kg/jour
A partir de 8 semaines	0,4 mg/kg/jour
A partir de 12 semaines	0,33 mg/kg/jour
A partir de 16 semaines	0,25 mg/kg/jour
A partir de 5 mois	15 mg/kg/jour
A partir de 6 mois	12,5 mg/kg/jour
A partir de 9 mois jusqu'à 1 an	10 mg/kg/jour
Diminution progressive jusqu'à arrêt total de la Prednisone à 18 mois	

Récemment, le protocole CORTAGE a démontré l'efficacité de la corticothérapie chez les patients atteints de GPA et âgés de plus de 65 ans. Cependant, les corticoïdes doivent être utilisés à la dose la plus faible possible (122).

Selon le Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV), si on prend l'exemple d'un patient âgé de plus de 65 ans et pesant 60 kg, il débute la corticothérapie à la dose de 60 mg/jour. Puis, cette dose est diminuée par paliers de 5 mg toutes les semaines jusqu'à atteindre la dose de 30 mg/jour. Cette posologie est maintenue pendant environ 3 semaines puis elle sera diminuée à raison de 2,5 mg tous les 5 jours jusqu'à atteindre 15 mg/jour. Pour finir, le dosage de Prednisone sera réduit de 1 mg tous les 10 jours jusqu'à l'arrêt total du traitement.

d- Effets secondaires

Les glucocorticoïdes ont de multiples effets secondaires. Les plus fréquemment constatés sont l'œdème, l'ostéoporose, le diabète, les complications infectieuses, et le syndrome de Cushing (4). La survenue de ces symptômes peut être diminuée grâce à une administration à jour alterné d'où l'intérêt de cette opération à partir du deuxième mois de traitement.

✓ Effets métaboliques des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes de synthèse ont un effet minéralocorticoïde même s'il est moindre comparé aux molécules naturelles. En effet, ils provoquent une rétention hydrosodée en retenant l'eau et le sodium dans l'organisme alors qu'à l'inverse ils entraînent une fuite de potassium et donc une hypokaliémie (112).

La rétention hydrosodée provoque un risque d'œdème et d'hypertension artérielle (123) (117) ; il est donc nécessaire d'expliquer au patient l'importance d'un régime hyposodé, avec le moins de sel possible, lors d'un traitement prolongé par glucocorticoïde, pour limiter au maximum ces effets secondaires (124). L'hypokaliémie quant à elle, est responsable d'un risque de trouble du rythme cardiaque et particulièrement de torsade de pointe pendant un traitement prolongé par glucocorticoïde.

Les corticostéroïdes sont également responsables d'une hypocalcémie par augmentation de l'élimination rénale et diminution de l'absorption intestinale du calcium (113). Ces mécanismes entraînent donc une déminéralisation osseuse et participent au risque d'ostéoporose cortisonique.

Il est possible de lutter contre l'ostéoporose cortisonique grâce à une activité physique régulière ainsi qu'une alimentation enrichie en calcium. Une supplémentation vitaminocalcique, à base de calcium et de vitamine D, voire même l'introduction d'un bisphosphonate peuvent être envisagées lorsque les recommandations précédemment citées ne suffisent pas.

Ces médicaments ont une action sur les macronutriments et en particulier sur les glucides d'où leur appellation de glucocorticoïdes. En effet, ils sont hyperglycémiant en

augmentant la synthèse hépatique du glucose par néoglucogenèse et en diminuant l'utilisation périphérique de celui-ci (111). Il y a donc une hausse de la glycémie d'où un risque de diabète. Ils ont aussi une influence sur les lipides, provoquant une redistribution des graisses corporelles, en les accumulant au niveau des joues, du cou et de la région supraclaviculaire (125). De plus, les corticostéroïdes agissent sur les protides en entraînant un hypercatabolisme protidique d'où une fonte de la masse musculaire.

Il a également été observé une induction du catabolisme osseux par les glucocorticoïdes ce qui entraîne une ostéoporose (123) chez l'adulte et une diminution de la croissance osseuse réversible chez l'enfant (120). Ce dernier phénomène est également accentué par la diminution de la sécrétion d'une hormone de croissance appelée Growth Hormon (GH) induite par les corticostéroïdes.

✓ **Autres effets secondaires des glucocorticoïdes**

Comme il a été mentionné plus haut, les corticostéroïdes ont une action immunosuppressive qui induit une diminution de la réponse immunitaire et donc des défenses de l'organisme. Le patient se retrouve donc exposé à un risque de complications infectieuses (123) parmi lesquelles on retrouve la pneumocystose (126) ; d'où l'intérêt de la prophylaxie par Cotrimoxazole.

Nous avons également vu précédemment que les glucocorticoïdes provoquent une atrophie corticosurrénalienne et un hypocorticisme qui peut induire une insuffisance surrénalienne aiguë à l'arrêt brutal d'une corticothérapie prolongée. Un phénomène de rebond est également observé lorsqu'un patient arrête brutalement un traitement prolongé par glucocorticoïde (112). Pour éviter ces deux phénomènes, il est donc nécessaire d'arrêter la prise du médicament de façon progressive par paliers sur plusieurs mois.

Un patient sous corticothérapie prolongée avec de fortes doses de glucocorticoïdes peut développer un syndrome de Cushing iatrogène (127). C'est une pathologie développée par excès de corticoïde dans l'organisme (117). Elle se manifeste notamment par un visage rouge, arrondi et bouffi, une fonte musculaire au niveau des jambes et des bras, des troubles du comportement et une hypertension artérielle.

Ces médicaments ont également une action au niveau de l'estomac. Ils induisent une hypersécrétion gastrique ainsi qu'une diminution du mucus protecteur d'où un risque d'ulcères (120).

Ils jouent également sur le système nerveux central en entraînant des troubles de l'humeur ainsi qu'une sensation d'euphorie et une insomnie (111) (125). Une diminution de la sécrétion de la prolactine sous glucocorticoïde a aussi été observée. Ceci entraîne une baisse de la lactation (113).

e- Interactions médicamenteuses

Il est déconseillé d'associer la Prednisone avec l'acide acétylsalicylique ou Aspirine lorsque cette dernière est utilisée à des doses anti-inflammatoires, soit plus de 1g par prise ou plus de 3g par jour. En effet, dans ce cas là, il y a majoration du risque hémorragique puisque les deux médicaments provoquent un risque de saignement (105).

La Prednisone est un médicament hypokaliémiant. Lors de son association avec un autre traitement hypokaliémiant, il est nécessaire de surveiller la kaliémie du patient pour éviter tout risque d'hypokaliémie et de la corriger si besoin (111). Parmi les médicaments hypokaliémiants on retrouve notamment les laxatifs stimulants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les diurétiques épargneurs de potassium. En cas de diminution trop importante du taux de potassium, cela expose le patient à un risque de trouble du rythme et plus particulièrement à des torsades de pointe.

Il faut d'autant plus faire attention lorsqu'un médicament pouvant donner des torsades de pointe est également associé puisqu'on se retrouve avec deux situations torsadogènes : l'hypokaliémie induite par l'association précédente et le médicament torsadogène. Parmi ces médicaments on peut nommer notamment les anti-arythmiques de classe Ia (Quinidine, Hydroquinidine), les anti-arythmiques de classe III (Amiodarone, Sotalol) et certains neuroleptiques (Halopéridol, Amisulpride, etc.) (112).

L'utilisation concomitante d'un inducteur enzymatique induit une diminution des concentrations plasmatiques de la Prednisone. Ceci s'explique par l'augmentation du métabolisme hépatique de la Prednisone ce qui aboutit à une diminution de l'efficacité du

glucocorticoïde (120). Il est donc nécessaire dans cette situation d'adapter la posologie de la Prednisone pendant le traitement par l'inducteur. Ces molécules sont notamment représentées par certains antiépileptiques (Phénobarbital, Phénytoïne, Carbamazépine) et la Rifampicine.

Lors de l'utilisation de charbon, d'antiacides ou de topiques gastro-intestinaux, il est nécessaire de les espacer de la Prednisone d'au moins 2 heures. Ces médicaments peuvent entraîner une diminution de l'absorption digestive de la Prednisone lors d'une administration trop rapprochée (125).

f- Contre-indications

Il existe peu de contre-indications à la corticothérapie. Parmi celles-ci, il y a notamment tout état infectieux non contrôlé (117) mais aussi l'hypersensibilité à la Prednisone ou l'utilisation concomitante d'un vaccin vivant atténué (BCG, fièvre jaune) (114). En effet, à cause de l'immunosuppression provoquée par la prise de Prednisone, ce type de vaccin entraîne un risque de maladie infectieuse vaccinale généralisée.

Il est également contre-indiqué d'utiliser la corticothérapie pour certaines maladies virales (zona, varicelle, herpès, hépatites) (112) ou lorsqu'un patient est dans un état psychotique non encore traité et contrôlé (105).

g- Grossesse et allaitement

La corticothérapie n'ayant pas d'effet tératogène, une grossesse sous Prednisone est parfaitement possible (112).

L'allaitement est quant à lui déconseillé sous corticothérapie au long court (105).

2.2 Le Cyclophosphamide

a- Mécanisme d'action

Le Cyclophosphamide ou Endoxan[®] est un immunosuppresseur cytotoxique cycle-dépendant ayant donc une toxicité pour toutes les cellules engagées dans le cycle de multiplication cellulaire (112). Il entraîne des modifications covalentes de l'ADN. Pour être plus précis, c'est l'un de ses métabolites, la moutarde phosphoramidée qui possède cette activité cytotoxique (128); l'Endoxan[®] étant une molécule inactive.

Le Cyclophosphamide fait parti de la famille des moutardes à l'azote (105). Il s'agit d'une oxaphosphorine (129).

La moutarde phosphoramidée est un agent alkylant (123) qui possède un groupe alkyl pouvant interagir avec l'ADN. En effet, il peut former des liaisons covalentes avec les nucléotides de la cellule (130).

L'agent alkylant fortement électrophile peut donner naissance à un ion carbonium qui va réagir avec le nucléotide nucléophile pour former une liaison entre eux (Figure 9) (125) (131) (132).

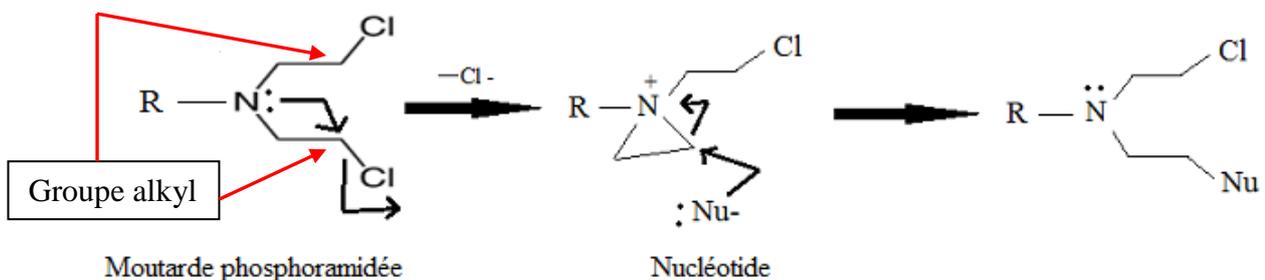


Figure 9 : Schéma explicatif du mécanisme d'action des agents alkylants

C'est un agent alkylant bifonctionnel qui possède donc deux groupes alkyls, chacun pouvant interagir avec un nucléotide. Cette molécule agissant sur deux nucléotides adjacents, il y a formation de ponts intra- ou inter-brins (110) (133). Ceci provoque une inhibition de la transcription ou de la réplication de l'ADN entraînant la destruction de la cellule d'où l'activité cytotoxique.

Les médicaments cytotoxiques agissent sur les cellules cancéreuses mais également sur toutes les cellules à prolifération rapide (cellules fœtales, de la moelle osseuse, du système immunitaire, de la muqueuse intestinale ou buccale (105)). Les LT et les LB en faisant partie, la destruction de ces cellules explique l'effet immunosuppresseur de l'ensemble des molécules cytotoxiques (117).

Le Cyclophosphamide est une molécule immunosuppressive qui entraîne une diminution du taux des LT et LB (134). Elle provoque également un retour à la normale du taux d'immunoglobulines, sécrétées en grande quantité par les LB chez les patients non traités par Endoxan[®] (135).

b- Posologie

Au cours du traitement d'attaque de la GPA, la Prednisone est associée en première intention à un immunosuppresseur, le Cyclophosphamide.

Il peut être utilisé par voie orale à raison de 2 mg/kg/jour (4) (8) (9). Cette dose sera adaptée en fonction de l'âge de la personne, de sa réponse thérapeutique et en cas de survenue d'effets indésirables (121). Il est fortement conseillé au patient de boire beaucoup lors de l'administration de Cyclophosphamide.

Il y a encore quelques années, les médecins maintenaient le Cyclophosphamide jusqu'à un an après obtention de la rémission complète de la maladie (4). Par la suite, la posologie de l'immunosuppresseur était progressivement diminuée puis arrêtée, en l'absence de rechute (3). De nos jours, les études ont démontré que le fait de poursuivre l'administration du Cyclophosphamide par voie orale après obtention de la rémission était efficace, mais dans environ 50% des cas, des rechutes ont été constatées (9).

Les chercheurs se sont donc intéressés à d'autres molécules pouvant intervenir dans le traitement de la GPA et étant plus efficaces que le Cyclophosphamide dans la prévention des rechutes de cette maladie. Ils ont ainsi trouvé d'autres médicaments pouvant remplacer l'Endoxan[®] une fois la rémission obtenue : c'est ce qu'on appelle le traitement d'entretien.

A l'heure actuelle, une fois la rémission obtenue par administration de Cyclophosphamide par voie orale, en moyenne en moins de 6 mois, il est nécessaire de passer directement au traitement d'entretien.

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/m²/bolus (9). 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 (121).

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/m² 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/m². Pour les personnes âgées de plus de 65 ans et pour les insuffisants rénaux, les bolus se font à la dose fixe de 0,5 g/m² (136).

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

A court terme, le Cyclophosphamide par voie IV a moins d'effets secondaires que par voie orale avec une efficacité équivalente dans l'obtention de la rémission, ce qui le place en première position dans le traitement d'attaque de la GPA (137). Cependant, il est nécessaire que le traitement d'entretien prenne le relais immédiatement après obtention de la rémission complète (en moyenne au bout de 3 mois), du fait de l'incidence de l'administration par voie IV sur le nombre de rechutes. En effet, à long terme, il a été constaté que les rechutes étaient nettement plus élevées chez les patients traités par Cyclophosphamide par voie IV que par voie orale (4).

En résumé, le Cyclophosphamide par voie IV associé au Mesna est utilisé en première intention dans le traitement d'attaque de la GPA. En effet, il a été prouvé que ce médicament est aussi efficace que par voie orale, permettant d'obtenir une rémission complète un peu plus rapidement et surtout il est mieux toléré.

Cependant, lorsque le patient montre une résistance au traitement IV ou lorsque des rechutes apparaissent sous ce traitement, le relais par du Cyclophosphamide par voie orale semble efficace (138).

Ce dernier est donc utilisé en troisième intention dans le traitement d'attaque de la GPA, après le Cyclophosphamide par voie IV et le traitement par Rituximab (traitement que l'on abordera un peu plus loin dans cette thèse).

c- Effets secondaires

Le Cyclophosphamide a des effets secondaires nettement plus graves que les glucocorticoïdes. Ils peuvent apparaître à *long terme* comme par exemple les cystopathies. Environ la moitié des patients risquent de développer des cystites de gravité variable dont une cystite hématurique ou hémorragique (112) (125) (139). La myélodysplasie : maladie de la moelle osseuse pouvant entraîner par exemple une anémie, le cancer de la vessie (140), le risque de tumeurs solides ou de lymphomes et la stérilité définitive (128) avec aménorrhée (absence de règle) ou azoospermie (absence totale de spermatozoïde) sont des effets secondaires moins fréquemment rencontrés (109).

Le Cyclophosphamide a également des effets secondaires à *court terme* comme par exemple, des troubles digestifs ou une modification de la formule sanguine (9). Cette dernière peut entraîner un risque infectieux et en particulier une pneumocystose (141), d'où l'intérêt de la prophylaxie par Cotrimoxazole.

L'Endoxan[®] est un médicament qui a une toxicité au niveau de l'urothélium (épithélium tapissant les voies urinaires) que l'on appelle toxicité urothéliale. C'est plus précisément l'acroléine, métabolite d'élimination urinaire du Cyclophosphamide qui a une toxicité urothéliale (129) (128). Ceci explique les effets secondaires au niveau urinaire à type de cystopathies (cystite hématurique) ou de cancers de la vessie qui surviennent assez tardivement (105).

Ces pathologies se manifestent beaucoup plus fréquemment lorsque le Cyclophosphamide est administré par voie orale. En effet, lorsque le Cyclophosphamide est utilisé par voie IV, du fait de l'hyperhydratation du patient par administration de sérum physiologique par voie IV et de la prise de boissons abondantes, mais surtout grâce à l'utilisation d'un protecteur de l'urothélium appelé le mesna[®] ou Uromitexan : la toxicité urothéliale est alors minorée (139). Le mesna[®] agit en antagonisant les effets de l'acroléine (130). Il est administré pendant et après chaque bolus de Cyclophosphamide si celui-ci est supérieur à 600 mg/m² (121).

Depuis que la prévention par le mesna[®] a été instaurée lors de l'administration de Cyclophosphamide IV, les cancers de la vessie ainsi que les cystopathies induits par ce médicament sont devenus très exceptionnels.

C'est une solution efficace seulement chez les personnes qui n'ont pas été traitées auparavant par du Cyclophosphamide par voie orale.

Ce médicament exerce également une action myelosuppressive. Il a un impact sur les leucocytes ou globules blancs et les polynucléaires neutrophiles pouvant ainsi engendrer des leucopénies (baisse des leucocytes) ou neutropénies (baisse des polynucléaires neutrophiles) (105). Dans certains cas, ce médicament peut également entraîner une thrombopénie (baisse des plaquettes) (125). Ces effets secondaires sont réversibles à la diminution ou à l'arrêt du traitement. Il est donc très important au cours du traitement de la GPA de surveiller la numération formule sanguine (4). En effet, pour que l'administration du Cyclophosphamide soit maintenue il faut que le taux de leucocytes soit supérieur à 3000/mm³ (5) et celui des polynucléaires neutrophiles supérieur à 1500/mm³ ; sans cela le traitement doit être stoppé car le risque infectieux est trop important. Pour parvenir à cela, il est parfois nécessaire d'ajuster la posologie du Cyclophosphamide.

Des effets secondaires digestifs peuvent également être observés comme par exemple, des nausées (123) ou des vomissements (130). Ils sont facilement contrecarrés grâce au traitement antiémétique.

Une alopécie peut également se manifester chez les patients traités par Cyclophosphamide ; elle est cependant réversible à l'arrêt du traitement (110) (131). Une hyperpigmentation de la peau des mains et des pieds ainsi que des ongles a également été constatée (105).

Ce médicament ayant des effets secondaires assez sévères il apparaît donc évident qu'il est nécessaire de le remplacer le plus rapidement possible après obtention de la rémission pour ainsi en diminuer la toxicité au maximum.

d- Interactions médicamenteuses

Les vaccins vivants atténués ne sont que déconseillés à cause du risque de maladie vaccinale généralisée potentiellement mortelle. Néanmoins, ce risque est nettement plus important si la personne est initialement immunodéprimée.

L'association du Cyclophosphamide avec la Phénytoïne, antiépileptique, est également déconseillée. D'une part, le Cyclophosphamide provoque une diminution de l'absorption digestive de la Phénytoïne ce qui entraîne une diminution de l'efficacité de ce dernier et donc un risque de convulsions (105). D'autre part, la Phénytoïne étant un inducteur enzymatique, elle entraîne une augmentation du métabolisme hépatique du Cyclophosphamide et donc une diminution de son efficacité.

e- Contre-indications

La cystite hémorragique et l'infection urinaire aiguë déjà existante avant l'introduction du médicament sont des contre-indications absolues au traitement par Cyclophosphamide (112). On retrouve également l'insuffisance médullaire sévère et l'allergie à l'Endoxan®.

Le vaccin contre la fièvre jaune est contre indiqué à cause de l'immunosuppression provoquée par la prise de Cyclophosphamide. Cette propriété est responsable d'un risque de maladie infectieuse vaccinale généralisée (142).

f- Grossesse et allaitement

L'allaitement est contre-indiqué vu le passage du Cyclophosphamide dans le lait maternel (105). Il y a donc un risque de voir apparaître des effets secondaires potentiellement graves pour le nourrisson.

La grossesse est également une contre-indication au Cyclophosphamide car il existe un risque de malformations pour le nouveau-né (128). Les femmes en âge de procréer doivent donc obligatoirement prendre un moyen de contraception efficace pendant tout le traitement.

2.3 Le Rituximab

Depuis quelques années, le Rituximab a pris une part importante dans le traitement d'attaque de la GPA. Ce médicament est principalement utilisé en deuxième intention, après le Cyclophosphamide par voie IV.

a- Mécanisme d'action

Le Rituximab ou Mabthera® est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des LB (143). Cet antigène est un marqueur spécifique des LB ; il est présent du stade pré-B au stade de LB mature (144).

Le Rituximab est responsable d'une déplétion de l'organisme en LB. Il agit par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes (145) :

- ✓ Cet anticorps entraîne un blocage du cycle cellulaire puis une apoptose des LB suite à sa fixation sur l'antigène CD20.
- ✓ La liaison entre l'antigène CD20 et l'anticorps monoclonal qu'est le Rituximab provoque une hausse de la fixation du C1q du complément sur le fragment Fc de l'anticorps.
Le Rituximab est donc capable d'activer la cascade du complément provoquant ainsi une lyse des LB.
- ✓ Le fragment Fc du Rituximab peut également se fixer sur ses récepteurs exprimés à la surface des macrophages et des cellules NK. Cette liaison entraîne une destruction des LB par ces deux types de cellules (146).

Les LB sont des cellules ayant un rôle important dans la pathogénie des maladies auto-immunes dont fait partie la GPA. Ces lymphocytes sont notamment responsables de la synthèse des c-ANCA anti-PR3. Ils sont également l'un des constituants du granulome formé au cours de cette pathologie.

La baisse du nombre de LB provoquée par le Rituximab entraîne une diminution de l'action de ces lymphocytes. Ce médicament est une alternative intéressante dans le traitement de la GPA puisque la déplétion lymphocytaire B serait responsable d'une amélioration de l'état des patients atteints de cette pathologie.

b- Indication

✓ **Traitement d'induction de la rémission de la GPA**

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 (147). Ces deux médicaments ont également un taux d'effets secondaires assez similaire (148).

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 (149) mais, il est surtout employé en deuxième intention, en cas de formes réfractaires au traitement conventionnel (150), associant la Prednisone et le Cyclophosphamide IV, ou en cas de rechutes (151).

L'utilisation du Rituximab est recommandé dans les rechutes chez les patients ayant déjà reçu du Cyclophosphamide ou à une dose trop importante (143).

Alors qu'à une époque les médecins remplaçaient systématiquement les injections de Cyclophosphamide par des comprimés d'Endoxan[®], lorsque la voie IV ne pouvait plus être utilisée ou n'était pas efficace, les recommandations ont dorénavant changées.

A l'heure actuelle, il est recommandé de substituer le Cyclophosphamide par voie IV par des perfusions de Rituximab. Les comprimés d'Endoxan[®] ne sont prescrits qu'en troisième intention, en cas d'échec du Rituximab.

Au cours des études comparant le Rituximab et le Cyclophosphamide, les chercheurs se sont aperçus d'une différence entre la régression des symptômes généraux d'ordre inflammatoire et la régression des manifestations granulomateuses (pseudotumeurs de l'orbite, sténoses trachéales ou nodules pulmonaires) (152).

En effet, le Rituximab montre rapidement son efficacité sur les symptômes généraux mais concernant les manifestations granulomateuses, la régression est nettement plus lente voire partielle (121). Parfois il faut entre 4 et 6 mois après la première administration de Rituximab pour voir apparaître une régression de ces manifestations.

Le Rituximab ayant un délai d'action d'environ 6 mois sur les formes diffuses de GPA à prédominance granulomateuse, il ne peut être utilisé en première intention en traitement d'attaque chez les patients souffrant de ce type de GPA. Dans ce cas là, il est préférable d'utiliser le Cyclophosphamide par voie IV.

c- Posologie

Dans le traitement d'induction de la rémission, le Rituximab est utilisé à la posologie de 375 mg/m^2 à chaque administration. Quatre perfusions sont effectuées toutes les semaines pendant 4 semaines à J1, J7, J14 et J21 (selon le protocole RAVE) (153).

3. Traitement d'entretien des formes généralisées de la GPA

Une fois la rémission complète obtenue, principalement grâce à l'association entre la Prednisone et le Cyclophosphamide par voie IV, il est impératif d'entreprendre le traitement d'entretien en remplaçant l'Endoxan[®] par un autre immunosuppresseur ayant moins d'effets secondaires. Le but de ce changement effectué le plus tôt possible, est de réduire la toxicité associée à la prise chronique de Cyclophosphamide.

A partir du moment où l'Endoxan[®] est arrêté (à 3 mois sous Cyclophosphamide IV et 6 mois sous Cyclophosphamide par voie orale), la diminution de la posologie de la Prednisone reste la même. Elle s'effectue de façon progressive selon la procédure citée dans le tableau 15.

Tableau 15 : Posologie de la Prednisone pendant le traitement d'entretien de la GPA

Durée	Posologie
J1 à J3	<i>Méthylprednisolone à 1g/jour</i>
A partir de J1 (sans bolus) ou à partir de J4	<i>Prednisone à 1 mg/kg/jour</i>
A partir de 3 semaines	0,75 mg/kg/jour
A partir de 6 semaines	0,5 mg/kg/jour
A partir de 8 semaines	0,4 mg/kg/jour
A partir de 12 semaines (3 mois)	0,33 mg/kg/jour
A partir de 16 semaines	0,25 mg/kg/jour
A partir de 5 mois	15 mg/kg/jour
A partir de 6 mois	12,5 mg/kg/jour
A partir de 9 mois jusqu'à 1 an	10 mg/kg/jour
Diminution progressive jusqu'à arrêt total de la Prednisone à 18 mois	

Début du traitement d'entretien →

Les deux molécules les plus souvent utilisées dans le traitement d'entretien de la GPA sont l'Azathioprine et le Methotrexate. Toutes deux sont efficaces pour maintenir la rémission, une fois obtenue par le traitement d'attaque (9).

A l'heure actuelle, puisque peu d'études ont comparé ces deux médicaments dans le maintien de la rémission, le choix entre ces deux molécules se fait en fonction de l'état du patient et de la toxicité du produit.

3.1 L'Azathioprine

a- Mécanisme d'action

L'Azathioprine ou Imurel[®] est un immunosuppresseur cytotoxique faisant partie de la famille des antimétabolites (112). Cette classe thérapeutique exerce notamment son action sur la synthèse des acides nucléiques nécessaires à la formation de l'ADN et donc à la multiplication cellulaire (154).

Pour être plus précis, ce n'est pas l'Azathioprine mais son métabolite, la 6-mercaptopurine (6-MP) qui est un antimétabolite. Dans l'organisme, l'Imurel[®] se dissocie en 6-MP et en un dérivé méthylnitro-imidazolé. L'Azathioprine est une molécule inactive qui ne peut exercer son action que par la libération de la 6-MP (105).

Une fois libérée, la 6-MP agit au niveau du métabolisme de certains nucléotides. Elle agit par analogie de structure avec les bases puriques et plus particulièrement l'adénine et la guanine (110) (155) ; on parle d'antagoniste purique. Au cours de la synthèse des acides nucléiques, la 6-MP se substitue à ces nucléotides ce qui provoque la formation d'acides nucléiques anormaux et inhibe la synthèse de l'ADN (156). L'activité cytotoxique de l'Azathioprine empêche ainsi la multiplication cellulaire.

L'activité immunosuppressive de ce médicament est représentée par une inhibition de la prolifération des cellules participant à la réponse immunitaire et en particulier les LT et LB (128) (157) (158).

b- Posologie

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 (159). Cependant, ce médicament est intéressant puisqu'il entraîne moins d'effets secondaires que l'Endoxan[®] (160). 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 (121) (160). 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 (9). 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.

c- Effets secondaires

Les effets secondaires de l'Azathioprine sont dans la plupart des cas réversibles à l'arrêt du traitement. Ce sont principalement des effets secondaires d'ordre gastro-intestinal (112) (nausées qui s'atténuent si la prise se fait pendant le repas) ou hématologique (125) (leucopénie, thrombopénie ou myelosuppression) d'où l'intérêt de surveiller étroitement la numération formule sanguine pendant le traitement (105). Des cas d'hépatotoxicité ont été constatés (123) ; il est donc également nécessaire de surveiller la fonction hépatique pendant le traitement.

Lorsque l'Azathioprine est associée avec d'autres molécules immunosuppressives, il est possible de voir apparaître des infections, notamment chez les personnes ayant subi une transplantation (156). Les patients trop fortement immunodéprimés peuvent ainsi développer des pneumopathies et en particulier une pneumocystose, d'où la prophylaxie par Cotrimoxazole (161).

Avec une telle association, des cas d'alopécies généralement réversibles ont également été observés (157).

d- Interactions médicamenteuses

Il est déconseillé d'associer l'Azathioprine avec de la Phénytoïne, médicament antiépileptique au pouvoir inducteur enzymatique (105). La Phénytoïne entraîne une fuite de l'Azathioprine en augmentant son métabolisme hépatique d'où une perte de son efficacité. Il existe également un autre type d'interaction entre ces deux médicaments : l'Azathioprine a la capacité de provoquer une baisse de l'absorption intestinale de la Phénytoïne et donc une diminution de son efficacité, d'où le risque de voir apparaître des convulsions.

L'association de l'Azathioprine avec un médicament anticoagulant oral tel que le Previscan[®] provoque une augmentation du métabolisme hépatique de l'anticoagulant et donc une diminution de son efficacité. Il est donc nécessaire de renforcer la surveillance de l'INR et d'adapter la posologie de l'anticoagulant selon les résultats.

L'allopurinol entraîne une augmentation de la toxicité hématologique de l'Azathioprine (125). Lorsque cette association est inévitable, il est nécessaire de réduire la posologie de l'Azathioprine (110) (128).

L'utilisation des vaccins vivants atténués est déconseillée (157).

e- Contre-indications

L'hypersensibilité à l'Azathioprine ou à la 6-MP ainsi que l'association avec d'autres médicaments myélotoxiques, au risque d'accentuer l'hématotoxicité, sont des contre-indications au traitement par Azathioprine (105).

En raison de l'effet immunosuppresseur de ce médicament et donc, du risque de maladie infectieuse vaccinale éventuellement mortelle causé par la prise du vaccin contre la fièvre jaune, ce vaccin est contre-indiqué en cas d'utilisation d'Imurel[®].

f- Grossesse et allaitement

L'allaitement est contre-indiqué car la 6-MP est une molécule qui est retrouvée dans le lait maternel (128). Il est donc possible de voir apparaître des effets néfastes chez le nouveau-né en cas d'allaitement.

Une grossesse est possible sous traitement par Azathioprine lorsque ce médicament est indispensable pour la mère (105) (162).

3.2 Le Methotrexate

a- Mécanisme d'action

Le Methotrexate ou Imeth[®] est une molécule cytotoxique et immunosuppressive qui fait partie de la famille des antimétabolites. C'est un antifolique, antagoniste de l'acide folique (112) (123). L'acide folique est une vitamine indispensable pour la synthèse de l'ADN. Son métabolisme permet de générer des entités monocarbonées de type CH₃ qui sont essentielles dans la synthèse des bases puriques (adénine et guanine) et d'une base pyrimidique (thymine) entrant dans la constitution de l'ADN (125).

Tout comme le Triméthoprim, le Methotrexate est un inhibiteur de la DHFR (163). Cette enzyme permet la réduction du dihydrofolate en FH₄ (110), molécule pouvant céder par la suite une entité monocarbonée. Une fois administré, le Methotrexate pénètre dans la cellule et se fixe sur la DHFR entraînant son inhibition (164). Ce phénomène provoque une déplétion en FH₄, inhibant la formation des nucléotides : adénine, guanine et thymine (130). Il y a donc une inhibition de la synthèse de l'ADN et de la prolifération cellulaire.

L'Imeth[®] est une molécule cytotoxique phase-dépendante qui exerce son action principalement sur la phase S du cycle de multiplication cellulaire qui correspond à la phase de réplication de l'ADN (165). Il agit principalement sur les cellules en prolifération rapide dont les cellules de la moelle osseuse et les cellules de la muqueuse intestinale et buccale. Ceci permet d'expliquer les effets secondaires du Methotrexate notamment sur la muqueuse buccale et au niveau hématologique.

L'effet immunosuppresseur du Methotrexate se caractérise notamment par une inhibition de la prolifération des LT (124) mais aussi par une diminution de la synthèse des immunoglobulines (Ig) : IgG, IgM et IgA (166).

b- Posologie

Dans le cas où le patient développe des effets secondaires à l'Azathioprine ou s'il existe des contre-indications à ce traitement, il est nécessaire de changer de molécule immunosuppressive et donc d'entreprendre un traitement par Methotrexate (8). Ce traitement est efficace pour maintenir la rémission tout comme l'Azathioprine (167), mais lorsqu'il est arrêté, le nombre de rechutes observées est plus important que dans le cas de l'Imurel® (168) (169). Il a donc une efficacité inférieure à ce dernier dans le maintien de la rémission après arrêt du traitement immunosuppresseur.

Le Methotrexate est utilisé en deuxième intention dans le traitement d'entretien de la GPA, pour diminuer les effets secondaires à long terme du Cyclophosphamide, dans le cas où un traitement par Azathioprine est impossible.

Le traitement par Methotrexate s'effectue par voie orale à la posologie de départ de 0,3 mg/kg (160) sans dépasser la dose maximale de 15 mg/semaine. Après une à deux semaines de traitement, si le patient tolère bien la molécule, il sera effectué avec prudence une augmentation progressive de la posologie de 2,5 mg toutes les semaines jusqu'à obtenir une dose comprise entre 20 et 25 mg/semaine. Par la suite, le traitement est poursuivi à cette même dose (4).

Le Methotrexate doit être associé à de l'acide folique ou de l'acide folinique pour diminuer sa toxicité tout en gardant son efficacité (156). Cette supplémentation permet de relancer la synthèse des bases puriques et de la thymine (165).

En pratique, c'est très souvent l'acide folique ou Spécialfoldine® qui est utilisé. Cette molécule s'administre en prise unique, deux jours après la prise du Methotrexate. La posologie n'est pas vraiment définie cependant, la dose d'acide folique administrée doit être inférieure ou égale à la dose de Methotrexate. Elle est généralement comprise entre 5 et 15 mg/semaine (170).

La durée de ce traitement est d'au moins deux ans après obtention de la rémission. Une fois cette durée atteinte, la posologie est progressivement diminuée de 2,5 mg/mois jusqu'à l'arrêt total.

Le Methotrexate peut également être employé dans le traitement des formes limitées de GPA à la place du Cyclophosphamide (121). Dans certains cas de GPA sans atteinte rénale et ne mettant pas en jeu le pronostic vital, le Methotrexate peut être utilisé selon le même schéma posologique cité plus haut en association avec la Prednisone dosée à 1 mg/kg/jour (8).

Pour ces formes de GPA localisées, la mise en rémission est identique, que ce soit par l'utilisation du Methotrexate ou du Cyclophosphamide mais, le Methotrexate induit moins d'effets secondaires (168). Cette molécule étant responsable d'un nombre plus important de rechutes après son arrêt, il est nécessaire de changer, si possible, le Methotrexate par l'Azathioprine une fois la rémission obtenue.

c- Effets secondaires

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec le Methotrexate sont des effets qui sont le plus souvent réversibles. Ils disparaissent environ deux semaines après diminution de la dose et/ou administration concomitante d'acide folique.

Parmi ces effets secondaires il y a principalement, les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) et les lésions de la muqueuse buccale à type de stomatite ulcéreuse (171). La leucopénie et la thrombopénie sont d'autres effets indésirables pouvant être observés au cours d'un traitement par Methotrexate (156). Ces anomalies sanguines entraînent un risque infectieux pouvant se manifester par des pneumopathies et en particulier une pneumocystose (172). La prophylaxie par Cotrimoxazole est donc indispensable.

La surveillance de la numération formule sanguine est obligatoire car (124), en cas de diminution trop importante des plaquettes ou des leucocytes, il est nécessaire de stopper immédiatement la prise du Methotrexate (124).

Parmi les autres effets secondaires du Methotrexate il y a aussi l'apparition d'une fatigue avec malaise, céphalée et étourdissement, voire une augmentation de la sensibilité aux infections et une alopécie (105).

Ce médicament pouvant provoquer une élévation des transaminases voire une toxicité hépatique (160), il est également nécessaire de surveiller étroitement pendant le traitement la fonction hépatique (121). Toute anomalie du bilan hépatique induit un arrêt du traitement le

temps que celle-ci disparaisse, en moyenne en 2 semaines (123). Une toxicité rénale ayant également été rapportée, la créatininémie doit être aussi surveillée pendant ce traitement (112).

d- Interactions médicamenteuses

Les antibiotiques de la famille des pénicillines provoquent une diminution de la clairance rénale du Methotrexate ce qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de ce médicament et donc un accroissement de sa toxicité (105). Leur utilisation est donc déconseillée.

Il faut éviter d'associer le Methotrexate avec d'autres médicaments hépatotoxiques ou néphrotoxiques.

e- Contre-indications

Les contre-indications principales du Methotrexate sont les atteintes hépatiques (128) (hépatite, insuffisance hépatique sévère), l'insuffisance rénale sévère (112) et les troubles hématologiques tels que la leucopénie, la thrombopénie ou l'anémie sévère. L'hypersensibilité au Methotrexate, l'alcoolisme, les infections sévères et les patients immunodéprimés sont également des contre-indications à ce traitement (124).

Certains médicaments sont contre indiqués car ils peuvent provoquer une augmentation de la toxicité du Methotrexate et en particulier de sa toxicité hématologique (173). C'est le cas notamment des salicylés, des anti-inflammatoires stéroïdiens, de la phénylbutazone et du Triméthoprime contenu dans le Cotrimoxazole (124).

En pratique, lorsqu'un patient nécessite un traitement par Methotrexate, le Cotrimoxazole n'est pas associé. Cependant, lorsque la leucopénie provoquée par l'Imeth® est trop importante, en vu du risque de pneumocystose, les médecins maintiennent l'association avec prudence malgré la contre indication.

Lorsqu'un traitement par Methotrexate est instauré, il est formellement contre-indiqué d'utiliser des vaccins vivants atténués, notamment le vaccin contre la fièvre jaune. Ceci

s'explique par l'effet immunosuppresseur du médicament. En effet, cette propriété entraîne un risque de développer des infections vaccinales très sévères voire même fatales. (105)

f- Grossesse et allaitement

Le Methotrexate est une molécule tératogène pouvant induire des malformations. La grossesse est donc formellement contre-indiquée (110) pendant tout le traitement par Methotrexate et même 6 mois après arrêt de celui-ci (156). Il est donc nécessaire avant toute instauration de Methotrexate, chez une femme en âge de procréer, de s'assurer qu'elle n'est pas enceinte en effectuant un test de grossesse (174).

C'est une molécule qui passe dans le lait maternel. L'allaitement est donc contre-indiqué pendant tout le traitement par Methotrexate en raison du risque de toxicité pour le nourrisson (128).

4. Autres thérapeutiques utilisées au cours de la GPA

Au cours du traitement de la GPA, il est possible que certains patients ne répondent pas au schéma thérapeutique précédemment cité. Certains des médicaments mentionnés plus haut, permettant d'acquérir la rémission et/ou de la maintenir, peuvent ne pas être efficaces chez certaines personnes.

Ce sont des patients qui n'arrivent pas à obtenir une rémission complète ou qui font de multiples rechutes avec le traitement conventionnel de la GPA (Cortancyl® et immunosuppresseurs cytotoxiques : Endoxan®, Imurel® ou Imeth®). C'est pour cette raison qu'il existe d'autres alternatives.

Il est également possible, au cours du traitement de la GPA, que les médecins se retrouvent confrontés à des situations dans lesquelles l'état des patients nécessite l'addition d'un autre type de traitement. C'est le cas notamment des patients ayant une atteinte rénale sévère.

4.1 Les échanges plasmatiques

Les échanges plasmatiques peuvent être utilisés dans le cas des formes sévères de GPA diffuses avec atteinte rénale importante. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale avec glomérulonéphrite à croissants, ces échanges plasmatiques seraient efficaces à court terme pour améliorer la fonction rénale (175) permettant ainsi de réduire le nombre de personnes dialysées (160).

Cependant, n'induisant aucune amélioration de la survie globale des patients et n'ayant aucune certitude sur le maintien de l'amélioration de la fonction rénale, les échanges plasmatiques ne sont utilisés qu'en complément des autres traitements (121).

4.2 Le Mycophénolate mofétil, la Deoxyspergualine et le Léflunomide

Le Mycophénolate mofétil ou Cellcept[®], la Deoxyspergualine et le Léflunomide ou Arava[®] sont des médicaments pour lesquels aujourd'hui, il y a suffisamment de recul pour permettre leur utilisation dans le traitement d'entretien de la GPA. Malgré cela, les médecins emploient encore très peu ces trois molécules.

Elles peuvent être utilisées en troisième intention, pour maintenir la rémission, à la place du Methotrexate (Imeth[®]) ou de l'Azathioprine (Imurel[®]) lorsque les patients ne répondent pas à ces deux médicaments (121).

Une étude récemment effectuée, appelée IMPROVE, a comparé l'utilisation du Mycophénolate mofétil et de l'Azathioprine dans le traitement d'entretien de la GPA (176). Elle a mis en évidence le fait que l'Imurel[®] est plus efficace que le Mycophénolate mofétil dans le maintien de la rémission. En effet, un nombre supérieur de rechutes a été observé chez les patients traités par Cellcept[®]. Néanmoins, ce médicament a quand même un bénéfice dans le maintien de la rémission, bien qu'il soit inférieur à celui de l'Azathioprine.

Grâce à cette étude, les médecins savent aujourd'hui que le Mycophénolate mofétil est intéressant dans le traitement d'entretien de la GPA mais seulement en troisième intention.

Le Mycophénolate mofétil, la Deoxyspergualine et le Léflunomide pourraient également être employés en cas de rechutes ou lorsqu'un patient ne répond pas à l'association Prednisone / Cyclophosphamide IV pour obtenir la rémission. Cependant, ayant été testés chez peu de patients dans ces situations là, même si les résultats sont encourageants, il n'y a pas encore suffisamment de recul pour permettre leurs inclusions dans ce type de traitement (160).

4.3 Les Immunoglobulines

A l'heure actuelle, les injections d'immunoglobulines sont encore très peu utilisées malgré la mise en évidence de leur efficacité au cours de ces dernières années.

a- Différentes utilisations

✓ **Première utilisation**

Les injections d'immunoglobulines sont principalement utilisées chez les patients atteints de GPA, ayant obtenu une rémission complète mais qui rechutent (8). Ces rechutes peuvent apparaître alors que le patient est toujours sous traitement d'entretien ou, après avoir arrêté ce traitement associant le Cortancyl[®] et un immunosuppresseur cytotoxique (Azathioprine ou Methotrexate) (177).

Les immunoglobulines peuvent donc être utilisées seules ou en association avec la corticothérapie et l'immunosuppresseur dans le but d'obtenir la rémission (175).

Elles ne doivent jamais être introduites dès le départ du traitement de la GPA, à la place du traitement d'attaque.

Une étude dont le but était de prouver l'efficacité des immunoglobulines par voie IV, a été effectuée chez des patients développant une rechute en cours de traitement d'entretien ou à la suite de ce traitement. Ils ont reçu six cures d'immunoglobulines réparties sur 6 mois (178). Cette étude démontre l'intérêt des injections d'immunoglobulines puisqu'elles ont permis d'obtenir une rémission complète, chez la plupart des patients, tout en étant bien tolérées.

Cependant, leur intérêt n'est que très limité puisqu'à l'arrêt des injections, un grand nombre de personnes rechutent (160). Ne permettant pas de maintenir la rémission obtenue, ce n'est donc pas un traitement qui peut se substituer aux immunosuppresseurs, puisque ceux-ci ont une efficacité dans l'obtention et le maintien de la rémission même après leur arrêt.

Les immunoglobulines sont donc une alternative utilisée en cas de rechutes, permettant d'obtenir la rémission de la maladie mais, il faudra nécessairement réintroduire ou continuer le traitement d'entretien après arrêt de ces injections pour maintenir cette rémission.

Une autre possibilité serait de maintenir les immunoglobulines sur du long terme mais celle-ci n'a jamais été expérimentée (121).

✓ **Seconde utilisation**

Au cours du traitement d'entretien ou du traitement d'une rechute, lorsque les immunosuppresseurs (Cyclophosphamide, Azathioprine ou Methotrexate) entraînent une trop forte immunosuppression induisant leur arrêt, les injections d'immunoglobulines représentent une alternative intéressante. En effet, pendant toute la période durant laquelle elles sont administrées, ces injections permettent d'obtenir et de maintenir la rémission tout en étant bien tolérées par les patients (179).

Elles peuvent donc être utilisées sur une courte période, le temps que la numération formule sanguine se normalise.

b- Posologie

Les injections se font par voie intraveineuse à la dose de 2 g/kg tous les mois. Cette dose est administrée sur 2 jours voire 4 ou 5 jours chez les insuffisants rénaux (121). En moyenne les injections se font sur 6 mois puis, elles sont arrêtées. Les immunoglobulines permettent ainsi d'obtenir la rémission de la maladie.

4.4 Le Rituximab

a- Indication

L'étude MAINRITSAN a été effectuée dans le but d'évaluer l'efficacité du Rituximab dans le traitement d'entretien de la GPA (180). Elle a été mise en place chez des patients atteints de cette pathologie ayant obtenu la rémission (initialement ou suite à une rechute) grâce à l'association entre la Prednisone et le Cyclophosphamide par voie IV. Ces patients ont été séparés en deux branches distinctes avec un schéma thérapeutique différent mais ayant pour point commun l'administration de Prednisone.

Dans l'une de ces branches, les patients ont été traités avec de l'Azathioprine par voie orale dosée à 2 mg/kg/jour pendant 22 mois tandis que dans l'autre branche, il a été administré aux patients du Rituximab en perfusion par voie IV pendant 18 mois.

Deux perfusions dosées à 500 mg de Rituximab ont été effectuées à J1 et J15 puis une troisième a été réalisée 5 mois et demi plus tard suivi de deux autres perfusions, à 6 mois d'intervalle, jusqu'au 18^{ème} mois, soit 5 doses au total (181).

L'évaluation de cette étude a été effectuée 10 mois après l'arrêt des injections de Rituximab et avait pour but d'évaluer le nombre de rechutes majeures à 28 mois. Les résultats de cette étude montrent un pourcentage plus élevé de rechutes dans le cas de l'Azathioprine comparé au Rituximab : 25,4% contre 5,2% (148). Avec le Rituximab il y a donc un risque inférieur de rechute ainsi qu'une meilleure survie globale des patients (182).

Le protocole MAINRITSAN a donc permis de prouver l'efficacité du Rituximab dans le traitement d'entretien de la GPA (150). Ce médicament peut donc être utilisé d'emblée à la place de l'Azathioprine ou du Methotrexate dans le but de maintenir la rémission du patient.

d- Posologie

Si la rémission a été obtenue grâce à un traitement par Rituximab, la première perfusion de Mabthera[®] réalisée au cours du traitement d'entretien sera effectuée entre 4 et 6 mois après le traitement d'induction. Elle se fait par voie IV et est dosée à 500 mg de Rituximab (selon le

protocole MAINRITSAN). Deux autres perfusions seront réalisées avec le même dosage tous les 6 mois jusqu'au 18^{ème} mois de traitement soit 3 doses au total.

Dans le cas où la rémission a été obtenue grâce au traitement conventionnel associant la Prednisone et le Cyclophosphamide par voie IV, la première perfusion de Rituximab sera réalisée dans le mois suivant la dernière administration de Cyclophosphamide. Par la suite, une perfusion sera réalisée tous les 6 mois jusqu'au 18^{ème} mois de traitement.

4.5 Les antagonistes du TNF α : l'Infliximab et l'Etanercept

a- Le facteur de nécrose tumorale (TNF α)

Le TNF α existe sous deux formes différentes : une forme soluble (183) et une forme membranaire appelée le mTNF α , précurseur du TNF α soluble (184). L'une est exprimée à la surface des monocytes, des macrophages et des LT activés tandis que l'autre est sécrétée par ces cellules.

Le TNF α soluble est une cytokine qui a un rôle fondamental dans la réaction inflammatoire. Elle agit notamment sur l'endothélium vasculaire, en provoquant une augmentation de sa perméabilité ainsi qu'une hausse des molécules d'adhésion exprimées à sa surface (185). Cette cytokine exerce également une action sur les polynucléaires neutrophiles en augmentant leur dégranulation, leur adhésion aux cellules endothéliales et leur phagocytose par les macrophages.

b- L'Infliximab

✓ **Mécanisme d'action**

L'Infliximab ou Remicade[®] est un anticorps monoclonal antagoniste du TNF α . Il a la capacité de se fixer sur les formes solubles ou membranaires du TNF α provoquant la formation de complexes stables (185).

La liaison entre l'Infliximab et le TNF α soluble inhibe l'activité de la cytokine. Celle-ci ne peut donc plus exercer correctement son action.

La fixation de l'Infliximab sur le mTNF α exprimé à la surface des monocytes, des macrophages et des LT activés, est également responsable d'une activation du système du complément (186). En effet, la liaison entre l'anticorps et le mTNF α provoque une augmentation de la fixation du C1q du complément sur le fragment Fc de l'Infliximab. Il s'en suit une apoptose de l'ensemble des cellules exprimant le mTNF α ; cellules essentielles à la réaction inflammatoire et immunitaire développée au cours de la GPA.

✓ **Indication**

L'Infliximab est un médicament qui peut être utilisé dans le traitement des formes de GPA réfractaires au schéma thérapeutique standard associant la Prednisone et le Cyclophosphamide par voie IV (121). Il est toujours utilisé en association avec le traitement conventionnel.

Une étude a été effectuée chez des patients atteints de GPA réfractaire dans le but d'évaluer l'efficacité de l'Infliximab dans l'induction de la rémission (187). Au cours du traitement d'attaque de la GPA, ces patients ont reçu en complément du traitement conventionnel des injections d'Infliximab jusqu'à obtention de la rémission. Les résultats de ce protocole ont montré une mise en rémission de la majorité des patients. De plus, il s'agissait de rémission durable variant entre 6 et 24 mois (188).

Cette étude a permis de démontrer l'efficacité de l'Infliximab dans le traitement des formes de GPA réfractaires. Cependant, ce médicament est à l'heure actuelle très peu utilisé puisque les médecins préfèrent employer le Rituximab en cas de GPA réfractaires. En effet, il a une meilleure efficacité dans l'induction de la rémission et il n'a pas besoin d'être associé à un immunosuppresseur (189).

c- L'Etanercept

L'Etanercept ou Enbrel[®] est un récepteur soluble du TNF α (185). En se liant à cette cytokine, il empêche la fixation de celle-ci sur ses récepteurs ce qui inhibe son action.

Peu d'études ont été effectuées concernant l'utilisation de l'Enbrel[®] dans le traitement de la GPA. Cependant, l'une d'elles a permis de démontrer l'inefficacité de l'Etanercept dans le traitement d'entretien de la GPA.

Cette étude avait pour but d'évaluer l'efficacité de l'Etanercept dans le maintien de la rémission chez des patients atteints de GPA (190). Ces patients ont été séparés en deux groupes : l'un qui a reçu le placebo et l'autre pour lequel il a été administré de l'Etanercept. Ce protocole a été réalisé en complément du traitement conventionnel de la GPA pendant la phase d'attaque. Puis, une fois la rémission obtenue, le glucocorticoïde et l'immunosuppresseur ont été diminués.

Les résultats de cette étude ont permis de prouver que l'ajout d'Etanercept n'avait aucun intérêt dans le traitement d'entretien de la GPA (191). En effet, aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes concernant le taux de rémission durable ou le taux de rechute.

De plus, cette étude a permis de mettre en évidence l'apparition d'effets secondaires sévères lors de l'association entre l'Etanercept et le Cyclophosphamide (192). En effet, les patients pour lesquels il a été administré à la fois de l'Enbrel[®] et de l'Endoxan[®] ont développé des cancers solides alors qu'aucune manifestation de ce type n'a été constatée chez les patients ayant reçu le placebo.

Puisque l'Etanercept ne permet pas d'améliorer le maintien de la rémission et qu'il entraîne un risque de complications sévères en association avec le Cyclophosphamide, il n'est donc jamais utilisé dans le traitement de la GPA.

CONCLUSION

Il y a plusieurs dizaines d'années, la Granulomatose avec Polyangéite était encore méconnue des professionnels de santé. Les médecins étaient face à des patients qui manifestaient des symptômes aussi bien au niveau ORL, qu'au niveau pulmonaire ou rénal. Cependant, ils étaient incapables d'identifier avec certitude la maladie qui rongait ces patients et donc d'entreprendre un traitement adapté. A cette époque, de nombreux patients décédaient en raison de la dégradation de leur état de santé du fait de l'inefficacité des traitements entrepris.

A l'heure actuelle, la Granulomatose avec Polyangéite est une pathologie mieux comprise par les médecins spécialistes. Le diagnostic de cette vascularite nécrosante systémique est aujourd'hui maîtrisé, ce qui permet une identification rapide des patients atteints de cette maladie et donc la mise en place du traitement adéquat.

Dorénavant, 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.

L'objectif du traitement de la Granulomatose avec Polyangéite est d'induire puis de maintenir la rémission de la maladie. Plusieurs possibilités sont envisageables dans le traitement de cette vascularite, notamment grâce aux nouvelles avancées thérapeutiques mais, encore aujourd'hui, c'est le schéma thérapeutique conventionnel qui prime.

Même si la compréhension et le traitement de cette pathologie sont de nos jours bien maîtrisés par les médecins spécialistes, beaucoup de travail 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.

BIBLIOGRAPHIE

1. **HASLETT C., CHILVERS E.R. et al.** *Médecine interne : principes et pratiques*. 2e édition. Paris : Maloine, 2004. 1267 pages. ISBN 2-224-02789-3.
2. **HAS.** Vascularites nécrosantes systémiques : Protocole national de diagnostic et de soins. [En ligne] [Citation : 18 Mars 2012.]
<http://www.has-sante.fr/pdf/guidepndsald21vascularites.pdf>.
3. **FURGER P.** *Médecine interne : du symptôme au diagnostic*. Suisse : D&F, 2005. 837 pages. ISBN 3-905699-001.
4. **KASPER D., BRAUNWALD E. et al.** *Harrison : principes de médecine interne*. 16e édition. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2006. 2607 pages. ISBN 2-257-18547-8.
5. **RUNGE M.S., GREGANTI A.M.** *Médecine interne de NETTER*. Paris : Elsevier Masson, 2011. 1402 pages. ISBN 978-2-294-70951-7.
6. **PAGNOUX C.** Maladie de Wegener. *La revue de médecine interne*. 2007, 28 : 261-262.
7. **CHU PITIE SALPETRIERE.** Vascularites systémiques : première partie. [En ligne] [Citation : 16 Septembre 2012.]
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/modules/vascularitescoursdia2004.html>.
8. **HEROLD G.** *Médecine interne : le guide de l'interne*. 3e édition. Bruxelles : De Boeck, 2008. 1123 pages. ISBN 978-2-8041-5686-2.
9. **GUILLEVIN L.** *Le livre de l'interne : Médecine interne*. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2007. 762 pages. ISBN 978-2-2571-0146-4.
10. **UNF3S.** La réaction inflammatoire - les inflammations. [En ligne] [Citation : 20 Octobre 2012.]
http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_3/site/html/5.html.
11. **FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG.** Maladie de Horton & vascularites systémiques. [En ligne] [Citation : 5 Septembre 2012.]
<http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/MODULE08/document/maladie-horton.pdf>.
12. **CSTJ.** Les vaisseaux sanguins. [En ligne] [Citation : 23 Septembre 2012.]
<http://cours.cstj.net/vaisseauxsanguins.pdf>.
13. **SERVICE D'IMMUNOLOGIE ET D'ALLERGIE.** Classification des vascularites. [En ligne] [Citation : 16 Septembre 2012.]
http://www.immunologyresearch.ch/ial_info_prof_class_vasculites.htm.
14. **HOPITAL BICHAT-SERVICE DE RHUMATOLOGIE.** Aspects cliniques pratiques des vascularites : Proposition d'un arbre décisionnel pour le praticien. [En ligne] [Citation : 16 Septembre 2012.]
<http://corine.bensimon.pagesperso-orange.fr/vascularites.htm>.

15. **GFEV GROUPE FRANCAIS D'ETUDE DES VASCULARITES.** Présentation et classification. [En ligne] [Citation : 20 Septembre 2012.] <http://www.vascularites.org/infos-vascularites/présentation-classification/>.
16. **MOHAMMAD A.J., JACOBSSON L.T., MAHR A.D. et al.** Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology*. 2007, 46 : 1329-1337.
17. **MAHR A.D., GUILLEVIN L., POISSONNET M. et al.** Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000 : a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum*. 2004, 51 : 92-99.
18. **KOLDINGSNES W., NOSSENT H.C.** Epidemiology of ANCA associated vasculitis. *Norsk Epidemiologi*. 2008, 18 : 37-48.
19. **KOLDINGSNES W., NOSSENT H.** Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum*. 2000, 43 : 2481-2487.
20. **MAHR A.D., NEOGI T., MERKEL P.A.** Epidemiology of Wegener's granulomatosis : lessons from descriptive studies and analyses of genetic and environmental risk determinants. *Clin Exp Rheumatol*. 2006, 24 : 82-91.
21. **WATTS R.A., GONZALEZ-GAY M.A., LANE S.E. et al.** Geoepidemiology of systemic vasculitis : comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis*. 2001, 60 : 170-172.
22. **WATTS R.A., LANE S.E., SCOTT D.G.I.** Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis*. 2001, 60 : 1156-1157.
23. **GIBSON A., STAMP L.K., CHAPMAN P.T. et al.** The epidemiology of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis in a Southern Hemisphere region. *Rheumatology*. 2006, 45 : 624-628.
24. **O'DONNELL J.L., STEVANOVIC V.R., FRAMPTON C. et al.** Wegener's granulomatosis in New Zealand : evidence for a latitude-dependent incidence gradient. *Intern Med*. 2007, 37 : 242-246.
25. **COTCH M.F., FAUCI A.S., HOFFMAN G.S.** HLA typing in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1995, 122 : 635.
26. **PAPIHA S.S., MURTY G.E., AD'HIA A. et al.** Association of Wegener's granulomatosis with HLA antigens and other genetic markers. *Ann Rheum Dis*. 1992, 51 : 246-248.
27. **SEWELL R.F., HAMILTON D.V.** Time-associated Wegener's granulomatosis in two members of a family. *Nephrol Dial Transplant*. 1992, 7 : 882.
28. **PINCHING A.J., REES A.J., PUSSELL B.A. et al.** Relapses in Wegener's granulomatosis : the role of infection. *Br Med J*. 1980, 281 : 836-838.
29. **LAWYER C., HENKLE J., BAKIR H.** Nasal carriage of staphylococcal infection in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1994, 121 : 74-75.

30. **STEGEMAN C.A., TERVAERT J.W.C., SLUITER W.J. et al.** Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus-aureus* and higher relapse rates in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1994, 120 : 12-17.
31. **STEGEMAN C.A., TERVAERT J.W.C., DEJONG P.E. et al.** Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 1996, 335 : 16-20.
32. **JENNE D.E., TSCHOPP J., LUDEMANN J. et al.** Wegener's autoantigen decoded. *Nature.* 1990, 346 : 520.
33. **MOUTHON L., MILLET A., REGENT A., et al.** Physiopathologie des vascularites ANCA-positives. *Presse Med.* 2012, 41 : 996-1003.
34. **PAPO T., LE THI HUONG D.U., PIETTE J.C. et al.** Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles sont-ils pathogènes? *Rev Med Interne.* 1994, 15 : 110-115.
35. **PENDERGRAFT W.F., PRESTON G.A., SHAH R.R. et al.** Autoimmunity is triggered by cPR3 (105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med.* 2004, 10 : 72-79.
36. **ROTH A.J., BROWN M.C., SMITH R.N. et al.** Anti-LAMP-2 antibodies are not prevalent in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2011, 23 : 545-555.
37. **KAIN R., TADEMA H., MCKINNEY E.F. et al.** High prevalence of autoantibodies to hLAMP-2 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2011, 23 : 556-566.
38. **KAIN R., EXNER M., BRANDES R. et al.** Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med.* 2008, 14 : 1088-1096.
39. **WITKO-SARSAT V., LESAVRE P., LOPEZ S. et al.** A large subset of neutrophils expressing membrane proteinase 3 is a risk factor for vasculitis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999, 10 : 1224-1233.
40. **KANTARI C., PEDERZOLI-RIBEIL M., AMIR-MOAZAMI O. et al.** Proteinase 3, the Wegener autoantigen, is externalized during neutrophil apoptosis : evidence for a functional association with phospholipid scramblase 1 and interference with macrophage phagocytosis. *Blood.* 2007, 110 : 4086-4095.
41. **WITKO-SARSAT V., REUTER N., MOUTHON L.** Interaction of proteinase 3 with its associated partners : implications in the pathogenesis of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010, 22 : 1-7.
42. **WOYWODT A., STREIBER F., DE GROOT K. et al.** Circulating endothelial cells as markers for ANCA associated small-vessel vasculitis. *Lancet.* 2003, 361 : 206-210.
43. **POPA E.R., STEGEMAN C.A., BOS N.A. et al.** Differential B- and T- cell activation in Wegener's granulomatosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999, 103 : 885-894.

44. **BERDEN A.E., KALLENBERG C.G., SAVAGE C.O. et al.** Cellular immunity in Wegener's granulomatosis : characterizing T lymphocytes. *Arthritis Rheum.* 2009, 60 : 1578-1587.
45. **ASSIM.** Immunité adaptative : activation et polarisation des lymphocytes T. [En ligne] [Citation : 12 Mai 2014.]
http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-12.-activation-t.pdf.
46. **SOCIETE DE NEPHROLOGIE.** Maladies auto-immunes et transplantation. [En ligne] [Citation : 21 Avril 2014.]
<http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/publications/actualites/2011/12-vokaer.pdf>.
47. **DEVANEY K.O., TRAVIS W.D., HOFFMAN G. et al.** Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol.* 1990, 14 : 555-564.
48. **WALTON E.W.** Giant cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J.* 1958, 2 : 265-270.
49. **PAGNOUX C., TEIXEIRA L.** Granulomatose de Wegener. *Presse Med.* 2007, 36 : 860-874.
50. **MURTY G.E.** Wegener's granulomatosis : otorhinolaryngological manifestations. *Clin Otolaryngol.* 1990, 15 : 385-393.
51. **ILLUM P., THORLING K.** Otological manifestations of Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope.* 1982, 92 : 801-804.
52. **DAUM T.E., SPECKS U., COLBY T.V. et al.** Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995, 151 : 522-526.
53. **LANGFORD C.A., SNELLER M.C., HALLAHAN C.W. et al.** Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1996, 39 : 1754-1760.
54. **FRANCES C., LE THI HUONG D., PIETTE J.C. et al.** Wegener's granulomatosis - Dermatological manifestations in 75 cases with clinicopathologic correlation. *Arch Dermatol.* 1994, 130 : 861-867.
55. **SPECKS U., COLBY T.V., OLSEN K.D. et al.** Salivary gland involvement in Wegener's granulomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991, 117 : 218-223.
56. **COUTANT G., ALGAYRES J.P., VAYLET F. et al.** Forme pulmonaire pure de la maladie de Wegener. *Rev Med Interne.* 1996, 17 : 346-348.
57. **FAUCI A.S., HAYNES B.F., KATZ P. et al.** Wegener's granulomatosis : prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983, 98 : 76-85.
58. **BRILLET P.Y., BRAUNER M.** Imagerie pulmonaire dans les vascularites associées aux ANCA. *Presse Med.* 2007, 36 : 907-912.
59. **LOHRMANN C., UHL M., KOTTER E. et al.** Pulmonary manifestations of Wegener's granulomatosis : CT findings in 57 patients and review of the literature. *Eur J Radiol.* 2005, 53 : 471-477.

60. **CORDIER J.F., VALEYRE D., GUILLEVIN L. et al.** Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest*. 1990, 97 : 906-912.
61. **GROTZ W., WANNER C., KELLER E. et al.** Crescentic glomerulonephritis in Wegener's granulomatosis - Morphology, therapy, out-come. *Clin Nephrol*. 1991, 35 : 243-251.
62. **LE THI HUONG D., WECHSLER B., DE GENNES C. et al.** Aspects évolutifs et pronostiques de la granulomatose de Wegener. *Revue Rhum Mal Osteoartic*. 1989, 56 : 583-588.
63. **ALCALAY M., AZAIS I., PALLIER B. et al.** Les manifestations articulaires de la maladie de Wegener. A propos de 13 observations. *Rev Rhum*. 1990, 57 : 845-853.
64. **NORITAKE D.T., WEINER S.R., BASSET L.W. et al.** Rheumatic manifestations of Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 1987, 14 : 949-951.
65. **OTHMANI S., BAHRI M., LOUZIR B., et al.** Les manifestations articulaires au cours de la granulomatose de Wegener. *Sem Hop Paris*. 1991, 67 : 1679-1682.
66. **SHUHART D.T., TORRETTI D.J., MAKSIMAK J.F. et al.** Acute myositis as an unusual presentation of Wegener's granulomatosis. *Arch Pediatrics Adolesc Med*. 1994, 148 : 875-876.
67. **BULLEN C.L., LIESEGANG T.J., McDONALD T.J., et al.** Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology*. 1983, 90 : 279-290.
68. **CHARLES S.J., MEYER P.A.R., WATSON P.G.** Diagnosis and management of systemic Wegener's granulomatosis presenting with anterior ocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1991, 75 : 201-207.
69. **DAOUD M.S., GIBSON L.E., DE REMEE R.A. et al.** Cutaneous Wegener's granulomatosis : clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol*. 1994, 31 : 605-612.
70. **FRANCES C., LE THI HUONG D., PIETTE J.C. et al.** Wegener's granulomatosis - Dermatological manifestations in 75 cases with clinicopathologic correlation. *Arch Dermatol*. 1994, 130 : 861-867.
71. **PINCHING A.J., LOCKWOOD C.M., PUSSEL B.A. et al.** Wegener's granulomatosis : observations on 18 patients with severe renal disease. *Q J Med*. 1983, 208 : 435-460.
72. **NISHINO H., RUBINO F.A., DE REMEE R.A. et al.** Neurological involvement in Wegener's granulomatosis - an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol*. 1993, 33 : 4-9.
73. **NISHINO H., RUBINO F.A., PARISI J.E.** The spectrum of neurologic involvement in Wegener's granulomatosis. *Neurology*. 1993, 43 : 1334-1337.
74. **KOGA H., OCHI N., OSATO S. et al.** Wegener's granulomatosis accompanied by communicating hydrocephalus. *Am J Med Sci*. 1994, 307 : 278-281.
75. **OIMOMI M., SUENIRO I., MIZUNO N. et al.** Wegener's granulomatosis with intracerebral granuloma and mammary manifestations. *Arch Intern Med*. 1980, 140 : 853-854.

76. **LE THI HUONG D., PAPO T., PIETTE J.C. et al.** Urogenital manifestations of Wegener granulomatosis. *Medicine*. 1995, 74 : 152-161.
77. **HAZZAN M., BRIDOUX F., VERIER A. et al.** Manifestations urologiques au cours d'une maladie de Wegener. *Ann Med Intern*. 1991, 320 : 319-320.
78. **RICH L.M., PIERING W.F.** Ureteral stenosis due to recurrent Wegener's granulomatosis after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 1994, 4 : 1516-1521.
79. **FORSTOT J.Z., OVERLIE P.A., NEUFELD G.K. et al.** 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.
80. **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.
81. **GRANT S.C.D., LEVY R.D., VENNING M.C. et al.** Wegener's granulomatosis and the heart. *Br Heart J*. 1994, 71 : 82-86.
82. **KORZETS Z., CHEN B., LEVI A. et al.** Non dilated congestive cardiomyopathy - a fatal sequela of Wegener's granulomatosis. *J Nephrol*. 1991, 1 : 61-64.
83. **PAPO T., PIETTE J.C., LARAKI R. et al.** Silent myocardial infarction in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis*. 1995, 54 : 233-234.
84. **FOX A.D., ROBBINS S.E.** Aortic valvulitis complicating Wegener's granulomatosis. *Thorax*. 1994, 49 : 1176-1177.
85. **TOKUDA M., KURATA N., DAIKUHARA HAKISAWA M. et al.** Small intestine perforation in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 1989, 16 : 547-549.
86. **HAWORTH S.J., PUSEY C.D.** Severe intestinal involvement in Wegener's granulomatosis. *Gut*. 1984, 25 : 1296-1300.
87. **HERODY M., BILI H., DUVIC C. et al.** A case of rectal localization of Wegener's granulomatosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 1996, 20 : 408-410.
88. **SPIERA R.F., FILIPPA D.A., BAINS M.S. et al.** Esophageal involvement in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1994, 37 : 1404-1407.
89. **DUCLOS B., BAUMANN R., SONDAG D. et al.** Localisation gastrique spécifique de la maladie de Wegener. *Gastroentérol Clin Biol*. 1987, 11 : 154-157.
90. **WECHSLER B., COUDERC J.L., TUCAT G. et al.** Association maladie de Crohn - granulomatose de Wegener. *Gastroentérol Clin Biol*. 1980, 4 : 356-361.
91. **FAHEY J.L., LEONARD E., CHURG J. et al.** Wegener's granulomatosis. *Am J Med*. 1954, 17 : 168-179.
92. **GODMAN G.C., CHURG J.** Wegener's granulomatosis : pathology and review of the literature. *Arch Pathol*. 1954, 58 : 533-553.

93. **OIMOMI M., SUENIRO I., MIZUNO N. et al.** Wegener's granulomatosis with intracerebral granuloma and mammary manifestations. *Arch Intern Med.* 1980, 140 : 853-854.
94. **MURTY G.E., MAINS B.T., BENETT M.K.** Salivary gland involvement in Wegener's granulomatosis. *J Laryngol Otol.* 1990, 104 : 259-261.
95. **GRAU G.E., ROUX-LOMBARD P., GYSLER C., et al.** Serum cytokine changes in systemic vasculitis. *Immunology.* 1989, 68 : 196-198.
96. **SCHMITT W.H., HEESSEN C., CSERNOK E. et al.** Elevated serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with Wegener's granulomatosis - association with disease activity. *Arthritis Rheum.* 1992, 35 : 1088-1096.
97. **OHDAMA S., MATSUBARA O., AOKI N.** Plasma thrombomodulin in Wegener's granulomatosis as an indicator of vascular injuries. *Chest.* 1994, 106 : 666-671.
98. **NASSONOV E., SAMSONOV M., BEKETOVA T. et al.** Serum neopterin concentrations in Wegener's granulomatosis correlate with vasculitis activity. *Clin Exp Rheumatol.* 1995, 13 : 353-356.
99. **SAVIGE J., GILLIS D., BENSON E. et al.** International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol.* 1999, 111 : 507-513.
100. **ORPHANET.** La maladie de Wegener. [En ligne] [Citation : 15 Septembre 2013.] <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-wegener.pdf>.
101. **GUILLEVIN L., PAGNOUX C., SEROR R. 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.
102. **UNIVERSITE DE MONTPELLIER.** Effets des antibiotiques et mécanismes de résistances. [En ligne] [Citation : 03 Février 2014.] http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/BACTERIO/B6-ATB_et_resistance.pdf.
103. **PHARMAETUDES.** Sulfamides antibactériens et associations. [En ligne] [Citation : 17 Février 2014.] <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/23-sulfamides-associations.pdf>.
104. **UNIVERSITE DE PICARDIE.** Mode d'action des antibiotiques. [En ligne] [Citation : 03 Février 2014.] <http://www.u-picardie.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=1253972874925&LANGUE=0>.
105. **VIDAL.** 90^{ème} édition. Issy les moulineaux : 2014. ISBN 978-2-85091205-4.
106. **INFECTIOLOGIE.** Aminositides, sulfamides, imidazolés. [En ligne] [Citation : 25 Février 2014.] <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/DIU-paris/Module%202/AG-Sulfa-Imidaz-RIBADEAU-DUMAS.pdf>.

107. **CBIP.** Cotrimoxazole. [En ligne] [Citation : 17 Février 2014.]
http://www.cbip.be/GGR/MPG/MPG_KAF.cfm.
108. **ANSM.** Trimethoprime-Sulfamethoxazole. [En ligne] 17 Février 2014.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9011cb1b535b67cfe1e1ea76039a1c6c.pdf.
109. **HOFFMAN G.S., KERR G.S., LEAVITT R.Y., et al.** Wegener granulomatosis : an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992, 116 : 488-498.
110. **COHEN Y., JACQUOT C.** *Abrégés - Pharmacologie.* 6^{ème} édition. Issy les Moulineaux : Elsevier Masson, 2008. 487 pages. ISBN 978-2-294-08900-8.
111. **FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE.** Corticostéroïdes. [En ligne] [Citation : 24 Février 2014.]
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/corticoides.html>.
112. **TALBERT M., WILLOQUET G., LABAYLE D.** *Guide pharmaco - Pharmaciens et étudiants en pharmacie.* Rueil-Malmaison : Lamarre, 2003. 1231 pages. ISBN 978-2-85030-699-1.
113. **FACULTE DE MEDECINE DE RENNES.** Les anti-inflammatoires stéroïdiens. [En ligne] [Citation : 24 Février 2014.]
<https://facmed.univ-rennes1.fr/wkf//stock/RENNES20081124092141blaviollStEroides.pdf>.
114. **CAMPUS VIRTUEL DE LILLE 2.** Pharmacologie des corticoïdes. [En ligne] [Citation : 24 Février 2014.]
<http://campus2.univ-lille2.fr>.
115. **FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE.** Métabolisme des corticostéroïdes. [En ligne] [Citation : 24 Février 2014.]
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/MMbioch/POLY.Chp.4.13.html>.
116. **EMMERSON WARD L., HOWARD F., MARSCHELLE H. et al.** Prednisone in rheumatoid arthritis : metabolic and clinical effects. *Ann Rheum Dis.* 1958, 17 : 145.
117. **LULLMANN H., MOHR K.** *Atlas de poche de pharmacologie.* 3e édition. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2006. 381 pages. ISBN 978-2-2571-3119-5.
118. **HARDY G.** Leucotriènes et pathologies cardiovasculaires : diabète et hypertension artérielle. [En ligne] [Citation : 24 Février 2014.]
http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/05/79/51/PDF/Doct_final.pdf.
119. **ROTHHUT B. , RUSSO-MARIE F.** Les lipocortines. *Medecine sciences.* 1987, 3 : 282-287.
120. **FACULTE DE MEDECINE STRASBOURG.** Les anti-inflammatoires stéroïdiens. [En ligne] [Citation : 24 Février 2014.]
http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap21b-anti-inflammatoires_steroidiens.pdf.

121. **GUILLEVIN L., PAGNOUX C.** Traitement des vascularites systémiques associées aux ANCA. *Presse Med.* 2007, 36 : 922-927.
122. **GFEV.** Schéma de décroissance accélérée des corticoïdes. [En ligne] [Citation : 17 mars 2014.] <http://www.vascularites.org/schema-d-administration/>.
123. **CHEYMOL G.** *Pharmacologie intégrée.* Paris : De Boeck Université, 1999. 606 pages. ISBN 978-2-7445-0015-1.
124. **PEIGNE S.** Contrat de bon usage et arrêts des traitements pas immunothérapie : état des lieux dans le service de rhumatologie du Mans. [En ligne] [Citation : 24 Mars 2014.] <http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20060685/2013PPHA1651/fichier/1651F.pdf>.
125. **MOULIN M., COQUEREL A.** *Pharmacologie.* 2e édition. Paris : Masson, 2002. 845 pages. ISBN 978-2-294-00386-1.
126. **ROUX A., LEMIALE V., KOUATCHET A. et al.** Pneumocystose pulmonaire en dehors de l'infection à VIH. *Réanimation.* 2010, 19 : 327-338.
127. **ORPHANET.** Le syndrome de Cushing. [En ligne] [Citation : 24 Février 2014.] <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Cushing-FRfrPub8667.pdf>.
128. **BEAULIEU P., LAMBERT C.** *Précis de pharmacologie : du fondamental à la clinique.* Les presses de l'Université de Montréal, 2010. 877 pages. ISBN 978-2-7606-2092-6.
129. **TRAXER O., DESGRANDCHAMPS F., SEBE P. et al.** Cystite hémorragique : étiologie et traitement. *Progrès en Urologie.* 2001, 11 : 591-601.
130. **FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE.** Antinéoplasiques-Immunomodulateurs. [En ligne] [Citation : 17 Mars 2014.] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.22.2.3.html>.
131. **AERIO.** Cyclophosphamide-Ifosfamide. [En ligne] [Citation : 17 Mars 2014.] <http://www.aerio-oncologie.org/wp-content/uploads/2012/03/Cyclophosphamide-Ifosfamide1.pdf>.
132. **LENGLET G.** Mécanisme d'action de nouveaux agents alkylants ciblant l'ADN ou les protéines. [En ligne] [Citation : 17 Mars 2014.] http://tel.archives-ouvertes.fr/docs/00/70/34/74/PDF/ThA_se_Lenglet_-_Gaelle.pdf.
133. **INFORMATION HOSPITALIERE.** Moutardes à l'azote. [En ligne] [Citation : 17 Mars 2014.] <http://www.informationhospitaliere.com/pharma-8448-moutardes-l-azote.html>.
134. **HURD E., GIULIANO VJ.** The effect of Cyclophosphamide on b and t lymphocytes in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Rheum.* 1975, 18 : 67-75.
135. **CUPPS T.R., EDGAR L.C., FAUCI A.S.** Suppression of human B lymphocyte function by cyclophosphamide. *J Immunol.* 1982, 128 : 2453-2457.

136. **GFEV.** Schéma d'administration du Cyclophosphamide pour les vascularites systémiques. [En ligne] [Citation : 24 mars 2014.]
<http://www.vascularites.org/schema-d-administration/>.
137. **GUILLEVIN L., CORDIER J., LHOTE F. et al.** A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997, 40 : 2187-2198.
138. **GENEREAU T., LORTHOLARY O., LECLERQ P. et al.** Treatment of systemic vasculitis with cyclophosphamide and steroids : daily oral low-dose cyclophosphamide administration after failure of a pulse intravenous high-dose regimen in four patients. *Br J Rheumatol.* 1994, 33 : 959-962.
139. **CBIP.** Moutarde à l'azote et dérivés. [En ligne] [Citation : 17 Mars 2014.]
http://www.cbip.be/GGR/MPG/MPG_MAA.cfm.
140. **TALAR-WILLIAMS C., HIJAZI Y.M., WALTHER M.M. et al.** Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1996, 124 : 477.
141. **INFECTIOLOGIE.COM.** Etude des facteurs de risque de la pneumocystose (PPC) en dehors du VIH. [En ligne] [Citation : 10 Février 2014.]
<http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI07/COL/COL2-01-roblot.pdf>.
142. **CHU ROUEN.** Cyclophosphamide (Endoxan). [En ligne] [Citation : 17 Mars 2014.]
http://www.chu-rouen.fr/crnmba/pdns_cyclophosphamide.html.
143. **GUILLEVIN L.** Clinical trials on systemic necrotizing vasculitides. *Presse Med.* 2010, 39 : 653-659.
144. **BOSLY A.** Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes. *Réanimation.* 2006, 15 : 270-277.
145. **SOCIETE DE NEPHROLOGIE.** Le Rituximab dans les maladies auto-immunes : un nouvel espoir? [En ligne] [Citation : 19 Mai 2014.]
http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/publications/actualites/2004/2004_09.pdf.
146. **DALLE S., DUMONTET C.** Rituximab : mode d'action et de résistance. *Bull Cancer.* 2007, 94 : 198-202.
147. **STONE J.H., MERKEL P.A., SPIERA R. et al.** Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010, 363 : 221-232.
148. **SOCIETE DE NEPHROLOGIE.** Vascularites associées aux ANCA - Traitement par la Rituximab. [En ligne] [Citation : 26 Mai 2014.]
http://www.soc-nephrologie.org/PDF/epart/assoc/CJN/2013_aix/07-vanhille.pdf.
149. **CHARLES P., BIENVENU B., BONNOTTE B. et al.** 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.
150. **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.

151. **CARTIN-CEBA R., GOLBIN J.M., KEOGH K.A. et al.** Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Rheum.* 2012, 64 : 3770-3778.
152. **ERIKSSON P.** Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med.* 2005, 257 : 540-548.
153. **GFEV.** Schéma d'administration du rituximab pour les vascularites systémiques. [En ligne] [Citation : 26 Mai 2014.]
<http://www.vascularites.org/schema-d-administration/>.
154. **CBIP.** Les antimétabolites. [En ligne] [Citation : 10 Mars 2014.]
http://www.cbip.be/GGR/MPG/MPG_MB.cfm.
155. **WENDLING D.** Les immunosuppresseurs non spécifiques dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Réflexions rhumatologiques.* 1997 : 53-58.
156. **SPONDYLO & CO.** Immunosuppresseurs et biothérapie dans les maladies auto-inflammatoires. [En ligne] [Citation : 24 mars 2014.]
<http://www.spondylarthrite-ankylosante.info/Immunosuppresseurs.pdf>.
157. **FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG.** Les immunosuppresseurs. [En ligne] [Citation : 31 mars 2014.]
http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap13-Immunosuppresseurs_2009.pdf.
158. **TAREYEVA I.E., SHILOV E.M., GORDOVSKAYA N.B.** The effects of azathioprine and prednisolone on T- and B-lymphocytes in patients with lupus nephritis and chronic glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 1980, 14 : 233-237.
159. **JAYNE D., RASMUSSEN N., ANDRASSY K. et al.** A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003, 349 : 36-44.
160. **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.
161. **INFECTIOLOGIE.COM.** Fièvre aiguë chez un malade immunodéprimé. [En ligne] [Citation : 17 Mars 2014.]
http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/ECN/11-ECN-item_81.pdf.
162. **CRAT.** Azathioprine. [En ligne] [Citation : 21 Avril 2014.]
http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=466.
163. **ONCOPROF.** Les antimétabolites. [En ligne] [Citation : 10 Mars 2014.]
http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct03.php.
164. **JOLIVET J., FAUCHER F., PINARD M.F et al.** Biochimie des antinéoplasiques : le modèle du Methotrexate. *Médecine/Sciences.* 1987, 3 : 223-228.

165. **LABORATOIRE CERBA.** Methotrexate. [En ligne] [Citation : 31 mars 2014.]
<http://www.lab-cerba.com/pdf/0350F.pdf>.
166. **INOKUMA S., KONO H., NAKAYAMA H. et al.** Immunoglobulin and lymphocyte decrease concurrent with adverse reactions induced by methotrexate for RA. *Ann Rheum Dis.* 2000, 59 : 495-496.
167. **LANGFORD C.A., TALAR-WILLIAMS C., BARRON K.S. et al.** A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis : induction of remission with glucocorticoids and daily Cyclophosphamide switching to Methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum.* 1999, 42 : 2666-2673.
168. **DE GROOT K., RASMUSSEN N., BACON P.A. et al.** Randomized trial of Cyclophosphamide versus Methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005, 52 : 2461-2469.
169. **LANGFORD C.A., TALAR-WILLIAMS C., BARRON K.S. et al.** Use of a Cyclophosphamide-induction Methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis : extended follow-up and rate of relapse. *AM J Med.* 2003, 114 : 463-469.
170. **CBIP.** Acide folique. [En ligne] [Citation : 31 mars 2014.]
http://www.cbip.be/GGR/MPG/MPG_NBG.cfm.
171. **CBIP.** Methotrexate. [En ligne] [Citation : 24 Mars 2014.]
http://www.cbip.be/GGR/MPG/MPG_MBA.cfm.
172. **DE CASTRO N., PAVIE J., LAGRANGE-XELOT M. et al.** Pneumocystose chez les patients d'onco-hématologie : est-ce inévitable? *Revue des maladies respiratoires.* 2007, 24 : 741-750.
173. **WEBMD.** Drugs & Medications - Phenylbutazone misc. [En ligne] [Citation : 31 Mars 2014.]
<http://www.webmd.com>.
174. **CRAT.** Methotrexate. [En ligne] [Citation : 24 Mars 2014.]
http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=469.
175. **GUILLEVIN L., PAGNOUX C.** Therapeutic strategies for systemic necrotizing vasculitides. *Allergology international.* 2007, 56 : 105-111.
176. **HIEMSTRA T.F., WALSH M., MAHR A. et al.** Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis : a randomized controlled trial. *Jama.* 2010, 304 : 2381-2388.
177. **JAYNE D.R., CHAPEL H., ADU D. et al.** Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM.* 2000, 93 : 433-439.
178. **MARTINEZ V., COHEN P., PAGNOUX C. et al.** Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum.* 2008, 58 : 308-317.

179. **MATHEVON T., ANDRE M., SCHMIDT J. et al.** Traitement d'une rechute de granulomatose de Wegener par immunoglobulines intraveineuses. *Revue de médecine interne*. 1998, 19 : 139.
180. **GFEV. MAINRITSAN.** [En ligne] [Citation : 19 Mai 2014.]
<http://www.vascularites.org/protocoles/mainritsan/>.
181. **CMR CENTRE MALADIES RARES. MAINRITSAN** Etude de l'efficacité du Rituximab versus Azathioprine en traitement d'entretien au cours des vascularites associées aux ANCA : Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée. [En ligne] [Citation : 26 Mai 2014.]
http://www.maladiesautoimmunes-cochin.org/user/file/mainritsan_protocole_v5.1_amdt6_20100512_EVT.pdf.
182. **TERRIER B., PAGNOUX C., KARRAS A. et al.** Rituximab versus Azathioprine for maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis (MAINRITSAN) : follow up at 34 months. *La Presse Médicale*. 2013, 42 : 778-779.
183. **ARDESTANI S., LI B., DESKINS D.L., et al.** Membrane versus soluble isoforms of TNF-alpha exert opposing effects on tumor growth and survival of tumor-associated myeloid cells. *Cancer Res*. 2013, 73 : 3938-3950.
184. **HORIUCHI T., MORITA C., TSUKAMOTO H. et al.** Increased expression of membrane TNF-alpha on activated peripheral CD8+ T cells in systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Med*. 2006, 17 : 875-879.
185. **RESEAU PEDAGOGIQUE DE LA FACULTE DE RENNES.** Les antagonistes du TNF alpha. [En ligne] [Citation : 26 Mai 2014.]
https://facmed.univ-rennes1.fr/wkf//stock/RENNES20091218024159blaviollanti_TNF.pdf.
186. **INFECTIO-LILLE.** Les anti-TNF : mode d'action. [En ligne] [Citation : 26 Mai 2014.]
http://www.infectio-lille.com/diaporamas/JRPI/2005/antiTNF_ALLEZ_Lille_2005.pdf.
187. **LAMPRECHT P., VOSWINKEL J., LILIENTHAL T. et al.** Effectiveness of TNF-alpha blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology*. 2002, 41 : 1303-1307.
188. **ROZIN A.** Infliximab efficiency in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology*. 2003, 42 : 1125-1126.
189. **DE MENTHON M., COHEN P., PAGNOUX C. et al.** Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis : long-term follow up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2011, 29 : 63-71.
190. **WGET RESEARCH GROUP.** Design of the Wegener's granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Control Clin Trials*. 2002, 23 : 450-468.
191. **WEGENER'S GRANULOMATOSIS ETANERCEPT TRIAL (WGET) RESEARCH GROUP.** Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 2005, 352 : 351-361.
192. **STONE J.H., HOLBROOK J.T., MARRIOTT M.A., et al.** Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum*. 2006, 54 : 1608-1618.

ANNEXE

Schéma récapitulatif du rôle des c-ANCA anti-PR3 dans la pathogénèse de la GPA

