



ABÉCÉDAIRE

GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE
ET AUTRES VASCULARITES

AVANT

PROPOS

CENTRE DE REFERENCE DES MALADIES AUTOIMMUNES ET SYSTEMIQUES RARES

Le centre de référence « Maladies systémiques et auto-immunes rares » de l'hôpital Cochin a été ouvert en 2004, dans le cadre du Plan National Maladies Rares.

Sa mission est de prendre en charge, d'informer, de codifier la prise en charge d'un certain nombre de maladies auto-immunes et systémiques rares. Ce centre porte plus particulièrement ses efforts sur les vascularites systémiques (une quinzaine de maladies), la sclérodermie, le lupus systémique, les maladies auto-immunes observées au cours de la grossesse et le syndrome de Gougerot-Sjögren. Il est dirigé par le Professeur Loïc Guillevin, chef du pôle de Médecine de l'hôpital Cochin et de l'Hôtel-Dieu de Paris. Le centre de référence donne des avis aux malades dont les cas sont difficiles ou qui justifient un avis ponctuel «de recours».

Pour tout renseignement consulter le site web www.maladiesautoimmunes-cochin.org

Pr Loïc Guillevin

Le Docteur Loïc Guillevin est Professeur de Médecine et de Thérapeutique à l'hôpital Cochin, Université Paris Descartes. Il a développé au sein du service de Médecine Interne et du Centre de Référence, une orientation vers la prise en charge des maladies systémiques et auto-immunes rares et a constitué un groupe de recherche de notoriété internationale sur les vascularites nécrosantes.

www.vascularites.org



MIEUX

COMPRENDRE

LES VASCULARITES C'EST QUOI ?

Ce sont des maladies, graves, handicapantes qui atteignent hommes, femmes et enfants à tout âge. Certaines tranches d'âge sont cependant davantage touchées en fonction du type de vascularite diagnostiquée.

Une vascularite est définie par l'existence d'une inflammation des vaisseaux sanguins, artères, veines et/ou capillaires.

Les parois des vaisseaux atteints deviennent alors anormalement épaissies ou, à l'inverse s'amincissent et se dilatent. Le flux sanguin alors perturbé, se ralentit et des caillots peuvent se former obstruant ainsi les vaisseaux touchés. Les organes ou tissus irrigués par ces vaisseaux ne sont plus suffisamment oxygénés et peuvent souffrir.

On parle alors de souffrance ischémique, qui peut aller jusqu'à une nécrose de l'organe ou du tissu atteint.



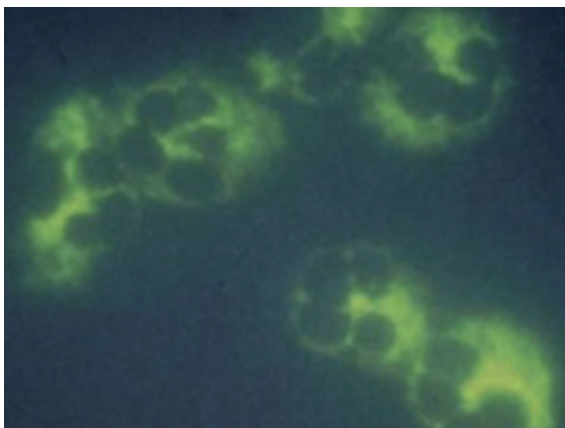
A

ALD (*Affection de Longue Durée*)

Toutes les vascularites sont éligibles aux mesures de prise en charge sociale que regroupe l'ALD. La gratuité des soins en est la caractéristique, portant tant sur les médicaments, les consultations et les hospitalisations.

ANCA

Les ANCA (*pour Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies*) sont des anticorps observés dans un certain nombre de vascularites nécrosantes. Ils sont observés dans la granulomatose de Wegener (*plus de 80%*), la polyangéite microscopique (*plus de 50% des formes sans atteinte rénale et plus de 80% des formes avec atteinte rénale*) et le syndrome de Churg-Strauss (*moins de 40%*) et à un moindre degré dans certaines formes des ces maladies limitées aux reins.



Selon la maladie on a pu établir la spécificité de l'anticorps : anticorps anti-myéloperoxydase (*anti-MPO*) dans la polyangéite microscopique et le syndrome de Churg-Strauss, anti-protéinase 3 (*anti-PR3*) dans la maladie de Wegener. Ils sont

d'une grande aide pour le diagnostic et rendent service pour le suivi des malades. Toutefois, leur disparition n'est pas synonyme de rémission pas plus que leur réapparition synonyme de rechute. Leur interprétation dans le suivi de la maladie doit être prudente. La surveillance de la maladie ne tient que partiellement compte de la présence des ANCA.

ANÉVRYSMES

Ces dilatations des vaisseaux, essentiellement des artères, s'observent sur les artères des vaisseaux de moyen calibre (*microanévrismes*) et évoquent le diagnostic de périartérite noueuse. La paroi du vaisseau étant fragilisée, ils se rompent parfois. Cette éventualité est rare. Sous traitement, les microanévrismes cicatrisent et disparaissent. Au cours de l'artérite à cellules géantes (*ou maladie de Horton*), les malades peuvent développer des anévrismes de l'aorte thoracique (*rarement abdominale*). Ces anévrismes peuvent se rompre (*dissection*). Une surveillance du calibre de l'aorte est nécessaire dans les années d'évolution et après la guérison des artérites à cellules géantes.

APHTES

Ulcérations buccales et parfois génitales observées au cours de la maladie de Behçet. Ils sont de localisation muqueuse. La douleur est le principal signe clinique. La cicatrisation est obtenue spontanément ou sous traitement. Une cicatrice (notamment génitale, peut être observée).

ARTÉRIOGRAPHIE (*ou angiographie*)

Cette technique consiste à injecter un produit iodé opaque dans les artères du patient afin de visualiser les anévrismes et les obstructions artérielles (*sténoses et thromboses*).

Cette technique nécessite la mise en place d'un cathéter artériel. Elle est souvent remplacée aujourd'hui par une angiographie par scanner ou IRM qui sont des gestes mieux tolérés.

ARTÉRITE À CELLULES GÉANTES

Ce terme est synonyme de maladie de Horton. (voir la section spécifique, à la lettre H).

ARTHRITE

Inflammation articulaire se traduisant par des douleurs et un gonflement des articulations. Lorsqu'il n'y a que des douleurs, on parle d'arthralgies. Les manifestations articulaires de la maladie régressent sous traitement. Il n'y a pas de déformation des articulations.

AZATHIOPRINE (Imurel)

Cet immunosuppresseur, a montré son efficacité comme traitement d'entretien des vascularites nécrosantes. Il est prescrit une fois la rémission complète obtenue, pour éviter les rechutes. La dose est de 2 à 3 mg/kg, par jour, par voie orale. La durée du traitement est variable, jamais inférieure à 12 à 18 mois. Les effets secondaires principaux sont une toxicité hépatique qui doit entraîner l'arrêt du traitement et, à plus long terme, des infections et une sur-représentation des cancers cutanés. Par contre ce médicament n'induit ni malformation du fœtus, ni stérilité. Il peut être poursuivi ou prescrit chez la femme enceinte.

B

BIOPSIE RÉNALE

Cet examen est souvent nécessaire voire indispensable. En cas d'atteinte rénale des vascularites (*hématurie, protéinurie et éventuellement insuffisance rénale*), une biopsie est nécessaire. Elle permet d'obtenir la nature de l'atteinte rénale et de montrer son importance. Elle est contre-indiquée au cours de la périartérite noueuse et en cas de rein unique. Elle peut se compliquer de saignement urinaire

et d'hématome rénal. Exceptionnellement le saignement est important pouvant conduire à une embolisation du vaisseau qui saigne, voire à une néphrectomie (1/3000 biopsies).

BOLUS

Administration d'un médicament par voie intraveineuse rapide. Cela concerne habituellement les corticoïdes (*perfusions de méthylprednisolone*) durant 1 à 3 jours en début de traitement, ou en cas de nouvel événement lié à l'activité de la maladie. L'administration des corticoïdes par voie intraveineuse rapide est habituellement bien tolérée. Toutefois on signale parfois une rougeur du visage et une sensation de chaleur. La pression artérielle et la biologie doivent être surveillés périodiquement.

C

CALCIUM (voir aussi vitamine D)

En cas de corticothérapie prolongée une supplémentation calcique doit être systématiquement proposée. Elle doit être de l'ordre de 1 gramme par jour. L'apport peut être alimentaire (*eaux minérales riches en calcium, yaourt et fromage ou calcium en comprimés à 500 mg ou 1 gramme, associés à la vitamine D.*) Le calcium doit être poursuivi aussi longtemps que le traitement corticoïde.

CANCERS

Les vascularites ne sont pas des maladies malignes et n'ont rien à voir avec des cancers ou leucémies, même si le traitement des vascularites fait appel à des médicaments qui sont aussi utilisés en cancérologie ou en hématologie. Si la vascularite n'est pas un cancer, un certain nombre de malades ayant un cancer ou une hémopathie (*maladie du sang*) peuvent développer une vascularite. Il s'agit souvent de vascularites touchant des petits vaisseaux, d'expression

cutanée dominante. Un purpura rhumatoïde peut aussi être observé. Ces vascularites sont appelées «*paranéoplasiques*», ce qui veut dire, satellites de cancers.

Leur traitement combine le traitement de la vascularite et le traitement du cancer.

Elles disparaissent avec le traitement du cancer.

La troisième circonstance de lien entre cancers et vascularite est la survenue d'un cancer au cours d'une vascularite active ou guérie. Il peut bien sûr s'agir d'une coïncidence (*le cas le plus fréquent*).

Il peut rarement s'agir d'une révélation tardive d'une vascularite paranéoplasique. Lorsque le cancer apparaît après que la guérison de la vascularite a été obtenue, parfois des années plus tard, on ne peut pas exclure la responsabilité des médicaments utilisés pour traiter la vascularite.

Les cancers sont souvent assez spécifiques d'un médicament, comme les cancers de la vessie associés à la prise de cyclophosphamide, prescrit par voie orale, dont la survenue peut être tardive.

CAUSE DES VASCULARITES

Les vascularites sont nombreuses, souvent très différentes l'une de l'autre et il n'y a pas de cause unique responsable de la survenue de la maladie.

Dans la plupart des vascularites aucune cause n'est retrouvée. Les maladies pour lesquelles une cause a été retrouvée sont la périartérite noueuse qui est due au virus de l'hépatite B (*voir rubrique*) et les vascularites cryoglobulinémiques qui sont pour la plupart d'entre elles la conséquence d'une infection par le virus de l'hépatite C

(*voir rubrique*). La découverte des causes des maladies est importante car elle permet de comprendre mieux le mécanisme de développement d'une maladie. Cette découverte peut avoir aussi un impact thérapeutique direct. C'est le cas pour les vascularites virales pour lesquelles on a démontré que l'éradication du virus pouvait avoir pour conséquence une guérison de la vascularite.

CENT POUR CENT (*voir ALD*)

CHURG STRAUSS (*Syndrome de*)

Il s'agit d'une vascularite nécrosante qui s'observe chez des malades asthmatiques, ou qui le deviennent au moment où la vascularite survient. Cette maladie est caractérisée par une augmentation des éosinophiles dans le sang, qui peut atteindre plusieurs milliers d'éléments par millimètre cube (*norme : inférieure à 500 par millimètre cube*). La maladie est souvent précédée par une recrudescence de l'asthme et des manifestations systémiques de la maladie : fatigue, fièvre, éruption cutanée, paralysie nerveuses, atteinte cardiaque, rénale, digestive etc.

CIRCONSTANCES DÉCLENCHANTES

La recherche de circonstances déclenchant une vascularite doit être systématiquement faite. Les circonstances déclenchantes ne sont pas la cause de la maladie mais regroupent un ou des facteurs favorisant la survenue d'une poussée ou de la maladie.

COTOREP a été remplacée par les MDPH, voir la rubrique.

CORTICOÏDES

Les corticoïdes sont le traitement le plus utilisé et le premier traitement proposé, dans la quasi-totalité des vascularites. Ils sont très efficaces et agissent dès les premières heures suivant leur absorption. C'est pourquoi on continue à les prescrire largement, à des doses parfois élevées, pour contrôler immédiatement la maladie.

CORTICOÏDE : LEQUEL CHOISIR ?

Plusieurs corticoïdes peuvent être prescrits mais l'habitude est d'utiliser la prednisone (Cortancyl). La méthylprednisolone (Médrol) a une efficacité équivalente. La prednisolone, forme orale soluble de corticoïde (Solupred) nous paraît moins efficace. Les autres formes de corticoïdes ne sont pas recommandées.

En phase aiguë ils peuvent être prescrits par voie intraveineuse (*voir bolus*) et ensuite par voie orale. La durée du traitement est variable et doit être adaptée à la vascularite. La « *tradition* » française est de maintenir les corticoïdes de façon prolongée, à faible dose. (*moins de 10 mg par jour*). Dans les vascularites nécrosantes associées aux ANCA, cette corticothérapie prolongée a été montrée comme pouvant prévenir les rechutes.

Corticoïdes : effets secondaires

La corticothérapie est responsable d'un certain nombre d'effets secondaires, au premier rang desquels se situe la prise de poids. Elle est la conséquence de l'augmentation de l'apport calorique conséquence d'un meilleur appétit induit par les corticoïdes. Les corticoïdes modifient aussi la morphologie : les graisses se répartissent différemment avec un gonflement du visage, une répartition des graisses vers la partie supérieure du corps. Les corticoïdes lorsqu'ils sont donnés à forte dose et durant une période longue favorisent la survenue d'un diabète, d'une hypertension artérielle, de cataracte, de modifications de la peau (vergetures, peau fine), d'hématomes sous-cutanés, de fonte des muscles etc. La plupart de ces effets secondaires régressent lors de la diminution des doses de corticoïdes et leur arrêt.

CRYOGLOBULINÉMIES

Les cryoglobulines sont des protéines sanguines qui précipitent à basse température. Au delà de cette définition biologique, les cryoglobulinémies peuvent être rarement responsables de vascularites (*vascularites de la cryoglobulinémie*). Ces vascularites touchent les vaisseaux de petit calibre : artérioles, capillaires et veinules. Elles sont dans la quasi-totalité des cas, la conséquence d'une infection par le virus de l'hépatite C, contractée plusieurs années avant le début de la vascularite. Elles ont une évolution volontiers récidivante. Leur traitement passe par

l'éradication du virus de l'hépatite C et par un traitement spécifique de la vascularite.

CYCLOPHOSPHAMIDE

Le cyclophosphamide est le traitement des poussées de vascularites. Son efficacité est inégale et il fait donc partie de la plupart des protocoles de traitement. On a toutefois récemment montré que le rituximab (*voir rubrique*) est aussi efficace que le cyclophosphamide. Le cyclophosphamide est un médicament toxique, susceptible de favoriser la survenue d'infections, de cancers divers avec au premier plan les cancers de la vessie et, prescrit à fortes doses d'induire une stérilité, parfois définitive.

C'était notamment le cas lorsque le cyclophosphamide était prescrit par voie orale : la toxicité était alors maximale car les doses cumulées étaient plus fortes qu'avec une administration intraveineuse et l'élimination continue du dérivé toxique dans la vessie était susceptible d'induire une cystite hémorragique et, à plus long terme (*jusqu'à 30 ans après la prescription*) un cancer de la vessie. Le choix des perfusions intraveineuses et la réduction du nombre de perfusions a permis de réduire considérablement les doses administrées et de réduire le risque toxique. Un traitement de cyclophosphamide n'excède pas aujourd'hui 3 à 6 mois.

CYSTITE

Cette manifestation clinique que tous connaissent est le plus souvent le fait d'une infection urinaire. Par contre, lorsque les malades sont traités par le cyclophosphamide (*endoxan*), la survenue d'une cystite est la conséquence de la toxicité du médicament qui s'élimine dans les urines. Il n'y a pas d'infection. Le traitement consiste à laver la vessie (*boissons ou lavage vésical*) et à attendre que la cicatrisation s'opère. Le meilleur traitement est la prévention : éviter le cyclophosphamide en comprimés et privilégier l'administration

par perfusions ; hydrater abondamment et éventuellement prescrire du MESNA, médicament qui neutralise le métabolite toxique (*produit de transformation*) du cyclophosphamide.

E

ENDOXAN (*voir cyclophosphamide*)

ENFANT (*voir aussi rubriques spécifiques*)

A l'exception du purpura rhumatoïde, vascularite plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte, les vascularites de l'enfant sont rares. On a rapporté des cas de granulomatose avec polyangéite (*maladie de Wegener*) dès l'âge de 3 ans, et des périartérites noueuses. Le pronostic est souvent différent que chez l'adulte : excellent pour le purpura rhumatoïde qui régresse volontiers sans traitement, identique à celui de l'adulte en cas de maladie de Wegener, plutôt bénin mais volontiers chronique et récidivant en cas de périartérite noueuse. Les particularités des formes de l'enfant tiennent en fait aux conséquences du traitement. La corticothérapie prolongée freine la croissance et doit donc être donnée à la dose minimale efficace et pour une période la plus courte possible. Les corticoïdes stimulent l'appétit et les enfants ont volontiers tendance à n'observer aucun régime alimentaire et à prendre de nombreux kilos, qu'ils ont ensuite du mal à perdre.

Les conséquences esthétiques sont souvent mal vécues. Quant aux immunosuppresseurs ils peuvent, surtout s'ils sont administrés après la puberté, induire une stérilité. Ils contribuent aussi à la survenue de cancers (*voir rubriques*).

ETIOLOGIE (*voir causes*)

F

FERTILITÉ

Voir stérilité induite par les traitements.

G

GÉNÉTIQUE

Comme dans de nombreuses maladies de grandes études génétiques sont aujourd'hui engagées. On les appelle GWAS (*Genome Wide Association Study*). Leur but n'est pas de rechercher un gène inducteur de la maladie, ce que le caractère sporadique de la maladie permet d'écartier. Le but est plutôt de rechercher des gènes favorisant la survenue de la maladie chez un individu donné. Ces gènes ne sont que favorisants et ne sont pas la cause directe de telle ou telle vascularite.

Un des autres objectifs de ces études est de rechercher, au sein d'une population de malades, atteints de la même vascularite, des gènes susceptibles de prédire la survenue de rechutes ou, pourquoi pas, la sensibilité des malades à tel ou tel traitement. Les études génétiques ont commencé pour la maladie de Wegener et d'autres vascularites devraient suivre.

GLOMÉRULE

C'est l'élément de filtration élémentaire du rein. Plusieurs millions de glomérules sont présents dans chaque rein. Au cours d'une vascularite, les lésions glomérulaire sont progressive, parfois rapidement, et c'est la destruction des glomérules qui conduit à l'insuffisance rénale.

Le nombre élevé de glomérules permet toutefois au rein de « résister » un certain temps à l'agression par la vascularite. C'est pourquoi le traitement doit être débuté rapidement et fortement, dès d'une diminution de la fonction rénale évolutive et récente ou une anomalie du sédiment urinaire (sang et/ou albumine) est constatée.

GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE (GPA)

C'est le nouveau nom proposé aujourd'hui pour remplacer le nom de la maladie de Wegener. Ce choix est fait dans un souci d'harmoniser les noms des maladies en supprimant les maladies « à noms propres » (éponymes). Le terme de Wegener peut encore figurer entre parenthèses, après le nouveau nom, afin d'éviter toute incohérence dans l'appellation de la maladie.

GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE (WEGENER) DE L'ENFANT (maladie de)

Cette maladie est exceptionnelle chez l'enfant. Elle n'a pas de particularité clinique ni biologique, ni immunologique. L'évolution est chronique, les rechutes sont fréquentes.

GUÉRISON

La plupart des vascularites guérissent dans un délai de 1 à 4 ans. La guérison est précédée d'une phase calme, appelée rémission. Elle est obtenue grâce au traitement. Lorsque la rémission se prolonge et que l'on peut arrêter le traitement pendant une durée prolongée, parfois de plusieurs années, on parle alors de guérison. La différence entre guérison et rémission ne peut être souvent faite à un moment donné. C'est le recul qui permet de dire que la rémission obtenue se transforme en guérison.

H

HÉMORRAGIE ALVÉOLAIRE

Le saignement dans les alvéoles pulmonaires est la conséquence de l'effraction des capillaires pulmonaires touchés par la vascularite. Le saignement peut être visible, le malade crache alors du sang (*hémoptysie*), ou non extériorisé. Dans ce cas, une anémie s'installe, le malade est essoufflé et la radiographie du thorax ainsi que le scanner thoracique montrent des opacités très évocatrices du diagnostic. Un lavage bronchoalvéolaire est parfois fait pour obtenir un diagnostic formel (*voir rubrique*).

HÉMOPTYSIE (*voir hémorragie alvéolaire*)

HENOCH SCHONLEIN (maladie de)

Autre nom du purpura rhumatoïde. (*voir rubrique*)

HÉRÉDITÉ (*voir aussi génétique*)

Les vascularites ne sont pas héréditaires et ne se transmettent pas. Les cas familiaux sont exceptionnels et on ne peut exclure qu'il s'agisse de coïncidences. Par contre, lorsque les vascularites sont dues à une infection virale (*virus de l'hépatite B ou C etc.*) le virus peut se transmettre sans qu'il soit responsable, pour autant, chez un autre sujet, d'une vascularite.

HORTON (maladie de)

La maladie de Horton est une artérite à cellules géantes, c'est à dire que l'analyse de la paroi des vaisseaux montre des éléments cellulaires qui permettent de porter ce diagnostic. Les cellules géantes sont au contact d'une des parois interne du vaisseau qui est fragmentée et détruite. La lumière vasculaire s'en trouve secondairement rétrécie, ce qui conduit à l'obstruction de la lumière vasculaire. La maladie survient après 55 ans et sa fréquence augmente avec l'âge. Elle se caractérise par des céphalées intenses,

permanentes ou non, durables, de localisation temporale ou occipitale. L'artère temporale est visible, dure, douloureuse et inflammatoire. La maladie touche essentiellement les vaisseaux crâniens mais peut intéresser l'ensemble des autres vaisseaux de l'organisme, essentiellement l'aorte et ses branches.

La complication majeure de la maladie est la cécité conséquence d'une ischémie (*obstruction*) des vaisseaux irriguant l'œil ou le nerf optique. La corticothérapie est rapidement efficace (mais pas sur la cécité) et permet d'obtenir une guérison de la maladie.

I

IMMUNOGLOBULINES

Les immunoglobulines sont des protéines sanguines qui sont détectées par un test biologique, l'électrophorèse des protéines. La plupart des médicaments utilisés pour traiter les vascularites (*immunosuppresseurs, corticoïdes, rituximab*) abaissent le taux d'immunoglobulines sanguines. Cette baisse des immunoglobulines favorise la survenue d'infections.

Les immunoglobulines par voie intraveineuse sont aussi prescrites pour traiter les malades.

A forte dose, ils neutralisent des anticorps pathogènes et peuvent mettre les malades en rémission. A dose plus faible, dite de substitution, ils pallient au déficit en immunoglobulines responsable d'infections sévères.

Leur administration est mensuelle par voie intraveineuse. Les immunoglobulines par voie sous-cutanée sont prescrites de façon pluri-hebdomadaire.

IMMUNOSUPPESSEURS

On regroupe sous ce terme l'ensemble des médicaments ayant une toxicité sur les cellules de l'organisme, impliquées dans la production

d'anticorps ou d'autres mécanismes responsables de la survenue de la maladie. On les appelle aussi «*cytotoxiques*» ce qui traduit bien leur action cellulaire. Leur action n'est pas sélective et entraîne une baisse de toutes les cellules sanguines.

Les immunosuppresseurs utilisés dans les vascularites sont le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate, les dérivés de l'acide mycophénolique.

L

LAVAGE BRONCHO-ALVÉOLAIRE

Il consiste à injecter dans une bronche secondaire (*distale*) du sérum physiologique, puis de l'aspirer. Si le liquide est rosé, le diagnostic d'hémorragie est confirmé. Une analyse des cellules au microscope montre des globules rouges dans le liquide recueilli.

M

MABTHÉRA (voir rituximab)

MALADIE AUTOIMMUNE

On appelle maladie autoimmune une affection qui est associée ou conséquence de la présence d'anticorps spécifiques. Bien que la plupart des vascularites ne soient pas associées à la présence d'anticorps, certaines d'entre elles le sont (*maladie de Wegener, polyangéite microscopique et angéite de Churg Strauss*). A ce titre, on peut les qualifier comme autoimmunes.

MALADIE RARE

Maladie dont la fréquence dans la population générale (*aussi appelée prévalence*) est inférieure à 1/2000 habitants.

MDPH (MAISON DÉPARTEMENTALES DES PERSONNES HANDICAPÉES)

Ces maisons départementales sont le lieu, unique, où les personnes atteintes d'une maladie responsable d'un handicap, quel qu'il soit, peuvent s'adresser pour régler les problèmes matériels dont ils souffrent. Pour prendre ses décisions, les MDPH s'appuient sur l'avis d'une commission (*commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées*) qui examine les dossiers qui lui sont soumis.

Ces dossiers ont souvent été préparés par les médecins des patients, aidés parfois par une assistante sociale. La commission est à même d'apporter diverses réponses et services allant de la carte de stationnement sur les places réservées aux handicapé(e)s jusqu'aux pensions et aide par une tierce personne.

MÉTHOTREXATE

(commercialisé sous diverses marques)

Cet immunosuppresseur est généralement utilisé pour maintenir une rémission obtenue par le cyclophosphamide. Le médicament s'administre en doses hebdomadaires, par voie orale ou sous-cutanée, ou intramusculaire. La dose moyenne nécessaire est de 0,3 mg/kg/semaine. La durée du traitement est variable, jamais inférieure à 12 à 18 mois.

Les effets secondaires principaux sont une toxicité hépatique, qui survient lorsque le traitement est prolongé de plusieurs mois. Elle doit entraîner l'arrêt du traitement. A plus long terme, des infections peuvent survenir. Ce médicament induit des malformations fœtales mais pas de stérilité. Une grossesse ne peut être commencée que 6 mois après l'arrêt du traitement.

MICROANÉVRYSMES

Voir anévrysmes.

MYCOPHÉNOLIQUE (acide)

Deux médicaments appartiennent à cette famille: le mycophénolate mofétil (*Cellcept*) et l'acide

mycophénolique (*Myfortic*). Le Cellcept a été évalué en traitement d'entretien, en comparaison avec l'azathioprine. Il est moins efficace que l'azathioprine et prévient moins bien la survenue des rechutes.

N

NEUROPATHIE

Au cours des vascularites, l'atteinte du système nerveux est plutôt périphérique, c'est à dire qu'elle touche les nerfs des membres et plus particulièrement des jambes ou des mains. L'atteinte est asymétrique dans la plupart des vascularites. On parle alors de mononévrite (*un nerf seulement*), multinévrite (*plusieurs nerfs*), encore appelée mononévrite multiple, ou polynevrite qui sous entend le caractère bilatéral et symétrique de l'atteinte nerveuse. L'atteinte nerveuse est motrice et responsable de la paralysie du ou des nerfs touchés, ou sensitive, responsable uniquement de paresthésies (« fourmis »), d'hypoesthésie ou d'anesthésie (*engourdissement*). La neuropathie survient brutalement car elle est la conséquence de la vascularite du nerf. Elle régresse très lentement. L'amélioration est quasi-constante mais variable d'un malade à l'autre.

Les paralysies peuvent régresser complètement et disparaître. Les formes sensibles s'améliorent mais il est difficile d'obtenir une disparition complète des paresthésies. Le plus souvent les patients gardent des séquelles à type d'engourdissement, de brûlures ou de douleurs. Les formes sensibles et motrices sont le plus souvent associées chez le même malade.

La fréquence des neuropathies est supérieure à 60% des cas dans la périartérite noueuse e tle syndrome de Churg Strauss mais inférieure à 20% dans la maladie de Wegener.

NODULES PULMONAIRES

Ils s'observent au cours de la granulomatose avec polyangéite (*Wegener*). C'est la seule vascularite avec nodules pulmonaires. Ils sont découverts au scanner ou sur la radiographie du thorax.

Un certain nombre est excavé (*siège d'une cavité*). Ils sont multiples. Sous traitement ils régressent sans séquelles.

O

OTITE

C'est une des manifestations les plus fréquentes de la granulomatose avec polyangéite (*Wegener*). Il s'agit d'otites uni ou bilatérales, dites séreuses moyennes. Elles se traduisent par un bombement du tympan du au liquide présent à ce niveau. Lorsque le tympan se perforé, un écoulement se produit. Une baisse de l'acuité auditive (*hypocousie*) et/ou des acouphènes (*bourdonnements d'oreille*) sont fréquents.

P

PÉRIARTÉRITE NOUEUSE

Il s'agit de la première vascularite nécrosante décrite, à la fin du XIX^e siècle. Cette maladie touche les vaisseaux de moyen calibre c'est-à-dire de petites artères. La nécrose de la paroi du vaisseau favorise son obstruction et l'infarctus de quelques organes : le rein, le tube digestif, les nerfs, on plus rarement le coeur. La maladie était très grave avant l'ère des traitements. Elle se manifeste par une très grande altération de l'état général, un amaigrissement massif, de la fièvre. Une neuropathie périphérique survient dans 2/3 des cas dès le début de la maladie. D'autres atteintes viscérales peuvent survenir. Une infection par le virus de l'hépatite B est retrouvée dans la moitié des cas. Le traitement repose sur les

corticoïdes, les immunosuppresseurs et, en cas d'infection virale, sur un traitement antiviral associé aux échanges plasmatiques.

PÉRIARTÉRITE NOUEUSE DE L'ENFANT

Cette maladie est à prédominance cutanée et articulaire. Elle peut aussi se traduire par les mêmes signes que la périartérite noueuse de l'adulte. La cause en est inconnue mais on invoque souvent la responsabilité d'infections comme le streptocoque. L'évolution se fait vers la guérison mais des rechutes peuvent survenir. Le traitement repose sur la corticothérapie, parfois des antibiotiques ou des immunosuppresseurs. Les immunoglobulines par voie intraveineuse ont été utilisées parfois avec succès.

POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE

Il s'agit d'une vascularite nécrosante, associée aux ANCA, touchant électivement les reins et les poumons. Contrairement à la maladie de Wegener, l'atteinte du massif facial est rare. Les ANCA sont de type anti-myéloperoxydase (*anti-MPO*) dans la plupart des cas. Son évolution est habituellement favorable sous traitement corticoïde et souvent immunosuppresseur. Le taux de rechute est plus faible que celui observé dans la maladie de Wegener, environ 33%.

POTASSIUM

La corticothérapie induit une perte constante de potassium. Même si le taux de potassium sanguin reste normal, la perte doit être compensée par un apport qui est de 1000 mg par jour, voir plus. La conséquence de la baisse de potassium est habituellement la survenue de crampes. Parfois, des troubles du rythme cardiaque peuvent survenir.

PURPURA

C'est un symptôme révélateur habituel d'une vascularite. Il est constitué de petites tâches rouges, surélevées, palpables, localisées le plus souvent aux jambes. Le purpura est la

conséquence de la fuite de sang venant des petits vaisseaux touchés par la vascularité, sous la peau. Le purpura régresse toujours. Il peut récidiver. Le purpura s'observe dans de nombreuses vascularites. La biopsie d'un élément permet de faire le diagnostic de vascularite mais pas toujours de la vascularite qui en est responsable.

PURPURA RHUMATOÏDE

Le purpura rhumatoïde est une affection plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. On l'appelle encore maladie de Henoch-Schonlein. Cette maladie est une vascularite des petits vaisseaux donnant constamment un purpura mais pouvant se manifester aussi par des signes digestifs (*douleurs et saignement digestif*). Une atteinte rénale peut survenir avec une glomérulonéphrite. Le purpura rhumatoïde évolue par poussées rapprochées et guérit habituellement en quelques semaines.

Chez l'enfant le pronostic est excellent avec une guérison sans séquelles sans qu'aucun traitement ne soit nécessaire. Chez l'adulte les formes cutanées et articulaires guérissent facilement, sans ou avec traitement par corticoïdes. Les formes viscérales graves relèvent d'un traitement plus lourd, se rapprochant de celui de la périartérite noueuse. L'évolution à long terme est bonne et les rechutes sont exceptionnelles.

R

RECHUTE

Les vascularites peuvent rechuter. On définit la rechute par la survenue de nouvelles manifestations cliniques chez un patient jusque là en rémission. La rechute peut s'accompagner de signes biologiques (*insuffisance rénale, anomalies du sédiment urinaire, augmentation de la vitesse de sédimentation ou de la CRP (Créactive protéine)*).

L'apparition des ANCA, ou l'augmentation de leur titre, ne doit pas être considérée comme suffisants pour faire le diagnostic de rechute. Le taux de rechute des vascularites varie selon les maladies, allant de 10% pour la périartérite noueuse due au virus de l'hépatite B, à 25% pour la périartérite noueuse non liée à une infection par le virus de l'hépatite B ou le syndrome de Churg Strauss à 33% pour la polyangéite microscopique, à 50% pour la granulomatose avec polyangéite (*Wegener*).

REIN (atteinte rénale)

L'atteinte rénale est habituelle dans les vascularites nécrosantes et est souvent sévère. On distingue deux mécanismes différents : une atteinte glomérulaire (*voir glomérule*) et une atteinte vasculaire. L'atteinte glomérulaire s'observe au cours des vascularites associées aux ANCA et au cours d'autres vascularites comme le purpura rhumatoïde et les vascularites des cryoglobulinémies. Elles sont la conséquence soit de dépôts d'immunoglobulines dans le glomérule soit d'une effraction de la paroi d'une des vaisseaux du glomérule.

La conséquence détectable par le médecin est la présence d'albumine et de sang dans les urines (*détection par une bandelette car le sang n'est présent que de façon microscopique*).

La seconde étape, plus sévère, est l'élévation de la créatininémie qui traduit une insuffisance rénale, conséquence de la destruction de nombreux glomérules. Ces atteintes rénales, lorsqu'elles sont prises à temps, sont réversibles et guérissent, parfois avec des séquelles.

La seconde atteinte rénale est vasculaire. Elle s'observe au cours de la périartérite noueuse. Les vaisseaux qui pénètrent dans le rein s'obstruent et une partie du parenchyme n'est plus vascularisé : on parle alors d'infarctus rénal. Une hypertension artérielle, parfois sévère, une hématurie, rarement une protéinurie et une insuffisance rénale peuvent en être la

conséquence immédiate. L'évolution se fait vers une cicatrisation pouvant laisser des séquelles fonctionnelles.

RÉMISSION

La rémission est la disparition des symptômes de la maladie, habituellement obtenue grâce à un traitement. La rémission peut-être totale ou partielle c'est à dire, dans ce dernier cas, incomplète. Une rémission complète peut aussi s'observer alors que persistent des symptômes résiduels, parfois indéfiniment (*par exemple une insuffisance rénale*), et dans ce cas on parle de séquelles.

RHINITE

La rhinite est habituellement observée dans la granulomatose avec polyangéite (*Wegener*). Il s'agit d'une rhinite croûteuse, sanglante ou non. La rhinite est récidivante et persiste souvent chez les malades en rémission partielle.

RITUXIMAB

Ce traitement appartient à la famille des biomédicaments. Il cible une population de cellules (*les lymphocytes B*) qui sont impliqués dans les mécanismes de survenue de la maladie. Ce traitement est donc plus sélectif que les médicaments immunosuppresseurs dont l'action est globale, sur tous les mécanismes de la maladie. Le traitement est administré par voie intraveineuse hebdomadaire ou bimensuelle, durant 1 mois. Ensuite, un traitement d'entretien, soit par le même médicament, soit par un immunosuppresseur conventionnel. Le rituximab, en traitement des poussées de la maladie, est aussi efficace que le cyclophosphamide. Son utilisation, en traitement d'entretien, n'est pas validée et fait l'objet d'essais thérapeutiques. La tolérance immédiate est habituellement bonne mais des réactions allergiques peuvent survenir, ce qui justifie une administration en milieu hospitalier. Le médicament induit autant d'effets secondaires que le cyclophosphamide (*mais pas*

les mêmes) et ses effets secondaires à long terme doivent être évalués.

S

SINUSITE

La sinusite s'observe dans la granulomatose avec polyangéite (*Wegener*) (*GPA*) et dans la granulomatose avec éosinophiles et polyangéite (*Churg-Strauss*) (*EGPA*). Dans l'*EGPA*, la sinusite est maxillaire, généralement bilatérale. Des polypes maxillaires et du nez sont présents. Dans la *GPA*, la sinusite peut toucher aussi bien les sinus maxillaires qu'ethmoïdaux ou frontaux. Lorsqu'ils sont tous atteints on parle de pansinusite. Cette atteinte est chronique, récidivante mais peut régresser sous traitement. Elle est aussi souvent présente à titre de séquelles.

STÉNOSE TRACHÉALE

Elle ne s'observe que dans la granulomatose avec polyangéite (*Wegener*). Elle est le plus souvent localisée à la région sous-glottique. Parfois la sténose est localisée aux bronches. Ces lésions surviennent en association avec d'autres atteintes de la maladie ou peuvent être présentes isolément. Elles sont difficiles à traiter. Les traitements locaux sont indispensables : dilatation des sténoses et les traitements par voie générale sont indispensables mais pas toujours aussi efficaces qu'on le souhaiterait. Les sténoses sont caractéristiques des formes granulomateuses de la maladie.

STÉNOSE URÉTERALE

Cette localisation exceptionnelle s'observe dans les vascularites des vaisseaux de petit calibre, essentiellement la granulomatose avec polyangéite (*Wegener*). Elle régresse sous traitement médical mais la chirurgie est parfois nécessaire.

STERILITÉ INDUITE PAR LES TRAITEMENTS

Le risque de stérilité du au traitement des vascularites ne s'observe que pour certains médicaments. Il n'y a pas de risque induit par la prise de la plupart des médicaments comme les corticoïdes et la plupart des immunosuppresseurs: azathioprine (*Imurel*), méthotrexate, dérivés de l'acide mycophénolique (*Cellcept*, *Myfortic*), rituximab et autres biothérapies, immunoglobulines. Le seul médicament qui peut induire une stérilité est le cyclophosphamide (*Endoxan*). La stérilité est dépendante de la dose administrée et de l'âge du malade. Aujourd'hui avec les doses faibles qui sont prescrites, de l'ordre de 6 à 9 grammes (*dose totale*), le risque est très faible, notamment pour les patients les plus jeunes.

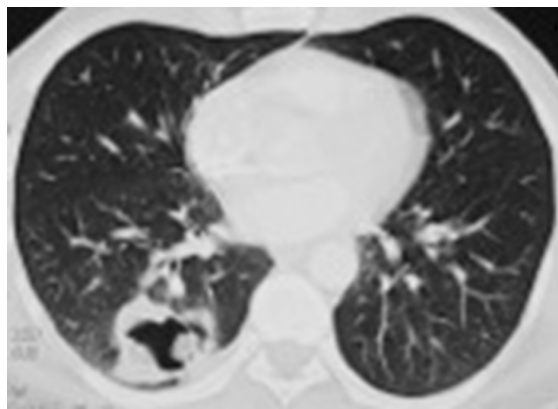
Le risque reste élevé chez les femmes après 40 ans, même à cette dose. Les médecins proposent systématiquement, avant tout traitement de cyclophosphamide, chez les patients qui souhaitent préserver leur fertilité, une conservation de sperme chez l'homme ou un traitement hormonal en continu chez la femme (soit oestrogènes en continu, soit Androcure, soit médicaments analogues du LH-RH (médicaments bloquant l'axe hypothalamus-ovaires) et mettant ainsi les ovaires au repos.

T

TAKAYASU (maladie de)

Cette vascularite touche plutôt les femmes jeunes, moins de 50 ans. L'aorte et ses branches sont le siège de la majorité des lésions. Il y a un rétrécissement des vaisseaux, aboutissant à l'interruption progressive de la circulation artérielle. Les pouls s'atténuent ou disparaissent. Les atteintes les plus fréquentes siègent sur les branches principales de l'aorte

et exceptionnellement les artères pulmonaires. Les territoires d'aval sont mal vascularisés, ce qui explique les signes cliniques : douleur des membres supérieurs ou inférieurs en cas d'effort (*claudication intermittente*), hypertension artérielle, angine de poitrine etc.. Le traitement comprend corticoïdes, parfois immunosuppresseurs et chirurgie artérielle visant à corriger l'obstruction des vaisseaux.



V

VACCINATION

Les vaccinations sont possibles et souvent souhaitables, mais sous certaines conditions. Lorsque les patients reçoivent un traitement corticoïde supérieur à 5 mg par 24 heure et/ou un immunosuppresseur, quel qu'il soit, seuls les vaccins contenant des germes inactivés peuvent être administrés. Les vaccins contre des agents vivants atténués (*vaccin contre la fièvre jaune, par exemple*), sont formellement contre-indiqués car on peut redouter «*un réveil du virus*». Un certain nombre de vaccins sont conseillés, essentiellement pour éviter des complications infectieuses fréquentes chez des malades qui reçoivent un traitement immunosuppresseur. C'est le cas du vaccin antigrippal ou contre la pneumonie à pneumocoques.

Dans des cas exceptionnels, les vaccins ont été impliqués comme pouvant déclencher des poussées de certaines vascularites. Cette notion est débattue.

(voir circonstances déclenchantes).

VASCULARITE

Une vascularite est une maladie inflammatoire des vaisseaux. Tous les vaisseaux, de l'aorte jusqu'au capillaire peuvent être le siège de cette inflammation. Cependant, l'inflammation n'est pas la même selon les maladies. On distingue les vascularites nécrosantes car il y a une nécrose de la paroi moyenne de l'artère. La seconde catégorie est l'artérite à cellules géantes.

Dans ce cas, la paroi de l'artère est infiltrée par des cellules de grande taille qui modifient la structure du vaisseau.

On distingue également des vascularites sans nécrose pariétale, ni cellules géantes.

Dans ce cas, il y a simplement une infiltration la paroi de l'artère par des cellules qui traduisent l'inflammation, en général des lymphocytes et/ou des polynucléaires.

Dans tous les cas, il peut y avoir aussi les éléments inflammatoires autour de la paroi vasculaire. Celle-ci peut être très modeste ou, au contraire, très importante.

VASCULARITE CÉRÉBRALE PRIMITIVE

Forme très rare de vascularites, cette maladie touche uniquement les vaisseaux cérébraux de petite taille. Elle se manifeste par des symptômes reflétant l'atteinte du système nerveux central (*troubles des fonctions supérieures, épilepsie, paralysie etc...*).

La ponction lombaire est anormale.

L'IRM cérébrale montre des hypersignaux.

L'angiographie montre l'irrégularité de calibre des vaisseaux. Le diagnostic est formellement établi par une biopsie de méninge ou du cerveau lui

même. Le traitement fait appel à l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide en perfusions répétées, suivies d'un traitement d'entretien par un autre immunosuppresseur. L'évolution est favorable. Les rechutes sont rares. Par contre, la maladie peut laisser des séquelles neurologiques, plus ou moins sévères.

VASCULARITES DES CRYOGLOBULINÉMIES

(voir cryoglobulinémie)

VITAMINE D

L'apport vitaminique D quotidien est de 400 à 800 unités. Une supplémentation plus forte, trimestrielle par exemple avec 100.000 unités, est recommandée.

VIRUS ET VASCULARITES

Les vascularites sont pour la majorité d'entre elles de cause inconnue. Toutefois, on a identifié un certain nombre d'infections virales qui sont directement responsables de vascularites. Deux virus méritent d'être individualisés : le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C. Le virus de l'hépatite B est responsable d'un certain nombre de périartérites noueuses (*de 30 à 50%*) et le virus de l'hépatite C est responsable des vascularites des cryoglobulinémies (*dans plus de 80% des cas*). Toutefois, si ces virus sont responsables de vascularites, il est exceptionnel que les infections virales se compliquent de la sorte. Il est probable que d'autres facteurs, non identifiés, expliquent la survenue de vascularites. D'autres virus sont exceptionnellement responsables de vascularite comme le VIH, le cytomégalo virus etc.

W

WEB (sites web)

Ici figure la liste des sites web auxquels vous pouvez vous référer pour obtenir des informations complémentaires.

- **Alliance Maladies Rares**
www.alliance-maladies-rares.org
- **Association Wegener Info Services**
<http://asso.orpha.net/WIV/>
- **centre de référence maladies rares de l'hôpital Cochin**
www.maladiesautoimmunes-cochin.org
- **Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV) : www.vascularites.com**
- **Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) : www.handicap.gouv.fr**
- **CRAT : www.lecrat.org**
- **ORPHANET : www.orphanet.fr**

WEGENER (maladie de).

Voir aussi Granulomatose avec polyangéite
La granulomatose de Wegener est une des vascularites nécrosantes les plus fréquentes. Elle touche habituellement les reins, les poumons et le massif facial. Elle s'accompagne d'anticorps spécifiques, les ANCA, de type anti-protéinase 3 (*anti-MPO*), dans la plupart des cas. La maladie est aujourd'hui curable, répond aux traitements combinés associant corticoïdes et immunosuppresseurs ou biothérapies. Une rémission complète est obtenue dans plus de 80% des cas. Le risque de rechute est élevé, environ 50% à 3 ans. Les traitements prolongés et les nouvelles thérapeutiques ont pour ambition de diminuer les rechutes et d'obtenir une guérison définitive de la maladie. La guérison peut être obtenue chez environ 50% des malades.

DÉCOUVRIR l'association

QUI SOMMES-NOUS?

Une association de malades créée en 2006, afin de regrouper, informer et aider les patients touchés par ces GRAVES MALADIES RARES que sont : LES VASCULARITES, mais aussi soutenir et aider la recherche par tous les moyens possibles.



NOS BUTS :

- Informer, Conseiller, Soutenir, Fournir une aide morale aux malades et à leur famille.
- Contribuer à l'effort de la recherche médicale..
- Participer à la collecte d'informations pour communiquer à nos adhérents.
- Organiser des réunions d'informations dans le maximum de centres hospitaliers, avec le concours de spécialistes.
- Apporter, sous toutes formes possibles, notre aide au GFEV (Groupe Français d'Etudes des Vascularites).
- Etre un interlocuteur spécifique et reconnu, auprès des pouvoirs publics, des différentes instances et structures médicales concernées.

REJOIGNEZ-NOUS :

Tous ensemble, nous devons faire connaître nos graves et rares pathologies, afin que la recherche dans ce domaine soit plus encouragée et aidée. Aidez-nous ! à faire connaître notre association aux malades atteints par ces maladies et qui ignorent notre existence. Soyons Solidaires pour continuer à sortir de l'oubli et du silence.

Site internet : <http://asso.orpha.net/WIV>

Adresse : Association Wegener Infos et Vascularites -
route de Vichy - 03120 ISSERPENT

POURQUOI

cet abécédaire

Le langage médical est complexe, voire ésotérique pour de nombreux patients. Définir les maladies, clarifier les termes communément utilisés par les médecins peut aider à la compréhension d'une affection, en fournissant à ceux qui en sont atteints un certain nombre d'explications brèves et simples. Ce lexique n'a pas pour but de se substituer aux livres et autres brochures détaillant les vascularites et leur évolution. Par contre, il offre un moyen simple de se familiariser avec elles, leur vocabulaire, leurs symptômes, les moyens de les explorer et les divers traitements proposés.

Professeur Loïc Guillevin

Le centre de référence maladies rares
27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris
www.maladiesautoimmunes-cochin.org

Groupe Français d'Etude des Vascularites
www.vascularites.org



*fondation groupama
pour la santé*

Vaincre les maladies rares

LA FONDATION GROUPAMA POUR LA SANTÉ

CRÉÉE EN 2000 À L'OCCASION DU CENTENAIRE DE GROUPAMA, LA FONDATION EST ENTIÈREMENT DÉDIÉE À LA LUTTE CONTRE LES MALADIES RARES.

ELLE S'EST FIXÉ 3 MISSIONS FONDAMENTALES :

- Favoriser le diagnostic par la diffusion des connaissances sur ces maladies
- Faciliter le quotidien des patients et de leur famille en soutenant leurs associations
- Encourager la recherche médicale par l'attribution de bourses

Cet engagement est relayé par les Caisses Régionales Groupama.

Rédaction : Professeur Loïc Guillevin

Création, réalisation : www.graines-octets.com

Crédits photos : Docteur Laure-Hélène Noël - Professeur Loïc Guillevin - Groupama - Shutterstock

Coordination : Groupama Supports & Services

Dépôt légal : février 2013

ISBN : en cours

espoirs
Collection Maladies Rares

Éditeur : Fondation d'entreprise Groupama pour la santé

Siège social : 8/10 rue d'Astorg – 75008 Paris

Tél : 01 44 56 32 18 – info@fondation-groupama.com

www.fondation-groupama.com