

La maladie de Wegener

Auteurs : Professeur Loïc Guillevin^{1,2}, , Docteur Alfred Mahr

Date de création : mai 2002

Mise à jour: janvier 2004

¹CHU Hôpital Cochin, 27 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

loic.guillevin@cch.ap-hop-paris.fr

²membre du comité éditorial européen d'Orphanet

Résumé

Mots-clés

Pathogénie de la maladie

Anatomie pathologique

Prévalence

Signes Cliniques

Examens biologiques et immunologiques

Évolution et pronostic

Traitement

Conclusion

Références

Résumé

La granulomatose de Wegener est une vascularite nécrosante associant une inflammation de la paroi vasculaire et une granulomatose, péri et extravasculaire. Sur le plan clinique, elle se caractérise dans sa forme complète, par des signes ORL, une atteinte pulmonaire et une atteinte rénale. D'autres manifestations systémiques de vascularite peuvent également être présentes. Il s'agit d'une maladie rare et sa prévalence est évaluée à 3/100 000 habitants. Elle intéresse les deux sexes. L'âge moyen de survenue est de 45 ans. Des formes ont été décrites chez le sujet très âgé et chez l'enfant. La granulomatose de Wegener est une maladie grave, mortelle en l'absence de traitement. Toutefois les thérapeutiques actuelles permettent de contrôler l'évolution, de la guérir dans la plupart des cas, même si les rechutes restent fréquentes.

Mots-clés

Vascularite nécrosante, granulomatose, manifestations pluri-systémiques, ANCA.

Pathogénie de la maladie

Les mécanismes pathogéniques de la granulomatose de Wegener (GW) ne sont pas complètement connus même si ils sont aujourd'hui mieux compris (1). La découverte des ANCA (anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies), a montré qu'un anticorps pathogène pouvait être directement impliqué dans l'atteinte vasculaire.

Sous l'effet d'un antigène inconnu et de certaines cytokines (anti-TNF-alpha et IL1-bêta), les polynucléaires neutrophiles expriment à leur surface la protéinase 3 (PR3) cytoplasmique. Les anticorps anti-PR3 sont alors produits. Les polynucléaires et les monocytes vont progressivement rouler puis adhérer à la paroi vasculaire, grâce à des molécules d'adhérence

(sélectine, LFA-1 etc...). Ils libèrent, sous l'effet des cytokines et des ANCA, divers éléments (oxygène actif.) qui contribuent à l'agression de la paroi vasculaire. Les ANCA sont aussi responsables d'une agression vasculaire directe. La PR3 elle-même participe à ces phénomènes. La thrombose du vaisseau est l'étape suivante. La formation du granulome est secondaire, faisant appel à des sous-populations lymphocytaires dont le rôle respectif est mal élucidé. En outre, selon le stade de la maladie, le rôle respectif de la granulomatose et de la vascularite varie. Certaines formes, souvent plus précoces sont granulomateuses d'autres, plus tardives sont à prédominance vasculaire inflammatoire.

Anatomie pathologique

La GW comprend, sur le plan anatomopathologique, une nécrose ischémique en "carte de géographie" qui se traduit par la formation d'abcès amicrobiens et une granulomatose polymorphe qui associe des polynucléaires, des lymphocytes et des cellules géantes multinucléées.

La vascularite touche des vaisseaux de petit calibre, plus rarement de moyen calibre, des capillaires, et parfois des veinules. La vascularite est souvent difficile à individualiser en raison de la prédominance des granulomes. Le granulome n'est pas spécifique, comportant des cellules géantes.

Le diagnostic histologique peut être obtenu par des biopsies orientées. Comme toujours, il faut faire une biopsies des sites intéressés cliniquement et prélever délicatement sans faire courir de risque au malade. Le souhait d'obtenir une preuve histologique est parfois contrebalancé par la sécurité des patients.

Sites susceptibles de faire l'objet d'une biopsie

- *La biopsie pulmonaire* peut concerner un nodule ou le parenchyme d'un malade ayant présenté une hémorragie alvéolaire. La biopsie des nodules montre le granulome palissadique au sein duquel les vaisseaux présentent une vascularite artériolaire. En cas d'hémorragie alvéolaire, une capillarite est retrouvée dans la majorité des cas. La biopsie pulmonaire est orientée par vidéoscopie. La thoracotomie est un geste lourd, dont la mortalité et la morbidité ne

résumées dans le tableau I (2-5).

Les manifestations ORL

Les signes ORL sont souvent ceux qui révèlent la maladie. Ils peuvent persister plusieurs mois et rester méconnus jusqu'à ce que de nouvelles manifestations surviennent. Une sinusite, une rhinite traînante sont habituelles. Le scanner peut montrer une destruction osseuse. Il est indispensable au diagnostic et à l'évaluation des lésions. Une sinusite, des épistaxis, une surdité sont aussi décrites. Une sténose sous glottique est plus rare. Enfin la région orbitaire peut être intéressée avec un tableau initial de pseudotumeur inflammatoire et d'exophtalmie unilatérale.

Les manifestations pulmonaires (6)

Les signes d'appel pulmonaires sont non spécifiques: toux, dyspnée, douleurs thoraciques, hémoptysies. La radiographie du thorax et le scanner montrent des nodules, unis

sont pas négligeables. On peut donc discuter l'opportunité d'un tel geste, notamment chez un malade qui présente un tableau clinique très évocateur et des ANCA de type cytoplasmique diffus, anti-PR3 en ELISA.

- *La biopsie naso-sinusienne* est simple à réaliser mais nécessite une bonne technique, avec des prélèvements nombreux, en zone granulomateuse, plus qu'en zone de nécrose. Sa rentabilité est plus faible que la biopsie pulmonaire.

- *La biopsie rénale* doit impérativement être faite dès qu'il y a des anomalies du sédiment urinaire, une protéinurie et/ou une altération, même modérée de la fonction rénale. Elle permet de rechercher la glomérulonéphrite extra-capillaire, de juger du degré de l'atteinte parenchymateuse et de rechercher les signes directs de la vascularite.

- *La biopsie musculaire* ou neuro-musculaire est utile et très rentable lorsque le malade présente une neuropathie périphérique.

- *La biopsie de l'artère temporale* est de bonne rentabilité chez les malades qui ont des céphalées. Sa pratique systématique n'est pas validée.

Prévalence

Il s'agit d'une maladie rare et on évalue sa prévalence à 3/100 000 habitants. Elle intéresse les deux sexes. L'âge moyen de survenue est de 45 ans. Des formes ont été décrites chez le sujet très âgé et chez l'enfant.

Signes Cliniques

Les principales manifestations cliniques sont ou bilatéraux, uniques ou multiples, excavés dans la moitié des cas. Ils ont souvent une paroi épaisse. Ils peuvent être très nombreux mais, en général, inférieurs à 10. Leur survenue est parallèle à la progression de la maladie. Des infiltrats pulmonaires uni ou bilatéraux, peuvent également être observés. Un épanchement pleural peut s'y associer. La fibroscopie bronchique peut mettre en évidence des sténoses, conséquence de la granulomatose. Elles sont souvent très difficiles à traiter. On peut également mettre en évidence des masses pulmonaires pseudo-tumorales.

L'hémorragie alvéolaire est une des manifestations pulmonaires graves de la GW. Un syndrome de détresse respiratoire peut la compliquer. L'association des signes pulmonaires et d'une insuffisance rénale définit le syndrome pneumo-rénal dont la survenue évoque un certain nombre de vascularites dont la GW.

Tableau 1: Caractéristiques de la granulomatose de Wegener (GW) dans diverses séries de la littérature

Auteur	Hoffman	Anderson	Matteson	Reinhold-Keller
Année	1992	1992	1996	2000
Nombre de patients	158	265	77	155
sex ratio H/F	50/50	55/45	64/36	49/51
Age en années	41	50	45	48
Année du diagnostic	1966-1990	1975-1985	1978-1987	1966-1993
nombre d'années de suivi en moyenne	8	PI	7,1	7
cANCA positif, %*	88	PI	PI	84
Organes atteints au cours des séries † (% de l'atteinte au moment du diagnostic/ % de l'atteinte à un moment quelconque de l'évolution)				
ORL	73/92	75/PI	PI/PI	93/99
Rein	18/77	60/PI	PI/73	54/70
Poumons	45/85	63/PI	PI/53	55/66
Oeil	15/52	14/PI	PI/PI	40/61
Coeur	PI/8	PI/PI	PI/14	13/25
Nerf périphérique	PI/15	PI/PI	PI/‡	21/40
SNC	PI/8	PI/PI	PI/‡	6/11
Digestif	PI/PI	PI/PI	PI/19	3/6
Peau	13/46	25/PI	PI/PI	21/33
Arthralgies	32/67	20/PI	PI/PI	61/77
Atteinte localisée(en % de patients diagnostiqués)	PI	22	PI	15
% de patients sous Cyclophosphamide	89	29§	60	92
Prednisone (en mg/jour)¤				
Initial	70	PI	PI	70
Après 3 mois	30	PI	PI	10
% des infections	46	PI	PI	26
Survie moyenne (années)	PI	8,5	PI	21,7 #
Mortalité (en %)	20	56	36	14
Décès dus à la GW ou au traitement (en %)	13	PI	PI	12
Décès dus aux infections (en %)	3	12	10	3

* Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, cytoplasmique diffus (cANCA) dirigés contre la protéinase 3.

PI = pas d'information.

† l'étude d'Anderson et al donne uniquement des informations au diagnostic.

ORL = otorhinolaryngologie.

SNC = système nerveux central.

‡ système nerveux central et périphérique.

§ traitement des 3 premiers mois.

¤ posologie basée sur un poids de 70 kg.

survie estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

Les manifestations rénales

Elles sont univoques. Il s'agit d'une insuffisance rénale rapidement progressive avec histologiquement une glomérulonéphrite extracapillaire à croissants. L'immuno-fluorescence est négative.

L'atteinte rénale peut conduire à une insuffisance rénale terminale. Son dépistage est essentiel. La recherche de l'hématurie et de la protéinurie sont indispensables au moment du diagnostic et lors de chaque consultation de surveillance. Seule la biopsie rénale permet de faire le diagnostic de glomérulonéphrite extracapillaire. Non dépistée, ni traitée à temps, elle évolue vers une insuffisance rénale, sévère. Il est important de traiter vite car une réversibilité partielle ou totale peut être obtenue sous traitement spécifique, corticoïde et immunosuppresseur.

L'insuffisance rénale peut aussi avoir d'autres causes qu'il ne faut pas méconnaître : sténose urétérale responsable d'une hydronéphrose uni- ou bilatérale.

Chez un patient traité, l'insuffisance rénale peut aussi avoir une cause iatrogène.

Autres manifestations

Les autres manifestations cliniques sont celles que l'on observe dans les autres vascularites. Nous insisterons toutefois sur la possibilité de manifestations neurologiques périphériques qui ne sont pas spécifiques de la maladie, des signes cutanés traduisant l'atteinte des vaisseaux de petit calibre. Il peut aussi y avoir des manifestations articulaires et/ou musculaires.

Examens biologiques et immunologiques

La GW s'accompagne d'un élément immunologique essentiel au diagnostic et peut-être au suivi de la maladie. Il s'agit la présence d'ANCA de type cytoplasmique diffus. Ils sont présents dans plus de 80% des formes diffuses et dans environ 50% des formes localisées de la maladie. Il s'agit d'un anticorps dirigé contre la PR3. L'anticorps isolé au cours de la GW est très spécifique et a donc une importante valeur diagnostique. Dans certaines conditions, sa

présence, associée à une clinique évocatrice, peut suffire. Par contre, il ne permet pas d'éviter la biopsie rénale qui permet, non seulement d'établir un diagnostic mais aussi de donner des renseignements sur le pronostic de l'atteinte rénale en montrant le caractère récent ou ancien des lésions, ainsi que leur étendue.

Les ANCA sont souvent présents avant la survenue d'une rechute. Leur persistance sous traitement est un facteur prédictif de la survenue de rechute. Leur disparition, ne permet cependant pas de prédire l'absence de rechute. Le titre pourrait également être utilisé pour le suivi thérapeutique. Toutefois, il est actuellement prématuré d'utiliser les ANCA comme élément d'adaptation thérapeutique.

Évolution et pronostic

Non traitée, la GW est constamment mortelle. Sous traitement une rémission est obtenue dans plus de 80% des cas. Les rechutes sont malheureusement fréquentes, quelles que soient leurs caractéristiques. Elles surviennent dans au moins 50% des cas. Sous traitement un certain nombre d'effets secondaires peuvent survenir : infectieux à court terme, avec en particulier une pneumonie à *Pneumocystis carinii*, malin à long terme avec la survenue de cystopathies sous cyclophosphamide, de lymphomes et de tumeurs solides. La gravité de la maladie justifie cependant utilisation de traitements lourds.

La prophylaxie des infections est justifiée. Elle est obligatoire contre la pneumocystose pulmonaire et fait appel au cotrimoxazole à la dose de 1 comprimé faible par jour (400 mg de sulfaméthoxazole). La prophylaxie des autres infections n'est pas obligatoire, mais doit être adaptée au risque infectieux potentiel (contre la tuberculose, par exemple).

Le pronostic de la GW est lié à divers facteurs : l'âge élevé, l'insuffisance rénale sont des facteurs de mauvais pronostic. A l'inverse, la présence d'une atteinte ORL serait un facteur de bon pronostic. Les facteurs de pronostic pourraient être liés aux mécanismes pathogéniques de la maladie : bon pronostic des formes à prédominance granulomateuse et mauvais pronostic des formes à prédominance vasculaire.

Traitement

Le traitement de la GW repose sur l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. Dans les formes systémiques, il a été démontré (7) que les corticoïdes, lorsqu'ils sont prescrits seuls, ne permettent pas d'obtenir et de maintenir la rémission. Les premières observations de rémission prolongée et de guérison ont été obtenues lorsque le cyclophosphamide était associé à la corticothérapie (3). Cette combinaison est

considérée comme étant le "gold standard". Néanmoins, le devenir des malades atteints de GW montre que les rechutes surviennent chez plus de la moitié des patients recevant un traitement prolongé et que le contrôle de l'affection nécessite un traitement long, dont la durée totale est parfois difficile à définir. Une des conséquences est la survenue d'effets secondaires fréquents et sévères. Hoffman et coll. (3) ont démontré que le risque de survenue d'un cancer vésical était multiplié par 33, le risque de lymphome par onze, celui de tumeur solide par 2,4.

Corticoïdes

La dose initiale de corticoïdes est de 1 mg par kilo et par jour. Elle est parfois précédée d'un ou plusieurs bolus de méthylprednisolone (15mg/kg/j). Après un traitement initial de trois à quatre semaines, les corticoïdes doivent être diminués mais les habitudes thérapeutiques varient selon les médecins. Hoffman (3) propose un passage rapide à une corticothérapie à jours alternés afin de réduire le risque d'effets secondaires. Le contrôle de la maladie repose alors essentiellement sur le cyclophosphamide. En France, la tradition, plus que le résultat d'études contrôlées, consiste à traiter de façon continue avec des doses relativement élevées de prednisone. L'European systemic vasculitis trial group (EUVAS) recommande des doses intermédiaires à celles employées dans les études américaines ou françaises. Objectivement, les résultats cliniques sont comparables, quelque soit le mode de décroissance de la corticothérapie mais le risque iatrogène incite aujourd'hui à réduire au maximum les doses de corticoïdes. Il est souhaitable dès la fin du premier mois de réduire massivement la dose de corticoïdes et d'essayer d'atteindre une demi-dose au bout de 3 à 6 mois.

Le cyclophosphamide

Le consensus sur les modalités d'utilisation du cyclophosphamide n'a pas été obtenu. La forme orale est prescrite à raison de 2 mg/kg/j (3), il peut-être adapté à la réponse thérapeutique, à la survenue d'effets secondaires et à l'âge du patient. La durée du traitement varie d'un pays à l'autre : 18 mois en France et aux Etats-Unis (3), 3 à 9 mois au Royaume-Uni (8). En fait, la durée du traitement est en partie conditionnée par le choix du traitement d'entretien.

Les bolus de cyclophosphamide ont également été proposés par plusieurs auteurs (9, 10). Le cyclophosphamide est prescrit toutes les trois ou quatre semaines à la dose de 0,5 à 0,7 g/m². Les résultats obtenus sont comparables dans toutes les études. Elles démontrent que ces deux modalités d'administration permettent à

court terme d'obtenir un résultat superposable à celui obtenu grâce au cyclophosphamide par voie orale. Néanmoins, le nombre de rechutes est élevé lorsque ce traitement se prolonge. Les séries les plus optimistes donnent des résultats comparables mais elles comportent en général diverses catégories de vascularites liées aux ANCA, incluant notamment des polyangéites microscopiques qui répondent de façon plus favorable aux bolus de cyclophosphamide que les granulomatoses de Wegener. Dans notre expérience, le traitement par bolus est efficace et permet d'obtenir la rémission. À l'inverse il ne paraît pas susceptible de la maintenir. La stratégie thérapeutique qu'il convient de développer doit donc un être centrée sur les traitements de maintien de la rémission.

Autres traitements immunosuppresseurs- Nouveaux médicaments

L'azathioprine est communément employée comme traitement d'entretien et paraît efficace et bien tolérée. Elle induit moins d'effets secondaires à long terme que le cyclophosphamide. La dose thérapeutique initiale est de 2 à 3 mg par kilo et par jour. Cette dose doit être adaptée, comme cela a été écrit précédemment, pour le cyclophosphamide.

Le méthotrexate est également employé comme traitement d'entretien ainsi que dans certaines rechutes de GW (11). La dose hebdomadaire est de 0,3 mg/kg/semaine. Son efficacité est inférieure à celle du cyclophosphamide mais de bons résultats ont été obtenus et ce médicament est l'objet de divers protocoles prospectifs (NIH, EUVAS). Ce traitement est également responsable d'effets secondaires : toxicité hépatique, pneumonie d'hypersensibilité, hypoplasie médullaire transitoire, etc.

D'autres médicaments ont été testés mais doivent être étudiés de façon plus approfondie. La cyclosporine paraît efficace chez quelques malades mais ne devrait pas être utilisée en première ou en seconde ligne thérapeutique. De nouveaux médicaments (mycophénolate mofétil, deoxyspergualine) ont été essayés chez un nombre limité de malades. Ils ont toujours été prescrits en traitement d'entretien ou chez des malades qui rechutent ou qui présentent une forme réfractaire à une association de corticoïdes et de cyclophosphamide. Les résultats initiaux sont prometteurs. Leur utilisation ne peut toutefois pas être généralisée pour le moment. Chez les malades réfractaires à tout traitement, l'EUVAS propose de traiter par les antithymoglobulines (protocole « Solution ») et on peut aussi tenter d'utiliser les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale anti-TNF. D'autres auteurs proposent également une chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe de

moelle. Il faudra en analyser les résultats lorsque le recul sera suffisant.

Les immunoglobulines

Les immunoglobulines par voie intraveineuse ont été essentiellement employées chez les malades qui rechutent au cours d'une vascularite avec ANCA. Elles ont également été testées chez des patients non traités. Les résultats qui ont été obtenus montrent une réelle efficacité de ce traitement qui permet également d'obtenir une diminution du titre des ANCA. Néanmoins, un certain nombre de malades rechutent et ce traitement doit être évalué au travers d'études prospectives. Cette thérapeutique est dans l'ensemble bien tolérée. Les immunoglobulines sont administrées par voie intraveineuse à la dose de 2g/kg chaque mois. La dose est délivrée en 2 jours mais nous recommandons une perfusion échelonnée sur 4 jours chez les malades souffrant d'une insuffisance rénale.

Les échanges plasmatiques

Il n'y a pas d'indication de première ligne des échanges plasmatiques dans la granulomatose Wegener.

Conclusion

La granulomatose reste une maladie sévère, chronique, volontiers récidivante. Toutefois, grâce à un traitement adapté et prolongé son pronostic s'est amélioré et la survie de la maladie dépasse dans certaines séries, 80% à 5 ans. Un des problèmes thérapeutiques majeurs est lié à la survenue d'effets secondaires des traitements, dont la gravité et la fréquence sont souvent liées à une prolongation du traitement, difficilement évitable.

Références

1. Gross WL, Trabandt A, Csernok E. Pathogenesis of Wegener's granulomatosis. *Ann Med Interne (Paris)* 1998;149: 280-6.
2. Anderson G, Coles ET, Crane M, Douglas AC, Gibbs AR, Geddes DM, *et al.* Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *QJM* 1992;83: 427-38.
3. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, *et al.* Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116: 488-98.
4. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, De Groote K, Rudert H, Nölle B, *et al.* An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis. Long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:1021-32.

5. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort. *Am J Med* 1996;101:129-34.
6. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990;97:906-12.
7. Walton E. Giant-cell granuloma of respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J* 1958;2:265.
8. Luqmani R, Jayne D, EUVAS. A multicenter randomised trial of cyclophosphamide versus azathioprine during remission in ANCA-associated vasculitis (CYCAZAREM). *Arthritis Rheum* 1999;42:S225, n 928.
9. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:33-9.
10. Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P, *et al.* Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM* 1997;90:401-9.
11. Langford C. A staged approach in the treatment of Wegener's granulomatosis: induction with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum* 1999;42:S284, abstr 1280.