



HAL
open science

La maladie de Wegener : à propos d'un cas inhabituel

Toufic Hachache

► **To cite this version:**

Toufic Hachache. La maladie de Wegener : à propos d'un cas inhabituel. Médecine humaine et pathologie. 1979. dumas-01482101

HAL Id: dumas-01482101

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01482101>

Submitted on 3 Mar 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE
DE GRENOBLE
MÉDECINE & PHARMACIE

DOMAINE DE LA MERCI
LA TRONCHE

ANNÉE 1979

N° D'ORDRE : 154

LA MALADIE DE WEGENER
A propos d'un cas inhabituel

THESE

présentée

à l'Université Scientifique et Médicale de GRENOBLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

par

Monsieur Toufic HACHACHE
[Données à caractère personnel]



Soutenue publiquement le 14 novembre 1979
devant la Commission d'Examen

MM. les Professeurs

P. COUDERC

Président

R. CHARACHON

D. CORDONNIER

M. le Docteur

M. ELSENER

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE
DE GRENOBLE
MÉDECINE & PHARMACIE

—
DOMAINE DE LA MERCI
LA TRONCHE

ANNÉE 1979

N° D'ORDRE :

LA MALADIE DE WEGENER
A propos d'un cas inhabituel

—
THESE

présentée

à l'Université Scientifique et Médicale de GRENOBLE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT



115 010451 7



Monsieur Toufic HACHACHE
[Données à caractère personnel]

Soutenue publiquement le 14 novembre 1979
devant la Commission d'Examen

MM. les Professeurs

P. COUDERC

Président

R. CHARACHON

D. CORDONNIER

M. le Docteur

M. ELSENER

A mon père, ma mère et ma tante

A ma femme

A Olivier-Omar mon fils

A mes soeurs, mon beau-frère et mes neveux

A ma belle-mère

A ma famille et belle famille

A mes amis

A la paix au LIBAN

Je dédie cette thèse

A NOTRE PRESIDENT DE THESE, MONSIEUR LE PROFESSEUR P. COUDERC

Il nous fait le grand honneur d'accepter
la présidence de notre jury.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre
respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. CHARACHON

Il a bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous lui exprimons notre respect et nos remerciements.

MONSIEUR LE PROFESSEUR D. CORDONNIER

Ses conseils et ses remarques seront pour nous un guide précieux.

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements et de notre sincère reconnaissance.

MONSIEUR LE DOCTEUR M. ELSENER

Il a souvent été un confident de nos difficultés.

Qu'il soit assuré de nos remerciements et de toute notre amitié.

A Monsieur le Docteur P. VIALTEL

A Monsieur le Docteur M. FORET

A Monsieur le Docteur H. MEFTAHI

Pour l'aide précieuse qu'ils nous
ont accordée.

A Madame A. GONCALVES

Pour sa collaboration à l'élaboration
de ce travail.

P L A N

	<u>Pages</u>
I - INTRODUCTION	1
II - OBSERVATION	5
III - ETUDE CLINIQUE	21
IV - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE	32
V - DIAGNOSTIC	39
VI - ETIOLOGIE et PATHOGENIE	45
VII - TRAITEMENT et PRONOSTIC	51
VIII - DISCUSSION	57
IX - CONCLUSION	60
BIBLIOGRAPHIE	62

I N T R O D U C T I O N

I N T R O D U C T I O N

I - DEFINITION

La maladie de WEGENER se définit par des critères anatomo-cliniques.

Sur le plan histopathologique elle associe (61) :

- . des lésions granulomateuses nécrosantes des voies respiratoires supérieures et/ou inférieures;
- . une angéite nécrosante et focale des petites artères et veines presque constante dans les poumons et plus ou moins largement disséminée dans d'autres organes,
- . une glomérulonéphrite segmentaire et focale, parfois nécrosante.

Sur le plan clinique elle se caractérise par :

- . des localisations préférentielles au niveau du tractus respiratoire, des poumons et des reins réalisant une triade assez symptomatique,
- . une évolution par poussées qui lui confère une phase prodromique de rhinite, une phase de dissémination pluriviscérale où l'atteinte pulmonaire est quasi constante, et enfin, une phase terminale avec insuffisance rénale ou respiratoire,
- . un polymorphisme parfois considérable du fait que les lésions de vascularite et/ou de granulomatose peuvent affecter n'importe quel organe (48, 110).

II - CADRE NOSOLOGIQUE

Nous n'avons pas l'intention de revenir sur les différents travaux consacrés à la situation nosologique de la maladie de WEGENER. Cette étude a souvent prêté aux confusions (27).

Disons simplement que la maladie doit être située par rapport à un certain nombre d'affections qui comportent histologiquement et selon le cas, des altérations tissulaires allant du granulome nécrosant pur à l'angéite pure (61).

La maladie de WEGENER fait partie du groupe des angéites nécrosantes (29). Le terme d'angéite désigne ici des lésions vasculaires caractérisées par un infiltrat à cellules variées et une nécrose fibrinoïde de la paroi (30).

Dans ce cadre, notre affection représente une entité anatomo-clinique bien individualisée qui se caractérise comme nous l'avons vu, par la coexistence d'une vascularite et d'un granulome et par les localisations préférentielles au niveau du tractus respiratoire supérieur, des poumons et des reins (29).

Cette unité anatomo-clinique s'est confirmée, ces dernières années, par sa réponse favorable et tout à fait singulière dans le cadre des vascularites, au traitement immunosuppresseur et notamment au Cyclophosphamide (29, 35).

III - HISTORIQUE

En 1939, WEGENER (111) décrit le premier l'affection qui porte aujourd'hui son nom, comme une variété de la périartérite noueuse. Les premiers cas sont rapportés semble-t-il par Mc BRIDGE en 1897 et par KLINGER en 1931.

Les frontières exactes de la maladie de WEGENER avec les affections voisines ont mis des années à se préciser.

En 1954, GODMAN et CHURG (61) énoncent clairement les critères de définition de la maladie dans sa forme complète. La même année, FAHEY (48) utilise pour la première fois une moutarde azotée dans le traitement de l'affection.

En 1966, CARRINGTON (21) fait admettre les formes limitées et notamment la forme pulmonaire pure.

A partir du milieu des années 1960, les immunosuppresseurs sont largement utilisés dans le traitement de la maladie.

De 1971 à 1976, FAUCI et ses collaborateurs (49, 50, 51, 52, 53, 54, 68, 114), ISRAEL (70, 71) et REZA (93) prouvent l'efficacité des agents alkylants dans le traitement de cette affection.

En 1972, LYONS (79) pratique la première transplantation rénale chez un patient porteur d'une insuffisance rénale d'origine à la maladie de WEGENER.

Actuellement, l'affection suscite toujours l'intérêt des auteurs pour plusieurs raisons. Son étiologie est encore obscure (49). Sa pathogénie est encore incertaine mais les hypothèses immunologiques sont de plus en plus sûres (44, 69). Ses formes cliniques et son polymorphisme rendent son diagnostic difficile d'autant plus qu'elle partage des similitudes histopathologiques avec beaucoup d'autres affections. Enfin, son pronostic reste sévère malgré l'utilisation des traitements immunosuppresseurs.

A l'occasion d'une observation originale de maladie de WEGENER, nous nous proposons dans ce travail et grâce à une revue de la littérature, de faire le point actuel sur l'affection sans avoir l'intention d'élucider les différents problèmes qu'elle pose encore.

Nous étudierons successivement:

- LES MANIFESTATIONS CLINIQUES
- LES CRITERES ANATOMO-PATHOLOGIQUES
- LE DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL
- L'ETIOLOGIE ET LA PATHOGENIE
- LE TRAITEMENT ET LE PRONOSTIC DE CETTE MALADIE.

O B S E R V A T I O N

O B S E R V A T I O N

Madame COL... Renée, née le 11 février 1930, Dossier n° 50
Service de Néphrologie et des maladies métaboliques
(Professeur D. CORDONNIER).

- Le 30 novembre 1971, 1ère hospitalisation dans le Service
de Néphrologie (Professeur J.M. MULLER).

La malade est adressée dans le service pour une
insuffisance rénale aiguë sévère.

Dans ses antécédents on note :

. pelvispondylite rhumatismale évoluant depuis
1959 et successivement traitée par la Phénylbutazone et
des anti-paludéens,

. hématurie en 1961, rattachée à des épisodes
d'infection urinaire (urographie intraveineuse normale),

. apparition en avril 1971 d'arthralgies
périphériques, d'atteinte cutanée à type de livedo et de
purpura des membres inférieurs accompagnées d'un syndrome
inflammatoire avec une vitesse de sédimentation supérieure
à 100 mm. Les anticorps (Ac) anti-nucléaires et les
cellules L.E. sont absents. Il n'existe pas de protéinurie
ou d'hématurie et l'azotémie est à 0,18 g/l. Elle fût
traitée à l'Indométacine.

Début novembre 1971, une baisse de l'état
général avec asthénie, anorexie, hyperthermie, fait suite
à une aphtose buccale et de vives douleurs gastriques. La
malade est hospitalisée alors dans le service de
Rhumatologie (Professeur G. CABANEL) où :

. le transit oeso-gastro-duodéal élimine une
lésion digestive,

. l'examen objective une dyspnée avec râles crépitants et galop cardiaque avec image de surcharge sur la radiographie pulmonaire,

. Le bilan biologique met en évidence une anémie importante ($2\ 200\ 000\ G.R./mm^3$) et une insuffisance rénale aiguë sévère avec $600\ ml/24\ heures$ de diurèse et une azotémie à $2,20\ g/l$.

La patiente est alors confiée au service de Néphrologie.

Le 31 novembre, l'insuffisance rénale est sévère, avec une urée sanguine à $2,90\ g/l$, une kaliémie à $6\ meq/l$, une diurèse à $400\ ml/24\ heures$. Par contre, la pression artérielle est normale.

Le 1er décembre, après avoir éliminé un obstacle sur les voies urinaires, une biopsie rénale chirurgicale est pratiquée sur le rein droit par le Docteur G. FAURE (voir annexe I page 17).

Le 2 décembre, une première épuration extra-rénale est pratiquée.

L'état clinique de ces premiers jours montre une température à $38^\circ - 38^\circ 5$, une baisse de l'état général et l'absence de manifestations cutané-articulaires récentes. Le fond d'oeil est normal.

Les données biologiques révèlent :

. une vitesse de sédimentation supérieure à $100\ mm$,

. une anémie avec hyperleucocytose ($15\ 000\ GB/mm^3$) mais pas d'eosinophilie,

. une hématurie et une leucocyturie microscopique,

. une protéinurie glomérulaire peu sélective (0,32 g/24 heures),

. l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des protéines sériques décèlent une réaction inflammatoire marquée.

L'IgG : 17,3 g/l (normale $11,7 \pm 2,7$)

L'IgA : 4,2 g/l (normale $2,2 \pm 0,8$)

L'IgM : 1,1 g/l (normale $1,2 \pm 0,5$)

. le complément sérique est à la limite supérieure avec $\beta 1C-\beta 1A$ à 1,75 g/l (normale $1,4 \pm 0,25$).

Le bilan étiologique reste négatif avec :

. ASL et ASK normales, mais présence de streptocoque D et de staphylocoque doré dans la gorge,

. les anticorps anti-nucléaires (ACAN), les cellules L.E., la réaction au latex et de Waaler-Rose sont négatives et le resteront à trois reprises,

. la recherche d'auto-anticorps et les sérologies virales sont aussi négatives ainsi que l'antigène Australia.

Devant cette glomérulonéphrite maligne, avec prolifération endo et extracapillaire de stade III (voir annexe I page 17), on administre dès le 2 décembre de l'Héparine (10 et 15 mg/heure) puis de l'Azathioprine (100 mg/jour) et du Dipyridamole (40 mg/jour).

Suite à ce traitement, une amélioration nette de l'état général se fait progressivement et la température se normalise en une dizaine de jours. Par contre, l'insuffisance rénale persiste nécessitant deux séances d'épuration extra-rénale par semaine.

L'héparinothérapie est arrêtée un mois après environ, pour des hémorragies rétinienne bilatérales intéressant la macula gauche, et pour des métrorragies avec un examen gynécologique normal.

Devant l'inefficacité du traitement sur les fonctions rénales, l'azathioprine est abaissée à 50 mg/jour le 15 janvier 1972 et définitivement stoppée deux semaines plus tard.

Le 6 avril 1972, le fond d'oeil montre une " restitutio ad integrum " et la malade quitte le service le 14 avril en bon état général. Elle est alors prise en charge en hémodialyse chronique au centre universitaire de cure de Saint-Hilaire du Touvet (Service du Docteur J. VALLIN).

- En octobre 1974

Madame COL... subit une hystérectomie totale pour des métrorragies abondantes, aggravées par l'Héparine utilisée à chaque séance d'épuration. L'étude histologique de la pièce opératoire découvre un adénocarcinome de l'endomètre bien limité à la muqueuse utérine. Une radiothérapie (6 000 à 7 000 rad.) est effectuée. Cet épisode est considéré comme guéri et plusieurs frottis vaginaux pratiqués ultérieurement sont négatifs.

- Le 8 septembre 1976, hospitalisation dans le Service de Neurochirurgie (Professeur de ROUGEMONT)

Un mois plus tôt, la malade présentait un scotome supéro-externe gauche d'aggravation rapide avec un fond d'oeil normal mais une selle turcique suspecte sur un cliché radiographique du crâne.

Lors de cette hospitalisation, l'étude tomographique découvre une densification osseuse des parois du sinus sphénoïdal prédominant sur le côté gauche et se prolongeant sur l'éthmoïde postérieur.

Ceci fait discuter un processus néoformatif, mais :

- . la scintigraphie cérébrale,
- . l'électroencéphalographie,
- . l'artériographie carotidienne gauche ne peuvent l'affirmer.

L'examen oto-rhino-laryngologique note une rhinite banale depuis 2 à 3 mois et des antécédents d'épistaxis aggravés par l'Héparine utilisée lors des séances d'épurations. Ces épistaxis ont parfois nécessité, depuis 1973, un méchage et des transfusions sanguines.

Au terme de ce bilan, un processus d'origine inflammatoire est retenu comme probable et la malade quitte le service le 20 septembre 1976 avec un traitement associant une antibiothérapie et du Médrol (12mg/jour progressivement abaissé).

En dépit de ce traitement, les signes vont aller vers l'aggravation progressive pour aboutir à des douleurs périorbitaires gauches s'étendant sur toute l'hémiface et s'accompagnant d'un oedème palpébral. La rhinite traîne et semble rebelle à l'antibiothérapie.

Un examen ophtalmologique effectué en février 1977, élimine une cause oculaire à ce syndrome douloureux mais objective une baisse importante de l'acuité visuelle gauche, une paralysie de la VI paire crânienne gauche, une hémiquadransie latérale homonyme au champ visuel et enfin des papilles pâles au fond d'oeil surtout du côté atteint.

Un nouveau bilan est alors entrepris avec :

- . une scintigraphie cérébrale le 4 avril 1977,
- . une tomодensitométrie cérébrale le 13 avril 1977,
- . des tomographies des orbites le 5 mai 1977,
- . une scintigraphie osseuse le 5 mai 1977.

Ce bilan reste non concluant. Il ne peut confirmer ou infirmer le processus néoformatif qu'on suspecte.

A partir de juin 1977, l'évolution défavorable est nette. La baisse de l'état général est marquée. Une température à 38°5 réapparaît le soir, les douleurs de l'hémiface gauche sont de plus en plus intenses, la rhinite devient franchement hémorragique. Une toux et une dyspnée font pratiquer une radiographie pulmonaire le 1er juillet 1977 qui revient tout à fait normale.

- Le 6 juillet 1977, madame COL... est hospitalisée une nouvelle fois dans le Service de Neurochirurgie pour une intervention à visée antalgique. Celle-ci n'a pas lieu.
- Le 29 juillet 1977, la patiente est transférée dans le Service d'Oto-Rhino-Laryngologie (Service du Professeur R. CHARACHON).

Un nouveau bilan étiologique est entrepris devant un épaississement de l'éthmoïde postérieur, une opacité ethmoïdo-maxillaire gauche et un processus lytique probable du sinus maxillaire gauche dans l'angle supéro-externe sur le bilan radiologique.

L'examen local montre à l'entrée des croûtes dans le cavum et les fosses nasales et une otite séreuse de l'oreille gauche. Une biopsie ethmoïdale est pratiquée le 9 août 1977 (voir annexe II page 19). Une radiographie systématique puis l'étude tomographique des champs pulmonaires révèlent une image de condensation avec caverne à coque épaisse du segment apical du lobe inférieur droit.

Devant ce tableau, la recherche d'une tuberculose (IDR - culture), les sérologies virales, syphilitiques et à la recherche d'une mycose sont demeurées négatives.

La bronchoscopie pratiquée le 18 août 1977 est normale et permet la biopsie bronchique (voir annexe III page 20).

Devant ces différentes atteintes, une confrontation anatomo-clinique avec une revue des différentes biopsies, retient finalement le diagnostic de maladie de WEGENER avec ses trois atteintes habituelles. L'atteinte rénale s'est manifestée en premier.

- Le 4 septembre 1977, Madame COL... est transférée dans le Service Néphrologie

Les données biologiques montraient :

- . une vitesse de sédimentation à 47 mm,
- . une réaction $\times 1 \times 2$ nette sur l'électrophorèse des protéines sériques et une légère hypergamma-globulinémie,
- . IgG : 13 g/l (Normale $11,7 \pm 2,7$),
- . IgA : 3,5 g/l (Normale $2,2 \pm 0,8$),
- . IgM : 1 g/l (Normale $1,6 \pm 0,6$),
- . le complément hémolytique est abaissé ainsi que les fractions C3 et C3A,
- . le test au P.E.G. est négatif,
- . enfin, la recherche d'une cryoblobulinémie et d'Ac sériques est négative.

Un traitement à 60 mg de prédnisone est débuté le jour même pour 15 jours, puis 40 mg pendant les 15 jours suivants. Le 21 septembre, le cyclophosphamide (100 mg/jour) lui est associé.

- Deux mois plus tard

Ce traitement comporte 75 mg/jour de Cyclophosphamide et 20 mg/jour de Prédnisone. Une amélioration subjective et objective est notée avec :

. sur le plan général, la température s'est normalisée, la douleur péri-orbitaire a pratiquement disparu et l'état général s'est amélioré.

. sur le plan O R L, il existe le même aspect croûteux des fosses nasales et du cavum sans aggravation ni régression évidente. L'otite séreuse persiste (antibiothérapie). Par contre, sur le plan radiologique, on assiste à un nettoyage des sinus maxillaire et éthmoïdal gauche.

. sur le plan ophtalmologique, légère amélioration de l'acuité visuelle gauche, mais le fond d'oeil montre toujours une papille pâle.

. sur le plan pulmonaire, le contrôle tomographique précise une très nette régression de l'image du lobe inférieur droit.

. sur le plan biologique enfin, la NFS est pratiquée régulièrement et les G.B. sont supérieurs à $3\ 000/\text{mm}^3$.

La vitesse de sédimentation est à 28 mm.

Une normalisation des Ig est visible avec :

- . IgG à 8 g/l
- . IgA à 2,35 g/l
- . IgM à 0,9 g/l.

Le complément sérique est par contre toujours abaissé avec ces fractions C3 et C3A.

- En décembre 1977

L'apparition d'une imprégnation cortisonique (Bufalo-Nek, prise de 5 Kg) nécessite la baisse progressive de la prédnisone. Une leucopénie allant jusqu'à $1\ 800\ \text{BG}/\text{mm}^3$, oblige la baisse du cyclophosphamide à 50 mg/jour. Ce dernier est arrêté le 30 décembre devant la demande incessante de la malade qui l'accuse de troubles digestifs divers.

- En mars 1978

Alors que le traitement ne consiste qu'à la prise de 10 mg de prédnisone/jour, l'état de la malade semble s'aggraver :

- . l'état général est médiocre, mais il n'existe pas de fièvre,
- . sur le plan pulmonaire, il n'existe aucune symptomatologie clinique mais l'image radiologique est toujours présente bien qu'elle soit légèrement améliorée,
- . sur le plan O.R.L. , une nouvelle aggravation radiologique avec une opacité totale des lésions sinusiennes et un flou des cellules ethmoïdales. Cette aggravation radiologique contraste avec la disparition de la rhinorrhée et des épistaxis. Les fosses nasales semblent moins croûteuses. Enfin, l'otite séreuse gauche persiste et s'accompagne d'hypoacousie,
- . sur le plan ophtalmologique, aggravation certaine avec cécité gauche complète. Le fond d'oeil découvre une discrète phlébite et artérite généralisées à gauche et débutantes à droite.

Devant cette aggravation, une reprise du traitement immunosuppresseur par le Cyclophosphamide à la dose de 100 mg/jour est effectuée le 1er avril 1978.

En juin 1978, le traitement est interrompu pendant 15 jours pour un panaris du pouce avec streptocoque D au prélèvement bactériologique. Il sera repris à la dose de 50 mg/ jour (1 mg/Kg).

- Pendant les 3 mois qui suivent

La patiente ne suit pas régulièrement ce traitement et en octobre 1978, on assiste à une réapparition des signes généraux avec fièvre, d'une asthénie et de douleurs ostéo-articulaires. Des épistaxis sont à nouveau dans le tableau clinique ainsi que des douleurs de l'hémiface gauche.

- En novembre 1978

La malade est hospitalisée une nouvelle fois pour une toux, dyspnée importante, fièvre à 39° et frissons.

Le bilan à la recherche d'un germe pathogène est négatif (hémoculture, sérologies virales, recherches bactériologiques sur crachats). Une radiographie pulmonaire simple montre une surcharge cardiorespiratoire avec cardiomégalie et à l'échocardiographie il existe un petit épanchement péricardique. L'amélioration de cette surcharge est obtenue avec une ultrafiltration plus importante lors des séances d'épuration extrarénale (perte de 6 Kg environ en deux semaines).

Par contre :

. l'image excavée du lobe inférieur droit n'a pas évolué,

. l'examen ophtalmologique objective la stabilité des signes oculaires,

. l'examen O.R.L. découvre des croûtes hémorragiques, une cloison nasale détruite, le toit de l'éthmoïde est visible ainsi que le sphénoïde.

L'étude radiologique confirme cette aggravation indiscutable.

Devant le refus de la malade de poursuivre un traitement au Cyclophosphamide, l'azathioprine (150 mg/jour) est administrée à partir de janvier 1979. Elle sort du service après une amélioration de son état général et la disparition de la température.

Fin avril 1979, Madame COL... poursuivait normalement son épuration extra-rénale et elle était sous 50 mg d'azathioprine.

RESUME DES DIFFERENTS ORGANES ATTEINTS

Avril 1971

- . atteinte ostéoarticulaire
- . signes généraux et inflammatoires
- . atteinte cutanée.

Novembre 1971

- . atteinte rénale (biopsie rénale).

Juillet 1976

- . signes oculaires gauches
- . rhinite et antécédents d'épistaxis.

Août 1977

- . atteinte de l'oreille moyenne gauche
- . atteinte pulmonaire (biopsie bronchique)
- . atteinte sinusienne (biopsie de l'éthmoïde).

Septembre 1977

- . La confrontation anatomo-clinique retient le diagnostic de la maladie de WEGENER avec une atteinte rénale qui s'est manifestée 5 ans avant les signes des voies respiratoires supérieures et inférieures. Le diagnostic n'a été fait que lorsque la triade classique de la maladie s'est réunie.

ANNEXE I

Biopsie rénale : 71 G 55 105, Docteur H. MARTIN.

1) Examen histologique

Un minimum de 26 glomérules lisibles. Un seul d'entre eux est sensiblement normal. Tous les autres sont le siège de lésions considérables et complexes où dominent essentiellement les phénomènes exsudatifs à type de nécrose, d'afflux de polynucléaires et les processus de sclérose collagène ou de fibrohyalinose foculaire. Ces processus sont d'intensité variable d'un glomérule à l'autre, souvent juxtaposés et aboutissent parfois à une destruction foculaire totale dont ne persistent plus que quelques débris nécrotiques. L'hyperplasie des cellules extracapillaires est quasi constante, tantôt totale, tantôt en croissant, souvent organisée autour de dépôts de substances fibrineuse ou fibrinoïde. L'inflammation interstitielle fibroinflammatoire subaigue où prédominent les polynucléaires et les plasmocytes, est particulièrement intense autour des glomérules. Elle s'accompagne d'afflux de polynucléaires dans les tubes accompagnés de cylindres hyalins ou protéiques et de phénomènes dégénératifs épithéliaux. Les éléments vasculaires interlobulaires ont une paroi épaissie par une fibrohyalinose et une hyperplasie cellulaire pariétale.

2) L'histo-immunofluorescence

Directe et positive avec du sérum anti-gamma G et anti-complément au niveau des plaques de nécrose et des dépôts de substance fibrinoïde dans l'espace urinaire.

Pas de fluorescence glomérulaire sur les zones de sclérose. Le sérum anti-fibrinogène donne une fluorescence glomérulaire positive surtout sur les dépôts de fibrine enserrés entre les cellules extracapillaires.

En somme, il s'agit d'une glomérulonéphrite maligne nécrosante et sclérosante avec un retentissement notable sur tous les éléments du néphron.

ANNEXE II

Biopsie de l'éthmoïde gauche : 77 H 26 732,
Docteur B. PASQUIER

Le prélèvement concerne des fragments de muqueuse de type transitionnel remaniée par une inflammation chronique et par des granulomes nécrosants faits d'une bordure de cellules épithéloïdes et giganti-cellulaires, parfois disposées en palissades autour d'un centre finement fibrillaire et P.A.S. positif, soit nécrotique et ponctué de nombreux polynucléaires.

Accompagnant ces images, existent des lésions vasculaires représentées par un afflux de polynucléaires autour ou dans la paroi de certains capillaires, ou plus anciennes constituées par une fibrose endartérielle avec parfois obstruction luminale.

Une étiologie infectieuse en particulier mycosique ayant été écartée, malgré l'absence de lésions évidentes d'angéite nécrosante (masquée par l'ancienneté de l'affection) et compte tenu de l'atteinte éthmoïdale, rénale et pulmonaire, le diagnostic de syndrome de WEGENER est proposé et doit être confronté aux données antérieures de la biopsie rénale.

ANNEXE III

Biopsie bronchique : 77 H 26 922, Professeur P. COUDERC

1) Eperon de la bronche de Nelson

Large fragment intéressant un chorion oedémateux recouvert d'un épithélium cylindrique cilié de type respiratoire et contenant des glandes bronchiques hypercriniques. Le cartilage bronchique est le siège de calcifications métamorphiques.

2) Bronche lobaire supérieure droite

Aspect histologique de bronchite chronique en poussée oedémateuse sans caractère spécifique. Il n'y a, en particulier, aucune lésion de vascularite granulomateuse.

3) Caréna

Petit fragment composé de fibrine et de sang coagulé contenant quelques cellules épithéliales pavimenteuses.

ETUDE CLINIQUE

ETUDE CLINIQUE

I - GENERALITES

A/ FREQUENCE :

La maladie de WEGENER est une affection rare mais il semble qu'elle est plus fréquente qu'il ne paraît car un bon nombre de cas reste méconnu. En 1958, WALTON (110) regroupe 56 observations. En 1969, ALFONSI (3) collige 194 cas de la forme complète de la maladie. Depuis lors, nous pouvons estimer à 200 environ le nombre des observations publiées dans la littérature française et anglo-saxonne.

B/ AGE :

Elle survient à tout âge, principalement entre 40 et 60 ans (48). Seuls 9 sujets âgés de moins de 16 ans et atteints de la maladie de WEGENER ont été rapportés (9) dont un nourrisson de 3 mois (21).

C/ SEXE :

Elle atteint deux hommes pour une femme (114).

D/ FACTEURS FAVORISANTS :

Aucun facteur favorisant n'est retrouvé. L'absence des antécédents allergiques et des prises médicamenteuses est à souligner (19).

II - LA FORME TYPIQUE

On lui décrit habituellement 3 phases évolutives :

- une phase prodromique de rhinite,

. une phase de dissémination qui survient après un intervalle de temps variable ; tous les organes peuvent être altérés mais l'atteinte pulmonaire est quasi constante,

. une phase terminale où la mort survient par insuffisance rénale ou respiratoire.

Une triade symptomatique domine donc le tableau clinique avec l'atteinte des voies respiratoires supérieures, pulmonaire et rénale. Mais à côté de cette triade, la maladie de WEGENER peut avoir un polymorphisme clinique considérable (6).

Le stade de début est généralement insidieux. Sa durée est très variable de quelques semaines à quelques années (3). Il s'agit dans les 2/3 des cas d'une rhinite croûteuse avec obstruction et douleurs nasales (110). D'autres fois, une baisse de l'état général avec amaigrissement, anorexie et fièvre oscillante amène le malade (110). Parfois, ce sont des images pulmonaires de découverte systématique, une toux ancienne et des crachats hémoptoïques qui ouvrent le tableau clinique (53). Plus rarement on observe des arthralgies, une otorrhée ou une surdité (57), une atteinte cutanée (23), un syndrome de pseudo-tumeur orbitaire. Par contre, les manifestations rénales sont exceptionnelles à ce stade (53).

A/ LA TRIADE CLASSIQUE

1) L'atteinte des voies respiratoires supérieures

Elle est une des conditions pour évoquer le diagnostic de la maladie de WEGENER (114). Parmi les 56 cas colligés par WALTON (110), 50 présentaient une symptomatologie d'ue à cette atteinte.

La rhinite banale du début mais rebelle à la thérapeutique habituelle, devient hémorragique. Les épistaxis sont fréquents et accompagnés de phases d'obstructions nasales et de douleurs faciales.

L'examen clinique découvre des ulcérations de la muqueuse nasale d'emblée assez étendues et recouvertes de croûtes (110). Elles vont aboutir à la destruction des cartilages et os du nez. La cloison nasale se perforé et le nez prend un aspect cassé (26). L'extension de ces ulcérations se fait ensuite vers le palais, le pharynx avec dysphagie douloureuse, le larynx avec toux et enrouement, la glotte, la trachée et les bronches (103).

L'atteinte sinusienne se traduit par une sinusite maxillaire et moins fréquemment ethmoïdale, frontale ou sphénoïdale (15). Radiologiquement on découvre un épaississement des parois sinusiennes puis une opacification totale du sinus atteint.

La surinfection locale est fréquente et nécessite un drainage des sinus (53).

Pendant que l'extension locale atteint l'oeil et l'oreille, la dissémination générale de la maladie de WEGENER se fait et se localise surtout aux poumons.

2) L'atteinte pulmonaire

Elle est présente dans 95 à 100 % des cas (53, 110). C'est dire qu'elle ne manque pratiquement jamais.

Les signes fonctionnels sont très variables et peu spécifiques (14, 25). Ils peuvent associer une toux chronique souvent productive, une dyspnée d'effort, des douleurs thoraciques et plus rarement des hémoptysies. Quelquefois, ces signes sont totalement absents et la lésion est découverte lors d'un examen radiologique systématique. A un stade avancé, un tableau d'insuffisance respiratoire peut apparaître.

L'examen clinique est généralement pauvre. Il contraste parfois avec l'importance des images radiologiques.

Les signes radiologiques sont variables et les images les plus fréquentes sont celles d'infiltrats et d'opacités denses macro-nodulaires, ovales ou arrondies, de 2 à 4 centimètres de diamètre dans les 2/3 des cas (74). Ces nodules sont volontiers multiples et bilatéraux, rarement solitaires. Il n'existe pas de localisation préférentielle (62) bien que les lobes moyens et inférieurs soient les plus touchés (21). Dans 40 % des cas, ces nodules sont excavés au centre donnant occasionnellement des images hydro-aériques avec niveau liquide. Leur paroi est habituellement épaisse en coque dense.

L'évolution radiologique spontanée peut être insolite : certains infiltrats disparaissent pendant que d'autres continuent à se développer, ou que d'autres encore naissent (20, 114). L'observation rapportée par DUJARDIN (41) en est un exemple.

Les images de miliaire diffuse (24) ou d'atélectasie (62, 83) sont plus rares. Les épanchements pleuraux (63), le pneumothorax (62) et l'oedème aigu du poumon sont plutôt des complications de l'atteinte pulmonaire de la maladie de WEGENER. L'élargissement médiastinal par l'atteinte ganglionnaire est exceptionnel.

La bronchoscopie peut montrer des ulcérations trachéales et un oedème bronchique. Une sténose concentrique d'allure tumorale a été rapportée avec d'ailleurs un tableau d'asphyxie aiguë (83).

3) L'atteinte rénale

Bien que tardive, l'atteinte rénale fait partie intégrante de la forme complète de la maladie de WEGENER (26).

L'apparition des premières manifestations rénales représente un cap fondamental dans l'évolution de la maladie et la précipite (18). La majorité des malades en l'absence d'un traitement adéquat décèdent dans un tableau d'insuffisance rénale terminale en quelques mois, voire quelques semaines. Cette lésion rénale peut parfois passer inaperçue à moins qu'on ne cherche une baisse de la clearance glomérulaire ou qu'on ne pratique une biopsie systématique. D'autres fois, le tableau est d'emblée celui d'une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique. Entre ces deux extrêmes, tous les états intermédiaires peuvent se voir (25).

Le tableau est celui d'une glomérulonéphrite. La protéinurie est habituellement de faible abondance. L'hématurie est souvent microscopique accompagnée d'une leucocyturie et d'une cylindrurie intermittentes. L'oligo-anurie s'installe progressivement avec l'apparition de l'élévation de l'urée et de la créatinine plasmatiques. La pression artérielle est par contre normale. L'hypertension n'est notée que dans 25 % des cas (66). Des phénomènes douloureux sont parfois déterminés par des infarctus rénaux (66).

Exceptionnellement, l'urographie intraveineuse et l'artériographie sélective ont montré une sténose artérielle avec néovascularisation au sein du parenchyme rénal (90). Un hématome périrénal spontané et de nombreux anévrismes artériels ont d'autre part, été observés (8).

B/ LES AUTRES ORGANES ATTEINTS

A côté de cette triade symptomatique, le tableau clinique de la maladie de WEGENER peut être dominé par des signes dus à l'atteinte de beaucoup d'autres viscères.

1) Les signes oculaires

Ils sont assez fréquents (5) et retrouvés dans 40 % des cas environ (101, 114). Souvent unilatéraux (3), ils ne sont nullement spécifiques de la maladie de WEGENER (35). Ces signes résultent (101) :

. soit, de l'extension des lésions des voies respiratoires supérieures vers l'orbite. Ils réalisent alors un tableau de pseudo-tumeur orbitaire avec exophtalmie, ophtalmoplégie et cécité par compression et atrophie du nerf optique. Une destruction de l'orbite peut se voir (36).

. soit, d'une atteinte oculaire focale proprement dite au même titre que les autres localisations de l'affection. Ils se présentent alors à type de conjonctivite, uvéite, kératite grave, ulcérations cornéo-sclérales et atteinte rétinienne.

2) Les signes auriculaires

Présents dans 40 % des cas (114), ils sont rarement isolés en dehors de toute atteinte des voies respiratoires supérieures. L'otite séreuse de l'oreille moyenne domine le tableau (15). Elle est rebelle à toute thérapeutique habituelle et évolue sur le mode chronique. Elle entraîne une hypoaccousie voire une surdité (57). L'examen audiométrique met généralement en évidence des troubles de transmission (15).

3) Les signes cutanés

Ils se rencontrent dans 50 % des cas environ (92, 110).

Schématiquement, on peut les séparer en deux grands types (92) :

. les lésions précoces ou celles qui apparaissent au cours de l'évolution. Elles peuvent être alors les premières manifestations de l'affection comme dans 8 % des cas colligés par REED (92).

. les lésions tardives ou terminales qui s'associent habituellement à l'atteinte rénale.

Les manifestations cutanées se présentent sous une multitude d'aspects (18, 114). Les plus fréquentes sont les éruptions bulleuses papulo-nécrotiques et parfois hémorragiques. Elles prédominent au niveau des extrémités, des articulations et de la face (43, 92). Les lésions purpuriques et les télangiectasies sont tardives et accompagnent l'atteinte rénale.

Les nodules sous-cutanés sont par contre inhabituels dans la maladie de WEGENER (92, 114).

4) Les signes articulaires

Ils se voient dans 60 % des cas (114). Ce sont des arthralgies fugaces et transitoires qui se manifestent au niveau des articulations des membres.

Elles sont parfois très précoces et précèdent la triade qui attire l'attention sur la maladie de WEGENER (82).

5) Les signes neuro-musculaires

Les signes neurologiques se voient dans 20 à 30 % des cas de la maladie de WEGENER (54, 110).

Trois types de troubles sont décrits (40) :

. ceux qui sont dus à une atteinte vasculaire du système nerveux. Ils sont les plus fréquents et regroupent les neuropathies périphériques à type de mononévrite et polynévrite sensitivo-motrices, des signes d'hémorragies cérébrales (28) ou de thromboses des artères cérébrales.

. ceux qui sont secondaires à l'envahissement à partir des lésions nasales et sinusiennes : ainsi l'atrophie du nerf optique, les troubles cochléo-vestibulaires et les méningites de la base du crâne,

. ceux enfin, qui traduisent une localisation propre de la maladie. Ils sont plus rares. Ils reflètent l'atteinte d'une paire crânienne ou la présence de foyers granulomateux intra-cérébraux (56) ou médullaires (28).

Au cours de l'évolution de l'affection, myalgies et amyotrophies peuvent se rencontrer. Une pseudo-neuromyopathie avec atteinte rhizomélique des quatre membres a été rapportée (22).

6) Les signes cardiaques

Ils se rencontrent dans 30 % des cas (114). Les signes les plus fréquents sont ceux d'une péricardite (55). Des crises d'angor et des troubles du rythme sont souvent décrits (114). Par contre, l'atteinte des valvules ou des autres tuniques du myocarde est plus rare (80).

7) Les signes généraux

Ils complètent ce tableau clinique. L'asthénie croissante, l'amaigrissement important et surtout la fièvre oscillante avec des clochers à 39 et 40° sont généralement présents du moins lors des poussées évolutives de la maladie de WEGENER.

En fait, bien d'autres organes peuvent être altérés. Il a été décrit des hémorragies digestives (61), un syndrome pseudo-occlusif (18), une prostatite aiguë (115), une parotidite etc ...

III - LES FORMES CLINIQUES

A/ LES FORMES LIMITEES

1) La forme pulmonaire

Elle est de loin la plus fréquente des formes cliniques de la maladie de WEGENER. L'atteinte rénale manque totalement. Les manifestations pulmonaires sont prédominantes ou entièrement isolées.

2) La forme oto-rhino-laryngologique

C'est peut-être une forme où le diagnostic est très précoce avant l'apparition des autres localisations de l'affection (37, 89). Certains auteurs rapprochent de ce cadre, le granulome malin centro-facial (37, 66) alors que d'autres en font une maladie particulière (53, 96). Nous le verrons avec le diagnostic différentiel.

3) La forme " décapitée " (112, 113)

L'atteinte des voies respiratoires supérieures est absente. Elle réalise un syndrome poumon-rein comme dans l'observation de SCHACHTER (97).

B/ LES FORMES SELON LA GRAVITE

1) Les formes " fulminantes "

Elles aboutissent à l'insuffisance rénale ou respiratoire en peu de temps (1).

2) Les formes à évolution spontanée plus lente (16)

C/ LES FORMES INHABITUELLES

Ce sont surtout les formes dont les manifestations précoces sont inhabituelles (45, 115). BAKER (8) rapporte un cas où l'atteinte rénale est apparue longtemps avant les autres localisations de la maladie.

IV - LES SIGNES BIOLOGIQUES GENERAUX

En dehors des perturbations susceptibles d'extérioriser l'atteinte de tel ou tel organe et notamment du rein, les données biologiques ne sont nullement spécifiques dans la maladie de WEGENER et sont représentées par :

. une vitesse de sédimentation globulaire constamment accélérée,

. une numération formule sanguine perturbée avec une anémie généralement normochrome normocytaire et accompagnée d'une hyperleucocytose et d'une thrombocytose (53). L'eosinophilie est par contre très rare (110). L'anémie hémolytique par microangiopathie a été notée (34) ainsi que les stigmates d'une coagulation intravasculaire (58).

. l'électrophorèse des protéines sériques montre une élévation des alpha 2 et gamma-globulines. Les IgG et IgA sont habituellement augmentées sur l'immuno-électrophorèse sérique. L'IgA salivaire est parfois élevée (53). L'augmentation de l'IgE a été aussi observée (31).

. d'autres examens biologiques sont généralement négatifs. L'antigène HBs est toujours absent (99). La recherche des anticorps anti-tissus, anti-nucléaires et des cellules LE, est négative. Sans être spécifiques, les réactions de Latex et de Waaler-Rose peuvent être parfois positives (66, 69, 99). Les sérologies syphilitique et mycosique sont négatives (3). Les autres recherches bactériologiques et virales sont décevantes et ne révèlent que les surinfections et non un agent pathogène (36, 110).

V - EVOLUTION

Sans traitement, l'évolution de la maladie de WEGENER vers la mort est de règle. WALTON en 1958 (110) fait état d'une survie moyenne spontanée de 5 mois.

Sur le plan général, on assiste à une dégradation progressive avec l'installation d'une cachexie confinant le malade au lit.

Sur le plan viscéral, le tableau clinique peut se compléter de nouvelles localisations aggravant encore l'état du patient.

La mort survient habituellement par urémie terminale ou insuffisance respiratoire. Moins souvent c'est un tableau cardio-vasculaire, septicémique ou hémorragique qui est en cause.

Comme nous venons de le voir, la maladie de WEGENER se caractérise cliniquement par une succession de poussées évolutives réalisant une triade symptomatique assez révélatrice. Mais il faut d'emblée insister sur l'importance de l'étude histologique seule capable d'affirmer le diagnostic. Ce dernier est d'ailleurs souvent difficile et on comprend la controverse qui oppose certains auteurs sur plusieurs formes cliniques.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

E T U D E A N A T O M O - P A T H O L O G I Q U E

La maladie de WEGENER se caractérise par la coexistence d'une angéite nécrosante avec un granulome inflammatoire (18) et par ses localisations préférentielles au niveau du tractus respiratoire et du rein (66) mais elle peut aussi affecter toute " l'économie " (28).

I - CARACTERES HISTOPATHOLOGIQUES

A/ LA LESION GRANULOMATEUSE

Elle est constituée par :

. des cellules géantes habituellement du type cellules à corps étranger ou du type Langhans. Ces cellules sont quelquefois le siège d'anomalies nucléaires : noyau multilobé, bourgeonnant et porteur de nucléoles proéminants (21),

. des polynucléaires, plasmocytes et lymphocytes aussi abondants que les premières. Par contre, les polynucléaires eosinophiles sont plus rares voire absents (110).

Ce granulome entoure ou borde généralement un ou plusieurs foyers nécrotiques plus ou moins confluents. Ce foyer nécrotique laisse parfois subsister de rares éléments structuraux et l'on peut reconnaître ainsi des débris cellulaires amorphes et des fibres nécrotiques lui donnant un aspect fibrillaire.

A la limite des zones nécrotiques, des fibroblastes tendent à se disposer en palissade mais il n'existe pas de vraies cellules épithélioïdes (61).

B/ L'ANGEITE NECROSANTE

Tous les vaisseaux peuvent être atteints, mais surtout les capillaires, les artères et les veines de petits calibres (25).

Au stade initial, un oedème sous-intimal apparaît avec un afflux leucocytaire et en particulier histiocytaire modéré. Une nécrose pariétale s'ensuit avec des dépôts fibrinoïdes. Elle affecte toutes les couches pariétales avec destruction des fibres musculaires et élastiques et s'accompagne d'un infiltrat polymorphe constitué de polynucléaires et de cellules géantes.

A ces lésions pariétales s'ajoutent des phénomènes thrombotiques oblitérant plus ou moins la lumière et entraînant des infarctus.

A un stade cicatriciel, on peut observer une réorganisation et une reperméabilisation luminale (110).

Exceptionnellement, l'atteinte d'un vaisseau de plus gros calibre peut entraîner la formation d'un anévrisme (25).

Cette angéite nécrosante enfin est segmentaire et focale. " Des vaisseaux de calibre identiques se " révèlent, sur une seule coupe tantôt intacts, tantôt " malades " (25).

C/ AGES DES LESIONS

La constatation de variations parfois considérables au niveau des images histologiques observées est à signaler. Les lésions du tractus respiratoire paraissent anciennes ou " chroniques ", celles qui affectent le rein et les autres organes semblent plus récentes (28).

II - LES LOCALISATIONS PREFERENTIELLES

A/ LES VOIES RESPIRATOIRES SUPERIEURES

A ce niveau, les foyers granulomateux et nécrotiques prédominent.

Macroscopiquement, la muqueuse nasale est le siège d'ulcérations étendues recouvertes de croûtes. L'extension de ces ulcérations va se faire de proche en proche vers les sinus paranasaux, le palais, la cavité buccale, le pharynx, le larynx et la glotte. L'appareil auditif et l'orbite ne sont pas épargnés ainsi que la trachée et les bronches.

Progressivement, de véritables mutilations faciales peuvent se voir avec l'extension des lésions aux cartilages et os du massif facial. La cloison nasale se perfore et le nez prend l'aspect cassé en " lorgnette " (53, 26). Des lésions " ostéitiques " atteignent les parois sinusiennes, le toit des fosses nasales et les structures osseuses de la voûte crânienne (28). Ces remaniements nécrotiques enfin sont souvent surinfectés par un contexte microbien riche à ce niveau (110, 73).

B/ LES POUMONS (21, 61, 66, 110)

L'atteinte est volontiers péribronchiolaire (109).

Macroscopiquement, les poumons sont truffés de nodules blanchâtres de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre de forme sphérique ou pyramidale. Les plus volumineux d'entre eux sont entourés d'une condensation grisâtre qui manque habituellement aux petites lésions. Leur centre est friable et parfois excavé. A distance de ces nodules, le parenchyme est encore dense, peu aéré. Les vaisseaux peuvent être le siège de thrombus, déterminant ainsi des infarctus.

La trachée et les bronches sont le siège d'ulcérations lenticulaires.

Cette atteinte pulmonaire peut être isolée. Ceci est admis actuellement comme une forme limitée de la maladie de WEGENER (21, 23, 70). Certains auteurs ont voulu faire rentrer dans ce cadre une variante lymphomatoïde où, histologiquement le granulome est dominé par une prolifération lymphoréticulaire (76, 77).

L'étude en microscopie électronique d'une lésion pulmonaire pratiquée par DONALD (39) n'apporte que peu d'éléments.

C/ LES REINS

Si le rein constitue la troisième localisation préférentielle de la maladie de WEGENER, son atteinte est actuellement considérée comme la " marque " de la forme complète et typique de l'affection (114). En effet, une majorité d'auteurs admet des formes cliniques où cette localisation manque, du moins à un stade de début (14).

Macroscopiquement, les reins peuvent être normaux. Ils sont parfois augmentés de volume et ponctués à leur surface de petites hémorragies. Des nodules de taille variable allant d'un millimètre jusqu'à un centimètre de diamètre se trouvent dans le cortex. La médullaire est parfois striée de bandes congestives et de zones d'infarctus (61, 66, 109, 110).

Microscopiquement, l'atteinte la plus typique est rare. C'est une nécrose glomérulaire et vasculaire associée à des granulomes interstitiels ou périglomérulaires (95). L'angéite peut toucher les artères de petits et moyens calibres (61) ainsi que les artères afférentes et efférentes (110). L'atteinte la plus classique est celle d'une glomérulonéphrite segmentaire et focale (68). Les glomérules sont touchés dans des proportions variables de 10 à 70 %.

Les lésions polymorphes d'un glomérule à l'autre, peuvent revêtir différents aspects : ceux d'une glomérulonéphrite proliférative endocapillaire typique, ou plus rarement, d'une glomérulonéphrite extra capillaire avec croissants épithéliaux et adhérence floculo-capsulaire.

L'étude ultra-structurale pratiquée par plusieurs auteurs (2, 68, 69, 86) montre surtout :

- . la présence de dépôts extra-membraneux soit, volumineux ressemblant à des Humps, soit, plus petits donnant un aspect de glomérulonéphrite extra-membraneuse,

- . l'existence de lésions de hyalinisation localisées avec épaissement de la membrane basale capillaire et de la substance membranoïde du mesangium. Cette lésion est dénommée par HORN (68) " Sclérose capillaire microfocale ". Elle serait d'un grand intérêt pronostic puisqu'elle se voit soit à un stade précoce, soit lors des rémissions de la maladie.

Il est à noter enfin, qu'au niveau des cellules tubulaires STACHURA (100) signale des inclusions intranucléaires.

L'immunofluorescence confirme la présence des dépôts granuleux semblables aux complexes immuns avec du serum anti-IgG et anti-complément surtout (9, 24, 73, 84).

III - LES AUTRES LOCALISATIONS

Quel que soit l'organe touché, les lésions ont toujours ce même substratum associant angéite et granulome.

A/ L'OEIL

Son atteinte est d'oe (101) :

- . soit à une extension des lésions des voies respiratoires supérieures. Elles peuvent aboutir à la destruction de l'orbite (36),

. soit à une localisation oculaire focale proprement dite au même titre que les autres localisations : conjonctivite, uvéite, keratite , ulcérations cornéo-sclérales et atteinte rétinienne sont le plus souvent rencontrées.

B/ L'OREILLE

BLATT (15) FRIEDMAN (57) et FAUCI (54) ont décrit des granulomes au niveau du tympan, des cellules mastoïdiennes et de l'appareil cochléaire.

C/ LA PEAU

Angéites et thromboses entraînent des ulcérations et des foyers de nécrose (92). Les lésions granulomateuses sont rares à ce niveau.

D/ L'ARTICULATION

La biopsie synoviale ne montre souvent qu'une synovite non spécifique (18). Une nécrose fibrinoïde a été observée (46).

E/ LE SYSTEME NERVEUX

Trois types d'atteintes se voient (40, 87) :

. celles qui sont secondaires à l'envahissement granulomateux par contiguïté, à partir des lésions nasales et sinusiennes,

. les foyers granulomateux proprement dits comme l'atteinte de la moelle dans le cas de CHOMETTE (28) ou de la dure-mère dans celui de FRIDMAN (57),

. celles qui sont dûes aux lésions vasculaires du système nerveux telles les neuropathies sensitivo-motrices. Elles sont les plus fréquentes et sont dûes à l'angéite des vasa-nervorum.

F/ LE MUSCLE

Atrophie et myopathie avec anomalies de la structure de la fibre musculaire ont été décrites (40, 18, 25).

G/ LE COEUR

On note surtout des lésions du péricarde. L'atteinte du myocarde, des valvules et des artères coronaires est plus rare (80).

H/ LE TUBE DIGESTIF

Des ulcérations oeso-gastro-duodénales et intestinales ont été retrouvées (18, 21).

En fait, la totalité de l'organisme peut être altéré (66). La rate et le foie augmentés de volume, sont le siège de foyers granulomateux et de lésions d'angéites avec des plages d'infarctus (61). La vésicule biliaire (110), les ganglions et vaisseaux lymphatiques (2, 21), la prostate (115), le sein (45), les testicules (25), les ovaires et l'utérus (110), le pancréas (36), les glandes surrénales, les parotides et le corps thyroïde etc. peuvent être touchés.

Il est bon de conclure ce chapitre anatomo-pathologique en rappelant que cette " curieuse " association de granulome et d'angéite nécrosante a pour conséquence " l'ulcération des muqueuses de surface et la " cavitation des organes pleins " (109).

D I A G N O S T I C

Le traitement immunosuppresseur a transformé le pronostic actuel de la maladie de WEGENER (38). La nécessité d'un diagnostic précoce est alors évidente (108). Ce diagnostic est souvent difficile et l'affection semble rare du fait qu'un certain nombre de cas reste méconnu (12). Plusieurs observations n'ont pu être étiquetées qu'en " post-mortem " et parfois longtemps après, lors d'une revue des coupes histologiques (4). La difficulté vient du fait que la maladie de WEGENER partage avec beaucoup d'autres affections, soit des signes cliniques comparables, soit des images histologiques semblables.

Sur le plan clinique, l'atteinte des organes à des périodes différentes peut égarer à chaque fois le diagnostic (12). " selon que telle ou telle localisation " prédomine on conçoit l'extraordinaire polymorphisme de " l'affection et les hésitations du diagnostic " (18).

Sur le plan histologique, la découverte d'une angéite et d'un granulome nécrosants doit faire discuter les autres affections qui comportent à des degrés divers, les mêmes lésions allant de l'angéite nécrosante pure à la granulomatose pure (18, 53, 61).

La maladie de WEGENER rentre dans le vaste cadre des angéites nécrosantes (27, 29, 109). La frontière entre certains syndromes de ce groupe est si floue que parfois le diagnostic ne peut être établi.

Avant d'aborder le diagnostic positif et pour mieux illustrer l'entité anatomo-clinique qu'est la maladie de WEGENER, nous aimerions rappeler avec CHELLOUL (27) à propos des angéites nécrosantes que :

" Si l'on se base exclusivement sur l'aspect
" histologique pour séparer entre eux ces divers groupes,
" on se heurte à des difficultés insurmontables d'autant
" plus que l'on peut être amené à examiner les lésions à
" un stade évolutif tel, qu'elles ont perdu tout caractère
" soi-disant spécifique. Il convient alors de s'aider
" d'une part, des caractères macroscopiques et de la
" localisation des lésions, d'autre part, des manifestations
" cliniques ou anatomiques associées ".

I - LE DIAGNOSTIC POSITIF

A/ LA FORME TYPIQUE

Sa reconnaissance doit être aisée. La triade symptomatique attire l'attention. Le diagnostic est alors confirmé par l'étude histologique grâce aux biopsies simples : rénale, de la muqueuse nasale et de tout autre organe atteint (95).

B/ LES FORMES CLINIQUES

La triade n'est pas complète et le diagnostic n'est pas aussi aisé.

1) Les formes pulmonaires pures

Ici le tableau radio-clinique n'est nullement spécifique et fait penser à des diagnostics divers. La bronchoscopie et la biopsie bronchique montrent rarement des lésions typiques. L'étude cytologique des crachats n'est pas concluante (65). En fait, c'est souvent la thoracotomie exploratrice qui, grâce aux prélèvements histologiques, permet d'établir le diagnostic (4).

2) Les formes oto-rhino-laryngologiques

A un stade précoce, une rhinite ou une sinusite chronique et rebelle à toute thérapeutique habituelle, des lésions ulcéro-nécrotiques des voies respiratoires supérieures doivent faire penser à la maladie de WEGENER.

La biopsie de la muqueuse aérienne peut montrer alors les lésions caractéristiques. Mais pour FRED (56) celle-ci ne suffit pas et il recommande des prélèvements étagés musculaire et rénal.

La biopsie rénale n'a pas eu la place qu'elle méritait pour établir le diagnostic de la maladie. D'ailleurs, celle-ci est de plus en plus préconisée par les auteurs même en l'absence de signes urinaires (68). Son intérêt est à la fois diagnostic et pronostic car les lésions rénales peuvent évoluer à une telle rapidité que la " restitutio ad integrum " devient impossible (12).

3) Les formes " inhabituelles " et les formes fulminantes

Ici le diagnostic peut rester longtemps méconnu. L'observation à inauguration rénale et où le reste des signes typiques n'est apparu que deux ans plus tard en est un bon témoin (8).

D'ailleurs, devant une insuffisance rénale aiguë d'origine gloménulaire, l'enquête étiologique doit penser à la maladie de WEGENER (33).

En effet, c'est dans ces formes malignes qu'un diagnostic précoce est impérieux pour tenter une thérapeutique efficace. Il faut alors savoir rechercher une dissémination viscérale. Des antécédents de signes généraux mal étiquetés, d'arthralgies, de signes cutanés, d'otite séreuse, de troubles visuels ou d'images pulmonaires à type d'infiltrat transitoire peuvent aider et orienter vers le diagnostic de la maladie.

II - LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

L'autonomie anatomo-clinique de la maladie de WEGENER doit la faire distinguer de beaucoup d'autres affections. Nous pouvons classer en six groupes les maladies avec lesquelles ce diagnostic se pose (53).

A/ LES AFFECTIONS A ATTEINTE VASCULAIRE PREDOMINANTE

1) La périartérite noueuse

Elle diffère de notre affection par :

- . cliniquement, l'hypertension artérielle fréquente et l'absence de l'atteinte de l'arbre respiratoire,

- . histologiquement, mis à part sa prédilection pour les zones de bifurcation et l'absence du granulome périvasculaire, elle atteint les artères de petit et moyen calibre et respecte les veines et les vaisseaux de la petite circulation.

2) L'angéite allergique de ZEEK ou angéite d'hypersensitivité

Ici on note :

- . cliniquement, une allergie médicamenteuse fréquente,

- . histologiquement, les lésions vasculaires sont au même stade évolutif alors que dans la maladie de WEGENER Elles sont d'âges différents. Le granulome à distance manque comme pour la périartérite noueuse.

3) D'autres affections

Ce sont celles qui peuvent se compliquer d'une vascularite comme le lupus erythémateux disséminé, la sclérodermie, les dermatomyosites, le syndrome de SJOGREN, la polyarthrite rhumatoïde et le purpura rhumatoïde.

B/ LES AFFECTIONS A ATTEINTE GRANULOMATEUSE PREDOMINANTE

1) Le granulome malin centro-facial

Les auteurs qui le différencient de la maladie de WEGENER se basent sur les critères suivants (96) :

. cliniquement, celui-ci se limite au massif facial et ses lésions semblent nettement plus destructrices et plus douloureuses entraînant le décès du malade par hémorragies importantes et surinfections méningées.

. histologiquement, la glomérulonéphrite et l'angéite nécrosante manque au tableau. Le foyer granulomateux enfin est riche en histiocytes polymorphes.

2) La sarcoïdose

La réaction de KVEIM et l'absence de l'angéite et de l'atteinte rénale sépare cette maladie de notre sujet.

C/ LES AFFECTIONS ASSOCIANT ANGEITE ET GRANULOME

1) La granulomatose allergique ou angéite granulomateuse de CHURG et STRAUSS

Elle diffère de la maladie de WEGENER :

. cliniquement, par les antécédents d'asthme et d'allergie. L'atteinte de l'arbre respiratoire ici est peu accentuée et la participation cardiaque est plus fréquente.

. histologiquement, la lésion granulomateuse est riche en cellules éosinophiles alors que celle de notre affection en est pratiquement dépourvue (110).

2) Le syndrome de LOEFFLER

Celui-ci n'atteint jamais le rein.

D/ LES GRANULOMATOSES INFECTIEUSES

La tuberculose, la syphilis et diverses affections mycosiques seront éliminées par les sérologies et les recherches bactériologiques.

E/ LES SYNDROMES POU MON-REIN

C'est le syndrome de Goodpasture qu'il faut éliminer dans ce cadre. Le diagnostic différentiel se fait sur la recherche des anticorps anti-membrane basale glomérulaire. L'étude en immunofluorescence d'un fragment de biopsie rénale met en évidence des dépôts linéaires le long de la membrane basale glomérulaire de type IgG et C3. Ces mêmes dépôts sont granuleux dans la maladie de WEGENER (24).

F/ LES TUMEURS MALIGNES

Qu'elles soient primitives ou métastatiques, les tumeurs malignes seront éliminées lors des examens histologiques (53).

" Ce n'est en fait que la confrontation de tous
" les éléments cliniques anatomiques et de diagnostic
" différentiel, qui autorise à classer une observation
" dans ce cadre tant sont nombreux les cas qui ne
" présentent pas, et de loin, tous les aspects
" schématiques de la maladie de WEGENER " (18).

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

La cause de la maladie de WEGENER est encore obscure (69). Sa pathogénie n'est pas encore bien établie mais le rôle d'un trouble immunitaire est le plus probable (41). Cette hypothèse repose en fait sur plusieurs points qu'il faut prendre en considération comme son caractère multitisulaire que nous avons déjà vu, l'analogie de ses lésions histologiques avec des modèles expérimentaux, son intrication avec des maladies humaines déjà connues et enfin, sa réponse assez favorable au traitement immunosuppresseur.

I - MODELES EXPERIMENTAUX

A/ LA MALADIE SERIQUE

La maladie de WEGENER n'a jamais été reproduite chez l'animal en tant qu'une unité anatomo-clinique (53). Par contre ses lésions histologiques, comme celles des autres angéites nécrosantes, sont analogues à celles rencontrées dans la maladie serique expérimentale (29). Cette dernière est une affection inflammatoire résultant du dépôt, dans les parois vasculaires, de complexes antigène-anticorps (Ag-Ac) circulants (32). Le mérite revient à l'école de DIXON d'avoir permis l'exploration des paramètres impliqués dans la formation, le dépôt et l'agressivité de ces complexes immuns.

Dans le modèle aigu, l'apparition de l'atteinte artérielle, rénale et articulaire est parallèle à la formation de complexes Ag-Ac et à la déplétion du complément sérique.

La maladie sérique chronique se traduit notamment par une glomérulonéphrite chronique. L'atteinte artérielle est plus rare. L'apparition des lésions à point de départ vasculaire, dépend de la qualité et de la quantité de la réponse immune.

Plusieurs paramètres sont nécessaires pour induire les lésions : la taille des complexes, leur rapport Ag/Ac, leur capacité à rester solubles et circulants et leur affinité à fixer le complément.

Dans les deux cas, l'étude en immunofluorescence, surtout au niveau du tissu rénal, révèle des dépôts granuleux dans le mésangium et plus souvent le long de la membrane basale. Ils comportent de l'immunoglobuline (Ig), du complément, et l'Ag ayant servi à sensibiliser l'animal. La microscopie électronique confirme leur caractère granuleux et leur topographie le plus souvent extra-membraneuse (32).

B/ AUTRES MODELES EXPERIMENTAUX

A côté de la maladie sérique on peut rapprocher aussi du cadre des angéites nécrosantes et de notre maladie d'autres affections animales liées à des viroses chroniques (29).

Le vison Aleoutien développe, après une infection virale, une angéite, des complexes immuns virus-anti-virus, une anémie hémolytique et des facteurs rhumatoïdes.

Une virémie chronique et une nature génétique particulière jouent un rôle essentiel dans la maladie auto-immune de la souris NZB.

D'autres exemples encore, comme la chorioméningite lymphocytaire, montrent qu'une virémie persistante en présence d'une réaction immune particulière, provoque et perpétue des lésions dues au dépôt de complexes formés d'IgG, de complément C3 et de l'Ag viral en cause.

C/ MECANISME DES LESIONS

Le mécanisme par lequel les complexes immuns aboutissent aux lésions vasculaires et encore mal connu (32). C'est une cascade d'évènements localisés réalisant une réaction immunitaire de type III. Elle met en jeu le système complémentaire et des substances vaso-actives, les plaquettes et d'éventuelles IgE fixées sur les basophiles, enfin, certains facteurs de la coagulation. Ce mécanisme est à l'origine des réactions inflammatoires, thrombosantes ou nécrotiques (32).

II - MODELES HUMAINS

En pathologie humaine, le rôle des complexes immuns est pratiquement admis dans certaines affections qui comportent occasionnellement des lésions d'angéite nécrosante (29). Ces différentes atteintes s'accompagnent de preuves sérologiques lors des poussées telles que : l'hypocomplémentémie, la présence d'Ac sériques, de cryoglobulinémie et de facteur rhumatoïde (29).

Tel est le cas du lupus érythémateux disséminé où des complexes Ag-Ac et notamment des DNA - anti DNA, ont été mis en évidence dans un cadre d'auto-immunité et de terrain immunologique particulier (7).

C'est le cas aussi de la polyarthrite rhumatoïde où la présence de complexes IgG-Ac antiglobuline (facteur rhumatoïde) est démontrée (32).

Notons enfin, la seule association virus-vascularite connue en pathologie humaine qui est celle de l'antigène HBs (australia) associé à certaines périartérites noueuses (29), les lésions extra-hépatiques semblent être la conséquence de complexes immuns (105).

Si dans ces modèles ces complexes immuns induisent les lésions vasculaires par le mécanisme que nous avons décrit, il faut préciser que la réaction immune dépend aussi d'autres facteurs, comme la constitution génétique de l'individu et la nature de sa réponse immune, les substances vaso-actives favorisant le dépôt des complexes, le pouvoir épurateur du système phagocytaire. L'antigène responsable peut être de nature endogène ou exogène.

III - APPLICATION A LA MALADIE DE WEGENER

Mise à part cette analogie avec les modèles expérimentaux et humains, la présence de complexes immuns dans la maladie de WEGENER est suggérée par la présence, au niveau des capillaires glomérulaires, de dépôts granuleux d'IgG et de complément (24, 68).

Des complexes circulants semblent avoir été mis en évidence lors des poussées aiguës de la maladie. SCHILLITOE (99) cite un cas, HOWELL (69) en rapporte deux et enfin, LOCKWOOD (78) rapporte trois observations où des complexes immuns circulants sont mis en évidence simultanément avec des dépôts d'IgG et de complément au niveau du tissu rénal.

Les autres données sérologiques révèlent une hypergamma-globulinémie nette pour l'IgA et plus modérée pour l'IgG (54). L'élévation de l'IgA salivaire et de l'IgE a aussi été observée (31, 53).

L'étude du complément sérique est par contre normale (54). Une baisse de la demie-vie du facteur C3 a cependant été observée (94).

La présence du facteur rhumatoïde est plus fréquente s'il existe une atteinte rénale (37). Notons la présence de ces anticorps antiglobuline parallèlement à celle des complexes immuns circulants dans les deux observations de HOWELL (69).

L'interaction avec des troubles de la coagulation est soulignée dans quelques observations (34, 58, 69, 94).

Quoi qu'il en soit, le rôle des complexes immuns dans la maladie de WEGENER demeure incertain (69). L'Ag responsable reste obscur (49). Jamais un germe pathogène n'a été mis en évidence et l'infection fréquente des voies respiratoires supérieures n'est que secondaire (54, 110). L'antigène HBs est toujours absent (99).

Le reste des mécanismes immunitaires a été peu étudié. SHILLITOE (99) signale un déficit de l'immunité cellulaire mais ses malades étaient pour la plupart sous traitement immunodépresseur. Cette immunité cellulaire semble intacte (51, 52, 54). Pour HIRBEC (66), celle-ci semble jouer un rôle dans les lésions granulomateuses giganto-cellulaires de la maladie de WEGENER. Ces lésions ont d'ailleurs été reproduites expérimentalement sans l'intervention du complément et des Ig (10).

Quelle que soit la validité de ces hypothèses pathogéniques, leur mérite est d'avoir aiguillé le traitement vers l'utilisation d'une thérapeutique rationnelle (38).

En effet, de nombreux immunosuppresseurs employés seuls ou en association avec les corticoïdes, ont induit une amélioration notable dans la durée de survie et surtout, chez certains malades, tout traitement a pu être interrompu sans rechute (91).

L'accord est à peu près unanime en ce qui concerne l'usage du Cyclophosphamide dans la maladie de WEGENER (59). L'effet immunologique de celui-ci dans la maladie a d'ailleurs été étudié (51, 52, 54). Le Cyclophosphamide induit parallèlement à sa réponse clinique favorable, une normalisation des Ig, une lymphopénie prédominant sur les lymphocytes B et une déplétion de la réponse immune (51). Cet immunosuppresseur est connu pour son rôle théorique sur le lymphocyte B et sur l'immunité humorale (32).

En dépit du trouble immunitaire hautement probable dans la maladie de WEGENER, l'étiologie précise de cette affection reste un mystère (53).

Un bon nombre d'auteurs s'accordent à expliquer l'affection selon l'hypothèse suivante :

Un agent de nature encore obscure pénètre dans l'organisme par inhalation et produit des lésions inflammatoires non spécifiques. Ceci induit chez des sujets prédisposés une réponse immune anormale rendant compte des manifestations secondaires et diffuses (18). La maladie semble alors comme une affection " auto-entretenu " (28, 114). L'aspect histologique des lésions, souvent anciennes et chroniques au niveau du tractus respiratoire, récentes et aiguës au niveau du rein et des autres localisations, serait en faveur de cette hypothèse (28).

TRAITEMENT ET PRONOSTIC

T R A I T E M E N T E T P R O N O S T I C

Le principe du traitement de la maladie de WEGENER a évolué avec l'approche de sa pathogénie (104). L'utilisation des immunosuppresseurs a transformé son évolution (38). Malgré cet incontestable progrès thérapeutique, le pronostic vital de la maladie reste sévère (66). Il dépend en grande partie de la présence ou non d'une atteinte rénale, de la dissémination de l'affection, et de son caractère évolutif (59,68).

Il y a 20 ans, la maladie de WEGENER suivait son cours naturel. Les seuls traitements étaient symptomatiques (44). La durée moyenne de survie spontanée était de 5 mois et seuls 18 % des malades franchissaient le cap des 12 mois (110).

I - MOYENS THERAPEUTIQUES

A/ LA CORTICOTHERAPIE

Utilisée seule de 1955 à 1965 environ, la corticothérapie a soulevé au début un certain espoir (44). Si BERMAN (13) et FRED (56) ont obtenu chez leurs patients une survie de 38 et 52 mois grâce à la Prédnisone (50 à 100 mg/jour), celle-ci n'a pas empêché l'apparition ou l'aggravation de l'insuffisance rénale chez leurs deux patients. Cette thérapeutique n'a aucune action favorable sur les manifestations rénales (2).

La corticothérapie seule aboutit au mieux à un allongement de quelques mois de la vie du malade (102). HOLLANDER (67) en 1967, dans une revue de 26 cas traités par des corticoïdes seuls, note une durée moyenne de survie de 12 mois et demi.

Actuellement, la corticothérapie est considérée comme une thérapeutique qui peut contribuer à réduire les signes inflammatoires initiaux et lors des poussées aiguës de la maladie de WEGENER (2, 20, 70).

De toute façon, la nécessité d'un traitement au long cours et à fortes doses, augmente le risque des complications et rend son utilisation indésirable (91).

B/ LA RADIOTHERAPIE

L'irradiation locale des lésions faciales a pu entraîner une rémission locale (46). Elle n'a par contre, aucun effet sur l'évolution générale de la maladie et elle est habituellement abandonnée (2, 53).

C/ LA CHIRURGIE

Employée dans un but diagnostique et thérapeutique dans les formes pulmonaires pures, elle a parfois entraîné des rémissions spectaculaires (70). BLENNERHASSETT (16) rapporte un cas de guérison complète après résection chirurgicale d'une lésion pulmonaire chez un malade qui, 16 ans après, n'a présenté aucune rechute. Mais il faut rappeler que l'évolution de ces formes pulmonaires pures est imprévisible (59). Les lésions peuvent spontanément disparaître ou s'aggraver (114).

D/ LES IMMUNOSUPPRESSEURS

Il sont largement utilisés depuis 15 ans environ. Divers types ont été employés dans le traitement de la maladie de WEGENER (17, 20, 72, 81, 88).

Déjà en 1970, ALDO (2) regroupant 15 patients (dont 10 avec manifestations rénales), traités par différents types d'immunosuppresseurs, note une amélioration de la durée moyenne de survie. 80 % de ses malades sont en vie après un an d'évolution contre 34 % pour la corticothérapie.

Certains auteurs observent des résultats favorables avec les antimétabolites (Azothioprine) (2, 17, 34, 86, 89). D'autres signalent la bonne efficacité des agents alkylants (Cyclophosphamide et Chlorambucil) (67, 81, 88, 91). Le choix entre ces deux types d'agents cytotoxiques est resté longtemps difficile du fait du manque de recul, du petit nombre d'études contrôlées et de la difficulté de comparer les différentes observations.

Ces dernières années, FAUCI et ses collaborateurs (49-54, 68, 114) et REZA (93) prouvent l'efficacité du Cyclophosphamide dans la forme typique de la maladie de WEGENER. Ils obtiennent non seulement un allongement notable de la durée de survie de leurs malades, mais aussi des rémissions pratiquement complètes. L'intérêt du Cyclophosphamide est encore plus spectaculaire quand on sait qu'il permet dans certains cas, la regression de l'insuffisance rénale aiguë (91, 114). Parfois, tout traitement a pu être interrompu sans rechute de la maladie. L'un des malades de REZA (93) est en rémission complète 116 mois après le début de son affection et 80 mois après l'arrêt de toute thérapeutique.

Dans les formes limitées, ISRAEL (70, 71) obtient de bons résultats dans 50 % des cas avec le Clorambucil. Il confirme par ailleurs, l'efficacité du Cyclophosphamide en cas de dissémination secondaire de la maladie de WEGENER.

En 1976, GERBER (59) comparant les résultats des différents agents cytotoxiques conclue que :

• le Cyclophosphamide est le traitement le plus actif de la maladie de WEGENER. Celui-ci est l'indication de choix dans les formes généralisées et graves avec insuffisance rénale. Il est le seul capable de stopper la détérioration de la fonction rénale et de prolonger la vie des patients.

. le Chlorambucil peut être essayé dans les formes pulmonaires pures pour sa bonne tolérance et sa moindre toxicité.

. entre ces deux extrêmes, le choix entre antimétabolites et alkylants est difficile.

Le Cyclophosphamide semble actuellement le plus employé dans le traitement de la maladie de WEGENER (8, 9, 84). Son efficacité est jugée sur la disparition de tout signe clinique, biologique, radiologique et surtout sur l'amélioration de la fonction rénale (95, 114). Des biopsies rénales de contrôle, quand elles ont été pratiquées après traitement, ont montré la disparition des lésions inflammatoires aiguës (68, 69).

La dose d'attaque habituelle du Cyclophosphamide dans les formes à évolution lente, est de 1 à 2 mg/Kg/jour par voie orale (114). Celle-ci peut atteindre 5 à 10 mg/Kg/jour (par voie intra-veineuse) pendant les 2 à 3 premiers jours dans les formes " fulminantes " (93). La dose habituelle est par la suite adaptée et maintenue (si la surveillance hématologique le permet) en fonction de l'efficacité et de l'amélioration de la fonction rénale surtout (114). La stabilisation des lésions et la rémission sont parfois très lentes à obtenir. Il a fallu 80 mois de traitement pour le malade de RAITT (91) pour être en rémission. Le traitement ne peut être arrêté qu'un an au moins après la disparition de tous les signes de la maladie (93, 114).

En cas de rechutes après l'arrêt de ce traitement, le Cyclophosphamide semble rester efficace (84, 114).

L'utilisation des immunosuppresseurs n'est pas dénuée de risques surtout hématologiques, une surveillance particulière doit être pratiquée (38).

Plusieurs complications ont d'ailleurs été notées dans la littérature (71, 98). Il est nécessaire dans tous les cas de tenter de prévenir les infections par des examens bactériologiques fréquents et l'instauration d'une antibiothérapie adaptée (66).

E/ LA PLASMAPHERESE

LOCKWOOD (78) utilise les échanges plasmatiques en association avec le Cyclophosphamide et une Corticothérapie chez 7 malades porteurs d'une glomérulonéphrite rapidement progressive d'origine à la maladie de WEGENER. Il semble avoir de bons résultats sur la fonction rénale. Il signale par ailleurs, la disparition parallèle au traitement, des complexes immuns circulants chez 4 de ses patients.

F/ TRAITEMENTS ADJUVANTS

1) L'héparine

Elle s'est avérée utile dans quelques cas (34, 58, 69), mais les complications hémorragiques ont été parfois graves (1, 94).

2) L'épuration extra-rénale

La dialyse péritonéale est parfois nécessaire, le temps d'une amélioration de l'insuffisance rénale aiguë (24, 57, 102).

L'hémodialyse est souvent choisie lorsque cette insuffisance rénale devient irréversible (38, 97).

3) La transplantation rénale

Elle est pratiquée par plusieurs auteurs (49, 73, 79). Les immunosuppresseurs utilisés comme traitement anti-rejet, sont également actifs sur la maladie de WEGENER.

II - MECANISME D'ACTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS

L'action des immunosuppresseurs dans la maladie de WEGENER n'est pas d'ue à un phénomène anti-inflammatoire puisque les corticoïdes seuls sont inefficaces sur l'évolution de la maladie (54, 66).

Théoriquement, le Cyclophosphamide agit essentiellement sur le lymphocyte B responsable de la formation d'Ac circulants. L'action de celui-ci a été étudiée dans le cas de notre affection (51, 54). Chez les malades en rémission, celui-ci induit une lymphopénie notamment des lymphocytes B. Il normalise par ailleurs les Ig et entraîne une déplétion de la réponse immune chez les patients (114).

Cet agent alkylant déprime la sécrétion d'Ac dans la maladie de WEGENER et empêche ainsi la formation de complexes Ag-Ac. La nécessité de l'Héparine comme traitement adjuvant dans quelques cas publiés, explique les troubles de la coagulation qui apparaissent lors de la réaction immune d'ue aux complexes Ag-Ac (69).

III - PRONOSTIC

Le pronostic de la maladie de WEGENER, toujours mortelle autrefois, a été ainsi profondément transformé mais à condition que le traitement soit mis en oeuvre suffisamment tôt, avant que des lésions rénales trop importantes et définitives soient constituées (66). Malgré ce progrès thérapeutique, le pronostic reste sévère.

D I S C U S S I O N

D I S C U S S I O N

A la lumière de ce que nous venons de voir, notre observation s'inscrit dans le cadre de la forme complète et typique de la maladie de WEGENER. Les lésions observées sur les biopsies ethmoïdale (page 19) et rénale (page 17) ne laissent aucun doute.

La particularité de notre observation vient du fait que l'atteinte rénale soit apparue en premier et 5 ans avant les manifestations faciales et pulmonaires. A postériori, et à la vue des lésions histologiques rénales, le diagnostic aurait pu être évoqué lors de la première poussée aiguë de l'affection. Mais la néphropathie de la maladie de WEGENER n'est pas pathognomonique (68). Le diagnostic positif ne peut se faire sur une atteinte rénale isolée (37).

Dans la revue de la littérature, un seul cas semblable est rapporté (8). La glomérulonéphrite nécrosante a précédé de 2 ans les manifestations du tractus respiratoire chez une patiente de 60 ans.

Ce fait est inhabituel quand on sait que typiquement, la maladie de WEGENER débute par des lésions de l'arbre respiratoire supérieur ou inférieur pour trouver son terme dans une insuffisance rénale (110-114).

L'épuration extra-rénale assurant la survie de notre patiente, a permis au tableau clinique et à la triade de se compléter. Ainsi, le diagnostic positif a pu être fait lors de la confrontation anatomo-clinique.

Une question se pose alors à propos de cette longue rémission et de ce retard entre l'atteinte rénale et celle des autres localisations. On peut formuler plusieurs hypothèses à ce sujet.

Soit, l'Azathioprine administrée pendant les deux premiers mois de la maladie et inactive sur la fonction rénale, a pu éventuellement avoir une action sur l'évolution générale de l'affection. Ainsi, elle est peut-être à l'origine de cet intervalle de temps. Contre cette hypothèse, nous pouvons évoquer la courte durée du traitement, et, il faut ajouter que les longues rémissions après arrêt de toute médication, sont généralement obtenues avec le Cyclophosphamide (91, 93, 114).

Soit, l'hémodialyse chronique a eu un certain effet bénéfique sur le cours de l'affection, surtout que l'Héparine est administrée à chaque séance. Mais, les quelques observations que nous avons trouvées dans la littérature et où ce traitement assurait la survie des malades, permettent d'écarter cette éventualité (93, 95).

Soit enfin, l'affection s'est comportée après sa première poussée comme une forme limitée. L'activité de la maladie s'est plus ou moins éteinte en attendant une nouvelle cause pour sa réapparition. Cette possibilité semble la plus probable et peut être expliquée par l'hypothèse immunologique de la pathogénie de la maladie de WEGENER.

Notre observation ne met pas en discussion le rôle d'un trouble immunitaire dans l'affection. Les données biologiques et les recherches étiologiques s'intègrent dans le cadre que nous avons décrit. Notons le fait que le complément, pratiquement à la limite supérieure de la normale, lors de la première poussée, s'est abaissé avec le facteur C3 au moment où les autres localisations sont apparues. Signalons aussi, la recherche demeurée négative des complexes immuns.

Chez notre malade, encore en vie 96 mois après le début de sa maladie, le Cyclophosphamide a induit dans une première période, une certaine stabilisation, voire amélioration des lésions faciales et pulmonaires. Malheureusement, l'impossibilité de poursuivre celui-ci à des doses efficaces, a permis à l'affection de suivre son cours. L'aggravation des lésions oto-rhino-laryngologiques n'a pas tardé.

CONCLUSION

C O N C L U S I O N

Nous rapportons dans ce travail, un cas inhabituel de la maladie de WEGENER. Chez une patiente, une glomérulonéphrite rapidement évolutive aboutissant à l'insuffisance rénale définitive, a précédé de 5 ans l'apparition des autres manifestations faciales et pulmonaires. Le diagnostic n'a été fait que lorsque la triade habituelle s'est complétée, en cours du traitement par épuration extra-rénale.

A l'occasion de cette observation, nous avons fait une revue de la littérature.

La maladie de WEGENER, considérée comme rare, fait partie du groupe des angéites nécrosantes. Elle constitue, dans ce cadre, une entité anatomo-clinique bien individualisée.

Histologiquement, l'affection se caractérise par la coexistence de lésions granulomateuses et d'angéites nécrosantes qui peuvent affecter tout organe.

Cliniquement, elle s'individualise généralement par des localisations préférentielles au niveau du tractus respiratoire supérieur et/ou inférieur et du rein.

L'étiologie de la maladie de WEGENER est encore obscure. Sa pathogénie semble être d'origine à un trouble immunitaire.

Le diagnostic positif et différentiel de cette affection, repose sur l'ensemble des critères cliniques et anatomiques. Parfois, il peut rester longtemps méconnu, surtout dans les formes cliniques particulières.

L'évolution spontanée vers la mort est de règle. Typiquement, l'affection débute par des lésions de l'arbre respiratoire. La dissémination vers le reste de l'organisme et le rein, est secondaire.

Le traitement immunosuppresseur et notamment le Cyclophosphamide, a transformé le pronostic de l'affection. Quoi qu'il en soit, ce pronostic vital reste sévère.

Chez notre malade, encore en vie 8 ans après son atteinte rénale grâce à l'hémodialyse périodique, le Cyclophosphamide a permis d'améliorer, au moins transitoirement, les manifestations extra-rénales.

Cette observation, tout à fait singulière, doit faire rechercher, devant toute glomérulonéphrite rapidement évolutive, les manifestations qui, de près ou de loin, pourraient étayer le diagnostic de maladie de WEGENER.

B I B L I O G R A P H I E

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AACH R., KISSANE J.
Wegener's Granulomatosis.
Am. J. Med., 1970, 48, 496-502.

- 2 - ALDO M.A., BENSON M.D., COMERFORD F.R.
Treatment of Wegener's granulomatosis
With immunosuppressive agents.
Arch. Intern. Med., 1970, 126, 298-305.

- 3 - ALFONSI R.J.A.
A propos d'un cas de granulomatose de Wegener
(avec revue de la littérature).
Thèse Méd., Paris, 1969, 163.

- 4 - ALLEN A.R., MOEN C.W.
Wegener's granulomatosis. Case report and
évaluation of the diagnostic techniques
used in disease of the chest.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 1965, 49, 388-397.

- 5 - ARDOUIN M., EON J.Y., RAMEE M.P., URVOY M.,
DE LABARTHE B.
Granulomatose de Wegener (à propos d'un cas).
Bull. Soc. Ophtalmol. Fr., 1977, 4, 495-497.

- 6 - AUBIN A., DUPERRAT B., DEBAIN J.J.
Granulomatose de Wegener.
Nouv. Presse Méd., 1958, 66, 713-715.

- 7 - BACH J.F., BRUNEAU C.
Les complexes immuns dans le lupus
érythémateux disséminé.
Rev. Prat., 1976, 26, 991-994.

- 8 - BAKER S.B., ROBINSON D.R.
Unusual Renal Manifestations of Wegener's
granulomatosis.
Am. J. Med., 1978, 64, 883-889.
- 9 - BALIGA R., CHANG C.H., BIDANI A.K., PERRIN E.V.D.,
FLEISCHMANN L.E.
A case of generalized Wegener's granulomatosis
in childhood : successful therapy with
cyclophosphamide.
Pediatrics 1978, 61, 286-290.
- 10 - BALOUET G., LEROY P.
La réaction giganto-cellulaire.
Arch. Anat. Pathol., 1972, 20, 243-251.
- 11 - BEIDELMAN B.
Wegener's granulomatosis prolonged therapy
with large doses stéroïds.
J.A.M.A., 1963, 186, 827-830.
- 12 - BERGLUND G., HANSSON L., PERSSON B., VIKGREN P.
Combined chlorambucil and prednisolone
treatment of five patients with Wegener's
granulomatosis.
Acta. Méd. Scand., 1972, 191, 5-9.
- 13 - BERMAN D.A., RYDELL R.E., EICHENHOLZ A.
Wegener's granulomatosis a clinico-pathologic
study of four cases.
Ann. Intern. Med., 1963, 59, 521-530.
- 14 - BERNIER J., CHARBONNEAU R., SESTIER F.
A propos d'une forme localisée de granulomatose
de Wegener.
Union Med. Can., 1969, 98, 44-45.

- 15 - BLATT I.M., LAWRENCE M.
Otologic manifestations of fatal granulomatosis
of respiratory tract.
Arch. Otolaryngol., 1961, 73, 639-643.
- 16 - BLENNERHASSETT J.B., BORRIE J., LICHTER I., TAYLOR J.
Localized pulmonary Wegener's granuloma
Simulating lung cancer : report of four cases.
Thorax, 1976, 31, 576-584.
- 17 - BOURONCLE B.A., SMITH E.J., CUPPAGE F.E.
Treatment of Wegener's granulomatosis
with imuran.
Am. J. Med., 1967, 42, 314-318.
- 18 - BOUSQUET O., PAILLAS J., DUPUY J., AUZEPY Ph.,
DEPARIS M.
Syndrome de Wegener. A propos d'une observation
anatomoclinique.
Ann. Méd. Interne, 1971, 122, 196-206.
- 19 - CAMBIER J.
Le syndrome de Wegener et les formes respiratoires
de la périartérite noueuse.
Nouv. Presse Méd., 1955, 63, 821-822.
- 20 - CAPIZZI R.L., BERTINO J.R.
Methotrexate therapy of Wegener's
granulomatosis.
Ann. Intern. Med., 1971, 74, 74-79.
- 21 - CARRINGTON C.G., LIEBOW A.A.
Limited forms of angiitis and granulomatosis
of Wegener's type.
Am. J. Med., 1966, 41, 497-527.

- 22 - CASSAN P., BERGUE A., BROCHARD C., LEVY R., BETOURNE C.
Granulomatose de Wegener pulmonaire
(une observation).
Nouv. Presse Méd., 1976, 5, 2234-2236.
- 23 - CASSAN S.M., COLES D.T., HARRISON E.G.
The concept of limited forms of Wegener's
granulomatosis.
Am. J. Med., 1970, 49, 366-379.
- 24 - CASTELMAN B., Mc NEELY B.
Case records.
N. Engl. J. Med., 1969, 280, 828-834.
- 25 - CHATILLON J., RUTISHAUSER E., MORARD J.Cl.
L'angéite de Wegener.
Rev. Fr. Etud. Clin. Biol., 1956, 1, 418-434.
- 26 - CHEBAT J., GRAVELEAU J., ISRAEL-ASSELAIN R.
Syndrome de Wegener. (à propos de 3 observations).
Poumon Coeur, 1973, 29, 321-327.
- 27 - CHELLOUL N., AMOUROUX J., ROUJEAU J.
Problèmes diagnostiques des vascularites
nodulaires dites spécifiques.
Sem. Hôp. Paris, 1969, 45, 2585-2597.
- 28 - CHOMETTE G., ROUFFY J., BROCHERIOU C., AURIOL M.,
PINAUDEAU Y.
Les lésions anatomiques de la maladie de Wegener.
Arch. Anat. Pathol., 1969, 17, 51-54.
- 29 - CHRISTIAN C.L., SERGENT J.S.
Vasculitis syndromes : clinical and
expérimental models.
Am. J. Med., 1976, 61, 385-392.

- 30 - CLAUVEL J.P., BROUET J.C.
Rôle des complexes immuns dans la genèse des
angéites nécrosantes diffuses.
Rev. Fr. Mal. Respir. 1973, 1, 1109-1118.
- 31 - CONN D.L., GLEICH G.J., DEREMEE R.A., Mc DONALD T.J.
Raised Serum immunoglobulin E in Wegener's
granulomatosis.
Ann. Rheum. Dis., 1976, 35, 377-380.
- 32 - CORDELIER-DOMBES Ig.
Immunologie médicale.
CROUAN et ROQUES Edit., Lille 1975.
- 33 - CORDONNIER D., VIALTEL P.
Les insuffisances rénales aiguës d'origine
glomérulaire.
Rev. Prat., 1978, 28, 3815-3822.
- 34 - CRUMMY C.S., PERLIN E., MOQUIN R.B.
Microangiopathie hémolytic anemia in Wegener's
granulomatosis.
Am. J. Med., 1971, 51, 544-548.
- 35 - DANRIGAL A., DE LABARTHE B., CARTIER F., CHEVET D.,
BOURDINIÈRE J., KERNEC J., RAMEE M.P.
Maladie de Wegener à manifestations otologiques,
respiratoires et oculaires. Ponction biopsie
rénale. Traitement immuno-depresseur.
Poumon Coeur, 1973, 29, 329-333.
- 36 - DELLUC G., ESCANDE J.P.
Le syndrome de Wegener.
Gaz. Méd. Fr., 1969, 76, 5901-5913.

- 37 - DEREMEE R.A., Mc DONALD T.J., HARRISON E.G., COLES D.T.
Wegener's granulomatosis, anatomic correlates
a proposed classification.
Mayo. Clin. Proc., 1976, 51, 777-781.
- 38 - DEVRED C., ROTTEMBOURG J., JACOBS C., GUY-GRAND B.,
BOUR H.
Syndrome de Wegener : état actuel des indications
thérapeutiques à propos d'un cas.
Ann. Méd. Interne, 1977, 128, 695-698.
- 39 - DONALD K.J., EDWARDS R.L., Mc EVOY J.D.S.
An ultrastructural study of the pathogenesis of
tissue injury in limited Wegener's
granulomatosis.
Pathology, 1976, 8, 161-169.
- 40 - DRACHMAN D.A.
Neurological complications of Wegener's
granulomatosis.
Arch. Neurol., 1963, 8, 145-155.
- 41 - DUJARDIN P., BAUZA R., GIACOBI R., AUDOLY P.,
DUPLAY H., KERMAREC J.
Angéite nécrosante type Wegener à manifestations
pulmonaires avec anticorps anticandidiens
circulants.
Rev. Fr. Mal. Respir., 1976, 4, 81-87.
- 42 - DUPERRAT B., ESCANDE J.P., LAURET P., FRANCESCHINI P.
Nouveau cas de syndrome de Wegener.
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr.,
1967, 74, 758-759.
- 43 - DUPERRAT B., VERMENOUE P., LOUVIER M.
Granulomatose de Wegener. (à propos d'un cas avec
revue de la littérature).
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1964, 115, 209-222.

44 - EDITORIAL

Wegener's granulomatosis.
Lancet, 1972, 2, 519-521.

45 - ELSNER B., HARPER F.B.

Disseminated Wegener's granulomatosis with
breast involvement.
Arch. Pathol. 1969, 87, 544-547.

46 - EVANS D.W., HALLEY J.B.W.

Wegener's granulomatosis : report of a patient
surviving four an a half years.
J. Clin. Pathol. 1963, 16, 215-219.

47 - EYNARD-MACHET M.

La granulomatose de Wegener. Remarques cliniques,
anatomiques et pathogéniques. (à propos d'une
observation personnelle).
Thèse Méd., Paris, 1970, 829.

48 - FAHEY J.L., LEONARD E., CHURG J., GODMAN G.

Wegener's granulomatosis.
Am. J. Med., 1954, 17, 168-179.

49 - FAUCI A.S., BALOW J.E., BROWN R., CHAZAN J.,
STEINMAN T., SAHYOUN A.I., MONOACO A.P., WOLFF S.M.

Successful renal transplantation in Wegener's
granulomatosis.
Am. J. Med., 1976, 60, 437-440.

50 - FAUCI A.S., BALOW J.E., WOLF S.M.

Effect of cytotoxic therapy on the renal lesion
of Wegener's granulomatosis.
Sixth International Congress of Nephrology.
Basel Karger., 1976, 486-491.

- 51 - FAUCI A.S., DALE D.C., WOLFF S.M.
Cyclophosphamide and lymphocyte subpopulations
in Wegener's granulomatosis.
Arthritis Rheum., 1974, 17, 355-361.
- 52 - FAUCI A.S., WOLFF S.M.
Immunological features of Wegener's
granulomatosis.
Lancet, 1974, 1, 688-689.
- 53 - FAUCI A.S., WOLFF S.M.
Wegener's granulomatosis : Studies in eighteen
patients and a review of the litterature.
Medicine (Baltimore), 1973, 52, 535-561.
- 54 - FAUCI A.S., WOLFF S.M., JOHNSON J.S.
Effect of cyclophosphamide upon the immune
response in Wegener's granulomatosis.
N. Engl. J. Med., 1971, 285, 1493-1496.
- 55 - FELDMAN F., FINK H., GRUEZO Z.
Wegener's granulomatosis report of a case in
a 13 years old girl.
Am. J. Dis. Child., 1966, 112, 587-592.
- 56 - FRED H.L., LYNCH E.C., GREENBERG S.D., GONZALEZ-ANGULO A.
A patient with Wegener's granulomatosis
exhibiting unusual clinical and morphologic
features.
Am. J. Med., 1964, 37, 311-319.
- 57 - FRIEDMANN I., BAUER F.
Wegener's granulomatosis causing deafness.
J. Laryngol. Otol., 1973, 87, 449-464.

- 58 - FULLER T., OLSEN N., BLOCK A., CADE J.
Wegener's granulomatosis. Treatment With heparin
in addition to azathioprine and corticosteroids.
Nephron, 1972, 9, 225-234.
- 59 - GERBER N.L., STEINBERG A.D.
Clinical use of immunosuppressive drugs.
Drugs, 1976, 11, 14-35.
- 60 - GERMUTH F.G., POLLACK A.D.
Immune complexe disease. The granulomatous
manifestations.
Johns Hopkins Med. J., 1967, 121, 254-262.
- 61 - GODMAN G.C., CHURG J.
Wegener's granulomatosis. Pathology and review
of the litterature.
Arch. Pathol., 1954, 58, 533-553.
- 62 - GOHEL V.K., DALINKA M.K., ISRAEL H.L., LIBSHITZ H.I.
The radiological manifestations of Wegener's
granulomatosis.
Br. J. Radiol., 1973, 46, 427-432.
- 63 - GONZALEZ L., VAN ORDSTRAND H.S.
Wegener's granulomatosis review of 11 cases.
Radiology, 1973, 107, 295-300.
- 64 - GORRIN H.D.
Wegener's granulomatosis : its significance in
understanding the hypersensitive mechanism
of disease.
South. Med. J., 1970, 63, 189-193.

- 65 - HECTOR M.F.
Sputum cytology in two cases of Wegener's granulomatosis.
J. Clin. Pathol., 1976, 29, 259-263.
- 66 - HIRBEC G., ROBIN M., GOUYGOU Ch., LAGRUE G.
FOURNIER A.
Syndrome de Wegener avec atteinte rénale.
Considérations histologiques thérapeutiques et immunopathologiques.
Sem. Hôp. Paris, 1974, 50, 531-538.
- 67 - HOLLANDER D., MANNING R.T.
The use of alkylating agents in the treatment of Wegener's granulomatosis.
Ann. Intern. Med., 1967, 67, 393-398.
- 68 - HORN R.G., FAUCI A.S., ROSENTHAL A.S., WOLFF S.M.
Renal biopsy pathology in Wegener's granulomatosis.
Am. J. Pathol., 1974, 74, 423-433.
- 69 - HOWELL S.G., EPSTEIN W.V.
Circulating immunoglobulin complexes in Wegener's granulomatosis.
Am. J. Med., 1976, 60, 259-268.
- 70 - ISRAEL H.L., PATCHESKY A.S.
Wegener's granulomatosis of lung : diagnosis and treatment.
Ann. Intern. Med., 1971, 74, 881-891.
- 71 - ISRAEL H.L., PATCHESKY A.S.
Treatment of Wegener's granulomatosis of lung.
Am. J. Med., 1975, 58, 671-674.

- 72 - KAPLAN S.R., HAYSLETT J.P., CALABRESI P.
Treatment of advanced Wegener's granulomatosis
with azathioprine and duazomycin.
N. Engl. J. Med., 1968, 278, 239-244.
- 73 - KJELSTRAND C.M., SIMMONS R.L., URANGA V.M.,
BUSELMEIER T.J., NAJARIAN J.S.
Acute fulminant Wegener granulomatosis. Therapy
with immunosuppression, hemodialysis, and
renal transplantation.
Arch. Intern. Med., 1974, 134, 40-43.
- 74 - LANDMAN S., BURGENER F.
Pulmonary manifestations in Wegener's
granulomatosis.
Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nuc. Med.,
1974, 122, 750-757.
- 75 - LEMOYNE J., DUPERRAT B., NOURY J.Y.
Forme respiratoire pure de la maladie de Wegener.
Ann. Otolaryngol., 1968, 85, 177-180.
- 76 - LIEBOW A.A.
Pulmonary angiitis and granulomatosis.
Am. Rev. Respir. Dis., 1973, 108, 1-18.
- 77 - LIEBOW A.A., CARRINGTON C.B.
The lymphomatoid variant of " limited Wegener's
" granulomatosis ".
Am. J. Pathol., 1969, 55, 78.
- 78 - LOCKWOOD C.M., PUSSELL B., PETERS D.K.
Plasmaphérèse au cours des néphrites.
Actual. Nephrol. Hôp. Necker, 1978, 307-336.

- 79 - LYONS G.W., LINDSAY W.D.
Renal transplantation in a patient with
Wegener's granulomatosis.
Am. J. Surg., 1972, 124, 104-107.
- 80 - Mc CREA P.C., CHILDERS R.W.
Two unusual cases of giant cells myocarditis
associated with mitral stenosis and with
Wegener's syndrome.
Br. Heart. J., 1964, 26, 490-498.
- 81 - Mc ILVANIE S.K.
Wegener's granulomatosis successful
treatment with clorambucil.
J.A.M.A., 1966, 197, 90-92.
- 82 - MEDREA B., PAPILIAN V.V., MAGYARI B.
Epistaxis rebelle. Signe révélateur d'une
granulomatose de Wegener.
Ann. Otolaryngol. 1965, 82, 63-68.
- 83 - MONNOT H., CAMUS P., REYBET-DEGAT O., JUSTRABO E.,
JEANNIN L.
Granulomatose de Wegener à localisations
bronchiques prédominantes.
Nouv. Presse Méd., 1978, 7, 3456-3457.
- 84 - MOORTHY A.V., CHESNEY R.W., SEGAR W.E., GROSHONG T.
Wegener granulomatosis in childhood : prolonged
survival following cytotoxic therapy.
J. Pediatr. 1977, 91, 616-618.
- 85 - NIELSON K., CHRISTIANSEN I., JENSEN E.
Wegener's granulomatosis a survey and three cases.
Acta. Med. Scand., 1967, 181, 577-582.

- 86 - NORTON W.L., SUKI, STRUNK S.
Combined corticosteroid and azathioprine therapy
in two patients with Wegener's granulomatosis.
Arch. Intern. Med., 1968, 121, 554-560.
- 87 - NOUAILHAT F.
Complications nerveuses de la granulomatose
de Wegener.
Fr. Med., 1963, 26, 419-420.
- 88 - NOVAK S.N., PEARSON C.M.
Cyclophosphamide therapy in Wegener's
granulomatosis.
N. Engl. J. Med., 1971, 284, 938-942.
- 89 - PEERMOHAMED A.R., SHAFAR J.
Sustained azathioprine induced remission in
Wegener's granulomatosis.
Br. Med. J., 1969, 4, 600-601.
- 90 - POULIADIS G.P., WELLAUER J., STREULI R., FONTANA A.,
BRINER J.
Arteriographic findings in hyperergic
granulomatosis and vasculitis of a kidney.
Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nuc. Med.,
1976, 127, 526-530.
- 91 - RAITT J.M.
Wegener's granulomatosis : treatment with
cytotoxic agents and adreno corticoids.
Ann. Intern. Med., 1971, 74, 344-356.
- 92 - REED W.B., JENSEN A.K., KONWALER B.E., HUNTER D.
The cutaneous manifestations in Wegener's
granulomatosis.
Acta. Derm. Venereol., 1963, 43, 250-264.

- 93 - REZA M.J., DORNFELD L., GOLDBERG L.S., BLUESTONE R.,
PERRSON C.M.
Wegener's granulomatosis. Long term follow up of
patients treated with cyclophosphamide.
Arthritis rheum., 1975, 18, 501-505.
- 94 - ROBACK S.A., HERDMAN R.C., HOYER J., GOOD R.A.
Wegener's granulomatosis in a child.
Am. J. Dis. Child., 1969, 118, 608-614.
- 95 - ROBERT D., TEMPELHOFF G., VITREY D., COLLOMB S.,
BOLOT J.F.
La maladie de Wegener : diagnostic clinique et
anatomique, traitement (à propos de 2 cas).
Bull. Soc. Méd. Hauteville France, 1976, 43, 123-129.
- 96 - ROOBAERT N., COURTOY M., MOCKEL J., BONNYNS M.,
RUTSAERT J., FLAMENT J., LEDOUX M., BRIHAYE M.,
STERNON J.
Granulomatose de Wegener et granulome malin
centro-facial. Caractères distinctifs.
(à propos de 2 cas).
Sem. Hôp. Paris, 1973, 49, 947-953.
- 97 - SCHACHTER E.N., FINKELSTEIN F.O., BASTL C.,
SMITH G.J.W.
Diagnostic problems in pulmonary-renal
syndromes.
Am. Rev. Respir. Dis., 1977, 15, 155-159.
- 98 - SCULLY R.E., GALDABINI J.J., Mac NEELY B.U.
Case records of the massachusetts general
hospital.
N. Engl. J. Med., 1978, 298, 729-736.

- 99 - SHILLITOE E.J., LEHNER T., LESSOF M.H.
HARRISON D.F.N.
Immunological features of Wegener's
granulomatosis.
Lancet, 1974, 1, 281-284.
- 100 - STACHURA I.
Intranuclear inclusions in renal tubular
epithelium in a case of generalized Wegener's
granulomatosis.
Nephron, 1976, 17, 407-408.
- 101 - STRAATSMA B.R.
Ocular manifestations of Wegener's
granulomatosis.
Am. J. Ophthalmol., 1954, 44, 789-799.
- 102 - TEISBERG P., ENGER E.
Immunosuppressive therapy in Wegener's
granulomatosis.
Acta. Med. Scand., 1970, 187, 7-9.
- 103 - THOMAS K.
Laryngeal manifestations of Wegener's granuloma.
J. Laryngol. Otol., 1970, 84, 101-106.
- 104 - THORKELSEN H., BERDAL P.
Wegener's granulomatosis, immunosuppressive
therapy.
Acta. Otolaryngol., 1976, 82, 208-211.
- 105 - TREPO C.
Les virus de l'hépatite : identification et
mécanismes immuno-pathogéniques.
Rev. Prat., 1978, 28, 1871-1879.

- 106 - TUHY J.E., MAURICE G.L., NILES N.R.
Wegener's granulomatosis.
Am. J. Med., 1958, 25, 638-646.
- 107 - TURIAF J., BASSET F.
Aspects cliniques et témoignages histopathologiques
des manifestations respiratoires de la
périartérite noueuse.
Rev. Prat. 1966, 16, 363-380.
- 108 - VINCENEUX P.
Manifestations rénales inhabituelles de la
maladie de Wegener.
Nouv. Presse Méd., 1978, 7, 4196.
- 109 - VOOG R., MARTIN H., COUDERC P., CABANEL G.
Les angéites nécrosantes.
Sem. Hôp. Paris, 1970, 46, 3451-3466.
- 110 - WALTON E.W.
Giant-cell granuloma of the respiratory tract
(Wegener's granulomatosis).
Br. Med. J., 1958, 2, 265-270.
- 111 - WEGENER F.
Über eine eigenartige rhinogine granulomatose
mit besonderer beteiligung des arterein systems
und der nieren.
Bertr. Path. Anat., 1939, 102, 36-68.
- 112 - WEISMANN-NETTER R., ORCEL L., LEVY R., TEXIER J.
Vascularite necrosante suraigue à dominance
pulmonaire et rénale.
Maladie de Wegener décapitée.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1959, 75, 869-878.

- 113 - WEISMANN-NETTER R., ORCEL L., LEVY R., TEXIER J.
La granulomatose de Wegener.
Etude anatomo-clinique,
(à propos d'une maladie de Wegener décapitée).
Nouv. Presse Méd., 1960, 68, 583-586.
- 114 - WOLFF S.M., FAUCI A.S., HORN R.G., DALE D.C.
Wegener's granulomatosis.
Ann. Intern. Med., 1974, 81, 513-525.
- 115 - YALOWITZ P.A., GREENE L.F., SHEPS S.G., CARLIN M.R.
Wegener's granulomatosis involving the
prostate gland : report of a case.
J. Urol., 1966, 96, 801-804.
-

S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.



