

**GRANULOMATOSE DE WEGENER :  
EVOLUTION EN DIALYSE  
(à propos de 5 cas)**

**T H E S E**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*présentée et soutenue publiquement le 23 Novembre 1990*

par

**Yves MARCET**

né le 28 Décembre 1964 à Magnac-Laval (Haute-Vienne)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT ..... PRESIDENT  
Monsieur le Professeur BONNAUD ..... JUGE  
Monsieur le Professeur CATANZANO ..... JUGE  
Madame le Professeur ARCHAMBAUD-MOUVEROUX ..... JUGE  
Monsieur le Docteur RINCE ..... MEMBRE INVITE

U N I V E R S I T E   D E   L I M O G E S

F A C U L T E   D E   M E D E C I N E

\*\*\*\*\*

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD  
- ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA  
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale

GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
NICOT Georges	Pharmacologie
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A ma femme,  
Hélène

A mon père,

A ma famille,

A mes amis.

Monsieur le Professeur LEROUX-ROBERT Claude

Professeur des Universités  
de Néphrologie  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de service

Madame le Professeur ARCHAMBAUD-MOUVEROUX Françoise

Professeur des Universités  
de Médecine Interne  
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur BONNAUD François

Professeur des Universités  
de Pneumologie  
Médecin des Hôpitaux  
Doyen de la Faculté de Médecine

Monsieur le Professeur CATANZANO Gilbert

Professeur des Universités  
d'Anatomie Pathologique  
Biologiste des Hôpitaux  
Chef de service

Monsieur le Docteur RINCE Michel

Praticien Hospitalier

## GRANULOMATOSE DE WEGENER

### INTRODUCTION

### CHAPITRE I : CAS CLINIQUES

- Observation N° 1
- Observation N° 2
- Observation N° 3
- Observation N° 4
- Observation N° 5

### CHAPITRE II : DISCUSSION

#### A - MALADIE DE WEGENER

##### I - INTRODUCTION

##### II - ANATOMO-PATHOLOGIE

##### III - CLINIQUE

- 1 - Atteinte pulmonaire  
et hémorragie intra-alvéolaire
  - a - diagnostic
  - b - diagnostic différentiel
  - c - étiologie
  - d - traitement
- 2 - Atteinte ORL
- 3 - Atteinte rénale  
et autres atteintes urologiques
- 4 - Atteinte articulaire et musculaire
- 5 - Atteinte cutanée
- 6 - Atteinte oculaire
- 7 - Atteinte neurologique
- 8 - Atteinte cardiaque
- 9 - Autres atteintes

**IV - ANOMALIES BIOLOGIQUES**

1 - Syndrome inflammatoire

2 - Complexes immuns

3 - Anticorps anti-cytoplasmiques  
des polynucléaires

**V - PATHOGENIE**

**VI - FORMES ASSOCIEES**

**VII - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

**VIII - TRAITEMENT**

**B - DISCUSSION**

Tableau récapitulatif

Comparaison avec la littérature

**CONCLUSION**

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

INTRODUCTION

La granulomatose de Wegener est une maladie rare. Elle peut être classée dans le cadre des vascularites.

Elle a été signalée pour la première fois par KLINGER en 1931 dans un article sur "les formes frontières de la périartérite noueuse". Cette description a été reprise et étendue par Wegener en 1936 (34, 35).

Il s'agit d'une affection caractérisée par la présence de granulomes nécrosants et ulcérants des voies aériennes supérieures et inférieures d'une part, et d'une vascularite nécrosante disséminée d'autre part. La localisation rénale réalise une glomérulonéphrite segmentaire et focale.

L'atteinte rénale aboutissant à la prise en charge en dialyse ne concerne qu'un très faible pourcentage de patients ayant cette maladie.

Le pronostic jusqu'aux années 70 était extrêmement sombre, particulièrement en cas d'atteinte rénale. Il a été bouleversé par l'utilisation de l'Endoxan (R).

L'étiologie de la maladie de Wegener est encore inconnue.

Cinq patients ayant une maladie de Wegener ont été pris en charge en dialyse (hémodialyse ou DPCA) de 1979 à 1989 au C.H.R.U. de Limoges.

Trois de ces patients ayant eu une hémorragie intra-alvéolaire durant la dialyse, nous nous attacherons plus particulièrement à décrire celle-ci.



CHAPITRE I

CAS CLINIQUES

**OBSERVATION N° 1 : Monsieur Michel L..., 60 ans**

En octobre 1988, Monsieur Michel L..., couturier, a eu une hypertension artérielle sévère qui a été traitée sans problème particulier.

En mars 1989, le patient a eu une importante altération de l'état général. Le bilan effectué mettait en évidence une hypertension artérielle sévère avec signe de rétinopathie hypertensive (stade II) au fond d'oeil, une insuffisance rénale sévère (créatinine à 120 mg/l, urée à 3,5 g/l et une hémoglobine à 6,5 g/100 ml), une anémie normocytaire arégénérative, une protéinurie à 2 g/24 heures et une hématurie microscopique importante. Le patient a donc été rapidement pris en charge en épuration extra-rénale.

Dans ses antécédents, on relevait un ulcère duodéal en 1975 (perforation en 1984 et en 1985 vagotomie avec antrectomie), une sinusite chronique depuis 1986, et peut-être une protéinurie.

L'examen clinique, à la prise en charge en dialyse, ne retrouvait pas d'anomalie particulière. L'échographie rénale ne montrait pas de lésion rénale, ni de dilatation des cavités, l'artériographie rénale éliminait des anévrysmes. Le bilan immunologique était négatif. Devant cette insuffisance rénale rapidement évolutive, une ponction biopsie rénale a été effectuée. L'étude anatomopathologique a porté sur 15 glomérules, 9 étaient fibreux et 5 étaient le siège de lésions de glomérulonéphrite proliférative extra- capillaire.

Le diagnostic de maladie de Wegener était évoqué devant le résultat de la ponction biopsie rénale, associé à l'atteinte ORL. Cependant, le patient n'avait pas de manifestation pulmonaire et la radiographie pulmonaire était normale. L'examen ORL effectué avec biopsie de muqueuse et scanner du massif facial a conclu à une sinusite maxillaire gauche non spécifique. Finalement, le diagnostic de Wegener a été écarté. Mais face au résultat de la ponction biopsie rénale, un traitement immuno-suppresseur par Endoxan <sup>(R)</sup> per os a été débuté avec une corticothérapie mais arrêté rapidement en 3 semaines pour l'Endoxan <sup>(R)</sup> et 5 semaines pour le Solupred <sup>(R)</sup> car il n'existait pas d'amélioration de la fonction rénale.

Les séances d'hémodialyse ont été poursuivies sans problème jusqu'en octobre 1989, mis à part un épistaxis sur rhinite crouteuse en août 1989. En octobre le patient a eu des manifestations pulmonaires à type de toux, hémoptysie, dyspnée importante, aggravation de son anémie à 4 grammes d'hémoglobine avec à la radiographie pulmonaire un infiltrat alvéolaire du lobe supérieur droit systématisé avec un nodule sous claviculaire gauche de 2 cms de diamètre.

Une fibroscopie avec biopsie bronchique a été effectuée, qui a trouvé un aspect inflammatoire des bronches de division de la lobaire supérieure droite avec saignement facile au contact. Le résultat anatomo-pathologique a mis en évidence un remaniement inflammatoire aigu de la muqueuse bronchique, pas d'élément en faveur d'une tuberculose, pas de malignité et les très rares capillaires observés n'ont pas permis de déterminer l'existence d'une vascularite. Les prélèvements bactériologiques ont retrouvé un Enterobacter Cloacae.

Un scanner thoracique a trouvé une condensation hétérogène du segment apical du lobe supérieur droit et une importante excavation communiquant avec la bronche de drainage, de multiples adénopathies de la loge de Baretty et un nodule arrondi du lobe supérieur contro-latéral : l'aspect observé ne permettait pas d'éliminer l'hypothèse de lésions infectieuses ou néoplasiques. Un nouveau scanner ORL n'a pas retrouvé de lésions évocatrices de Wegener. Par contre, l'examen ORL a mis en évidence des ulcérations de la cloison nasale.

Le bilan immunologique était négatif, mis à part les anticorps anti-cytoplasmiques de polynucléaires qui étaient positifs au 1/50.

Face à cette hémorragie intra-alvéolaire, les résultats de la ponction biopsie rénale, l'atteinte ORL ancienne, les anticorps anti-cytoplasmiques, le diagnostic de maladie de Wegener a été considéré comme hautement probable malgré l'absence de vascularite prouvée histologiquement.

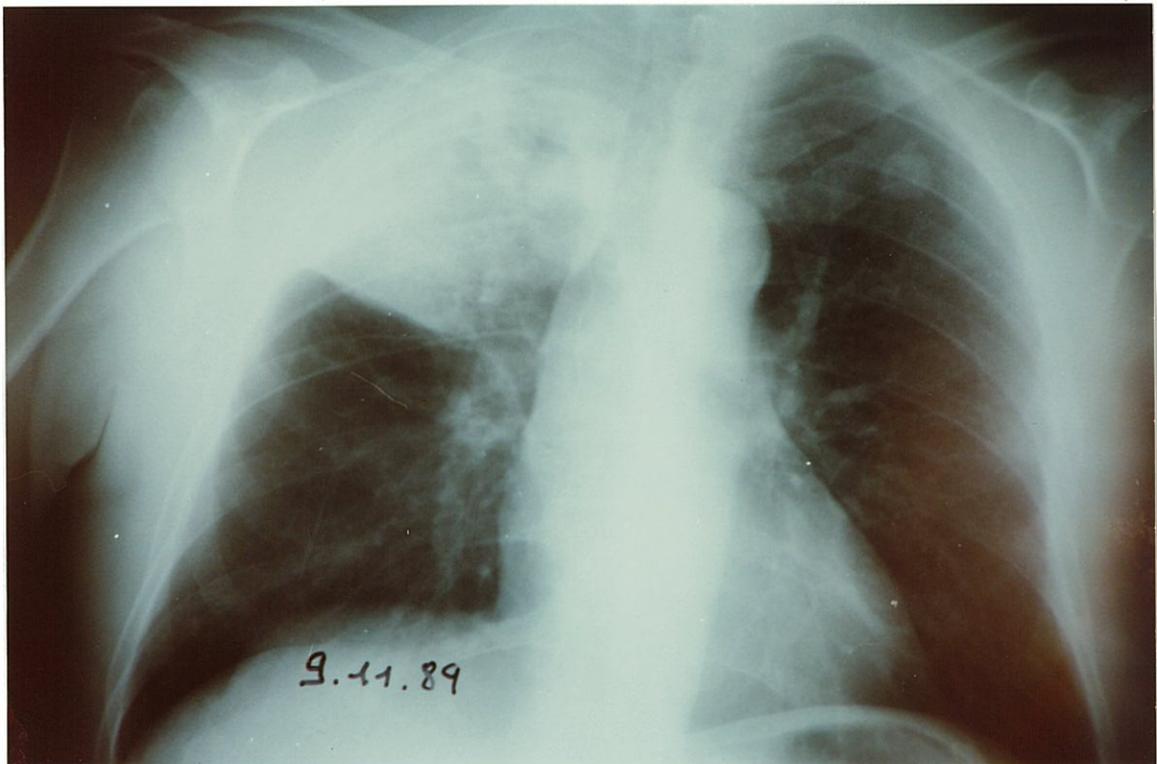
Un traitement par Endoxan <sup>(R)</sup> intra-veineux à la dose de 1 g/mois a été institué en novembre 89 ainsi qu'une corticothérapie débutée à la dose de 1 mg/kg/jour per os et dégressive sur 6 mois. Grâce à ce traitement, la symptomatologie a totalement et rapidement régressé, les radiographies pulmonaires de contrôle ont retrouvé un remaniement fibrosique du lobe supérieur droit et la persistance du nodule sous claviculaire gauche.

En cours d'immuno-suppression, le patient a eu des surinfections sinusiennes qui ont été traitées par antibiothérapie et un drainage chirurgical du sinus maxillaire gauche a été nécessaire.

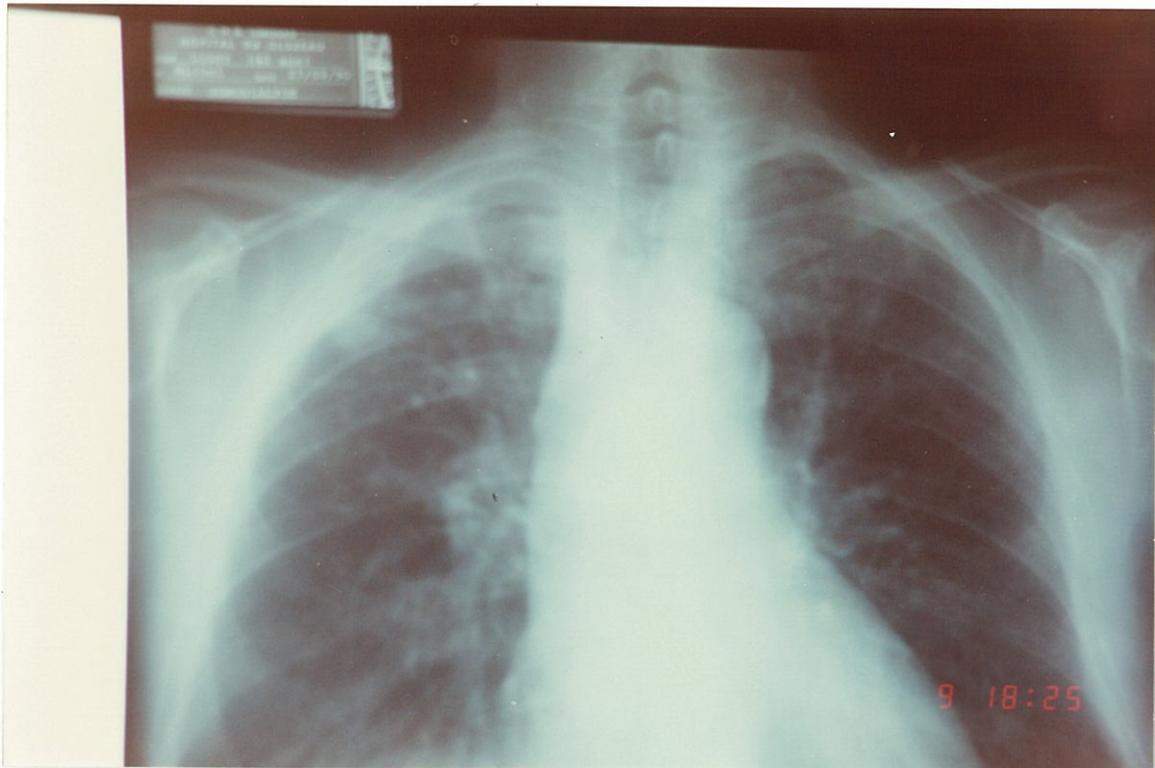
La tolérance hématologique du traitement par Endoxan (R)  
est bonne et nous pouvons considérer que le patient est en rémission  
actuellement.



Monsieur Michel L... : Mars 1989 : radiographie des sinus :  
opacification du sinus gauche



Monsieur Michel L... : Novembre 1989 : radiographie pulmonaire :  
syndrome alvéolaire lobe supérieur droit  
+ nodule sous-claviculaire gauche



Monsieur Michel L... : Novembre 1990 : radiographie pulmonaire :  
remaniement fibrosique du lobe supérieur droit  
persistance du nodule sous-claviculaire gauche

OBSERVATION N° 2 : Monsieur Fernand P...

L'histoire de la maladie de Monsieur P..., cultivateur, a débuté en 1968 alors qu'il avait 47 ans.

A cette époque, il avait une altération importante de l'état général (amaigrissement de 10 kilos en 3 mois), une polyarthrite inflammatoire (genou gauche, tibiotarsienne, poignet droit), un nodule cutané nécrotique olécrânien droit et cubital droit et une atteinte sensitivo-motrice algique des deux médians et du sciatique poplité externe droit. La créatinine était à 5,2 mg/l, la protéinurie à 0,75 g/24 heures sans hématurie. La VS était à 130 mm à la première heure.

Le bilan immunologique (latex, waaler-rose, antigène australia, cellules LE et anticorps anti-nucléaires), la biopsie musculaire et des nodules cutanés ne permettaient pas de poser un diagnostic de collagénose ou de vascularite. Un traitement par Cortancyl<sup>(R)</sup> per os, Chloraminophène<sup>(R)</sup> et Nivaquine<sup>(R)</sup> était institué et probablement arrêté rapidement par le patient lui-même.

Fin juillet 1976, il présentait une ulcération nécrotique du voile du palais. En août 1976, on notait une aggravation de la nécrose pharyngée, l'apparition d'une zone de nécrose malléolaire externe droite, d'un purpura des membres inférieurs et d'un nodule cutané du coude gauche. Des signes d'atteinte rénale étaient présents : protéinurie à 0,16 g/24 heures, hématurie à 400 000/ml, créatinine à 15 mg/l. La radiographie pulmonaire était normale. Différentes biopsies montraient des lésions vasculaires nécrosantes de la synoviale gauche et de la peau

et un granulome polymorphe avec cellules géantes du pharynx qui permettaient de poser le diagnostic de maladie de Wegener. Le patient refusait le traitement par Endoxan <sup>(R)</sup> proposé par voie parentérale et recevait donc du Chloraminophène <sup>(R)</sup> et des corticoïdes.

Jusqu'en décembre 1979, le patient n'était pas revu, date à laquelle on constatait une insuffisance rénale importante avec créatinine à 770 mg/l, une urée à 25,7 mmol/l, une acidose métabolique sévère (bicarbonates à 13 mmol/l), une protéinurie à 2,80 g/24 heures avec une hématurie microscopique, une hypocalcémie, une hyperphosphorémie, une anémie à 7 g/100 ml arégénérative et une hypertension artérielle (18/12 cmHg) sans retentissement cardiaque. Un traitement par Endoxan <sup>(R)</sup> était institué et arrêté rapidement en raison d'une mauvaise tolérance hématologique (8 jours). Une fistule artério-veineuse était réalisée et les séances d'hémodialyse étaient entreprises dès le mois de janvier 1980.

En avril 1980, le traitement par Endoxan <sup>(R)</sup> per os a été repris à la dose de 200 mg par jour pendant une semaine, puis 50 mg par jour face à l'apparition de symptomatologie pulmonaire (toux, surinfection bronchique) qui a régressé rapidement avec ce traitement et une antibiothérapie adaptée.

En avril 1984, après arrêt de l'Endoxan <sup>(R)</sup> en septembre 1983, le patient a présenté une reprise évolutive de sa maladie de Wegener avec une altération de l'état général et surinfection sinusienne majeure. L'examen ORL a retrouvé une destruction des cloisons nasales et des parois entre le sinus et les fosses nasales avec suppuration et perforation vélopalatine. L'Endoxan <sup>(R)</sup> a été repris, associé à une antibiothérapie.

Jusqu'en août 1985, le patient a eu deux otites purulentes traitées sans problème. A cette date, on notait une nouvelle altération de l'état général avec agranulocytose (600 globules blancs/mm<sup>3</sup>). L'Endoxan (R) a donc été arrêté. Un myélogramme montrait une leucose aiguë myéloblastique. Une abstention thérapeutique fut décidée. Cette leucose a probablement été chimio-induite par l'Endoxan (R).

Le patient est décédé en octobre 1985 dans un tableau d'infection et d'aplasie médullaire.

**OBSERVATION N° 3 : Monsieur Henri L..., 51 ans**

Monsieur L... est âgé de 51 ans lorsqu'il eut brutalement en Mai 1981 une hématurie macroscopique non caillotante puis très rapidement une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique qui nécessita immédiatement des séances d'épuration extra-rénale.

Ce patient n'avait pas d'antécédents médicaux particuliers, mais il avait été exposé 15 ans à la silice (mine de charbon) sans signe de silicose.

L'examen clinique ne montrait pas de signe extra-rénal, en particulier pulmonaire (de plus la radiographie pulmonaire était normale). Il existait une importante altération de l'état général (perte de poids : 7 kilos), pas de fièvre, et une tension artérielle à 15/8 cmHg.

La ponction biopsie rénale réalisée devant ce tableau de glomérulonéphrite rapidement évolutive montrait une glomérulonéphrite extra-capillaire diffuse, touchant plus de 80 p. cent des glomérules, la présence de dépôts linéaires d'IgG associés à des dépôts de fibrinogène et de C<sub>3</sub>, et une lésion d'artérite nécrosante au niveau d'une artériole préglomérulaire (plage de nécrose fibrinoïde entourée par un infiltrat inflammatoire polymorphe riche en polynucléaires, et discrète fibro-élastose intimale).

Le bilan immunologique fut négatif : anticorps anti-nucléaires négatifs, anticorps anti-DNA négatifs, CH 50 et fractions C<sub>3</sub> C<sub>4</sub> à des valeurs normales, absence de schizocyte, immuno-électrophorèse sanguine normale, ASLO négatives,

cryoglobuline négative, anticorps anti membrane basale négatifs (Hôpital de Liège), antigène Hbs négatif.

L'échographie cardiaque était normale.

A cette époque, il était noté des manifestations ORL anciennes à type de sinusite, otite.

Devant ce tableau de glomérulonéphrite extra-capillaire d'étiologie inconnue, une corticothérapie par Cortancyl (2 mg/kg/j) et des séances de plasmaphérèses (4 séances) étaient instituées d'emblée. La corticothérapie fut progressivement diminuée au 20ème jour. Malgré le traitement, le patient resta anurique et les séances d'hémodialyse itérative furent poursuivies sans problème jusqu'en novembre 1981, date à laquelle apparaissait un syndrome vertigineux qui fut attribué à une thrombose vertébrale. Simultanément apparaissait une diminution de l'acuité visuelle faisant découvrir une thrombose de la veine centrale de la rétine gauche. Une thrombophlébite intra-crânienne fut suspectée car le patient avait présenté récemment une otite purulente mais fut éliminée par une angioscintigraphie. Un traitement par Ticlid fut institué. A cette époque, l'examen ORL ne montrait pas de signe évocateur de Wegener (pas d'ulcération de la cloison nasale, pas de granulome). Il n'a pas été réalisé de scanner crânien et du massif facial.

Par ailleurs en juillet 1981, était apparue une lésion nécrotico-hémorragique rétro-auriculaire droite qui a régressé spontanément et n'a pas été biopsiée.

Fin avril 1982, apparaissait une hémoptysie permanente responsable d'une aggravation de l'anémie (hémoglobine 5,9 g/100 ml) accompagnée de douleurs basi-thoraciques violentes attribuées à une réaction pleurale. Il avait une hépatite virale avec antigène Hbs

positif concomitante à l'hémoptysie.

Toutefois la radiographie pulmonaire ne montrait pas de signe patent d'hémorragie alvéolaire ou de signe évocateur de Wegener. L'exploration fonctionnelle respiratoire avec diffusion du CO était normale et la recherche de sidérophage négative. Une nouvelle corticothérapie sous forme de Cortancyl<sup>(R)</sup> (30 mg/jour) fut de nouveau instituée qui permettait l'amélioration de la symptomatologie pulmonaire.

A la mi-août 1982, le patient arrêta de sa propre initiative les corticoïdes, entraînant la survenue d'hémoptysies massives, nécessitant des apports transfusionnels ainsi qu'une corticothérapie à 1 mg/kg/jour et de l'Endoxan<sup>(R)</sup> (100 mg/jour) qui permettaient la régression des hémoptysies. La radiographie pulmonaire ne montrait toujours pas d'image d'hémorragie intra-alvéolaire. Une diminution de l'acuité visuelle de l'oeil droit apparaissait, attribuée à une atteinte de l'artère centrale de la rétine.

Le bilan immunologique fut toujours négatif.

Malgré ce traitement, le 8 septembre 1982 le patient avait de nouvelles hémoptysies massives, responsables d'une anémie sévère, une dyspnée importante, des signes radiologiques d'hémorragie intra-alvéolaire et d'une altération profonde de l'état général.

Une fibroscopie bronchique avec biopsie distale et lavage alvéolaire confirmait l'hémorragie alvéolaire.

Un traitement par plasmaphérèses, corticothérapie et Endoxan<sup>(R)</sup>, n'entraînaient pas de régression de l'hémoptysie (environ 300 cc/j).

Le patient décédait le 22 septembre 1982 à la suite d'un choc septique à Gram négatif sur insuffisance respiratoire aiguë (intubé, ventilé).

### Commentaire

A postériori, le diagnostic de maladie de Wegener est probable. En effet, la maladie des anticorps anti-membrane basale peut être écartée du fait de la négativité de ces anticorps à plusieurs reprises (mais technique peu fiable en 1982) et de l'atteinte multiviscérale que présente ce patient ainsi que par une lésion d'artérite nécrosante sur la ponction biopsie rénale non vue dans le Goodpasture.

Le diagnostic de maladie lupique est improbable car au stade d'hémorragie intra-alvéolaire, les anticorps sont présents.

Un autre diagnostic aurait pu être évoqué : celui d'une glomérulonéphrite nécrosante (1) associée à une longue exposition à la silice. Dans cette maladie, peuvent apparaître des hémorragies intra-alvéolaires.

Mais le diagnostic de silicose a été éliminé avant le début de sa maladie et celle-ci n'entraîne pas d'atteinte ORL, ni cutanée, comme c'est le cas dans notre observation.

**OBSERVATION N° 4 : Monsieur Serge M..., 62 ans**

En décembre 1983, Monsieur M..., porcelainier, a eu une asthénie avec urines foncées mais aucun bilan n'a été effectué. En avril 1984, apparaissait une altération de l'état général, une température à 39°C, une polyarthrite avec signes inflammatoires locaux (genoux, mains, coudes), des myalgies, une hyperleucocytose et une anémie. Malgré le traitement antibiotique (Clamoxyl), aucune amélioration n'apparaissait. La radiographie pulmonaire mettait en évidence un infiltrat bilatéral majeur alvéolo-interstitiel touchant les deux lobes supérieurs et le lobe moyen droit. La gazométrie artérielle montrait une hypoxémie à 60 mmHg.

Une insuffisance rénale sévère apparaissait avec une créatinine à 850  $\mu\text{mol/l}$  et une urée à 37,8  $\text{mmol/l}$ , aboutissant à la prise en charge en épuration extra-rénale en juin 1984 (DPCA : dialyse péritonéale continue ambulatoire).

Le bilan immunologique était normal et les sérologies anti-bactériennes étaient négatives (Wright, Légionnelle, mycoplasme, hépatite, herpès). L'immuno-électrophorèse des protéines était normale. L'intra-dermo-réaction était négative.

L'examen ORL ne montrait pas d'anomalie.

Une fibroscopie bronchique ne mettait en évidence que des sécrétions sanguines au niveau des deux lobes supérieurs. Les biopsies trans-bronchiques étagées étaient normales. Les recherches bactériologiques (en particulier BK) étaient négatives.

Du fait de l'apparition d'un épanchement pleural bilatéral, une ponction pleurale était effectuée : liquide séro-

hématique (48 p. cent de polynucléaires, 46 p. cent de lymphocytes, 10 p. cent d'éosinophiles).

La biopsie pleurale ne révélait que des signes inflammatoires non spécifiques.

La ponction biopsie rénale (angiographie rénale normale) montrait la présence d'une glomérulonéphrite maligne proliférative extra-capillaire touchant plus de 80 p. cent des glomérules avec dépôts de fibrinogène important au niveau des glomérules et des vaisseaux et infiltrat inflammatoire interstitiel.

Aucun diagnostic de certitude n'était établi. L'angéite ayant été évoquée, deux séances de plasmaphérèses étaient pratiquées mais ont aggravé le syndrome infectieux.

Après association de plusieurs antibiotiques, l'apyrexie était obtenue en juillet 1984.

Le cliché pulmonaire de décembre 1984 notait la disparition du syndrome alvéolo-interstitiel.

En novembre 1985, le patient a eu un nouvel épisode d'altération de l'état général avec à la radiographie pulmonaire une image de "lâcher de ballon". La recherche d'une néoplasie primitive s'est alors révélée infructueuse (prostate, digestif, thyroïde, urinaire). L'abstention thérapeutique fut alors décidée, mais progressivement l'état du patient s'améliora avec disparition des images radiologiques.

En mars 1987, nouvelle hospitalisation du patient devant l'apparition d'une infection bronchique et d'un abcès froid du coude. La radiographie pulmonaire avait retrouvé des nodules pulmonaires excavés. La recherche de BK dans les expectorations et dans le liquide de ponction de l'abcès du coude était négative.

Une thoracotomie exploratrice droite fut pratiquée en juin 1987 et permettait la biopsie d'un nodule : foyers nécrotiques, présence de lésions d'artérite avec infiltration de la paroi vasculaire par des éléments inflammatoires (polynucléaires), présence de cellules géantes et observation d'un granulome : aspect compatible avec une granulomatose de Wegener.

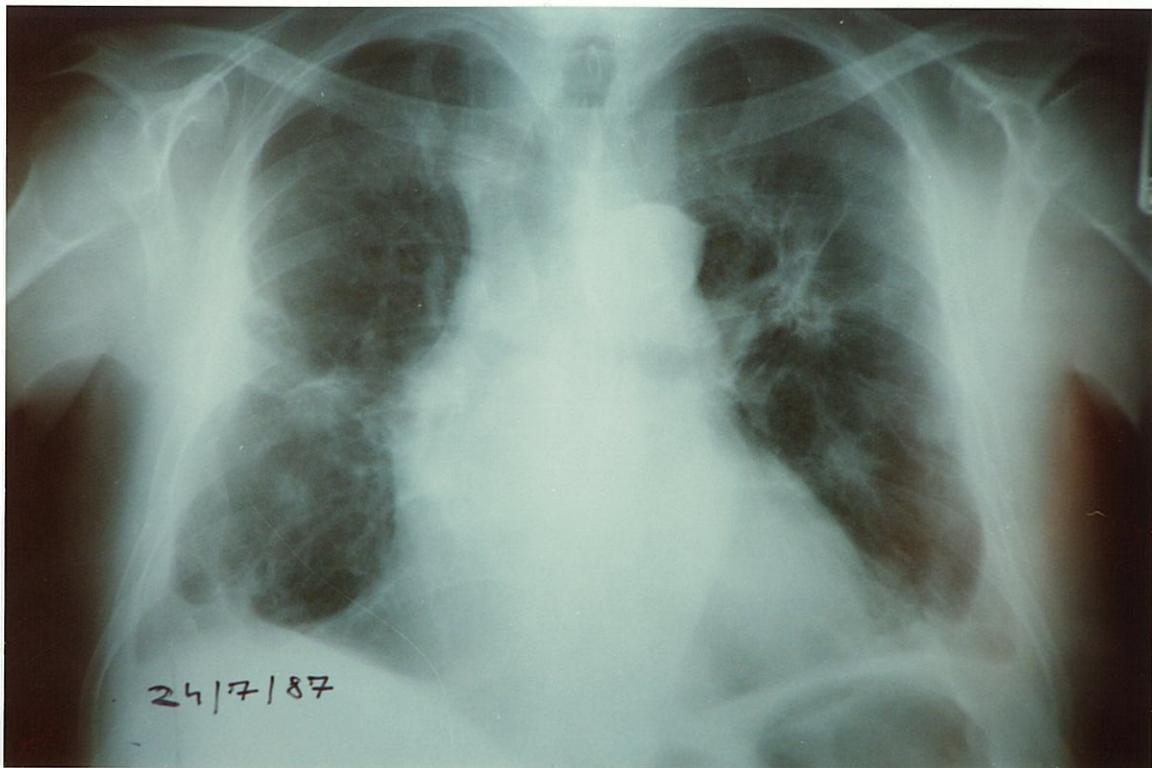
Un traitement immuno-suppresseur par Endoxan (100 mg/j, puis 50 mg/jour) pendant 6 mois était institué, associé à du Solupred<sup>(R)</sup> (50 mg/jour dégressif en 3 mois) permettant la régression des signes cliniques et radiologiques (persistance d'une sclérose sur la radiographie pulmonaire).

Le bilan d'extension de la maladie ne montrait rien de particulier, mis à part une rhinite chronique avec baisse de la transparence des sinus maxillaires sur la radiographie. Les anticorps anti-cytoplasmiques des polynucléaires furent positifs (2 fois durant l'année 1988) au 1/20ème.

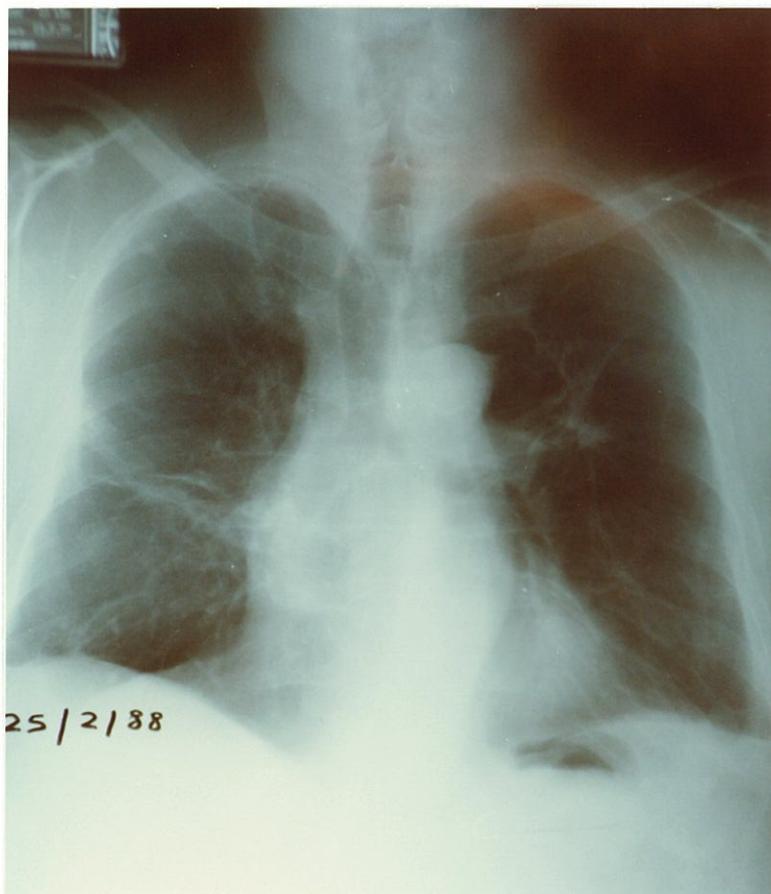
Une nouvelle poussée évolutive apparaissait en février 1989 avec présence de deux nodules sur le cliché pulmonaire et toux importante.

Le patient ayant refusé tout traitement, il aura fallu attendre novembre 1989 (date de sa prise en charge en hémodialyse du fait de péritonites à répétition) pour entreprendre le traitement immuno-suppresseur (Endoxan<sup>(R)</sup> : 1 gramme par mois en bolus et Solupred<sup>(R)</sup> (30 mg par jour).

Actuellement, le patient va bien et les images radiologiques régressent.



Monsieur Serge M... : Juillet 1987 : radiographie pulmonaire :  
nodules des deux champs pulmonaires



Monsieur Serge M... : Février 1988 : radiographie pulmonaire :  
régression des nodules après traitement, apparition de sclérose

**OBSERVATION N° 5 : Monsieur André C..., 79 ans**

L'histoire clinique du patient a débuté en mai 1987 avec l'apparition d'un infarctus myocardique. Les examens révélaient une créatinine à 200  $\mu\text{mol/l}$ .

Progressivement, cette insuffisance rénale s'est aggravée avec en mars 1988 une créatinine à 300  $\mu\text{mol/l}$ , en avril 1988 à 446  $\mu\text{mol/l}$  pour aboutir au stade terminal en mai 1988, nécessitant sa prise en charge en DPCA. Parallèlement à cette insuffisance rénale existait une altération importante de l'état général avec perte de 20 kilos en un an.

Il n'était retrouvé aucun antécédent chez ce patient (pas d'hypertension artérielle, pas de diabète, pas de traitement).

La recherche d'une néoplasie digestive s'était révélée négative, l'examen ORL ne montrait pas d'anomalie. Le bilan immunologique à la recherche d'une collagénose ainsi que les sérologies étaient négatifs.

En Janvier 1989, le patient était hospitalisé pour une hématurie macroscopique dont le bilan urologique s'est révélé négatif.

En février 1989, Monsieur C... a présenté un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë, d'installation rapide, fébrile à 38°C, accompagné d'une hémoptysie brutale et persistante.

Biologiquement, il existait une anémie à 5 g/100 ml, une hyperleucocytose à 11 000 globules blancs/ $\text{mm}^3$ , une hypoxie à 64,5 mmHg.

La radiographie pulmonaire montrait des images floconneuses occupant initialement tout le champ pulmonaire gauche, traduisant l'existence d'une hémorragie intra-alvéolaire.

Le bilan infectieux (hémocultures, sérologies pneumocoque, légionnelle, chlamydiae, CMV, mycoplasme, BK) s'avérait négatif.

Un traitement par Erythrocyne (R) et Bactrim (R) était alors institué.

Du fait de la forte suspicion d'une granulomatose de Wegener, un nouveau bilan ORL était pratiqué retrouvant une petite ulcération de la cloison nasale gauche et une polypose naso-sinusienne aspécifique.

Le scanner ORL retrouvait un remaniement inflammatoire sinusien maxillaire, essentiellement du côté droit de caractère aspécifique.

Le dosage des anticorps anti-membrane basale était négatif mais les anticorps anti-cytoplasmiques des polynucléaires étaient positifs (1/20ème).

Un traitement immuno-suppresseur était institué comprenant un bolus d'Endoxan (750 mg), trois flashes de Solumédrol (120 mg par flash) relayé par une corticothérapie orale à la dose de 30 mg/jour aboutissant à une régression de l'hémoptysie ainsi que de l'insuffisance respiratoire avec disparition des opacités sur le cliché pulmonaire.

Un nouveau bolus d'Endoxan (R) était pratiqué en juin 1989.

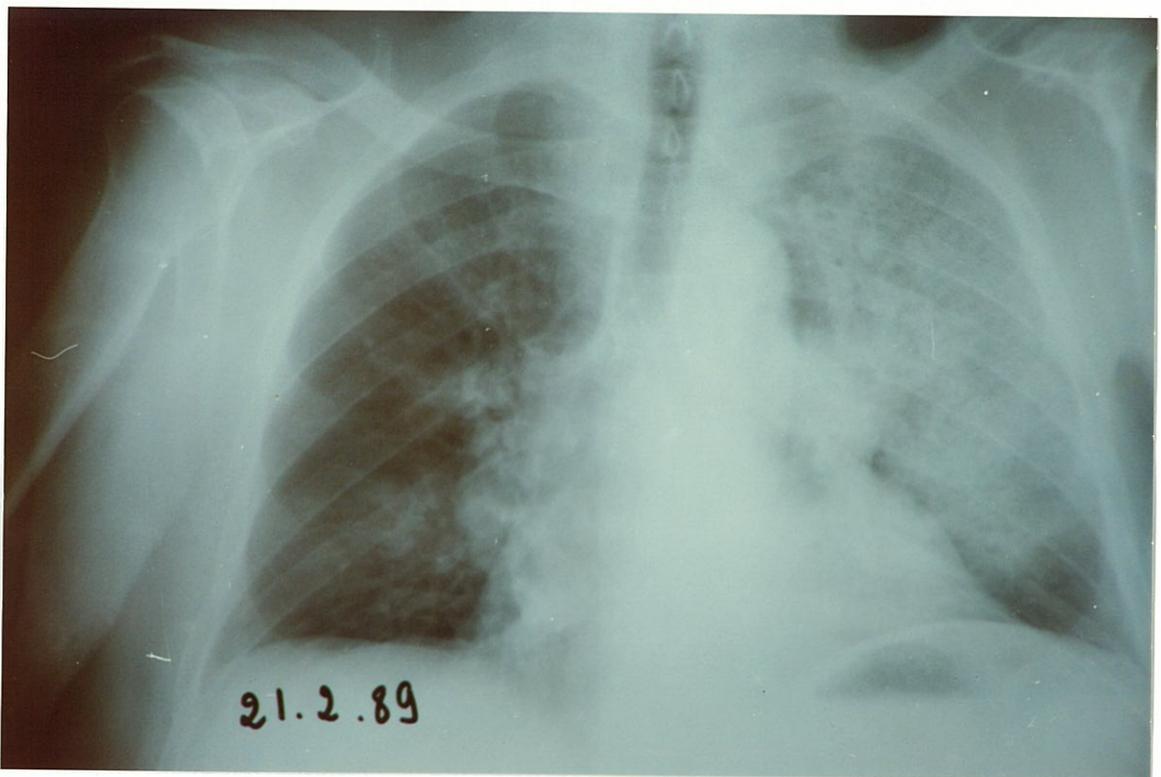
Parallèlement à cette granulomatose de Wegener, le patient présentait des troubles des fonctions supérieures, en

particulier des troubles du comportement depuis 1988, probablement en rapport avec un processus dégénératif (électroencéphalogramme, examen neurologique, scanner : normaux).

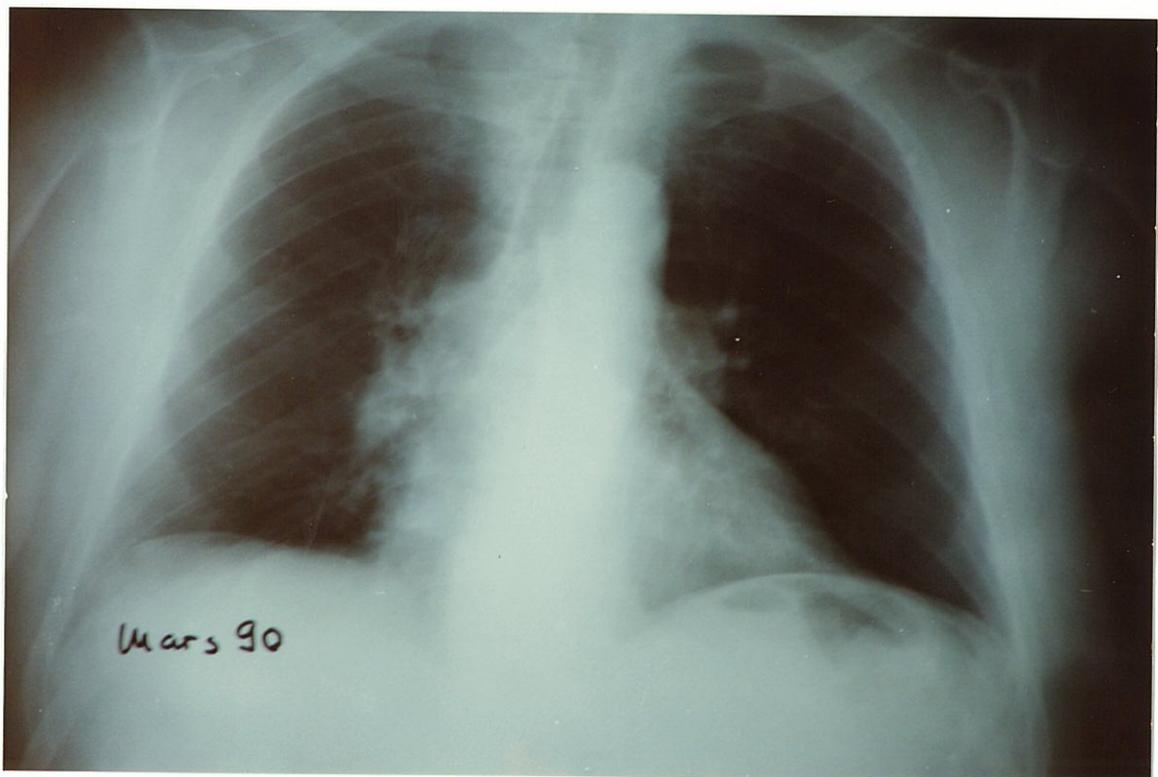
Ces troubles se sont aggravés jusqu'en juillet 1990 avec trouble de la marche, de la mémoire, mictionnel. Le scanner s'avérait normal et le neurologue concluait à un état lacunaire pseudo-bulbaire chez ce patient présentant des facteurs de risque vasculaire importants.

Une reprise évolutive de sa maladie de Wegener avec atteinte neurologique était aussi probable.

Le patient devait décéder en août 1990 dans un état grabataire.



Monsieur André C... : Février 1989 : radiographie pulmonaire :  
hémorragie intra-alvéolaire champ pulmonaire gauche



Monsieur André C... : Mars 1990 : radiographie pulmonaire :  
régression après traitement

CHAPITRE II

A - GRANULOMATOSE DE WEGENER

B - DISCUSSION

EVOLUTION EN DIALYSE

A PROPOS DE 5 CAS

## **A - MALADIE DE WEGENER**

### **I - EPIDEMIOLOGIE**

Les statistiques de l'Institut National de la Santé Américain (13) montrent un sex ratio de 1,6 hommes pour 1 femme, une moyenne d'âge de 43,6 années, 97 p. cent des patients atteints sont de race blanche). Il n'existe pas de différence selon la catégorie socio-professionnelle.

### **II - ANATOMO-PATHOLOGIE**

Le diagnostic de syndrome de Wegener est souvent assez facile cliniquement pour peu qu'il soit présent à l'esprit face à une atteinte des voies aériennes supérieures, inférieures et rénale. Cependant ce diagnostic ne peut être affirmé que par l'histologie. Les biopsies s'effectueront donc au niveau nasal, pulmonaire, rénal et cutané s'il existe des lésions. Les lésions anatomiques sont de trois ordres (6, 13, 36).

#### **I - L'angéite nécrosante**

Il s'agit d'une lésion intéressant circonférentiellement toutes les couches de la paroi accompagnée de dépôts fibrinoïdes et d'une rupture des limitantes élastiques interne et externe.

L'aspect réalisé est comparable à une périartérite noueuse mais sans ectasie. Les parois vasculaires nécrosées sont envahies de polynucléaires en pycnose, de lymphocytes et de quelques cellules géantes. Ce granulome entraîne des phénomènes de thrombose avec obstruction artérielle. Cette angéite touche essentiellement les vaisseaux de petit calibre (2 mm et en dessous) les artères comme les veines.

## 2 - Les granulomes

Les granulomes entourent souvent les lésions d'angéite et s'observent à distance. Ils sont fait de fibroblastes et d'histiocytes avec quelques cellules géantes, de polynucléaires, de cellules mononucléées, de plasmocytes. Ces granulomes, s'ils n'existaient pas associés à des lésions d'angéite, pourraient être confondus avec ceux d'une sarcoïdose, de granulomes infectieux ou de granulomes de certains lymphomes malins.

## 3 - La nécrose

Les lésions vasculaires entraînent des plages de nécrose, des liquéfactions plus ou moins étendues par infarctus le plus souvent blanc, ce qui explique l'excavation fréquente des lésions granulomateuses macroscopiques. La nécrose contient des débris cellulaires, des polynucléaires pycnotiques et des fibres élastiques, restes de vaisseaux nécrosés.

### III - CLINIQUE

Le tableau I résume les principales constatations recueillies dans 4 séries de la littérature depuis 1958. Cette affection s'accompagne presque constamment d'une atteinte broncho-pulmonaire, très souvent d'une atteinte ORL et rénale et de multiples localisations peuvent exister. Les signes généraux sont à type de fièvre, asthénie, anorexie et amaigrissement lors des poussées évolutives (12, 13, 38).

TABLEAU I : Signe cliniques de la granulomatose de Wegener

Auteurs	Walton	Fauci	Pinching	Ronco
Année	1958	1983	1983	1983
Référence	32	13	21	22
Nombre de cas	56	85	18	15
Age (moyenne extrême)	45 (12-75)	40,6 (14-75)	52 (23-67)	
Hommes/Femmes	1,5	1,3	1	
Appareil respiratoire	100	94	100	60
ORL			94	86
- nez		64		
- sinus	89	91	72	
- oreille	33	61	84	
Rein	90	85	95	93
Articulations	34	67	78	60
Peau	46	45	67	60
Système nerveux	29	22		
- paires crâniennes		9,4		6,7
- nerfs périphériques		10,6	67	27
- SNC		11,8	45	6,7
Oeil	41	58	78	
Coeur ou péricarde		9,4	45	13

Tous les chiffres sont en pourcentage du total des malades

## 1 - Atteinte pulmonaire et hémorragie intra-alvéolaire

(H.I.A.)

Les atteintes pulmonaires sont très précoces et souvent révélatrices de la maladie.

Elle est pratiquement constante à un moment quelconque de l'évolution si on la recherche correctement. Elle se traduit par quatre symptômes principaux : une toux sèche ou peu productive, des douleurs thoraciques siégeant généralement aux bases, une dyspnée qui n'est jamais asthmatiforme et enfin des hémoptysies. Ces hémoptysies peuvent être d'origine bronchique mais sont souvent d'origine alvéolaire comme le montrent les résultats du lavage broncho-alvéolaire. Nous reviendrons plus en détail sur ces hémorragies intra-alvéolaires (5, 13).

Les images radiologiques sont souvent bilatérales et multiples. Elles sont faites d'infiltrats, d'atélectasies et surtout d'opacités plus ou moins arrondies, d'allure tumorale, non accompagnées d'adénopathie médiastinale. Leur tendance évolutive se fait vers la nécrose centrale avec apparition d'une cavité plus ou moins arrondie évoquant une image de cancer excavé ou d'abcès du poumon.

Les atteintes pleurales ne sont pas très fréquentes.

La distribution des lésions radiologiques (13) est unilatérale dans 54 p. cent des cas et bilatérale dans 46 p. cent. Les infiltrats s'observent dans 52 p. cent des cas. Ils sont excavés dans 10 p. cent des cas. Dans 27 p. cent des cas il s'agit de nodules, excavés dans 7 p. cent des cas. Ces lésions radiologiques peuvent disparaître spontanément, puis récidiver (surtout les infiltrats).

La fibroscopie peut montrer des ulcérations du larynx, de la trachée ou des grosses bronches qui guident la biopsie. Ces ulcérations peuvent être suivies de sténoses séquellaires qui nécessitent des dilatations.

Les biopsies sont effectuées sur les zones lésionnelles ou en trans-bronchique à l'aveugle. En France, la biopsie à thorax ouvert reste exceptionnelle mais est compréhensible en raison des risques du traitement par Endoxan (R). Les altérations fonctionnelles respiratoires sont corrélées à l'importance des lésions radiologiques. Elles associent une réduction de la capacité vitale, une augmentation du volume résiduel, une diminution du débit expiratoire maximal et une réduction de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone (s'il n'existe pas d'H.I.A.) (13, 21).

Le diagnostic de ces lésions n'est pas facile, surtout si elles sont inaugurales et isolées. On peut discuter des infiltrats labiles de Loëffler, des foyers infectieux, une tuberculose, une sarcoïdose et surtout des images d'origine tumorale.

Des formes d'atteintes pulmonaires et ORL sans atteinte rénale ont été décrites et ont donné naissance au concept de forme limitée de maladie de Wegener (7) dans les années 70.

Nous allons développer plus particulièrement l'hémorragie intra-alvéolaire, trois de nos patients ayant présenté ce type d'atteinte pulmonaire.

L'hémorragie intra-alvéolaire (H.I.A.) est caractérisée par un saignement diffus dans la portion acinaire du poumon.

Elle est habituellement la manifestation d'une maladie de système et dans certains cas peut être inaugurale de cette maladie (2, 14, 19, 20).

a - Diagnostic

Le diagnostic de l'hémorragie intra-alvéolaire est essentiel car de celui-ci va dépendre le pronostic vital et le pronostic des lésions extra-pulmonaires qui peuvent être irréversibles.

Ce diagnostic est assez facile. Il comprend : l'hémoptysie, la dyspnée, l'anémie, et l'hypoxémie, les infiltrats alvéolaires sur la radiographie pulmonaire.

Le caractère et la quantité de l'hémoptysie est variable. Elle peut même être absente.

La sévérité de l'hémorragie intra-alvéolaire est mieux appréciée sur la radiographie pulmonaire et la gazométrie. Les images radiologiques comprennent des opacités de 1 à 4 mm, confluentes donc un syndrome alvéolaire. Ce syndrome alvéolaire peut être diffus ou localisé, bilatéral ou unilatéral, formé de nodules.

L'anémie est toujours de règle dans l'H.I.A. et il est fréquent de voir une chute de 1,5 à 3 g d'hémoglobine en 24 heures.

L'examen des expectorations et du liquide de lavage broncho-alvéolaire retrouve des macrophages chargés d'hémosidérine.

L'hypoxémie et la dyspnée résulte de la baisse de la compliance pulmonaire. Dans les cas sévères, l'hypoxémie n'est pas corrigée par un apport en oxygène et nécessite une ventilation artificielle à pression positive.

Une technique pour diagnostiquer une H.I.A. récente est la mesure du TLC0. Une étude effectuée par HAWORTH S.J. et Coll. (17) conclut qu'une augmentation de 30 p. cent du transfert est hautement suspect d'H.I.A. Mais cette technique est surtout réservée au diagnostic des H.I.A. minimales et au diagnostic différentiel entre H.I.A. et pneumonie ou oedème pulmonaire (dans ces deux cas il n'y a pas d'augmentation du TLC0) (19).

#### **b - Diagnostic différentiel**

Le diagnostic différentiel comprend les autres causes du syndrome alvéolaire avec hémoptysie. Les principales causes sont la pneumonie, l'oedème pulmonaire, l'embolie pulmonaire, la sténose mitrale, la tuberculose, les coagulopathies, un saignement bronchique avec inhalation secondaire (19, 27).

L'histoire clinique et différents examens complémentaires permettent de faire le diagnostic : fibroscopie bronchique, cathétérisme du coeur droit, angiographie pulmonaire, l'étude bactériologique du liquide de lavage alvéolaire et la radiographie pulmonaire.

#### **c - Etiologie**

Une classification a été établie par LEATHERMAN et Coll. (19) et celle-ci résume bien les différentes causes.

1 - L'hémorragie intra-alvéolaire dans la maladie des anticorps anti-membranes basales (syndrome de Goodpasture).

2 - L'hémorragie intra-alvéolaire dans l'hémorragie pulmonaire idiopathique.

3 - L'hémorragie intra-alvéolaire dans les collagénoses et les vascularites systémiques.

a - lupus érythémateux disséminé.

b - maladie du collagène vasculaire autre que le lupus.

c - vascularites systémiques :

- vascularite nécrosante systémique,

- granulomatose de Wegener,

- périartérite noueuse,

- purpura d'Henoch Schönlein,

- maladie de Behcet,

- cryoglobulinémie mixte essentielle.

4 - L'hémorragie intra-alvéolaire dans les glomérulo-néphrites rapidement progressives.

a - avec dépôts d'immuns complexes,

b - sans dépôt d'immuns complexes.

5 - L'hémorragie intra-alvéolaire due à des agents exogènes.

a - D-Pénicillamine,

b - Lymphangiographie,

c - Trimellitic Anhydride (utilisé dans les manufactures de plastique, résine époxy et peintures).

L'étiologie spécifique de l'H.I.A. peut être déterminée par la clinique, les examens de laboratoire (immunologie, sérologie) et par les différentes biopsies (reins ou autres organes).

La biopsie trans-bronchique au niveau de l'H.I.A. ne montre en général pas d'anomalie particulière mis à part des signes de vascularite non spécifiques de la maladie de Wegener mais paradoxalement les biopsies à distance (s'il existe une opacité pulmonaire) peuvent faire le diagnostic de granulomatose de Wegener (49).

La biopsie pulmonaire (de préférence à thorax ouvert) n'est utile que s'il n'existe pas de signe clinique extra-pulmonaire de vascularite ou si l'H.I.A. est associée à une glomérulonéphrite rapidement progressive sans dépôt d'immuns complexes linéaires à l'immunofluorescence (19).

#### d - Traitement

Actuellement, la conduite thérapeutique est fixée (17). Il faut d'abord corriger les effets de l'H.I.A. : transfusions, ventilation assistée à pression positive si l'oxygène seul ne corrige pas l'hypoxémie. Ensuite, dans tous les cas d'H.I.A. quelle qu'en soit la cause, le traitement est basé sur l'utilisation de corticoïdes : flash intra-veineux à la dose de 1 à 2 grammes par jour pendant 2 à 3 jours puis relais per os (60 mg par jour).

Parallèlement, la maladie causale est traitée.

Dans la maladie de Wegener et dans certaines vascularites, on utilise l'Endoxan<sup>(R)</sup>.

Dans environ 80 p. cent des cas, l'H.I.A. rétrocède en 48 heures, la radiographie pulmonaire redevient normale en deux semaines (persistance d'une sclérose possible).

Le pronostic vital dans l'H.I.A. dépend de la sévérité de cette H.I.A., de la rapidité du diagnostic et du traitement et surtout de la maladie causale.

Dans l'étude effectuée par HAWORTH S.J. et Coll. (17) sur 89 patients présentant une H.I.A. avec vascularite, 12 p. cent des patients sont décédés du fait de leur insuffisance respiratoire aiguë avant la mise en route du traitement immuno-suppresseur approprié.

## **2 - Les atteintes ORL**

La présentation initiale de la maladie de Wegener est une atteinte ORL dans plus de 2/3 des cas. Le début peut être insidieux sur plusieurs mois, dans quelques cas jusqu'à dix ans. Il apparaît une rhinite, une otite ou une sinusite trainantes que les traitements symptomatiques (antibiothérapie) ne règlent pas. C'est leur aggravation ou d'autres manifestations de la maladie de Wegener qui doivent faire évoquer le diagnostic (6).

Lors de l'évolution de la maladie, l'atteinte ORL atteint environ 90 p. cent des sujets.

Le degré d'atteinte peut être variable allant d'une simple inflammation des muqueuses à la perforation de la cloison nasale.

L'examen local montre typiquement une ulcération nécrosante de la cloison qui aboutit sans traitement à une perforation avec présence ou non de granulomes (13).

Dans les formes très évolutives et étendues, ces ulcérations progressent vers l'arrière. Elles détruisent les cornets et affaissent l'arête du nez, le nez prenant un aspect en selle. La destruction peut s'étendre vers l'orbite et aller jusqu'à créer des paralysies oculo-motrices et une exophtalmie.

La perforation du palais en revanche ne s'observe pas dans le syndrome de Wegener. Une telle lésion orienterait vers un granulome malin centro-facial de Stewart.

Les sinus les plus touchés sont maxillaires (68 p.cent), sphénoïdes (28 p. cent) et ethmoïdes (14 p. cent) (21).

Les otites sont fréquentes et sont dues à l'obstruction de la trompe d'Eustache (13) : otite séreuse et purulente entraînant otorrhée puis surdité.

Ces lésions ORL (nez et sinus) se surinfectent presque toujours secondairement. Le germe le plus fréquent est le staphylocoque auréus.

A côté de ces lésions peuvent s'associer des lésions buccales faites d'ulcération, d'une gingivite hémorragique, d'une chute des dents avec résorption alvéolaire.

Les examens radiologiques standards confirment l'atteinte sinusienne : muqueuse sinusienne épaisse, sinus opaque avec niveau liquide. La tomodensitométrie est intéressante pour effectuer le diagnostic et un bilan d'extension de la destruction osseuse. Les images observées montrent la fréquence de l'obstruction par la formation d'os additionnel qui chez ces malades surinfectés par le staphylocoque est sans doute due à une réaction ostéomyéлитique.

Lorsque le diagnostic est suspecté, de multiples biopsies sont effectuées à la recherche de granulome ou/et de signe de vascularite mais celles-ci n'ont un bon rendement que si les lésions sont évoluées. Elles montrent souvent une sinusite non spécifique. A posteriori, avec un interrogatoire précis, la quasi totalité des patients ont des antécédents plus ou moins anciens d'atteinte ORL (21).

### **3 - Atteinte rénale et autres atteintes urologiques**

Elle marque un tournant évolutif dans la granulomatose de Wegener. Autrefois, elle "sonnait le glas" à brève échéance.

Sa fréquence est de 85 à 90 p. cent des cas.

Il s'agit d'une atteinte essentiellement glomérulaire, accessoirement vasculaire. Elle se révèle par une protéinurie en général peu abondante, inférieure à 3-4 g/24 heures et n'entraîne donc pas de syndrome néphrotique. Elle est accompagnée d'une hématurie microscopique, ou macroscopique, parfois d'une leucocyturie. La fréquence de l'hypertension artérielle est rare. L'apparition de l'insuffisance rénale témoigne de lésions déjà très étendues et destructrices (21, 39).

La glomérulopathie du syndrome de Wegener peut prendre l'allure d'une glomérulonéphrite sub-aiguë maligne (ou glomérulonéphrite rapidement progressive). En pareil cas, se constitue en quelques semaines ou quelques jours un tableau d'insuffisance rénale rapidement évolutif et nécessitant la prise en charge en épuration extra-rénale.

Les reins ont un aspect radiologique souvent normal, notamment par leur taille et leur contour. L'artériographie rénale

ne montre que rarement des anévrysmes intra-rénaux (au contraire de la périartérite noueuse).

La ponction biopsie rénale montre souvent des lésions non spécifiques : glomérulonéphrite segmentaire et focale avec des lésions de nécrose fibrinoïde et éventuellement des thrombus intra-capillaires. Ces lésions évoluent vers l'apparition de croissants épithéliaux (glomérulonéphrite extra-capillaire), puis vers la sclérose glomérulaire (6, 36).

L'immunofluorescence est assez décevante. Elle peut montrer la fixation d'IgG, d'IgA, de C<sub>3</sub>. Elle permet d'éliminer des dépôts linéaires d'IgG qui orienteraient vers un syndrome de Goodpasture par anticorps anti-membranes basales se fixant sur le collagène de type IV (36).

Ces lésions glomérulaires sont donc peu spécifiques. Dans certains cas cependant on peut observer des granulomes intra ou plus typiquement juxta-glomérulaires orientant vers un syndrome de Wegener.

Les lésions de vascularite sur la ponction biopsie rénale ne sont qu'exceptionnellement retrouvées.

Le diagnostic différentiel des glomérulonéphrites segmentaires et focales est difficile : si l'on retrouve une vascularite intra-rénale, il peut s'agir du groupe des péri-artérites noueuses (micro et macroscopique), de la maladie de Wegener, du purpura rhumatoïde (Henoch-Schönlein), du lupus érythémateux disséminé. Si l'on ne retrouve pas de vascularite intra-rénale, il peut s'agir d'un syndrome de Goodpasture, d'une endocardite bactérienne sub-aiguë ou d'une atteinte idiopathique (36).

La présence de granulome sur la ponction biopsie rénale oriente vers une sarcoïdose, une tuberculose, des parasitoses ou diverses intoxications médicamenteuses.

Finalement, les lésions observées sur une biopsie rénale de syndrome de Wegener sont rarement suffisantes pour affirmer le diagnostic.

Des anévrysmes artériels peuvent être retrouvés. Il a été décrit la possibilité d'une atteinte du tissu rétro-péritonéal et tout particulièrement de l'adventice de l'uretère. Cette lésion peut entraîner un obstacle sur la voie excrétrice et le tableau évoque une fibrose rétro-péritonéale.

Enfin, on peut retrouver des nécroses papillaires nombreuses dans le syndrome de Wegener (33). Il a été rapporté des orchites, des épididymites, une nécrose pénienne (6).

#### **4 - Atteinte articulaire et musculaire**

Des arthralgies ou des artrites existent dans 2/3 des cas de la maladie de Wegener. Ces atteintes sont bilatérales et symétriques, aussi bien sur les grosses que les petites articulations sans déformation, ni signe radiologique (13).

Ces artrites ne sont pas destructives.

Le liquide articulaire n'est pas spécifique.

La biopsie synoviale peut trouver une synovite granulomateuse.

L'atteinte articulaire est généralement parallèle à l'atteinte des autres organes.

Des myalgies sont souvent retrouvées mais il n'existe ni myosite, ni élévation des enzymes musculaires. Des lésions histologiques de la maladie de Wegener ne peuvent être retrouvées que rarement lors des biopsies.

#### **5 - Atteinte cutanée**

Elle est fréquente et variée. Dans les différentes séries, elle peut aller de 45 p. cent à 67 p. cent. Elle est faite d'ulcérations (75 p. cent), de papules (37 p. cent), de vésicules (12 p. cent), de nodules (12 p. cent), purpura infiltré ou nécrotique, de bulles. Il peut exister un syndrome de Raynaud. Ces lésions prédominent aux membres. La manifestation typique cutanée est une ulcération causée par la vascularite nécrosante des vaisseaux du derme avec thrombose et nécrose (13, 38).

Les biopsies peuvent retrouver des granulomes ou une vascularite dans environ un cas sur deux.

#### **6 - Atteinte oculaire**

Elle concerne près de la moitié des cas et consiste soit en des lésions inflammatoires du globe oculaire lui même, soit en des localisations granulomateuses de l'orbite donnant des paralysies oculaires ou une exophtalmie.

Dans le premier cas, il peut s'agir d'épisclérite, lésion la plus évocatrice, ou d'une kératite, d'une conjonctivite, d'uvéite. La fonction visuelle peut être compromise par une angéite rétinienne (hémorragies et exudats) et/ou des granulomes choroïdiens.

Ces lésions vasculaires nécessitent une corticothérapie immédiate à fortes doses.

### **7 - Atteinte neurologique**

La fréquence d'atteinte neurologique est d'environ 25 p. cent des cas, soit par des lésions des vasa nervum par l'angéite, soit par l'envahissement des structures nerveuses par le granulome inflammatoire.

Les signes neurologiques peuvent comporter une atteinte des nerfs crâniens (nerfs oculomoteurs, trijumeau et facial).

Les neuropathies périphériques sont soit des mononévrites, soit des atteintes plus symétriques d'une polynévrite, pouvant toucher les quatre membres avec déficits moteurs, sensitifs, ou réflexes.

L'atteinte des nerfs crâniens représente environ 1/3 des lésions neurologiques. Elles intéressent les II<sup>e</sup>, V<sup>e</sup>, VII<sup>e</sup>, VIII<sup>e</sup>, IX<sup>e</sup>, XII<sup>e</sup> paires crâniennes qu'elles soient dues à des lésions intra-crâniennes ou à la destruction par les granulomes de la paroi de l'orbite.

Les atteintes du système nerveux central sont faites de troubles du comportement et des fonctions supérieures mais aussi de syndrome déficitaire. Des hématomas sous-choroïdiens et des hémorragies cérébrales ont été décrits.

Il a été signalé la possibilité d'un diabète insipide, régressif sous Endoxan <sup>(R)</sup> (13), ainsi que des syncopes inexplicables.

### 8 - Atteinte cardiaque

Il peut s'agir d'une péricardite inflammatoire, d'une cardiomyopathie congestive (21).

Les lésions des coronaires peuvent donner une ischémie myocardique. Les troubles du rythme ne sont pas rares. Ils peuvent être dus à une ischémie coronarienne ou à une atteinte des voies de conduction par des granulomes myocardiques. Il s'agit de troubles du rythme auriculaire, de bloc auriculo-ventriculaire, d'arythmie ventriculaire régressive sous traitement cytostatique.

Enfin, des atteintes valvulaires ont été signalées.

### 9 - Autres atteintes

Il a été décrit des granulomes de la parotide, de la mastoïde, du larynx, de la prostate, du tympan, une thyroïdite, un granulome nécrosant d'une vertèbre cervicale, une atteinte spléno-ganglionnaire et du tube digestif (vésicule et foie).

Des phlébites des gros troncs sont possibles : veines caves, porte, iliaques.

L'atteinte des ovaires, des surrénales et de l'hypothalamus a été rapportée (6).

#### **IV - ANOMALIES BIOLOGIQUES**

##### **1 - Syndrome inflammatoire**

Le syndrome de Wegener s'accompagne toujours d'un grand syndrome inflammatoire. La vitesse de sédimentation est élevée de l'ordre de 100 mm à la première heure. Il existe une élévation non spécifique et polyclonale des immunoglobulines, une anémie, une hyperplaquettose, une augmentation du fibrinogène. L'hyperleucocytose est de l'ordre de  $10\ 000/\text{mm}^3$  et ne s'accompagne pas ou peu d'hyperéosinophilie (5, 13).

##### **2 - Complexes immuns**

Dans 2/3 des cas environ, il est retrouvé la présence de complexes immuns circulants. Fréquente aussi est l'existence d'un facteur rhumatoïde présent dans la moitié des cas. On trouve parfois une cryoglobuline. Le complément sérique est normal. Les anticorps anti-nucléaires ne sont pas présents, de même que les cellules LE. La sérologie de l'hépatite B est négative, à la différence de la périartérite noueuse (positive dans la moitié des cas) (16, 21).

##### **3 - Anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires et des monocytes (ANCA)**

En 1985, VAN DER WOODÉ (30) signalait l'existence d'ANCA lors de la maladie de Wegener. Ces ANCA sont mis en évidence par immunofluorescence indirecte (IFI) qui reste la technique de base ou par la technique ELISA. Deux aspects de la fluorescence sont reconnus et permettent de définir les C-ANCA ou ANCA cytoplasmiques

donnant une fluorescence diffuse et finement granulaire du cytoplasme et les P-ANCA ou ANCA périnucléaires donnant une fluorescence se répartissant autour du noyau des polynucléaires (3).

Ces ANCA à titre significatif sont un argument essentiel pour le diagnostic positif de maladie de Wegener. La spécificité de ce test est excellente variant de 88 p. cent à près de 100 p. cent. Sa sensibilité est remarquable allant de 71 p. cent à 100 p. cent. Celle-ci peut être améliorée par la combinaison des deux tests : IFI et ELISA (3, 24).

Certaines affections appartenant classiquement au diagnostic différentiel de la maladie de Wegener (périartérite noueuse microscopique et glomérulonéphrite nécrosante idiopathique) s'accompagnent d'une production d'ANCA. Il s'agit le plus souvent de P-ANCA. Les C-ANCA sont quant à eux plus spécifiques du syndrome de Wegener bien que l'on puisse noter également la présence de P-ANCA au cours de cette affection (3, 24, 29).

SAVAGE et Coll. (24) rapportent la présence d'ANCA, au cours de la glomérulonéphrite par anticorps anti membrane basale glomérulaire, associés dans 30 p. cent des cas aux anticorps anti MBG. Pour ces auteurs, il s'agirait d'une transition de la glomérulonéphrite par anticorps anti MBG vers une périartérite microscopique.

## V - PATHOGENIE

L'origine de la granulomatose de Wegener est inconnue bien qu'une origine auto-immune soit fortement suspectée (3, 16).

Depuis la découverte des ANCA, différentes études immunologiques ont été entreprises pour connaître la cible de ces anticorps et pour savoir s'ils sont directement pathogènes.

La phosphatase alcaline leucocytaire a été la première cible discutée. D'après les résultats de la deuxième réunion internationale sur les ANCA (second international workshop, Leiden, 1989), la cible des C-ANCA est une protéase de poids moléculaire 26-29 kd. La myéloperoxydase, l'élastase leucocytaire et la lactoferrine sont reconnues comme la cible des P-ANCA.

Les ANCA peuvent déclencher l'activation des polynucléaires neutrophiles. Ils pourraient également empêcher l'action des inhibiteurs des protéases des neutrophiles après activation des polynucléaires et favoriser la nécrose et les lésions vasculaires (2ème workshop). Ils ne pourraient avoir accès aux auto-antigènes qu'après destruction du polynucléaire au sein de la nécrose, phénomène primordial dans la maladie de Wegener.

Cependant, il n'existe pas actuellement d'argument en faveur de leur rôle directement pathogène mais il est intéressant de constater que LOCKWOOD (24) a observé des rechutes en association constante avec la présence d'ANCA.

P. BOUDES (3) suggère qu'il faut imaginer la maladie de Wegener comme une affection à paliers : un évènement initial induisant une granulomatose des voies aériennes supérieures, un

deuxième étant à l'origine du déclenchement de la vascularite, les C-ANCA en représentant les témoins, voire les responsables (en effet au cours de la maladie de Wegener, les C-ANCA sont parfois absents du sérum et ceci surtout dans les formes limitées).

SAVAGE et Coll. (24) pensent que ces ANCA pourraient reconnaître des épitopes présents sur les cellules endothéliales et auraient donc une action anti-cellules endothéliales (étude en cours).

Une origine bactérienne a été suspectée avec réaction inappropriée à des antigènes bactériens, confortée par l'amélioration de la maladie sous Bactrim<sup>(R)</sup>. Mais RASSMUSSEN et Coll. à Leiden ont constaté une élévation des ANCA avec ce traitement (3).

Récemment, ELKON et Al. (11) ont rapporté une plus grande fréquence des antigènes HLA B<sub>8</sub> DR<sub>2</sub> dans la maladie de Wegener. A l'inverse, TZARDIS P.J. (28) sur 8 cas de transplantation rénale de patients atteints de maladie de Wegener ne constate pas la prédominance de ces antigènes.

## VI - FORMES ASSOCIEES

Des cas exceptionnels de thyroïdite, de maladie de Crohn, de syndrome de Gougerot-Sjögren, de poly-arthrite rhumatoïde, de syndrome de Fiessinger Leroy Reiter et de polychondrite atrophiante ont été décrits en association avec des granulomatoses de Wegener, ce qui souligne le dysfonctionnement immunitaire au cours de cette affection (6).

## VII - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

De nombreuses maladies peuvent être discutées comme diagnostic dans cette affection aussi polymorphe que la maladie de Wegener (13, 21, 36, 38).

Le diagnostic de maladie de Wegener est porté avec un retard moyen de 11 mois, ce qui prouve les difficultés de ce diagnostic (le début est souvent insidieux) (13).

Il n'existe pas de problème lorsque l'on possède une preuve histopathologique sur une biopsie. Ce matériel de biopsie a un bon rendement au niveau des voies aériennes supérieures et inférieures. La biopsie rénale est rarement spécifique.

Nous comprenons donc mieux l'attitude des anglo-saxons qui préfèrent un abord direct des lésions en particulier pulmonaires par une thoracotomie dont la morbidité et la mortalité sont faibles. Cette pratique est beaucoup moins courante en France.

Cela se justifie aussi par les effets secondaires du traitement cytostatique.

On est en droit de poser le diagnostic de maladie de Wegener devant une atteinte des voies aériennes supérieures et inférieures associée à une glomérulonéphrite même sans preuve histologique.

La présence d'une vascularite systémique avec atteinte rénale doit faire évoquer une périartérite noueuse, un purpura d'Henoch-Schönlein (purpura rhumatoïde), un lupus érythémateux disséminé, une cryoglobulinémie mixte essentielle, une polyarthrite rhumatoïde, une granulomatose de Wegener, et enfin une granulomatose allergique (syndrome de Churg Strauss).

En cas d'atteinte granulomateuse prédominante, on doit écarter une sarcoïdose, une beryllose, un granulome centrofacial de Stewart, une tuberculose, une histoplasmosse, une coccidioïdomycose, une syphilis, un lymphome.

Enfin, certaines affections comportent un composant de vascularite et un composant granulomateux. C'est le cas des angéites allergiques et granulomateuses pulmonaires, de lésions néoplasiques ou parasitaires, de la granulomatose lymphomatoïde, parfois de la sarcoïdose.

Comme nous l'avons vu précédemment l'association de glomérulonéphrite rapidement évolutive et d'hémorragies intra-alvéolaires conduit à discuter les deux principaux diagnostics de périartérite noueuse et de syndrome de Goodpasture.

Il existe des patients pris en charge au stade d'insuffisance rénale terminale sans autre signe patent de vascularite. Il s'agit le plus souvent d'une glomérulonéphrite

rapidement évolutive. La biopsie rénale retrouve une glomérulonéphrite segmentaire et focale avec foyers de nécrose.

Différents diagnostics sont alors discutés :

a - avec vascularite intra-rénale :

périartérite noueuse, maladie de Wegener, purpura rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé.

b - sans vascularite intra-rénale :

syndrome de Goodpasture, endocardite bactérienne aiguë, ou finalement idiopathique.

### VIII - TRAITEMENT

L'évolution spontanée de la granulomatose de Wegener était autrefois mortelle avec une moyenne de survie de 5 mois et une mortalité de 90 p. cent à 2 ans. Le pronostic a été modifié dans les années 70, date à laquelle les agents alkylants ont été utilisés et tout particulièrement l'Endoxan <sup>(R)</sup>.

Actuellement, le traitement est bien codifié (13). Il comporte l'Endoxan <sup>(R)</sup> en association avec la corticothérapie.

L'Endoxan <sup>(R)</sup> est utilisé le plus souvent per os à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour. En cas de glomérulonéphrite rapidement progressive, il vaut mieux commencer par voie intra-veineuse à la dose de 0,7 g/m<sup>2</sup> de surface corporelle en une fois ou 2-4 mg/kg/jour pendant 4 jours avant de revenir à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour. D'autres auteurs proposent un traitement mensuel par l'Endoxan <sup>(R)</sup> en intra-veineux à la dose de 0,7 g/m<sup>2</sup> de surface corporelle (25).

Les complications de ce traitement sont connues.

A court terme l'Endoxan <sup>(R)</sup> est leucopéniant, ce qui nécessite un ajustement des doses pour que les globules blancs ne descendent pas en dessous de 3500/mm<sup>3</sup> et les polynucléaires neutrophiles en dessous de 1200/mm<sup>3</sup> pour éviter des infections opportunistes.

A moyen terme, l'Endoxan <sup>(R)</sup> peut entraîner l'apparition d'une cystite, puis de nécroses de la muqueuse vésicale avec hématurie. FAUCI (13) en pareil cas fait systématiquement une cystoscopie avec une biopsie vésicale pour juger de l'importance de l'atteinte de la muqueuse. La prévention de ces cystites est fondée

sur une cure de diurèse systématique afin de diluer l'urine en cours de traitement.

Une autre complication est l'alopecie peu gênante car réversible à l'arrêt du traitement.

A long terme, l'Endoxan <sup>(R)</sup> provoque une altération de la fonction reproductrice, surtout chez l'homme, avec azoospermie définitive. Des diminutions de la libido ou des impuissances ont été signalées mais il est difficile de faire la part entre le traitement et la maladie inflammatoire. Chez la femme, l'Endoxan <sup>(R)</sup> entraîne des aménorrhées.

Des cas de fibrose pulmonaire ont été rapportés.

Le risque principal est surtout oncologique chez des malades traités longtemps. On a décrit des tumeurs surtout épithéliales et parfois des lymphomes.

Le traitement par Endoxan <sup>(R)</sup> doit être poursuivi pendant un an après la rémission puis est diminué progressivement jusqu'à l'arrêt. Les rechutes sont possibles mais sensibles à la reprise de cette drogue (13).

La moyenne de survie avec ce traitement a radicalement changé. FAUCI retrouve une moyenne de survie à un an de 93 p. cent. Une étude multicentrique française sur 133 cas retrouve une survie à un an de 80,5 p. cent et à 3 ans de 60 p. cent (4).

PINCHING (21) sur 18 patients avec atteinte rénale sévère a une moyenne de survie de 33 p. cent à 3 ans.

La durée moyenne de rémission pour FAUCI est de 4 ans (7 mois à 13 ans).

D'autres drogues cytostatiques en particulier l'Azathioprine (Imurel <sup>(R)</sup>) ont été utilisées mais l'Imurel <sup>(R)</sup> est

moins efficace que l'Endoxan <sup>(R)</sup>. Il est utilisé s'il existe une leucopénie ou une cystite à l'Endoxan <sup>(R)</sup> comme relais en attendant la régression de ces symptômes ou alors en cas de transplantation rénale.

La corticothérapie est presque toujours associée aux cytostatiques. Le schéma habituel comporte la Prednisone à la dose de 1 mg/kg/jour per os pendant un mois, puis diminuée rapidement avec passage à des doses alternées un jour sur deux dont la tolérance au long cours est meilleure. La corticothérapie est poursuivie jusqu'à la disparition des signes d'activité de la maladie.

DE REMEE (10) et WEST (37) ont utilisé, chez des patients atteints d'une forme relativement lente de maladie de Wegener, un traitement par le Triméthoprime sulfaméthoxazole (Bactrim <sup>(R)</sup>). Celui-ci a amélioré considérablement le cours de la maladie avec des rechutes à l'arrêt de ce traitement et de nouvelles améliorations à la reprise.

STEPPAT D. et Coll. (25) ont utilisé le Bactrim <sup>(R)</sup> en relais du traitement cytostatique après rémission et ont observé une diminution des rechutes avec ce traitement moins dangereux que l'Endoxan <sup>(R)</sup>.

Une radiothérapie peut être efficace sur des lésions granulomateuses des voies aériennes avec sténoses (bronche, trachée) (6).

Des échanges plasmatiques (15) sont effectués mais n'ont pas fait la preuve de leur efficacité, ceux-ci paraissant justifié par la présence d'ANCA.

L'insuffisance rénale peut rapidement conduire à la prise en charge en hémodialyse et lorsque le patient est en rémission, des transplantations ont pu être effectuées mais nous y reviendrons plus en détail.

Le traitement de choix reste donc l'Endoxan (R) en association avec la corticothérapie.

Des rechutes sont toujours possibles, soit à l'arrêt du traitement, soit lors de la diminution du traitement. Celles-ci sont dues dans la plupart des cas à des infections. Il faut donc éradiquer tous les foyers infectieux, en particulier ORL et si cela est nécessaire pratiquer des interventions chirurgicales (curetage des sinus, drainage) (13).

Pour suivre l'évolution de la maladie et l'effet du traitement, les ANCA sont très utiles. En effet, LOOCKWOOD et BOUDES suggèrent que le traitement doit être poursuivi jusqu'à disparition complète des anticorps. Ces ANCA servent aussi de marqueurs précoces lors des rechutes (3).

## **B - DISCUSSION**

Le tableau suivant récapitule pour chaque patient les manifestations initiales, la durée entre les manifestations initiales (M.I.) et le diagnostic, la durée entre les manifestations initiales et l'insuffisance rénale (I.R.), la durée entre les M.I. et le début du traitement par dialyse, la date de début de la dialyse, le traitement avant et pendant la dialyse et l'évolution.

PATIENTS	AGE	SEXE	DATE DEBUT MANIFESTATIONS INITIALES (MI)	DUREE ENTRE M.I et diagnostic	DUREE ENTRE M.I et I.R	DUREE ENTRE M.I et début dialyse	MODE ET DEBUT DIALYSE	TRAITEMENT AVANT ET PENDANT DIALYSE	EVOLUTION
Mr M. L...	60	M	03/89 : I.R. stade terminal sinusite	6 mois pas d'histo (suite H.I.)	0	0	03/89 H.D. 1 an et demi	avant : pas de traitement pendant : 11/89 : Endoxan 1 g/mois (1 an) Corticoïdes 60 mg/kg dégressif	Toujours H.D. et traité (rémision)
Mr F. P...	47	M	1968 : AEG Arthralgies Atteinte nerveuse, cutanée	8 ans Biopsies cutanées + ORL	11 ans	12 ans	01/80 H.D.	avant : Chloraminophène (R) Chloroquine (R) Prednisonne Pendant : en 80 : Endoxan per os (4 mois) en 84 Endoxan per os	Rémision après cure Endoxan en 1980 Rechute 04/84 avec rémission D.C.D. en 1985 d'une leucose
Mr H. L...	51	M	Mai 81 : hématurie macroscopique I.R. stade terminal	1 an pas d'histo (suite H.I.)	0	0	05/81 H.D.	Pendant : en 81 : Cortancy 2 mg/kg Plasmaphérese 4 séances en 82 : Corticoïdes (R) Endoxan Plasmaphérese	Rémision partielle Rechute en 82 avec insuffisance respiratoire aiguë due à l'HIA D.C.D. en sept. 82 d'un choc septique Gram (-)
Mr S. M...	55	M	12/83 AEG, fièvre, Arthralgies, Myalgie; Infiltrat pulmonaire, I.R.	3 ans et demi biopsie pulmonaire par thoracotomie	0	6 mois	06/84 DPCA 11/89 H.D.	Pendant : en 84 : Plasmaphérese 2 séances en 87 : Endoxan per os (6 mois) et corticoïdes en 90 : Endoxan 1 g (bolus) et corticoïdes	Rémision après traitement en 87 Rechute début 89 Actuellement H.D. et traité (rémision)
Mr A. C...	76	M	05/87 Insuffisance rénale	2 ans pas d'histo (suite H.I.)	0	1 an	05/88 D.P.C.A.	Pendant : 89 : Endoxan bolus, 2 cures et corticoïdes	Rémision après traitement D.C.D. en août 90 état grabataire (processus dégénératif)

Tous nos patients en insuffisance rénale chronique et dialysés sont de sexe masculin (en règle générale 1,6 homme pour 1 femme).

La moyenne d'âge de nos patients est de 58 ans (de 47 à 76 ans) (avec un âge moyen normalement de 43,6 ans).

La durée entre les premiers symptômes et le diagnostic de maladie de Wegener est de 3 ans (de 6 mois à 8 ans) (moyenne : 11 mois).

Dans notre série, trois patients se sont présentés avec une insuffisance rénale au stade terminal, nécessitant la prise en charge en épuration extra-rénale, sans autre signe associé (mis à part pour Monsieur L... qui présentait des signes ORL).

A ce stade, le diagnostic est difficile à établir d'autant plus que la biopsie rénale ne montrait pas de lésion spécifique de maladie de Wegener.

Le diagnostic histologique normalement indispensable avant la mise en route d'un traitement immuno-suppresseur n'a pu être établi que dans deux cas, un sur une biopsie cutanée (ulcération) et ORL (pharynx), l'autre sur une biopsie pulmonaire (thoracotomie).

Les biopsies transbronchiques n'ont donné aucun résultat.

Les 3 biopsies rénales (Monsieur Michel L..., Monsieur André L..., Monsieur Serge M...) n'ont montré qu'une glomérulonéphrite extra-capillaire donc un stade très avancé de l'atteinte rénale.

Au stade d'insuffisance rénale chronique, la prise en charge en dialyse et le traitement immuno-suppresseur ou les plasmaphérèses n'ont entraîné aucune amélioration de la fonction rénale, à l'inverse de la série de S. KUROSS (18)

Le traitement institué correspond aux données fournies par FAUCI (13), c'est-à-dire Endoxan <sup>(R)</sup> et Corticothérapie et a entraîné dans les 5 cas une rémission de la maladie (Monsieur Fernand P... traité par Chloraminophène <sup>(R)</sup> et Nivaquine (R) en 1968 a été en rémission pendant 8 ans avant de voir une dégradation de ses fonctions rénales).

Alors que les patients étaient dialysés (DPCA ou hémodialyse) ils ont tous rechuté. Ils ne recevaient aucun traitement immuno-suppresseur au moment de leur rechute.

Monsieur Michel L... a rechuté 6 mois après sa prise en charge en hémodialyse sous forme d'H.I.A. Il avait reçu de l'Endoxan <sup>(R)</sup> pendant 3 semaines lors de la découverte de son insuffisance rénale.

Monsieur Fernand P... a rechuté 4 ans après sa prise en charge en hémodialyse avec atteinte ORL (sinusite plus otite). Il avait reçu de l'Endoxan <sup>(R)</sup> pendant 4 mois lors de la découverte de son insuffisance rénale.

Monsieur Henri L... a rechuté un an après sa prise en charge en hémodialyse (4 séances de plasmaphérèses et corticothérapie à cette date).

Monsieur Serge M..., après sa prise en charge en DPCA, a présenté plusieurs rechutes avec atteinte pulmonaire avec rémission spontanée. Le diagnostic n'étant pas établi, il ne recevait aucun traitement immuno-suppresseur (mis à part 2 séances de

phasmaphérèses). Cela a duré 3 ans. A cette date, le diagnostic de maladie de Wegener a été établi histologiquement (biopsie de nodule pulmonaire). Il a reçu de l'Endoxan <sup>(R)</sup> pendant 6 mois. Il a eu une rechute de sa maladie un an et demi après.

Monsieur André C... a rechuté un an après sa prise en charge en DPCA alors qu'il n'avait reçu aucun traitement immuno-suppresseur.

Le traitement immuno-suppresseur dans 4 cas n'a pas été poursuivi pendant un an après son institution. Il n'a pu être poursuivi pour diverses raisons : une mauvaise tolérance hématologique (Monsieur Fernand P...), une évolution fatale d'une H.I.A (Monsieur André L...), un âge avancé avec régression rapide de la symptomatologie (Monsieur André C...), la non observance du traitement (Monsieur Serge M...).

La durée de rémission pour nos patients est comprise entre 6 mois et 48 mois (moyenne 19 mois).

Actuellement, les deux patients vivants reçoivent de l'Endoxan <sup>(R)</sup> pendant un an.

Trois cas d'hémorragie intra-alvéolaire ont permis le diagnostic de granulomatose de Wegener (le diagnostic dans les deux autres cas a été un diagnostic histologique). Ces trois cas d'hémorragie intra-alvéolaire (H.I.) ont eu lieu alors que les patients étaient en dialyse chronique mais n'avaient pas encore été traité par agents immuno-suppresseurs. Monsieur André L..., a eu une H.I. massive qui n'a pas régressé malgré la mise en route immédiate du traitement immunosuppresseur.

Dans les deux autres cas (Monsieur Michel L..., Monsieur André C...) cette H.I. a rapidement régressé sous traitement par

Endoxan <sup>(R)</sup>, ne laissant place qu'à des séquelles de fibrose sur la radiographie pulmonaire.

Les séances de dialyse (hémodialyse et DPCA) n'ont posé aucun problème particulier chez nos patients par rapport au groupe de dialysés pour d'autres causes d'insuffisance rénale.

Dans notre série, trois patients sont décédés :

un du fait de l'apparition d'une leucose probablement chimio-induite,

un du fait d'une insuffisance respiratoire aiguë due à une hémorragie intra-alvéolaire avec choc septique,

le dernier de l'évolution terminale d'un processus dégénératif et d'un état lacunaire pseudo-bulbaire probablement du au facteur de risque vasculaire provoqué par la dialyse et son âge (79 ans) ou d'une localisation neurologique de sa granulomatose de Wegener.

En ce qui concerne la transplantation rénale, parmi les deux patients encore vivants, un seul en serait demandeur mais elle sera difficilement réalisable du fait son état général encore précaire.

Dans notre série, nous avons 60 p. cent de décès, ce qui est semblable à la série de PINCHING (21) sur 18 patients présentant une insuffisance rénale sévère qui déplorait 67 p. cent de décès (7 patients sont décédés lors de l'induction du traitement). Cela montre bien que le pronostic devient beaucoup plus sombre lorsqu'il existe une insuffisance rénale sévère (FAUCI : 93 p. cent de survie à un an, tous patients confondus, sur 85 cas).

La granulomatose de Wegener est une maladie rare. Lors de son évolution, l'atteinte rénale concerne 85 p. cent des patients avec ou sans insuffisance rénale.

Les statistiques effectuées par FAUCI à l'Institut National Américain de la Santé (13), montrent que seulement 11 p. cent des patients ont une glomérulonéphrite avec atteinte des fonctions rénales lors des manifestations initiales de la maladie, cela avant tout traitement immuno-suppresseur.

Le risque d'évolution vers une insuffisance rénale chronique au stade terminal est de 30 p. cent chez ces patients, ce qui représente très peu de malades : sur une étude de 85 malades, seulement 11 p. cent avaient des signes d'insuffisance rénale, c'est-à-dire 9 malades et après le traitement seulement 3 malades ont vu leurs fonctions rénales se détériorer ( ).

L'évolution en hémodialyse de patients atteints de maladie de Wegener n'a jamais été étudiée sur de larges séries de patients.

Les rares publications mettent en évidence que lorsque les patients porteurs d'une granulomatose de Wegener sont en épuration extra-rénale, la qualité de vie et l'évolution en hémodialyse sont identiques aux autres patients hémodialysés pour d'autres raisons, en tenant quand même compte du fait que ces patients doivent être en rémission et sans traitement immuno-suppresseur. Si le traitement est poursuivi en dialyse, les effets secondaires spécifiques de ce traitement peuvent apparaître (cas de Monsieur André C...).

VAN YPERSEL DE STRIHOU (31) sur 2 patients et KUROSS S. (18) sur 9 patients ont montré que lors de la prise en charge en

hémodialyse les signes extra-rénaux de maladie de Wegener disparaissaient malgré la diminution ou l'arrêt du traitement immuno-suppresseur. Ils ont donc supposé que l'hémodialyse avait une action immuno-suppressive par élimination d'immuns complexes. Cela n'a pas été observé chez nos 5 patients.

Dans l'étude effectuée par KUROSS, ces 9 patients ont été pris rapidement en charge en hémodialyse aiguë lors de l'apparition de leur insuffisance rénale. Ils ont reçu un traitement immuno-suppresseur adapté.

Cela a permis une récupération partielle de leurs fonctions rénales.

La durée de cette rémission a été de 3 à 36 mois avant que la dialyse ne soit reprise.

Cette constatation a aussi été faite par PINCHING A.J. et Coll. (21) qui ont aussi vu une récupération, chez ces patients, de leurs fonctions rénales. Plus surprenant, ils ont constaté une rémission spontanée incomplète chez 4 patients (étude de 18 patients avec insuffisance rénale sévère) de l'insuffisance rénale mais avec une rechute au bout de quelques mois.

Il faut noter que la prise en charge en hémodialyse des patients de VAN YPERSEL DE STRIHOU (31) a été courte (4 mois, 13 mois), de même que ceux de KUROSS (2 mois à 13 mois) avant d'être transplantés.

Cela explique le fait qu'ils n'ont pas constaté de rechute chez leurs patients. Leurs conclusions étaient que du fait de cette action immuno-suppressive de l'hémodialyse ou de l'urémie, on pouvait stopper ou maintenir à de faibles doses le traitement immuno-suppresseur à base d'Endoxan comme on le fait pour le lupus

érythémateux disséminé.

Malheureusement, d'autres équipes (CUEVAS J. (8) et SALAMAN R. (23) et Coll.) ont constaté qu'il existait des rechutes sous dialyse avec ou sans traitement immuno-suppresseur.

Dans notre étude, nos 5 patients ont rechuté sous dialyse : 3 sous forme d'hémorragie intra-alvéolaire, 1 avec atteinte ORL, le dernier avec atteinte pulmonaire (nodules).

Nous pouvons donc en conclure que, malgré la prise en charge en dialyse, le traitement immuno-suppresseur doit être poursuivi un an ou plus après la rémission comme le souligne FAUCI (13).

Dans notre étude, 3 de nos patients ont eu comme manifestation initiale une insuffisance rénale, soit de stade terminal, soit y évoluant rapidement.

Ces 3 cas ne sont pas du tout identiques à la forme classique de maladie de Wegener, puisque les manifestations respiratoires sont apparues que 6 mois à 2 ans après l'insuffisance rénale.

Le diagnostic a donc été retardé car aucune preuve histologique ne pouvait être apportée et aucun signe patent de vascularite n'était trouvé.

Ces 3 cas sont similaires à ceux de WOODWORTH et Coll. (39) où les manifestations pulmonaires ne se sont révélées que longtemps après les signes d'atteinte rénale.

La mortalité chez les patients insuffisants rénaux chroniques porteurs d'une maladie de Wegener est beaucoup plus importante (égale à 60 p. cent) que chez ceux qui n'ont pas d'altération de leurs fonctions rénales. Les décès surviennent soit

avant l'induction de la thérapeutique dans la majorité des cas (7 patients sur 18 dans l'étude de PINCHING (21)) soit à cause des effets secondaires du traitement : dialyse ou agent immuno-suppresseur.

Les rechutes chez les patients en hémodialyse ne sont pas plus fréquentes que chez les non dialysés et régressent rapidement avec la prise d'Endoxan<sup>(R)</sup> (39).

A l'heure actuelle, plusieurs transplantations rénales ont été faites et réussies chez des patients porteurs d'une granulomatose de Wegener.

Pour les différents auteurs (KUROSS, VAN YPERSEL DE STRIHOU, TZARDIS), la transplantation rénale est considérée comme le meilleur moyen de traiter l'insuffisance rénale chronique due à la granulomatose de Wegener. L'évolution post-transplantation est identique aux autres malades en ce qui concerne le rejet et les infections. Après les transplantations, les patients restent sous Imurel<sup>(R)</sup> et corticoïdes.

VAN YPERSELE DE STRIHOU (3) n'a pas constaté de rechute 13 et 55 mois après la transplantation rénale de leurs 2 patients.

KUROSS (18) sur 9 cas n'a retrouvé qu'une seule rechute avec atteinte du greffon par la granulomatose de Wegener 4 ans après la greffe. Le changement de l'Imurel<sup>(R)</sup> par l'Endoxan<sup>(R)</sup> a permis une rémission complète.

TZARDIS (28) sur 8 patients à l'Université du Minnesota obtient un seul rejet cédant avec l'augmentation de la corticothérapie. De plus, il ne constate qu'une seule rechute régressant sous Endoxan<sup>(R)</sup> (le malade était sous Imurel<sup>(R)</sup>).

Actuellement, la conduite thérapeutique reconnue par tous, est de remplacer l'Imurel<sup>(R)</sup> par l'Endoxan<sup>(R)</sup> lorsqu'il existe des signes de rechute de la granulomatose de Wegener. CURTIS et Coll. (9), chez un patient transplanté depuis 6 mois, ont constaté des signes de rechute et n'ont pas converti l'Imurel<sup>(R)</sup> par l'Endoxan<sup>(R)</sup>. Les signes pulmonaires ont régressé quand même. Malheureusement, deux ans et demi après, le patient a développé une granulomatose de Wegener sur son greffon nécessitant la prise en charge en hémodialyse.

Récemment, plusieurs rechutes, au niveau du greffon, de la granulomatose de Wegener ont été découvertes alors que le patient était sous Ciclosporine (26) prouvant bien que les transplantés doivent rester sous Imurel<sup>(R)</sup>.

Nous pouvons donc en conclure que la transplantation rénale peut être réalisée chez les patients en insuffisance rénale chronique due à la granulomatose de Wegener.

Les fonctions rénales à long terme restent satisfaisantes, l'immuno-suppression du transplanté contrôlant les manifestations de la maladie de Wegener (très peu de rechutes). Les épisodes de rejet et les complications infectieuses sont similaires aux autres greffés pour d'autres causes.

Les patients hémodialysés devant rester pendant un an ou plus sous immuno-suppresseurs sont donc confrontés aux effets secondaires de ce traitement. Si leur état général le permet ils peuvent donc être transplantés (ils seront sous immuno-suppresseurs comme en dialyse).

**CONCLUSION**

La maladie de Wegener est une maladie rare, d'étiologie inconnue, comportant des lésions granulomateuses des voies aériennes supérieures et inférieures, une glomérulonéphrite et une vascularite diffuse.

Son diagnostic est avant tout histologique, mais assez facile cliniquement s'il existe une atteinte ORL, pulmonaire et rénale.

Actuellement, le traitement consiste en l'administration d'Endoxan <sup>(R)</sup> et de corticoïdes et ce traitement est poursuivi pendant un an après la rémission (80 à 90 p. cent de survie à un an).

L'évolution en dialyse, lorsque le patient est en rémission et sans traitement, ne diffère pas des dialysés pour une autre cause. La transplantation rénale peut être envisagée, le rejet et les complications infectieuses étant identiques aux autres transplantés.

L'immuno-suppression des transplantés devra consister en l'administration d'Imurel <sup>(R)</sup> et de corticoïdes, l'Endoxan <sup>(R)</sup> étant nécessaire en cas de rechute.

La mortalité reste cependant importante (si le patient a une insuffisance rénale), montrant la gravité de la granulomatose de Wegener (60 à 65 p. cent).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - ARNALICH F., LAHOZ C., PICAZO M.L., MONEREO A., ARRIBAS J.R.,  
MARTINEZARA J., VAZQUEZ J.J.  
Polyarteritis nodosa and necrotizing glomerulonephritis  
associated with long standing silicosis.  
Nephron ; 1989, 51 : 544-547.
- 2 - BAX J., GOOSZEN H.C., HOORNTJE S.J.  
Acute fulminating alveolar hemorrhage as presenting symptom in  
Wegener's granulomatosis.  
Anticytoplasmatic antibodies as a diagnostic tool.  
Eur. J. Respir. Dis. ; 1987, 71 : 202-205.
- 3 - BOUDES P., ANDRE C.  
Maladie de Wegener : données immunologiques actuelles et  
implications thérapeutiques.  
Presse Med. ; 1990, 19 : 547-538 (n° 12).
- 4 - BOUDES P., GUILLEVIN L. et la S.N.F.M.I.  
Etude multicentrique retrospective sur l'évolution de la maladie  
de Wegener : 133 cas.  
Abs. XXème congrès de la Société Nationale Française de Médecine  
Interne. Lille, Juin 1989 : 82.
- 5 - BRANDWEIN S., ESDAILE J., DANOFF D., TANNENBAUM H.  
Wegener's granulomatosis : clinical features and outcome in  
13 patients.  
Arch. Intern. Med. ; 1983, 143 : 476-479.
- 6 - CABANE J., LE THI HUONG DU.  
Granulomatose de Wegener.  
In : GODEAU P., HERSON S., PIETTE J.C. : Traité de médecine,  
2ème édition, 1987, Médecine Sciences, Flammarion Ed. : 169-173.
- 7 - CASSAN S.M., COLES D.T., HARRISON JR E.G.  
The concept of limited forms of Wegener granulomatosis.  
Am. J. Med. ; 1970, 49 : 366-379.

- 8 - CUEVAS J., PELEGRI A., MORLANS M., FORT J., BONAL J., PIERA L.  
Wegener's granulomatosis and hemodialysis.  
Clin. Nephrol. ; 1982, 18 : 109.
- 9 - CURTIS J.S. , DIETHELM A.G., HERRERA G.A., CROWELL W.T.,  
SHELCHER J.D.  
Recurrence of Wegener's granulomatosis in a cadaver renal  
allograft.  
Transplantation ; 1983, 36 (4) : 452.
- 10 - DE REMEE R.A., Mc DONALD T.J., WEILAND L.H.  
Wegener's granulomatosis : observations on treatment with  
antimicrobial agents.  
Mayo Clin. Proc. ; 1985, 60 : 27.
- 11 - ELKON K.B., SUTHERLAND D.C., REES A.J., HUGHES G.R.,  
BATCHELOR J.R.  
HLA antigen frequencies in systemic vasculitis. Increase in  
HLA DR2 in Wegener's granulomatosis.  
Arth. Rheum. ; 1983, 26 : 102.
- 12 - FAHEY J.L., LEONARD E., CHURG J., GODMAN G.  
Wegener's granulomatosis.  
Am. J. Med. ; 1954, 17 : 168-179.
- 13 - FAUCI A.S., HAYNES B.F., KATZ P., WOLFF S.M.  
Wegener's granulomatosis : prospective clinical and therapeutic  
experience with 85 patients for 21 years.  
Ann. Intern. Med. ; 1983, 98 : 76-85.
- 14 - GENTRIC A., HERVE J.P., CLEDES J., PENNEC Y., LEROY J.P. :  
Maladie de Wegener révélée par une hémorragie alvéolaire  
récidivante.  
Presse Med. ; 1986, 15, 1155-1156.

- 15 - GUILLEVIN L.  
Traitement des vascularites : indications des échanges plasmatiques.  
Presse Med. ; 1990, 19 : 11-12.
- 16 - GUILLEVIN L., AMOURA Z.  
Pathogénie et traitement des vascularites systémiques : importance des mécanismes de régulation immune.  
Angéiologie ; 1988, 5 : 147-161.
- 17 - HAWORTH S.J., SAVAGE C.O.S., CARR D., HUGHES J.M.B., REES A.J.  
Pulmonary haemorrhage complicating wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis.  
Brit. Med. J. ; 1985, 290 : 1175-1178.
- 18 - KUROSS S., DAVIN T., KJELLSTRAND C.M.  
Wegener's granulomatosis with severe renal failure : clinical cause and results of dialysis and transplantation.  
Clin. Nephrol. ; 1981, 16 : 172-180.
- 19 - LEATHERMAN J.M., DAVIES S.F., HOIDAL J.R.  
Alveolar hemorrhage syndromes : Diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders.  
Medicine ; 1984, 63 : 343-361.
- 20 - MYERS J.L., KATZENSTEIN A.L.A.  
Wegener's granulomatosis presenting with massive pulmonary hemorrhage and capillaritis.  
Am. J. Surg. Pathol. ; 1987, 11 (11) : 895-898.
- 21 - PINCHING A.J., LOCKWOOD C.M., PUSSEL B.A., REES A.J., SWENY P., EVANS D.J., BOWLEY N., PETERS D.K.  
Wegener's granulomatosis : observations on 18 patients with severe renal disease.  
Q. J. Med. ; 1983, 52 : 435-460.

- 22 - RONCO P., VERRAUST P., MIGNON F., KOURILSKY O., VANHILLE Ph., MEYRIER A., MERY J. Ph., MOREL-MAROGER L.  
Immunopathological studies of polyarteritis nodosa and wegener's granulomatosis : a report of 43 patients with 51 renal biopsies.  
Quart. J. Med. ; 1983, 206 : 212.
- 23 - SALAMAN R., COLES G.A., SALTISS D.  
Haemodialysis and transplantation in Wegener's granulomatosis.  
Brit. Med. J. ; 1980, 1 : 254.
- 24 - SAVAGE C.O.S, LOCKWOOD C.M.  
Anticorps anti-polynucléaires neutrophiles au cours des vascularites.  
In : Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker.  
Flammarion Medecine Sciences Ed. ; 1989, 197-207.
- 25 - STEPPAT D., GROSS W.L.  
Stage-adapted treatment of wegener's granulomatosis.  
Klin. Wochenschr ; 1989, 67 : 666-671.
- 26 - TOUSSAINT C., THOUA Y., GOLDMAN Y., DEPAUW L., CATALANO C., VEREEROTRAETEN P.  
Early renal graft failure due to recurrence of wegener's granulomatosis under cyclosporine therapy.  
Clin. Transplantation ; 1989, 3 : 27.
- 27 - TRAVIS W.D., CARPENTER H.A., LIE J.T.  
Diffuse pulmonary hemorrhage : an uncommon manifestation of wegener's granulomatosis.  
Am. J. Surg. Pathol. ; 1987, 11 (9) : 702-708.
- 28 - TZARDIS P.J., GRUESSNER R.W.G., MATAS A.J., PAYNE W.D., DUNN D.L., SUTHERLAND D.E.R., NAJARIAN J.S.  
Long term follow up renal transplantation for wegener's disease.  
Clin. Transplantation ; 1990, 4 : 108-111.

- 29 - VAN DER WOUDE F.J., DAHA M.R., VAN DEN WALL BAKE A.W.L.,  
VAN ES L.A.  
Anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires  
neutrophiles et des monocytes.  
In : Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker ; 1989,  
Flammarion Medecine Sciences Ed. : 183-195.
- 30 - VAN DER WOUDE F.J., RASMUSSEN N., LOBATTO S., WIJK A.,  
PERMIN H., VAN ES L.A., VAN DER GIESSEN M., VAN DER HEM G.K.,  
THE T.H.  
Autoantibodies against neutrophils and monocytes, tool for  
diagnosis and marker of disease activity in wegener's  
granulomatosis.  
Lancet ; 1985 ,i : 425-429.
- 31 - VAN YPERSELE DE STRIHOUC C., PIRSON Y., VAN DEN BROUCKE J.M.,  
ALEXANDRE G.P.J.  
Haemodialysis and transplantation in wegener's granulomatosis.  
Brit. Med. J. ; 1979, 2 : 93-94.
- 32 - WALTON E.W.  
Giant cell granuloma of the respiratory tract (wegener's  
granulomatosis).  
Brit. Med. J. ; 1958, 2 : 265.
- 33 - WATANABE F., NAGAFUCHI Y., YOSHIKAWA Y., TOYOSHIMA H.  
Renal papillary necrosis associated with wegener's  
granulomatosis.  
Human Pathol. ; 1983, 14 : 551.
- 34 - WEGENER F.  
Über generalisiert, septische gefässerkrankungen.  
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. , 1936, 29 : 202-210.

- 35 - WEGENER F.  
Über eine eigenartige rinogene granulomatose mit besonderer  
beteiligung des arteriensystems und der nieren.  
Beitr. Pathol. Anat. ; 1939, 102 : 36-68.
- 36 - WEISS M.A., CRISSMAN J.D.  
Segmental necrotizing glomerulonephritis : diagnostic,  
prognostic and therapeutic significance.  
Am. J. Kid. Dis. ; 1985, 4 : 199-211.
- 37 - WEST B.C., TODD J.R., KING J.W.  
Wegener granulomatosis and trimethoprim-sulfamethoxazole.  
Ann. Intern. Med. ; 1987, 106 : 840-842.
- 38 - WOLFF S.M., FAUCI A.S., HORN R.G., DALE D.C.  
Wegener's granulomatosis.  
Ann. Intern. Med. ; 1974, 81 : 513-525.
- 39 - WOODWORTH T.G., ABUELO J.G., AUSTIN H.A., ESPARZA A.  
Severe glomerulonephritis with late emergence of classic  
wegener's granulomatosis.  
Medicine ; 1987, 66 : 181-191.
- 40 - YOSHIKAWA Y., WATANABE T., TRAVIS W.D., CARPENTER H.A.  
Capillaritis and pulmonary hemorrhage in wegener's  
granulomatosis.  
Am. J. Surg. Pathol. ; 1989, 13 (1) : 78-79.

TABLE DES MATIERES

## GRANULOMATOSE DE WEGENER

	Pages
<u>INTRODUCTION</u> .....	10
<u>CHAPITRE I : CAS CLINIQUES</u> .....	12
Observation N° 1 .....	13
Observation N° 2 .....	19
Observation N° 3 .....	22
Observation N° 4 .....	26
Observation N° 5 .....	30
<u>CHAPITRE II : DISCUSSION</u> .....	34
A - MALADIE DE WEGENER .....	35
I - INTRODUCTION .....	35
II - ANATOMO-PATHOLOGIE .....	35
III - CLINIQUE .....	37
1 - Atteinte pulmonaire et hémorragie intra-alvéolaire .....	39
a - diagnostic .....	41
b - diagnostic différentiel .....	42
c - étiologie .....	42
d - traitement .....	44
2 - Atteinte ORL .....	45
3 - Atteinte rénale et autres atteintes urologiques .....	47
4 - Atteinte articulaire et musculaire .....	49
5 - Atteinte cutanée .....	50
6 - Atteinte oculaire .....	50
7 - Atteinte neurologique .....	51
8 - Atteinte cardiaque .....	52
9 - Autres atteintes .....	52

IV - ANOMALIES BIOLOGIQUES .....	53
1 - Syndrome inflammatoire .....	53
2 - Complexes immuns .....	53
3 - Anticorps anti-cytoplasmiques des polynucléaires .....	53
V - PATHOGENIE .....	55
VI - FORMES ASSOCIEES .....	57
VII - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....	57
VIII - TRAITEMENT .....	60
B - DISCUSSION .....	64
Tableau récapitulatif .....	65
Comparaison avec la littérature .....	66
<u>CONCLUSION</u> .....	75
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</u> .....	77

SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, 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.

Admis à 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 les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.