

M

Maladie de Wegener

Docteur TOULET - Néphrologie - C.H. LORIENT

C'est à la fin du mois de mars 1991 que ce jeune homme de 19 ans, sans antécédent pathologique notable, présente des douleurs des talons, puis lombaires, scapulaires, d'allure inflammatoire. Il se plaindra à deux reprises de douleurs thoraciques. Etudiant à Paris, il consulte à l'Hôpital BICHAT où un diagnostic de spondylarthrite débutante est évoqué. Les examens complémentaires montrent un syndrome inflammatoire avec élévation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine -C- réactive (CRP) ; une protéinurie est détectée par la bandelette.

A la mi-avril, le tableau s'est complété d'une grande altération de l'état général, et il note des urines rouges. Une semaine plus tard, il est hospitalisé.

Il a perdu cinq kilos, il est pâle, fébrile et fatigué, il se plaint toujours de polyarthralgies et de douleurs thoraciques, présente une toux sèche. Des lésions de purpura ulcéro-nécrotique sont visibles sur ses jambes, on note des ulcérations buccales et une rhinite croûteuse ; les urines sont hématuriques.

Les premiers examens pratiqués confirment la gravité du tableau associant un important syndrome inflammatoire (VS à 115 mm à la première heure, CRP à 125 mg/l), des troubles de coagulation, une insuffisance rénale non obstructive avec créatininémie à 48 mg/l et des anomalies pulmonaires : infiltrat interstitiel bilatéral, cardiomégalie, et image nodulaire partiellement excavée axillaire gauche très évocatrice du diagnostic.

Dans les jours qui suivent, la situation se dégrade, avec aggravation de l'insuffisance rénale, qui nécessite le recours à l'hémodialyse, et apparition d'hémoptygies et d'une importante hypoxie (pO₂ à 50 mmHg), motivant le transfert en réanimation au cinquième jour de l'hospitalisation.

Les éléments du diagnostic de maladie de Wegener ont été entre temps rassemblés :

La biopsie rénale montre une prolifération endocapillaire diffuse, associée à une prolifération extracapillaire avec constitution de croissants sur 90 % des glomérules, quelques images de nécrose intraglomérulaire, d'importantes lésions tubulo-interstitielles, avec deux granulomes.

Une biopsie de cloison nasale retrouve des lésions d'angéite nécrosante et de volumineux granulomes,

La recherche d'ANCA s'avère positive.

Le traitement intra-veineux associant corticoïdes à fortes doses et Endoxan* est institué dès l'admission en réanimation, permettant une spectaculaire amélioration des signes pulmonaires et le retour dans le service le 4 mai. Le traitement immunosuppresseur est continué par voie orale.

Au bout d'un mois, une amélioration partielle de la fonction rénale est obtenue, permettant l'arrêt des dialyses, le syndrome inflammatoire a pratiquement disparu, la radiographie pulmonaire est quasi normale. Toutefois survient une phlébite surale rapidement résolutive sous traitement, et l'Endoxan* doit être interrompu mi-juin en raison d'une leuco-neutropénie.

Un mois plus tard, la fonction rénale se dégrade, il réapparaît un important syndrome inflammatoire. Il s'agit manifestement d'une rechute. L'hémodialyse à titre chronique s'avère nécessaire, l'insuffisance rénale ne s'améliorant pas à la reprise de l'Endoxan*.

Mi-septembre survient une première complication infectieuse, puis une leucopénie, imposant la diminution puis l'arrêt de l'Endoxan* début octobre.

A partir de la mi-octobre, dans un contexte de nouvelle altération de l'état général, va apparaître une fièvre, une toux, une pneumopathie interstitielle à *Pneumocystis Carinii*. Malgré le traitement, l'état fébrile persiste, et il se constitue un tableau de syndrome de détresse respiratoire entraînant le décès du patient le 12 novembre.

Cette observation illustre parfaitement la gravité de la maladie de Wegener d'une part, et d'autre part les difficultés thérapeutiques, notamment chez l'insuffisant rénal.

Trois dates marquent l'histoire de la maladie de Wegener :

1936 pour sa description clinique

1954 pour ses caractéristiques histologiques

1985 pour l'association à la présence d'ANCA, anticorps dirigés contre des enzymes cytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles.

C'est une maladie réputée rare et les séries publiées dans la littérature médicale ne dépassent pas les cinquante cas, sauf la dernière qui en rapporte 158. Une thèse récente

en a recensé onze cas sur dix ans dans le Morbihan, dont quatre à Lorient. Elle touche préférentiellement les plus de cinquante ans, sans distinction de sexe.

Il s'agit d'une angéite nécrosante granulomateuse, c'est-à-dire d'une infiltration inflammatoire des parois des vaisseaux, c'est l'angéite, avec destruction cellulaire, c'est la nécrose, et formation de granulomes inflammatoires, constitués par la disposition grossièrement circulaire, autour de zones de nécrose, de monocytes et de polynucléaires.

Elle débute et prédomine sur les voies aériennes supérieures et le poumon, et s'accompagne dans plus de 80 % des cas d'une atteinte rénale.

Les premières manifestations en sont le plus souvent une rhinite ou une sinusite d'allure banale, mais volontiers traînante, malgré un traitement spécifique. C'est au bout de quelques semaines ou mois que se dévoile un tableau tout à fait superposable à celui de notre patient, avec altération de l'état général, fièvre non infectieuse, arthralgies, atteinte des voies aériennes et néphropathie glomérulaire.

En l'absence de marqueur spécifique, le **diagnostic** actuellement ne se fait que sur les prélèvements biopsiques, soit positifs, montrant donc des lésions d'angéite nécrosante granulomateuse, soit compatibles dans un contexte évocateur.

Le diagnostic a considérablement changé depuis les années 1970, époque où fut introduit l'Endoxan* : alors que la mortalité dépassait 80 % à un an, elle n'est plus que de 50 % à cinq ans, en cas d'atteinte rénale.

L'association Corticoïdes-Endoxan* permettrait d'obtenir 90 % de rémissions initiales, mais on observe environ 30 % de rechutes.

Même si le **pronostic** s'est amélioré, il reste encore sévère, ce qui justifie l'intérêt accordé aujourd'hui à l'étude des auto-anticorps mis en évidence dans cette affection, les ANCA (Anti-Neutrophil-Cytoplasmic-Antibodies).

La recherche de ces anticorps se fait par immunofluorescence, dans le cytoplasme des polynucléaires. Lorsqu'elle est positive, deux types de fluorescence peuvent être observés :

- l'un assez homogène, dessinant le cytoplasme et laissant en négatif le noyau, c'est ce type de fluorescence qui est assez caractéristique de la maladie de Wegener : c-ANCA (c pour cytoplasme)
- l'autre à très net renforcement péri-nucléaire est plus volontiers observé dans d'autres circonstances pathologiques : p-ANCA (p pour péri-nucléaire)

La découverte de ces anticorps débouche sur deux voies de recherche :

- La première est l'identification de leur cible, c'est-à-dire de l'antigène présent dans les polynucléaires.

Ainsi les c-ANCA sont dirigés contre une enzyme appelée Protéinase 3

et les p-ANCA surtout contre une autre enzyme, la Myéloperoxydase, mais aussi la Lactoferrine, le Lysozyme etc...

- La seconde est l'étude du type ou de la classe des anticorps :

Il s'agit d'immunoglobulines G

- de type c-ANCA principalement dans la maladie de Wegener
- de type p-ANCA dans la Péri-Artérite Nœuse microscopique, certaines glomérulonéphrites rapidement progressives dites idiopathiques.

On a remarqué l'association d'anticorps de classe M à des hémorragies intra-alvéolaires

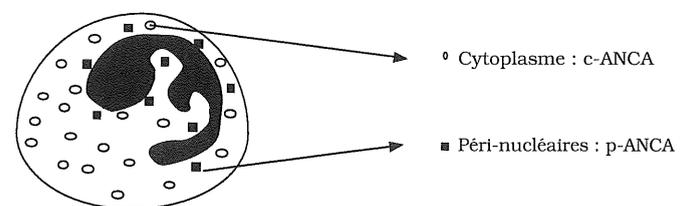
et trouvé des anticorps de classe A dans le purpura rhumatoïde

L'intérêt de ces recherches est de mieux comprendre, avec l'espoir de mieux traiter ces différentes affections.

La maladie de Wegener est une maladie générale très grave, spontanément mortelle, dont le pronostic s'est amélioré après introduction de l'Endoxan*. Il subsiste, comme le montre notre observation, de grandes difficultés thérapeutiques, surtout en cas d'insuffisance rénale sévère.

Des progrès sont attendus dans la compréhension du mécanisme de la maladie, grâce aux études sur les ANCA et la réponse immune, tandis que de nouveaux traitements, en particulier par des immunoglobulines concentrées, sont en cours d'évaluation.

LES A.N.C.A.



1) LES CIBLES

- c-ANCA : Protéinase 3
- p-ANCA : Myéloperoxydase (MPO)
- Lactoferrine
- ...

2) LES CLASSES D'ANTICORPS

- IgG : Wegener, PAN microscopique, GN extra-capillaires, ...
- IgM : Hémorragies intra-alvéolaires
- IgA : Purpura rhumatoïde