

QUAND LA RHINOSINUSITE RÉVÈLE UNE PATHOLOGIE SYSTÉMIQUE

F. REGISTER (1), O. KAYE (2), M. TEBACHE (3), J. DAELE (4)

RÉSUMÉ : Cette analyse rétrospective inclut 10 patients atteints de granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) et suivis en oto-rhino-laryngologie (ORL). Les manifestations inaugurales ont concerné la sphère ORL (8 patients), pulmonaire (2 patients), vestibulaire (1 patient) ou stomatologique (1 patient) (6 atteintes ostéo-cartilagineuses et 9 atteintes muqueuses). Dans 3 cas, la pathologie s'est manifestée au niveau de l'oreille et, dans 2 cas, au niveau pharyngo-laryngé. Nous avons observé 6 cas d'algies faciales et 5 hyposmies résiduelles. Nous avons relevé 5 atteintes pulmonaires, 3 atteintes rénales, 4 atteintes oculaires, 1 atteinte méningée et 6 atteintes myoarticulaires. Le délai diagnostique moyen fut de 26 mois. L'endoscopie, l'imagerie et le dosage des anticorps anti-neutrophiles (ANCA) ont permis le diagnostic. Les biopsies rhinosusales ont été contributives dans 6 cas. Les patients ont bénéficié d'un protocole thérapeutique incluant immunosuppresseurs et/ou chirurgie. Le traitement a permis une rémission chez 6 patients. Ces observations illustrent la variabilité clinique, la complexité diagnostique et l'importance du suivi de cette maladie rare.

MOTS-CLÉS : *Maladie de Wegener - Rhinosinusite - Pachyméningite - Névrite optique - Glomérulonéphrite*

INTRODUCTION

En 1939, le pathologiste allemand Wegener a décrit une vascularite nécrosante granulomateuse systémique des artères de petit et de moyen calibres, particulièrement localisée aux voies aériennes supérieures. Avec une prévalence de 3 cas pour 100.000, maximale entre 40 et 50 ans, et une légère prédominance masculine (1,5/1), la Granulomatose avec Polyangéite (GPA) atteint principalement les populations européennes et nord-américaines. Très rare en Afrique noire, son incidence serait plus élevée en milieu urbain. Une recrudescence hivernale a été suggérée, mais reste non confirmée (1, 2).

Le tableau clinique de la GPA est dominé par les atteintes de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) ou pulmonaire, révélatrices de l'affection dans plus de 70% des cas, et par une atteinte rénale. L'atteinte simultanée n'est présente que dans 28% des cas (1). Des atteintes ORL, pulmonaire ou rénale isolées sont possibles.

WHEN RHINOSINUSITIS REVEALS A SYSTEMIC DISEASE

SUMMARY : This retrospective analysis is concerned with 10 patients suffering from granulomatosis with polyangitis (GPA, Wegener's disease), who were followed up in a tertiary care Ear, Nose, and Throat (ENT) department. The inaugural events took place in the ENT field (8 patients), the lung (2 patients), the vestibule (1 patient), or the oral cavity (1 patient). The ENT manifestations during the disease evolution involved the rhinologic (osetocartilaginous - 6 cases; mucosal - 9 cases), the otologic (3 cases), or the laryngeal area (2 cases). Facial pain was noted in 6 cases and residual hyposmia in 5. We observed 5 cases of lung involvement, 3 cases of renal involvement, and 4 cases of ocular involvement. An aseptic meningitis was seen in 1 case and the muscles were affected in 6 cases. The average delay between symptom onset and diagnosis was 26 months. Endoscopy, imaging techniques, and determination of antineutrophil antibodies (ANCA) were used to reach the diagnosis. Sinus biopsies were contributive in 6 cases. The patients were treated with immunosuppressive drugs and/or surgery. After treatment, remission was obtained in 6 patients.

KEYWORDS : *Wegener's granulomatosis - Rhinosinusitis - Pachymeningitis - Optic neuritis - Glomerulonephritis*

L'étiologie de la maladie reste encore inconnue. L'étude du phénotype des antigènes de leucocytes humains (HLA) montre une susceptibilité génétique pour certains haplotypes (3). La suspicion d'une porte d'entrée infectieuse broncho-pulmonaire pourrait être renforcée par le caractère saisonnier de la GPA ainsi que par la mise en évidence d'un lien entre le portage nasal du *Staphylococcus aureus* et un risque de rechutes plus élevé (90% de la population en bonne santé est porteuse de ce germe). La découverte de l'existence d'auto-anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies ou ANCA) dans la plupart des cas de GPA, a suscité de nombreuses questions concernant leur rôle dans la pathogénie. Ces ANCA sont dirigés contre deux enzymes principales contenues dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles : la protéinase-3 (PR3) ou, plus rarement, la myéloperoxydase (MPO) (4). Sous l'effet d'un antigène encore mal défini, la PR3 et la MPO cytoplasmiques sont exprimées à la surface des polynucléaires neutrophiles pré-activés, permettant ainsi l'interaction des ces antigènes avec les ANCA nouvellement produits. Cette interaction induirait des lésions de vascularite, par une action enzymatique directe ou par le biais de complexes immuns respon-

(1) Assistante, (4) Professeur, Service d'Oto-Rhino-Laryngologie, CHR Citadelle, Liège.

(2) Rhumatologue, Service de Rhumatologie, CHR Citadelle, Liège.

(3) Neuroradiologue, Service de Radiologie, CHR Citadelle, Liège.

sables de microthromboses et de granulomes secondaires (2-4).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons analysé rétrospectivement 10 dossiers de patients (5 hommes et 5 femmes, tous de type caucasien, âge moyen : 55,5 ans), présentant un tableau clinique de GPA, suivis sur une période de 27 ans (1986-2013). Ils ont consulté pour une symptomatologie initiale, localisée à la sphère ORL, de type rhino-sinusite persistante. Un examen ORL complet a été réalisé chez tous les patients avec contrôle endoscopique des voies respiratoires supérieures, tomodensitométrie rhino-sinusale et biopsies nasales. D'autres explorations ont été réalisées soit systématiquement (radio, scanner thoracique et biologie), soit en fonction des signes cliniques particuliers. Pour chaque patient, nous avons relevé l'âge, la localisation des symptômes inauguraux, le délai de la probabilité diagnostique, l'évolution sous traitement et la présence ou non d'ANCA.

RÉSULTATS (TABLEAU I)

DONNÉES CLINIQUES

Huit patients sur dix ont présenté une manifestation ORL initiale : rhino-sinusite (6 cas), stomatite ulcéreuse (1 cas) et atteinte mixte vestibulaire et nasale (1 cas). Deux ont initialement signalé une symptomatologie pulmonaire avant d'être référés en ORL pour apparition de symptômes rhino-sinusaux.

Par la suite, une atteinte muqueuse de type ulcération et/ou atrophie sévère est notée chez 90% des patients, une atteinte localement destructrice du squelette ostéo-cartilagineux nasal s'observe chez 60% des sujets avec perforation de cloison responsable d'ensellure dans 40% des cas (fig. 1). Une destruction des masses osseuses latérales et de la lame perpendiculaire ethmoïdale se retrouve dans 30% des cas, des synéchies des cavités sinusiennes chez 30% des patients et des épistaxis à répétition dans 40% des cas. Une polypose rhino-sinusale floride est retrouvée chez un des patients. Cinquante pour cent des sujets développeront une hyposmie et une hypogeuise.

Sur le plan otologique, on retient une mastoïdite opérée avec persistance de vertiges paroxystiques bénins, un cas d'épanchement rétro-tympanique sur obstruction tubaire bilatérale et un cas de vertiges récurrents avec parésie

labyrinthique unilatérale. Ces lésions ont favorisé le développement d'acouphènes invalidants et d'une hypoacousie mixte. Soixante pour cent des cas souffriront d'algies faciales persistantes (otalgies, algies maxillaires bilatérales, algies nasales ou dentaires). On observe des lésions croûteuses laryngées, sous-glottiques sténosantes chez 20% des patients, accompagnées d'une dyspnée, d'une dysphonie, voire d'une aphonie récurrente.

Une dyspnée à l'effort se déclare chez 50% des patients, accompagnée de toux dans 30% des cas. Trente pour cent des patients présentent des infections pulmonaires à répétition, 10% des hémoptysies et 10% des infections à *Mycoplasma pneumoniae*. On note également une atteinte glomérulaire détectée au sédiment urinaire et à la biologie de contrôle chez 30% des patients (créatinine sérique > 500 micromol/l et protéinurie à la tigelette urinaire).

Des complications oculaires de type dacryocystite sont répertoriées chez 10% des patients, une atteinte rétro-orbitaire (inflammation de la musculature extrinsèque, apicite orbitaire) et péri-optique chez 20% et une vascularite rétinienne sévère chez 10%. Ces atteintes sont responsables d'une diminution de l'acuité visuelle et du champ visuel. A noter également, une complication neurologique centrale de type pachyméningite supratentorielle fronto-temporale droite et parafalciforme se traduisant par des céphalées invalidantes.

On observe aussi une altération de l'état général avec perte de poids dans 60% des cas. Des arthralgies diffuses apparaissent chez 50% des patients et des myalgies dans 10%. Aucune manifestation cutanée n'a été répertoriée.

Tous les patients ont éprouvé des effets secondaires corrélés à la corticothérapie.

Le délai moyen entre les premières plaintes et le diagnostic est de 26 mois (1 mois - 14 ans), ceci pouvant être lié au fait que le diagnostic lié aux ANCA PR3 et MPO n'existait pas en 1986.



Figure 1. Ensellure nasale chez 2 patients atteints de GPA.

TABLEAU I. SYNTHÈSE DES DONNÉES POUR LES 10 PATIENTS ANALYSÉS.
(M : SUJET MASCULIN, F : SUJET FÉMININ, AEG : ALTÉRATION DE L'ÉTAT GÉNÉRAL, SU : SÉDIMENT URINAIRE, VPPB : VERTIGE POSITIONNEL PAROXYSTIQUE BÉNIN, CCS : CORTICOÏDES SYSTÉMIQUES, PL : PONCTION LOMBAIRE, IF : IMMUNOFUORESCENCE, DÉLAI : TEMPS ÉCOULÉ ENTRE LES PREMIERS SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC)

Symptômes inauguraux	Evolution	Diagnostic	Positivité ANCA (IF et ELISA)	Traitement
M 56 Nasal	Destruction ostéo-cartilagineuse (ensellure) - Ulcérations, atrophie muqueuse - Algies maxillaires bilatérales - Dyspnée + toux - AEG - Stabilisation sous traitement depuis 6 mois	- Certain - Suivi depuis 1986 - Délai : 14 ans (168 mois) - Biopsie nasale + (en 89) - Scan sinus et thorax +	Oui, tardif (non spécifique)	- CCS + cyclophosphamide - Cotrimoxazole - Soins locaux du nez - Vitamine D+ calcium - Ethmoïdectomie
F 65 Rhino-sinusal	Destruction ostéo-cartilagineuse (ensellure) - Algies nasales - Lésions laryngées - Arthralgies diffuses - Atteinte glomérulaire - AEG - Rechutes	- Certain - Suivi depuis 1993 - Délai : inconnu - Scan sinus et thorax + - SU + - Biopsie nasale +	Oui (ELISA anti-PR3 douteux, MPO négatif)	- CCS + cyclophosphamide - Cotrimoxazole - Soins locaux du nez - Vitamine D + calcium
M 52 Rhino-sinusal	Destruction ostéo-cartilagineuse (ensellure) - Mastoïdite chronique opérée ⇒ VPPB - Granulome gingival - Algies dentaires - Lésions laryngées - Atteinte glomérulaire - AEG - Rechutes	- Probable - Délai : 7 mois - Suivi depuis 1994 - Scan sinus et thorax + - SU +	Oui (anti-PR3 8 UI/ml)	- CCS + cyclophosphamide - Relais méthotrexate - Soins locaux du nez - Bétahistine - Vitamine D + calcium - Rhinoseptoplastie - Mastoïdectomie - Ethmoïdectomie
F 55 Buccal (ulcérations)	Atteinte orbitaire (vascularite rétinienne) - Algies sous-maxillaires bilatérales - Dyspnée, infections à répétition (<i>Mycoplasma Pneumoniae</i>) - Douleurs articulaires diffuses - Rémission, traitement stoppé	- Probable - Suivi depuis 1997 - Délai : 1 mois	Oui (anti-MPO)	- CCS + cyclophosphamide - Relais azathioprine (mauvaise tolérance méthotrexate) - Vitamine D + calcium
M 81 Pulmonaire	Destruction ostéo-cartilagineuse - Epanchement rétro-tympanique - Dyspnée + toux chronique, infections à répétition - Arthralgies - Stabilisation sous traitement	- Certain - Suivi depuis 1995 - Délai : 6 mois - Scan sinus et thorax + - Biopsies nasales +	Oui, fort élevé en phase aiguë (1/640), non spécifique	CCS + cyclophosphamide - Cotrimoxazole - Soins locaux du nez - Vitamine D + calcium
M 47 Pulmonaire	Dyspnée, hémoptysie (nodules, cavités et pachypleurites), infections à répétition - Arthralgies-myalgies - Atteinte glomérulaire sévère - AEG - Stabilisation sous traitement	- Certain - Suivi depuis 2011 - Délai : 12 mois - Scan thorax + - Biopsie rénale + - Cytoponction pulmonaire + - SU + - Insuffisance rénale stade III - Hyperéosinophilie	Oui, très élevé (anti-PR3 dosé à 27 UI/ml)	- CCS + cyclophosphamide - Relais azathioprine - Cotrimoxazole - Vitamine D + calcium - Soins locaux du nez - Plasmaphérèse
F 46 Nasal	Destruction ostéo-cartilagineuse (ensellure) - Stabilisation sous traitement	-Certain -Suivi : depuis fin 2013 -Délai : inconnu (séjour en Afrique) -Biopsies nasales +	Non, douteux voire négatif (MPO 1,6 UI/ml et PR3 < 0,2)	Non disponible

SUITE TABLEAU I. SYNTHÈSE DES DONNÉES POUR LES 10 PATIENTS ANALYSÉS.

(M : SUJET MASCULIN, F : SUJET FÉMININ, AEG : ALTÉRATION DE L'ÉTAT GÉNÉRAL, SU : SÉDIMENT URINAIRE, VPPB : VERTIGE POSITIONNEL PAROXYSTIQUE BÉNIN, CCS : CORTICOÏDES SYSTÉMIQUES, PL : PONCTION LOMBAIRE, IF : IMMUNOFLOUORESCENCE, DÉLAI : TEMPS ÉCOULÉ ENTRE LES PREMIERS SYMPTÔMES ET LE DIAGNOSTIC)

Symptômes inauguraux	Evolution	Diagnostic	Positivité ANCA (IF et ELISA)	Traitement
F 53 Nasal Vestibulaire	Dacryocystite - Arthralgies - AEG - Stabilisation sous traitement	- Certain - Suivi depuis 2011 - Délai : 4 mois - Bactério nasale + (staph. aureus) - Biopsies nasales +	Oui, faible taux (1/20), non spécifique	- CCS + cyclophosphamide - Vitamine D + calcium - Vaccin Influenzae et Pneumocoque - Soins locaux du nez - Bétahistine
M 53 Rhino-sinusal (polypose)	Destruction ostéo-cartilagineuse - Atteinte orbitaire (inflammation péri-optique) - Otagies invalidantes - Dyspnée + toux - Stabilisation sous traitement	- Probable - Suivi depuis 2011 - Délai : 5 mois - Scan sinus et thorax + - IRM cérébrale + (orbitaire)	Oui, (1/160 anti-PR3 et anti-MPO)	- CCS + cyclophosphamide - Cotrimoxazole® ⇒ doxycycline (mauvaise tolérance) - Relais méthotrexate (stop cotrimoxazole) + utilisation compassionnelle Rituximab® - Soins locaux du nez - Vitamine D + calcium - Sphénoïdectomie-ethmoïdectomie
F 47 Rhino-sinusal	Atteinte orbitaire (apicite et névrite optique) - Atteinte méningée (pachyméningite) - Otagies - Toux chronique - AEG - Rechutes	- Probable - Délai : 7 mois - Scan sinus et thorax + - Bactério nasale + (staph. aureus coag. +) - IRM cérébrale + (orbitaire + méningée) - PL +	Oui (anti-PR3 8,2 UI/ml)	- CCS + cyclophosphamide (⇒ mauvaise tolérance) - Relais azathioprine - Cotrimoxazole® - Soins locaux du nez - Vitamine D+ calcium

EXPLORATIONS

L'endoscopie rhino-sinusal a contribué au diagnostic dans 100% des cas par l'observation d'ulcérations et de nécroses muqueuses, de lyses osseuses, de perforations septales et de déformations squelettiques.

L'endoscopie laryngée a contribué à 20% des diagnostics par l'observation de lésions croûteuses glotto-sous-glottiques (fig. 2).

Le scanner des sinus est intervenu de façon significative dans 60% des cas par la mise en évidence d'hyperplasie muqueuse inflammatoire disséminée et de lésions ostéolytiques.

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale a été réalisée chez 2 patients pour mise au point de céphalées accompagnées d'une diminution d'acuité visuelle. Ces explorations participent dans les 2 cas à l'élaboration du diagnostic de lésions méningées en mettant en évidence des épaississements prenant le contraste et/ou des lésions inflammatoires péri- et rétro-orbitaires hyperintenses en T1 (fig. 3).

Une ponction lombaire a été réalisée chez une patiente avec une symptomatologie méningée, mettant en évidence des signes d'inflammation intrathécale non spécifique. Ces deux

examens ont plaidé pour une localisation cérébrale et orbitaire de la GPA.

Un scanner pulmonaire a contribué au diagnostic chez 70% des patients en révélant des lésions pleuro-parenchymateuses nodulaires et micronodulaires disséminées, rarement solitaires, souvent confluentes, accompagnées ou non d'adénopathies et avec, chez un patient, une pachypleurite ainsi que des lésions cavitaires parenchymateuses (fig. 3). Ces lésions ont régressé sous traitement lors des scanners de contrôle dans 90% des cas.

Les frottis bactériologiques de la muqueuse nasale ont révélé la présence de staphylocoque doré coagulase-positif dans 20% des cas; on observe un nombre accru de rechutes chez ces patients sans qu'un lien de causalité ait pu être clairement établi.

Chez 30% des patients, les analyses d'urine ont révélé une hématurie, une protéinurie et des cylindres hématiques.

Les analyses biologiques objectivent un syndrome inflammatoire modéré à sévère dans tous les cas, une anémie dans 20% des cas et une altération de la fonction rénale par la mesure d'une clairance de créatinine diminuée.



Figure 2. Lésions endoscopiques. On observe, en 1, une large perforation septale aux pourtours croûteux, une destruction des masses latérales de l'éthmoïde et de la lame perpendiculaire ainsi qu'une lyse de la cloison en 2 et 3 et une lésion croûteuse laryngée sous glottique en 4.

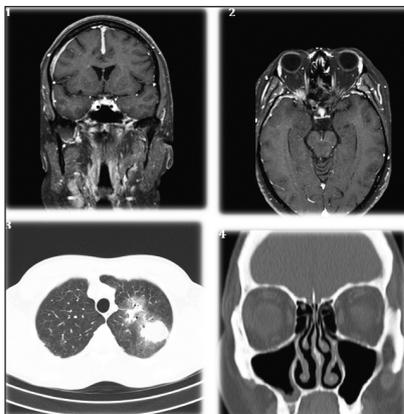


Figure 3. En 1 et 2, IRM cérébrale après injection de gadolinium chez une patiente avec atteinte méningée temporale droite et parafalcienne prenant le contraste. Apicite orbitaire droite et épaississement des corps charnus et des extrémités postérieures des muscles droit supérieur et latéral. Atteinte inflammatoire étendue au canal optique droit. En 3, scanner pulmonaire chez un patient avec nodules confluents apicaux gauches supracentimétriques et images en verre dépoli. En 4, scanner des sinus chez patiente atteinte de GPA : épaississements épars de muqueuse maxillaire droite et atrophie muqueuse des cornets (à noter l'absence de spécificité de ce type de lésion).

On note également une hyperéosinophilie chez un des patients.

Les ANCA se positivent d'emblée, ou à un moment quelconque de l'évolution, chez 90% des patients. Il s'agit de l'anti-PR3 dans 50% des cas, et de l'anti-MPO dans 20% des cas (associé à l'anti-PR3 ou non). Les derniers cas se caractérisent par l'absence de spécificité antigénique anti-PR3 ou anti-MPO. Ces dosages n'ont pas été réalisés initialement chez 2 patients dont les symptômes débutent dans les années 80.

Les biopsies nasales participent au diagnostic par la mise en évidence d'au moins une nécrose, d'un granulome ou d'une vascularite dans 60% des cas.

On réalise une biopsie rénale chez un des patients montrant une glomérulonéphrite proliférative extra-capillaire agressive.

Une cytoponction pulmonaire a également été effectuée chez un patient montrant une hémorragie intra-alvéolaire et une inflammation, sans image de vascularite, à proprement dit, mise en évidence.

Le diagnostic de GPA peut être affirmé chez 60% des patients, et est suspecté avec la plus haute probabilité chez les 40% restants.

TRAITEMENT

Nonante pour cent des patients ont bénéficié d'un traitement associant une corticothérapie systémique à un immunosuppresseur de type cyclophosphamide. Dans 40% des cas, un relai par méthotrexate ou azathioprine y est associé en entretien, ou, en cas de mauvaise tolérance de la cyclophosphamide (ce qui semble peu en regard des recommandations actuelles) (5). Une demande d'utilisation compassionnelle de rituximab a été réalisée pour un patient intolérant au méthotrexate.

Une association au triméthoprime-sulfaméthoxazole a été administrée dans 60% des cas (sauf chez les patients traités par méthotrexate étant donné le risque majeur de toxicité hémato-logique). Quarante-vingts pour cent d'entre eux se sont vus prescrire des soins de nez locaux de type lavages au sérum physiologique et application de pommade à base d'antibiotiques locaux, corticoïdes topiques et aérosols doseurs de fluticasone.

Des prescriptions de bétahistine ont été réalisées chez les 2 patients présentant des symptômes vestibulaires.

On a également vacciné un des patients contre l'influenza et le pneumocoque afin d'éviter les infections récidivantes auxquelles les patients atteints de GPA sont particulièrement sensibles. Cette étape fait maintenant partie du protocole classique du traitement : 100% des patients devraient être vaccinés.

Enfin, les patients placés sous corticothérapie au long cours se sont vus prescrire une prophylaxie osseuse faite de vitamine D et calcium. Le traitement des douleurs se fait selon le schéma classique d'escalade thérapeutique en trois paliers.

Un seul de nos patients a dû subir des plasmaphèreses pendant 2 semaines.

Une rhino-septoplastie a été réalisée chez un patient pour correction de l'ensellure nasale

lors d'une stabilisation évolutive de sa maladie. Cette intervention a néanmoins dû être réitérée en raison de la reprise évolutive de la maladie avec nouvelles destructions tissulaires locorégionales inesthétiques.

Trois ethmoïdectomies endoscopiques, une sphénoïdectomie intranasale et une mastoïdectomie ont également été réalisées visant à améliorer le confort des patients particulièrement incommodés par les symptômes associés à l'état inflammatoire chronique de la muqueuse rhino-sinusale.

Sur l'ensemble des patients, on note 6 stabilisations sous traitement, 3 rechutes ou échecs thérapeutiques et 1 rémission ayant permis l'arrêt des traitements. On ne déplore aucun décès dans cette série à l'heure actuelle.

DISCUSSION

Dans la littérature, le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic varie de 2 à 16 mois (4) (contre 26 mois chez les patients repris au tableau I).

En tenant compte des critères diagnostiques proposés dans la littérature, on peut retenir que le diagnostic de la GPA requiert au minimum l'existence de signes cliniques, biologiques ou radiologiques témoignant de l'atteinte d'un des trois sites de prédilection (nez-poumon-rein) ainsi qu'une image histologique de vascularite et/ou de granulomes. Les ANCA ont contribué à une meilleure reconnaissance de la GPA. Les C-ANCA (ou PR3-ANCA) constituent le marqueur le plus caractéristique et ont une spécificité et une sensibilité atteignant respectivement 99% et 91% dans les formes actives et 99,5% et 63,5% dans les formes non actives (6). Les P-ANCA ou MPO-ANCA, bien que plus spécifiques d'autres maladies (notamment, la polyangéite microscopique, l'angéite allergique de Churg-Strauss et la glomérulonéphrite paucimmune), sont retrouvés dans 15% des cas. Cinq pour cent des GPA sont ANCA-négatives (7). La positivité des ANCA constitue également un marqueur important de l'activité de la maladie. La négativation des ANCA ne signifie pas une guérison et il est conseillé d'accorder plus de considération au syndrome inflammatoire et aux plaintes cliniques pour évaluer une rémission. Par ailleurs, les autres anomalies biologiques sont aspécifiques et se résument principalement à un syndrome inflammatoire variable et une possible discrète hyperéosinophilie. On peut également évaluer les consé-

quences de l'insuffisance rénale telles une anémie ou une élévation de la créatinine.

L'examen microscopique de la muqueuse nasale recherche les signes caractéristiques de vascularite, de granulomes ou de plages de nécrose (triade pathognomonique). La biopsie rénale permet de déceler la présence d'une glomérulonéphrite. Les prélèvements pulmonaires par voie chirurgicale externe permettent d'obtenir des échantillons de taille plus importante dans lesquels sont retrouvés des lésions de vascularite, avec ou sans nécrose, et des granulomes dans 91% des cas (1, 2). Au niveau des biopsies réalisées dans la sphère ORL, souvent de petite taille, l'association d'une vascularite nécrosante et de granulomes n'est observée que dans 3% à 16% (1, 2). Les lésions de vascularite ou des granulomes sont retrouvés encore plus rarement au niveau des biopsies rénales qui, le plus souvent, montrent une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale à prolifération extra-capillaire, comme dans un des cas que nous rapportons (1, 2).

Les principaux outils d'imagerie sont le scanner des sinus ou de la mastoïde, l'IRM cérébrale et le scanner pulmonaire dont les aspects morphologiques évoquant une GPA sont très divers et non spécifiques (fig. 3). L'atteinte orbitaire est mieux évaluée par l'IRM orbitaire (8, 9).

Le traitement repose sur l'association de médicaments anti-inflammatoires et immunosuppresseurs (corticoïdes et cyclophosphamide) (7).

Le méthotrexate (si pas d'insuffisance rénale) ou l'azathioprine remplacent le cyclophosphamide dès que la maladie est stabilisée. Habituellement, le traitement d'entretien est poursuivi de 18 mois à trois ans. Après cette période, on réduit graduellement la dose avant de mettre fin au traitement (1, 7). Il est fréquent que des antibiotiques soient utilisés en complément, surtout en cas de lésions rhinosinuales. Par ailleurs, il semble que certains antibiotiques, comme le cotrimoxazole, réduisent le taux de rechutes (7, 10), l'effet étant potentialisé en cas d'association avec la cortisone. Des médicaments antalgiques sont prescrits en cas de facialgies, céphalées, otalgies ou arthralgies. Des lavages du nez au sérum physiologique et l'application de pommade grasse ou cicatrisante permettent de limiter les désagréments causés par les lésions nasales et d'éliminer les croûtes.

Divers médicaments sont à l'étude chez des patients résistant aux traitements convention-

nels : le mycophénolate mofétil, les immunoglobulines par voie intraveineuse, les agents biologiques anti-TNF ne semblent être d'aucune utilité (7, 11). Par contre, le rituximab (anti-CD20) a récemment fait l'objet de plusieurs études démontrant son intérêt prometteur comparé à la cyclophosphamide, notamment dans le cadre de rechutes sévères afin d'induire une nouvelle rémission (12, 13). Enfin, les patients en insuffisance rénale sévère qui doivent être dialysés doivent subir une plasmaphérèse, comme l'un de nos patients. En effet, chez ces patients à haut risque de développer une insuffisance rénale terminale, la plasmaphérèse semblerait améliorer le pronostic rénal à court terme par rapport à une thérapie intraveineuse par méthylprednisolone (14); les bénéfices à long terme sur la mortalité restent néanmoins à éclaircir (15).

On obtient une rémission après traitement chez 85% (1, 2, 16) des malades, contre 60% dans notre courte série. Les récurrences surviennent surtout dans les deux ans qui suivent l'arrêt du traitement, mais sont décrites jusqu'à 20 ans après l'arrêt de la thérapeutique (1, 16). Le pronostic vital dépend de la gravité de l'atteinte rénale.

La particularité de la GPA réside dans son évolution imprévisible et son polymorphisme clinique.

La place de l'ORL dans le diagnostic est essentielle, les manifestations rhino-sinusales sont souvent précoces, et plus souvent encore, constantes.

L'atteinte ORL peut se manifester par une obstruction nasale, des douleurs faciales, une rhinorrhée muqueuse, muco-purulente ou une rhinite croûteuse chronique et/ou ulcéreuse, une épistaxis récidivante, des ulcérations nasales ou buccales, ou une sinusite et/ou pansinusite, une otite moyenne séreuse ou purulente uni- ou bilatérale ainsi qu'une hypoacousie de transmission ou mixte. Il s'agit donc de tableaux pléiomorphes aspécifiques accompagnés d'une réponse thérapeutique insatisfaisante. L'évolution peut se faire vers une atteinte délabrante ostéo-chondrolytique de la pyramide nasale et des structures adjacentes, responsables de séquelles esthétiques parfois majeures. La localisation laryngée sténosante, généralement sous-glottique, est rare, plus tardive, prédominante chez la femme, mais peut démarrer le tableau clinique dans 7 à 27% (17) des cas. La symptomatologie associe une toux, une dyspnée d'effort progressive et parfois une dysphonie.

Le traitement médical est souvent insuffisant, et nécessite parfois une tentative de désobstruction chirurgicale néanmoins controversée (laser contre-indiqué) (17).

Les manifestations endobuccales se retrouvent dans 6 à 13% des cas (1, 2). Il s'agit d'une gingivite hyperplasique, érythémateuse et granuleuse qui peut aboutir à une atteinte de l'os alvéolaire avec mobilité dentaire. Les ulcérations constatées chez un de nos patients se rencontrent habituellement à un stade plus avancé de la maladie, suggérant une néoplasie.

L'atteinte oculaire se rencontre dans 28 à 52% des cas (1, 10, 18-20). Rarement inaugurale, elle est associée presque constamment à des lésions des voies aériennes supérieures. La pseudotumeur de l'orbite et la sclérite sont rares. Les processus granulomateux orbitaires se manifestent fréquemment par des douleurs, un ptosis, un œdème palpébral et une limitation des mouvements oculaires. La pseudotumeur de l'orbite est le plus souvent unilatérale. Les manifestations neurologiques concernent 20 à 30% des patients (9, 21). C'est le système nerveux périphérique qui est le plus souvent concerné (mononeuropathies, atteintes des nerfs crâniens). La localisation au système nerveux central reste rare (4-8%) et ne révèle que 1-2% des GPA (9, 21). Une vascularite à localisation cérébrale peut mener à un infarctus, à une comitialité ou à un syndrome démentiel vasculaire. On peut parfois observer également un syndrome de masse intra-axiale.

Les principaux diagnostics différentiels concernent d'autres maladies granulomateuses de nature inflammatoire (sarcoïdose), infectieuse (tuberculose, histoplasmosis, blastomycose, coccidioïdomycose) ou néoplasique (lymphomes, tumeurs solides) susceptibles d'affecter également le poumon. Parmi les vascularites ANCA positives, la distinction doit être faite avec une polyangéite microscopique et la maladie de Churg Strauss (caractérisée par un asthme et une hyperéosinophilie) en cas de «syndrome pneumo-rénal» associant une hémorragie intra-alvéolaire et une glomérulonéphrite (1, 10, 22). La maladie à IgG4 peut également se manifester par des atteintes méningées inflammatoires et ORL récidivantes (23). Ces diagnostics ont pu être raisonnablement écartés chez nos patients.

CONCLUSIONS

Nous illustrons, par l'analyse d'une série de cas, les caractéristiques cliniques de la GPA à présentation ORL.

La maladie se manifeste initialement par des symptômes variés, peu spécifiques. Nos résultats sont globalement comparables à ceux retrouvés dans la littérature. Nous rappelons les nombreuses pathologies systémiques qui, initialement, se manifestent dans la sphère ORL et dont l'absence de caractéristiques propres retarde le diagnostic. La collaboration multidisciplinaire et la connaissance de ces entités pathologiques assurent au patient des explorations complémentaires pertinentes et un traitement optimal. Des recherches ultérieures devront préciser les mécanismes physiopathologiques de la maladie, et identifier des cibles thérapeutiques nouvelles. C'est dans ce contexte que certains immunosuppresseurs, dont le rituximab, ont démontré leur intérêt dans les formes récidivantes, mais il existe toujours des situations difficiles, réfractaires et d'autres approches sont actuellement en phase d'expérimentation.

BIBLIOGRAPHIE

- Guillevin L, Mahr A.— Maladie de Wegener : manifestations cliniques et critères diagnostiques. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 2001, **13**, 58-65.
- Encyclopédie en ligne Orphanet.— www.orpha.net : Guillevin L, Mahr A. (2004) La granulomatose de Wegener. Consultation du 05 mai 2014.
- Paul A, Lyons PA, Tim F, et al.— Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*, 2012, **367**, 214-223.
- Lakiss N, Duysinx B, Cornette M.— Présentation d'un cas de maladie de Wegener. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 13-18.
- Schönermarck U, Gross WL, de Groot K, et al.— Treatment of ANCA-associated vasculitis. *Na Rev Nephrol*, 2014, **10**, 25-36.
- Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ, et al.— The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*, 1995, **123**, 925-932.
- Delanaye P, Bataille Y, Krzesinski J-M.— Quel traitement pour les vascularites ANCA positives ? *Rev Med Suisse*, 2004, **62**, 1607-1610.
- Guesmi M, Cohen P, Bienvenu-Perrard M, et al.— Imagerie TDM des atteintes ORL et pulmonaires dans la granulomatose de Wegener. *J Radiol*, 2007, **88**, 1615-1615.
- Sanou R, Fairise A, Tisserand M, et al.— Imagerie de l'atteinte du système nerveux central dans la granulomatose de Wegener. *J Neuroradiol*, 2007, **34**, 1-7421.
- Gottschlich S, Ambrosch P, Kramkowski D, et al.— Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Rhinology*, 2006, **44**, 227-233.
- The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group.— Etanercept plus Standard Therapy for Wegener's Granulomatosis. *N Engl J Med*, 2005, **352**, 351-361.
- John H, Stone JH, Merkel P, et al.— Rituximab vs. Cyclophosphamide in Vasculitis. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 221-232.
- Schönermarck U, de Groot, K.— Rituximab : effective in ANCA-associated vasculitis? *Nat Rev Nephrol*, 2011, **7**, 6-8.
- Walsch M, Casian A, Flossmann O, et al.— Long-term results of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int*, 2013, **84**, 397-402.
- Bomback AS, Appel GB.— ANCA-associated GN : to PLEX or not to PLEX? *Nat Rev Nephrol*, 2013, **9**, 436-438.
- Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, et al.— Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest*, 1990, **97**, 906-912.
- Sachse F, Stoll W.— Nasal surgery in patients with systemic disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2010, **9**, Doc02.
- Constentin B, Dehesdin D, Marie J-P, et al.— Granulomatose de Wegener et localisations ORL. *Ann otolaryngol Chir Cervicofac*, 2011, **118**, 306-314.
- Hartl DM, Aidan P, Brugiere O, et al.— Wegener's granulomatosis presenting as recurrence of chronic otitis media. *Am J Otol*, 1998, **19**, 54-60.
- Bovy P, Daele J, Samain P.— Endoscopic manifestations of Wegener disease. *Acta Otorhinolaryngol Belg*, 1996, **50**, 159-165.
- Jouret F, Noirhomme S, Grandin C, et al.— Central nervous system involvement in Wegener's granulomatosis. *Rev Med Interne*, 2008, **29**, 912-916.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr J. Daele, Service d'Oto-Rhino-Laryngologie, CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique.
Email : jacques.daele@chrcitadelle.be