

Les atteintes ORL de la maladie de WEGENER

L. KAREK¹, F. ALLOUN¹, A. MECIBAH², L. BEDDAR¹;
(1) Service ORL, Hôpital Militaire
Universitaire Régional, Blida,
(2) Service ORL, EPH Batna.



Résumé

Si le spécialiste ORL se doit de bien connaître la maladie de Wegener, c'est en raison de plusieurs éléments : l'atteinte ORL est souvent initiale et la caractérise ce qui permet un diagnostic précoce, par conséquent, ce qui permet de limiter l'évolution de l'affection par un traitement précoce. D'autre part, la muqueuse nasale reste l'abord le plus aisé pour la biopsie qui est d'un apport majeur au diagnostic. Enfin, la confirmation d'une atteinte ORL, isolée ou associée paraît être un facteur de pronostic plus favorable que celui des autres formes de cette maladie.

>>> Mots-clés :

ORL, Wegener, granulomatose avec polyangéite (GPA).

Abstract

If the ENT specialist must be familiar with Wegener's disease, it is because of several elements: the ENT impairment is often initial and characterizes it, which allows an early diagnosis, therefore, which limits the evolution of the affection by an early treatment. On the other hand, the nasal mucosa remains the easiest approach for biopsy, which is a major contribution to diagnosis. Finally, the confirmation of an ENT disorder, isolated or associated, seems to be a more favorable prognostic factor than that of the other forms of this disease.

>>> Keywords :

ENT, Wegener, granulomatosis with polyangiitis (GPA).

Introduction

Cette maladie décrite en 1936 par Wegener est une maladie systémique rare, qui touche les deux sexes, avec une prédominance chez les hommes et un âge moyen estimé à 45 ans. Elle est caractérisée par une angéite granulomateuse nécrosante. L'élément fondamental est une réaction inflammatoire tissulaire intense avec présence de granulomes et de vascularite, touchant les vaisseaux de petit et moyen calibre, d'évolution nécrosante, aboutissant à des destructions tissulaires.

La forme classique de la maladie repose sur un trépied clinique : une atteinte ORL dans plus de 70 % des cas, une atteinte pulmonaire et une atteinte rénale ^[1], Carrington et Liebow ont individualisé des formes plus localisées en 1966 ^[8]. Il s'agit d'une maladie grave. Autrefois toujours mortelle dans un délai de deux ans, elle reste sévère, malgré la prise en charge thérapeutique à base de corticoïdes et de

cyclophosphamide : 40 % des patients font des rechutes et le taux de mortalité est encore évalué à 27 % dans un délai moyen de 4 ans ^[5,16].

L'étiologie auto-immune a pu être affirmée par l'identification d'anticorps anti-cytoplasme de neutrophiles, de type c-ANCA et de spécificité connue : l'antigène impliqué est une sérine protéase, la protéinase PR3. Le rôle nocif de ce type d'anticorps, responsable des lésions cellulaires, tant au niveau des neutrophiles, induits à l'apoptose, que des cellules endothéliales, initiant la vascularite, a pu être affirmé ^[13]. Cependant, une activation lymphocytaire T est partie prenante de la physiopathologie. Elle n'a pas d'incidence actuelle pour établir le diagnostic, grandement facilité par la mise en évidence des anticorps anti-PR3, quasi-pathognomoniques de la maladie de Wegener, puisque leur spécificité dépasse 80 % ^[20].

Formes cliniques des atteintes ORL

Les signes ORL sont souvent révélateurs de la maladie (apparaissant au stade initial) mais surviennent lors de l'évolution de la maladie dans 84 % des cas [5]. La localisation rhinosinusienne représente 75 % des cas, les autres atteintes se répartissant en atteintes de l'oreille moyenne et de la région subglottique [12]. Ces atteintes sont bien documentées dans l'importante série rassemblée à Kiel et dans des études françaises, anglaises et allemandes [12].

Les signes d'appel sont nasosinusiens, une épistaxis, des croûtes ou une rhinorrhée mucopurulente. Des sinusalgies, une obstruction nasale, une anosmie, peuvent s'associer. Nous serons attentifs à la présence d'asthénie prononcée, de myalgies ou d'arthralgies. Le diagnostic de rhinosinusite chronique peut masquer, pendant un certain temps, le diagnostic d'atteinte ORL de type Wegener. Il est rare de constater d'emblée une déformation de la pyramide nasale, celle-ci se manifestera progressivement par un nez en « selle », aspect également classique dans la polychondrite atrophiant chronique.

Une association avec une atteinte de l'oreille moyenne serait assez fréquente [6, 25]. Une hypoacousie modérée est rare, une surdité subite, exceptionnelle. Pourtant l'audiométrie détecte très fréquemment une atteinte de l'audition, en relation avec une otite sérumuqueuse secondaire à l'atteinte granulomateuse de la trompe d'Eustache, ou avec une atteinte de l'oreille interne liée à une vascularite des vaisseaux de la cochlée ou du nerf auditif. La régression sous traitement documente bien la spécificité de ces atteintes. Une mastoïdite, une sténose des canaux lacrymaux, une paralysie faciale de type périphérique représenteraient respectivement 12,8 %, 4,9 % et 1,5 % des cas de Wegener ORL [15, 19]. L'atteinte pharyngée avec ulcérations pharyngées et buccales est exceptionnelle. L'atteinte rhinosinusienne peut s'associer à des signes ophtalmologiques : épisclérite et sclérite avec atrophie et amincissement progressif, à risque de perforation, ulcérations cornéennes, chémosis pouvant entraîner une diplopie. Celle-ci peut révéler une granulomatose orbitaire qu'il convient de rechercher systématiquement par scanner et IRM [17]. Une uvéite, une vascularite rétinienne surviennent éventuellement. L'atteinte oculaire peut conduire à l'énucléation.

L'atteinte sous-glottique pourrait être assez fréquente, touchant 1/5 des patients au cours de l'évolution de la forme systémique [1, 18]. Une recherche systématique d'atteinte trachéobronchique chez les patients, qui sera présente chez moins de 10 % des patients [14], chiffre proche de 6,7 % cité dans l'importante série allemande de 167 cas. Elle peut aussi être isolée. Le signe d'appel est une dyspnée inspiratoire et expiratoire bruyante, à type de stridor, mais parfois un simple wheezing, qu'il ne faut pas confondre avec

l'expression d'un asthme. D'autres signes peuvent apparaître à savoir, une toux quinteuse ou une voix rauque, des douleurs thoraciques, une hémoptysie [14]. La sténose est la conséquence d'une infiltration granulomateuse de la muqueuse rétrécissant circonférentiellement la lumière. Les cordes vocales ne sont pas atteintes. Le diagnostic différentiel est la forme trachéale de la polychondrite atrophiant chronique.

Le spécialiste ORL est le plus souvent consulté par le médecin interniste pour rechercher une atteinte de la sphère ORL dans une maladie de Wegener établie. En effet, dans la maladie systémique habituelle, la rechute est annoncée dans plus de 60 % des cas par une atteinte rhinosinusienne [16]. L'absence d'atteinte ORL est un facteur péjoratif prédisant une évolution défavorable. Au contraire, la présence de cette atteinte est corrélée avec une survie plus longue [5].

Les recherches génomiques récentes prennent pour point de départ les gènes identifiés jouant un rôle dans l'apoptose notamment le gène RXRB lié à l'allèle HLA de classe 2, DPB1 *0401. La présence de cet allèle représenterait un facteur de risque, avec un odds ratio de 3,9 et l'haplotype DPB1 O401/RXRB03, un facteur de risque supérieur, avec un odds ratio de 6,4 [21].

Moyens diagnostiques

Le diagnostic d'une inflammation nasale chronique est délicat. Bien qu'une atteinte de l'état général avec asthénie marquée, puisse retenir l'attention, un ensemble d'examen paracliniques est nécessaire. C'est à la suite de l'endoscopie nasale, conduisant à une biopsie, que l'ORL a évalué les mérites comparés de la tomodensitométrie (TDM) et de l'IRM.

L'endoscopie nasale met en évidence une muqueuse inflammatoire, parfois granulomateuse et des ulcérations muqueuses septales, source de saignements, de croûtes ou une rhinorrhée purulente, une ou plusieurs perforations septales, faisant évoquer une granulomatose nécrosante ou une atteinte du cartilage (polychondrite chronique atrophiant - PCA) [1, 6]. Même si présence de polypes, l'aspect est différent d'une polyposse naso-sinusienne. L'inflammation intense de la rhinite non allergique à éosinophiles (NARES) ou d'une rhinosinusite chronique ne s'accompagne pas d'ulcérations. C'est pourquoi une étude de la cytologie des sécrétions nasales ou de marqueurs biochimiques d'inflammation à mastocytes (tryptase) ou à éosinophiles (NARES), n'a pas de raison d'être prescrite. L'examen otoscopique révèle l'effusion dans l'oreille moyenne dans 43 % des cas. L'examen audiométrique devrait faire partie du bilan d'un Wegener rhino-sinusal et pourrait être perturbé dans le tiers des cas.

La tomodensitométrie des sinus révèle un épaississement de la muqueuse des sinus dans 80 % des cas, mais son intérêt

principal est d'observer des lésions destructrices osseuses dans 75 % des cas. Le processus est initié dans les fosses nasales, affectant le septum et les cornets, il s'étend à l'antre puis à la totalité des sinus. Au gommage des cloisons intercellulaires ethmoïdales, aux érosions de la paroi orbitaire interne, succèdent la disparition des cellules ethmoïdales, des parois de l'antre, aboutissant à une large cavité, ou atteignant le plancher des sinus maxillaires avec fistulisation bucco-sinusienne ^[1, 18]. Dans 50 % des cas, on observe également une densité accrue des parois osseuses des sinus, traduisant une ostéogénèse. Celle-ci est visualisée sous forme d'une double ligne de condensation séparée par une zone d'os moins dense. Une atteinte orbitaire se manifestant par une infiltration de tissu granulomateux, est présente dans le tiers des cas. L'aspect est quelque peu différent dans la granulomatose de la sarcoïdose : les destructions osseuses sont minimales, l'os prend l'aspect d'un grillage trabéculaire à larges mailles lié à la granulomatose osseuse, la seule autre image observée est une muqueuse en cadre, enfin une sarcoïdose pulmonaire est toujours présente s'il y a destruction osseuse au niveau naso-sinusien.

L'IRM des sinus objective un hypersignal de la muqueuse. Au niveau des sinus et de la cavité orbitaire, les lésions granulomateuses correspondent à un hyposignal sur les séquences écho-spin pondérées T1 et T2. L'injection d'un produit de contraste rehausse le signal de la muqueuse tapissant les cavités. L'IRM met en évidence une couche grasseuse s'interposant entre la paroi propre des sinus et une ligne interne, traduisant une apposition osseuse. Cette couche correspondrait à la moelle osseuse. Ces caractéristiques paraissent indiquer une néo-ostéogénèse ^[10, 17].



Figure 1 : Maladie de Wegener : Opacités tissulaires discrètement bourgeonnantes ethmoïdales et nasales gauches associées à une lyse des septa, des parois ethmoïdales et de la cloison nasale.

En l'absence de chirurgie sinusienne antérieure, l'association de destruction osseuse et d'ostéogénèse est très évocatrice d'une maladie de Wegener, encore que les mêmes lésions soient observables dans les lymphomes T/NK. L'association d'un « fat signal » au niveau de l'os densifié des parois des sinus est très évocatrice du diagnostic de la maladie de Wegener. L'identification d'une sténose sous-glottique est réalisée par laryngoscopie ou par bronchoscopie. Plus récemment, la bronchoscopie virtuelle par analyse des images en sections fines d'un scanner hélicoïdal a été proposée, de performance supérieure à celle de la TDM thoracique ^[10]. L'IRM est également d'un apport certain.

La scintigraphie au gallium-67, appliquée aux sinus, a été récemment étudiée : sa valeur prédictive négative (écartant le diagnostic en cas de normalité) est totale. Cependant, elle peut être faussement positive s'il existe un processus infectieux, rendant compte d'une valeur prédictive positive seulement de 63 %.

La scintigraphie à l'octréotide (un analogue de la somatostatine) pourrait être particulièrement intéressante dans les vascularites ANCA positives, dans la mesure où les cellules mononuclées activées expriment fortement des récepteurs à somatostatine. Une étude fait état d'une spécificité de 100 % et d'une sensibilité de 68 % pour les atteintes rhino-sinusiennes. Elle serait donc discriminante dans les situations où l'on hésite avec une rhinosinusite infectieuse chronique. D'autre part, elle reflète fidèlement l'activité de la maladie, négative chez les patients sous corticoïdes et immunosuppresseurs. Elle pourrait si cette étude est confirmée, représenter un moyen utile du suivi évolutif, imparfaitement apprécié par les éléments actuels.

Examens anatomopathologiques

Le diagnostic de la maladie de Wegener repose sur l'histologie (biopsie de muqueuse nasale). Parmi les difficultés rencontrées, nous pouvons citer, un tissu friable, nécrosé ou/et hémorragique, un matériel insuffisant. Il convient de la réaliser à nouveau, car elle n'est positive qu'une fois sur deux ou sur quatre, mais ce geste invasif nécessite la coopération du patient ^[6, 12, 18].

L'histologie est indispensable pour le diagnostic différentiel, éliminant en particulier un lymphome T/NK non hodgkinien, qui peut provoquer une nécrose des structures nasales médianes. Ce lymphome est associé au virus d'Epstein-Barr et touche des sujets d'Asie ou d'Amérique du Sud et d'Amérique Centrale. Un test d'hybridation in situ montrerait en cas d'hésitation, la présence de RNA viral dans les noyaux cellulaires, ce test restant négatif dans la maladie de Wegener.

Dans son aspect typique, l'histologie permet de différencier la granulomatose de Wegener des granuloma-

toses non nécrosantes (tuberculose, sarcoïdose...). Elle montre des granulomes lymphoplasmocytaires, entourés de fibroblastes et histiocytes en palissade avec des cellules géantes disséminées, il n'y a pas de cellules épithélioïdes. La vascularite nécrosante touche les artérioles et les veinules. Toutes les couches de la paroi sont concernées, associant une infiltration par des polynucléaires pycnotiques, des lymphocytes et plasmocytes et une destruction globale en particulier de la musculaire et des limitantes élastiques. Il n'y a pas de formations anévrismales. Le résultat est une occlusion plus ou moins complète des lumières vasculaires. La nécrose fibrinoïde de la paroi est le plus souvent absente dans les biopsies nasales. La muqueuse nasale n'est le siège que d'un infiltrat inflammatoire non spécifique, dépourvu de granulomes et de lésions de vascularite nécrosante. Les plages de nécrose peuvent être nombreuses. La sensibilité de l'examen anatomo-pathologique pourrait être de 31 % selon la série Rouennaise [12], de 50 % dans l'étude de Bovy [6]. Même en cas d'atteinte sous-glottique la biopsie à ce niveau est de sensibilité très médiocre, ne permettant pas de montrer les anomalies spécifiques [18]. Selon les signes d'appel, des biopsies pharyngées, palatines et amygdaliennes sont réalisées [4].

Examens biologiques

Une polynucléose à neutrophiles est présente, aux environs de 10 000/mm³. L'accélération de la VS, l'élévation de la protéine C-réactive, l'anémie normocytaire ou microcytaire, orientent vers un syndrome inflammatoire marqué, quasi-inexistant dans une banale rhinosinusite chronique. L'identification des anticorps de type ANCA (anti-cytoplasme de neutrophiles) par immunofluorescence est un test utile de dépistage, orientant vers des c-ANCA ou des p-ANCA de spécificités différentes. Toutefois, il est recommandé d'obtenir une confirmation par une technique ELISA précisant l'existence d'anticorps anti-PR3 (sérine-protéase). Ce test est très spécifique : 80 à 92 % et sa sensibilité est excellente dans la maladie systémique : 92 % [11,20]. Dans les formes ORL, il y a controverse. Pour certains auteurs, la présence de ces anticorps est quasi constante, si elle est recherchée de façon répétée. L'association de c-ANCA à l'aspect précité de la muqueuse nasale aurait une valeur prédictive positive de 100 % [12]. Lorsque la suspicion clinique est moindre, la sensibilité fléchit à 60 % [1]. En conséquence, si la positivité a une valeur absolue, la négativité ne permet pas d'écarter le diagnostic car la valeur prédictive négative n'est au mieux que de 74 %. L'autre type d'anticorps anti-cytoplasme de neutrophiles p-ANCA, reflète une spécificité pour la myéloperoxydase, en faveur d'une polyangéite microscopique, ou d'une maladie de Churg

et Strauss si l'atteinte ORL s'associe à un asthme et à une éosinophilie. L'importance d'un diagnostic exact motive la recherche simultanée des deux types d'anticorps car la double positivité est rare et le résultat oriente mieux vers la pathologie en cause [11].

Diagnostic différentiel

Si une forme débutante à masque de rhinorrhée purulente peut faire évoquer une rhinosinusite, la pérennisation des symptômes fait envisager un déficit immunitaire et un bilan immunologique sera effectué dans le sens de cette hypothèse. L'aggravation de la rhinosinusite, un début d'ensellure nasale, le caractère accentué de l'inflammation muqueuse, la constatation de lésions cartilagineuses puis osseuses, dans le contexte d'un fort syndrome inflammatoire, doivent faire suspecter une granulomatose de Wegener, même si la recherche d'ANCA reste négative et la biopsie nasale non spécifique.

Lorsqu'à l'histologie, pièce maîtresse du diagnostic, le diagnostic d'un lymphome T/NK est éliminé et le diagnostic d'une granulomatose est retenu, il faut considérer ses différentes étiologies : la sarcoïdose, la tuberculose (historiquement la syphilis, la lèpre...), plus récemment la granulomatose à la cocaïne sont écartées par le bilan d'ensemble [3,7]. La granulomatose de Stewart constitue un important diagnostic différentiel : l'absence de vascularite nécrosante, l'atteinte massive osseuse médio-faciale, l'absence d'anticorps c-ANCA, l'absence d'atteintes d'autres organes, sont les signes pouvant conduire à ce diagnostic exceptionnel, dont le traitement est radicalement différent de celui de la maladie de Wegener [9].

Lorsque, l'image de granulomatose manque, l'infiltrat inflammatoire est dense et polymorphe et que l'endoscopie nasale n'a pas observé d'ulcérations franches, nous pouvons évoquer une atteinte de la maladie de Churg et Strauss. Celle-ci s'accompagne classiquement d'une forte éosinophilie, d'un asthme et les auto-anticorps de type p-ANCA ont une spécificité différente, de myéloperoxydase [22,33]. En conclusion, le délai moyen permettant de poser le diagnostic de la granulomatose de Wegener à forme ORL, à partir des premiers symptômes, évalué à 3 ans et plus, devrait être raccourci avec les moyens actuels de diagnostic [4,16].

Conclusion

Les atteintes ORL dans la maladie de Wegener, actuellement dénommée granulomatose avec polyangéite, sont parmi les manifestations les plus observées, mais ces atteintes restent souvent peu spécifiques, trompeuses ou même banalisées. Pour cette raison, le diagnostic de ces maladies systémiques doit être toujours présent à l'esprit du praticien ORL devant

toute manifestation ORL essentiellement d'évolution atypique ou associée à des symptômes extra-ORL. Le diagnostic précoce de cette maladie doit limiter le risque d'évolution vers une pathologie plus diffuse, systémique.

Date de soumission

26 mai 2022.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Ahmad I, Lee WC, N agendran V, Wilson F and Shortridge RT. Localised Wegener's granulomatosis in otolaryngology: a review of six cases. *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000; 62: 149-55.
2. Alaani A, Hogg RP, Drake Lee AB. Wegener's granulomatosis and subglottic stenosis: management of the airway. *J Laryngol Otol* 2004; 118: 786-90.
3. Alobid I, Guilemany JM, Mullol J. Nasal manifestations of systemic illnesses. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004; 4: 208-16.
4. Ayache S, Smail A, Stramandinoli E, Pichon JC, Strunski V. Pharyngeal Wegener's disease: a case report. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2001; 118: 187-92.
5. Bligny D, Mahr A, Toumelin PL, Mouthon L, Guillevin L. Predicting mortality in systemic Wegener's granulomatosis: a survival analysis based on 93 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 83-91.
6. Bovy P, Daele J, Samain P. Endoscopic manifestations of Wegener disease. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1996; 50: 159-65.
7. Braun JJ, Gentine A, Pauli G. Sinonasal sarcoidosis: review and report of fifteen cases. *Laryngoscope* 2004; 114: 1960-3.
8. Carrington CB, Liebow A. Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med* 1966; 41: 497-527.
9. Castello E, Caligo G, Ravetti JL, Pallestrini EA. Wegener's and Stewart's granulomatosis: a case report of Stewart's granulomatosis. *Acta*

Otorhinolaryngol Ital 1998; 18: 322-31.

10. Cebra JR, Summers RM. Tracheal and central bronchial aerodynamics using virtual bronchoscopy and computational fluid dynamics. *IEEE Trans Med Imaging* 2004; 23: 1021-33.
11. Choi HK, Liu S, Merkel PA, Colditz GA, Niles JL. Diagnostic performance of antineutrophil cytoplasmic antibody tests for idiopathic vasculitides: metaanalysis with a focus on antimyeloperoxidase antibodies. *J Rheumatol* 2001; 28: 1584-90.
12. Costentin B, Dehesdin D, Marie JP, Scarcella-Lecler V, Andrieu-Guitrancourt J. Wegener's granulomatosis involving head and neck: retrospective analysis of 16 patients. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2001; 118: 306-14.
13. Csernok E. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and pathogenesis of small vessel vasculitides. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 158-64.
14. [Daum TE, Specks U, Colby TV, Edell ES, Brutinel MW, Prakash UB, DeRemee RA. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 522-6.
15. Drinias V, Florentzson R. Facial palsy and Wegener's granulomatosis. *Am J Otolaryngol* 2004; 25: 208-12.
16. Du LT, Wechsler B, Piette JC, Bletty O, Sauvaget F, Herson S, Herremann G, Godeau P. Rechutes de la granulomatose de Wegener. Etude rétrospective de 18 cas *Presse Med* 1991; 20: 1549-54.
17. Duncker G, Gross WL, Nolle B, Asmus R, Koltze H, Spielmann RP, Reinhold-Keller E, Rochels R. Orbital involvement in Wegener's granulomatosis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 201: 309-16.
18. El Alami EA, Nazih N, El Fakir Y, Mohatane A, Jazouli N, Kzadri M. Granulomatose de Wegener. A propos d'un cas *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1997; 98: 12-5.
19. Hofmann T, Kainz J, Koc C, Smolle KH, Brunner G. Isolated unilateral otitis with facial nerve paralysis as initial symptom of Wegener granulomatosis. An unusual clinical course. *Laryngorhinootologie* 1998; 77: 352-4.
20. Humbel RL. Auto-anticorps et maladies auto-immunes. Paris, Elsevier, 1997.
21. Jagiello P, Gencik M, Arning I, Wiczorek S, Kunstmann E, Csernok E, Gross WL, Epplen JT. New genomic region for Wegener's granulomatosis as revealed by an extended association screen with 202 apoptosis-related genes. *Hum Genet* 2004; 114: 468-77.

Retrouvez tous les numéros
de l'année 2019 sur
www.el-hakim.net



elhakimmedecine

elhakim.revue medicale

linkedin.com/in/el-hakim

el_alg