



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 180

SYNDROME DE COGAN : LES PARTICULARITÉS CLINIQUES ET IMMUNOLOGIQUES.

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

Monsieur Anasse EL KHATTAB

Né le 26 Juillet 1997 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Syndrome de Cogan, Etiopathogénie, biothérapie.

Membres du Jury :

Monsieur HADEF Rachid
Professeur d'Immunologie

Président du jury

Monsieur ZRARA Abdelhamid
Professeur de Biologie

Directeur de thèse

Monsieur ZAHID Hafid
Professeur d'Hématologie et D'immuno- Hématologie

Juge

Monsieur BOUAITI Elarbi
Professeur de Virologie et Maladie Infectieuse

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسِيرَى اللَّهِ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ
وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ**
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOU
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des](#)

[Orangers Rabat](#)

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de](#)

[Pharmacovigilance](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
[la FMPA](#)

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de](#)

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. d'Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique –[Doyen de la FMPR](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal

Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir

l'UM6SS

Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de*

Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham

Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie *Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV*
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie pédiatrique

Pr. ZINE Ali*

Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Généco-logie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généco-logie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFI	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la</i>
<i>Coop.</i>	
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen

DEDICACES

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE SAMIRA

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'ampleur de l'affection et de l'admiration que je te porte.

Tes sacrifices m'ont soutenu tout au long de mes études, sans toi, rien n'aurait été possible.

Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et ma gratitude qu'il ne soit permis de vous assurer à jamais d'un amour filial.

Que Dieu vous protège et vous offre santé et longue vie.

A MON TRÈS CHER PÈRE ABDESSELAM

Je ne peux pas te dédier un travail qui t'es dû. Sans ton amour, tes encouragements, ta gentillesse... et j'en passe, je n'aurais jamais pu arriver à ce moment.

Je sais quoique je puisse faire, je ne pourrais jamais te rendre ce que tu as fait pour moi.

Puisse Dieu t'accorder santé et longue vie.

A MES TRÈS CHÈRES SŒURS ASMAE, MERYEM ET KHADIJA

En témoignage de ma profonde affection.

Je vous souhaite longue vie pleine de succès et de bonheur.

A MES GRANDS PARENTS

Je vous dédie ces mots pour vous témoigner toute ma reconnaissance et mon affection. Vous avez été pour moi des modèles de sagesse, de bienveillance et de générosité. Votre présence dans ma vie a été une source de réconfort et d'inspiration.

Je suis fier d'être votre petit-fils/petite-fille et je vous remercie du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi. Que la vie vous soit douce et belle, et que vous continuiez à illuminer notre existence de votre présence bienveillante.

A TOUTE MA FAMILLE

Je vous dédie mes plus sincères salutations et mes remerciements pour votre soutien inconditionnel tout au long de ma vie. Vous êtes ma famille, mes racines, ma source de force et de réconfort.

Je suis reconnaissant pour chaque moment que nous avons partagé ensemble et pour tous les souvenirs précieux que nous avons créés.

Merci de m'avoir aimé, soutenu et guidé tout au long de mon parcours. Je vous aime tous tellement.

A MA CHERE NAJOUA LASRI

Je tenais à te dédier ces quelques mots pour t'exprimer toute mon affection et ma reconnaissance pour votre soutien inconditionnel tout au long de mon parcours. Je suis tellement reconnaissant de t'avoir à mes côtés, et je tiens à te dire à quel point je t'aime et je t'apprécie.

Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites, ainsi que la santé, la prospérité et la réussite dans ta vie.

A TOUS MES CHERS AMIS ET SPECIALEMENT

MOHAMED TAHA EL KHADDARI, YASSINE AMIRI, SOHAIB EL HASSOUNI, ACHARAFI REDOUANE, MOHAMMED EL YAMANI, CHEMS-EDDINE HAYTAM, LAMYAE EL YAMANI, KHAOULA BOUFLOUSS, LAKRAMI AYMANE....

Je dédie cette thèse à chacun d'entre vous, et je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien et votre amitié tout au long de mon parcours de recherche.

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR HADEF RACHID
PROFESSEUR AGREGÉ D'IMMUNOLOGIE H.M.I.M.V

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider notre jury de thèse.
Votre simplicité, votre compétence et vos qualités humaines suscitent notre grande
admiration.

Qu'il soit permis ici de vous exprimer notre profonde admiration et notre grande
reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ZRARA ABDELHAMID
BIOLOGISTE DES HOPITAUX DES ARMÉES ET CHEF DE SERVICE
D'HYGIENE ET MEDECINE DE COLLECTIVITE H.M.I.M.V

Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon profond respect d'avoir
bien voulu assurer la direction de ce travail pour lequel vous n'avez épargné aucun effort
afin qu'il voit le jour.

Par vos conseils toujours judicieux, par la précision de vos remarques et par votre
patience, vous avez été pour moi un soutien constant.

Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance, de mon profond respect et
de mon admiration pour tout ce que vous faites.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ZAHID HAFID

PROFESSEUR AGREGÉ D'HEMATOLOGIE ET D'IMMUNO-HEMATOLOGIE

H.M.I.M.V

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de faire partie du jury de notre travail.

Nous sommes très sensibles à l'amabilité et la simplicité qui vous caractérisent.

Soyez assuré de notre profond respect et notre haute considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUAITI ELLARBI

PROFESSEUR AGREGÉ ET CHEF DE SERVICE DE STERILISATION ET

D'HYGIENE

Vous nous faites honneur en acceptant de siéger parmi les membres de notre jury.

*Votre modestie, jointe à votre compétence seront pour nous un exemple dans l'exercice de
notre profession.*

Veillez trouver ici, l'expression de notre profonde estime.

LISTE DES ABREVIATIONS

CS :	Syndrome de Cogan
ABR :	réponse auditive du tronc cérébrale
ACAN :	anticorps anti-nucléaire
ADA :	adalimumab
AIED :	maladies auto-immunes de l'oreille interne
ANCA :	Auto-anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles
ARM :	angiographie par résonance magnétique
Balb/c :	Laboratory-bred strain of the house mouse
BDMARDs :	biologic disease-modifying antirheumatic drug
CD148 :	classes de différenciation 148
CRP :	La protéine C réactive
EBV :	Virus d'Epstein-barr
ETN :	étanercept
FACS :	tri cellulaire induit par fluorescence
FDG :	fluoro-2-désoxy-2-D-glucose
H&E :	coloration à l'hématoxyline et à l'éosine.
HLA :	antigènes des leucocytes humains
Hsp70 :	protéine de choc thermique 70
HTLV 1 :	virus T-lymphotropique humain 1
HUVEC :	cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine
ICAM-1 :	Molécule d'adhésion intracellulaire 1

IFX :	infliximab
Ig :	immunoglobuline
IL- 1β :	Interleukine 1 bêta
IRM :	image par résonance magnétique
KI :	Kératite interstitielle
MPO :	la myéloperoxydase
PAN :	périartérite noueuse
PR3 :	la protéinase 3
RTX :	rituximab
SI :	Système immunitaire
SICRET :	Syndrome de Susac
SNHL :	perte auditive neurosensorielle
SSA :	selection subtraction approach
TCZ :	tocilizumab
TDM :	tomodensitométrie
TEP-scan :	Tomographie par émission de positons.
TNF α :	facteur de nécrose tumorale alpha.
VS :	vitesse de sédimentation
VZV :	le virus varicelle-zona

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Kératite interstitielles du syndrome de Cogan.....	2
Figure 2 : les différents organes lymphoïdes du système immunitaire.....	10
Figure 3 : les différentes cellules immunitaires du SI.....	11
Figure 4 : cellules immunitaires intervenant au cours de l'immunité innée.....	12
Figure 5 : Principaux types et fonctions des lymphocytes.....	14
Figure 6 : Pathogénicité des anticorps contre le peptide de Cogan :.....	19
Figure 7 : Immunofluorescence fortement positive sur une cornée de bovin.....	21
Figure 8 : Propriétés de liaison des anticorps contre le peptide Cogan et un peptide non pertinent.....	22
Figure 9 : kératite stromale diffuse.....	29
Figure 10 : kératite stromale diffuse dans le faisceau étroit de la lampe à fente.....	29
Figure 11 : Kératite stromale diffuse (A), et dépôt granulaire de lipides (B).....	30
Figure 12 : a. image axiale d'une IRM image pondérée T2 saturée en graisse montrant une mastoïdite aiguë et une labyrinthite chez un patient présentant syndrome de Cogan typique. b. Audiogramme montrant une perte auditive complète de l'oreille droite et aucune altération significative de l'oreille gauche.....	34
Figure 13 : évolution de l'atteinte sclérale au cours du syndrome de Cogan :.....	36
Figure 14 : en rétro illumination, la cornée présente une opacité diffuse et ponctuelle, typique de la kératite interstitielle de Cogan.....	37
Figure 15 : L'examen à la lampe à fente montre une injection épisclérale diffuse et une légère opacité cornéenne mi stromale dans le faisceau de la fente inférieure. L'opacité était évanescence.....	37
Figure 16 : Une vue rapprochée montrant les vaisseaux péri-limbiques injectés et une opacité mi stromale dans la partie supérieure de la cornée.....	38
Figure 17 : Des veines tortueuses dilatées sont montrées en association avec quelques petites hémorragies rétinienne inférieures.....	38
Figure 18 : Angio-TDM révélant un épaississement pariétal de l'aorte ascendante.....	40
Figure 19 : TEP-scan révélant une capture modérée et diffuse dans les parois aortiques.....	40

Figure 20 : Tomographie par émission de positons (TEP) : hypermétabolisme de la paroi aortique témoignant d'une aortite chez un homme de 54 ans ayant un syndrome de Cogan. .	41
Figure 21 : L'angiographie identifie une sténose de l'aorte (A) et des artères (B) sous-clavières, (C) mésentériques et (D) rénales.....	43
Figure 22 : Vues CT transversale (A) et sagittale (B) de l'aorte. La dissection (flèches) est circonférentielle et commence distalement par rapport aux ostiums coronaires. Flèches : membrane de dissection.	44
Figure 23 : Érythème de la paume de la main.....	46
Figure 24 : nodules et éruptions cutanées	47
Figure 25 : Le syndrome de Cogan avec vascularite, femme de 57 ans : ARM, projection à intensité maximale 3D de l'abdomen	52
Figure 26 : Le syndrome de Cogan aortite chez une femme de 28 ans : ARM 3D.	53
Figure 27 : Syndrome de Cogan avec vascularite, homme de 49 ans : L'angioscanner.....	55
Figure 28 : Syndrome de Cogan avec vascularite, femme de 57 ans : Le scanner abdominal	55
Figure 29 : Syndrome de Cogan avec aortite, homme de 75 ans : L'angioscanner thoracique, vue en coupe.....	56
Figure 30 : Syndrome de Cogan, femme de 59 ans avec une vascularite associée : Le scanner thoraco-abdominal.....	57
Figure 31 : Syndrome de Cogan chez une femme de 32 ans : L'angioscanner thoracique	58
Figure 32 : Syndrome de Cogan avec aortite, femme de 60 ans : TEP/TDM thoracique,.....	60
Figure 33 : Syndrome de Cogan avec vascularite : l'angiographie de l'abdomen, du pelvis et de l'abdomen, du bassin et des membres inférieurs montre des sténoses étendues de plusieurs segments artériels : aorte distale,.....	62
Figure 34 : Oreille gauche. Coupe médio-modiolaire à travers la cochlée, le vestibule (V), l'oreille moyenne (EM) et le conduit auditif interne (CAI).....	66
Figure 35 : base (B) de la cochlée de l'oreille gauche. La fibrose et de la nécrose étaient présentes. Dans la zone modiolaire (Mo), un vaisseau sanguin est encadré.....	67
Figure 36 : Photomicrographie de la tour basale de la cochlée gauche. La piste de l'électrode (E) se trouvait dans la scala vestibuli, et une dislocation fracturée de la lame osseuse spirale (flèche) s'était produite. Il y avait dépôt de tissu fibreux (FT) et d'os nouveau (NB) près de	

l'électrode.	68
Figure 37 : Photomicrographies des deux cochlées.	69
Figure 38 : Photomicrographies des deux ampoules des canaux semi-circulaires latéraux.....	70
Figure 39 : Photomicrographie du saccule droit (S). Un hydrops endolymphatique était visible (flèche), et le compartiment péri lymphatique était rempli de tissu fibreux lâche.	71
Figure 40 : Photomicrographie de l'appareil vestibulaire des deux oreilles.....	72
Figure 41 : Coupe horizontale à travers les crus communes (CC) et l'utricule (U). Il y avait une fibrose et une nécrose aiguës du labyrinthe vestibulaire. Le conduit auditif interne (CAI) semblait normal.	73
Figure 42 : Image de plus grande puissance des vaisseaux de la crus commune, également vue dans la Figure 40. La manchette basophile observée autour de ces vaisseaux dans les sections colorées au H&E était due à une infiltration de cellules inflammatoires.	74
Figure 43 : Immunomarquage CD45 d'un vaisseau dans la zone modiolaire de la cochlée (Figure 34). Il y avait un infiltrat inflammatoire à l'intérieur et à l'extérieur des parois du vaisseau sanguin. Les cellules inflammatoires étaient constituées de lymphocytes, de neutrophiles et d'histiocytes. Dans une zone fortement infiltrée par des cellules inflammatoires, l'intégrité de la paroi du vaisseau a été rompue (flèches).	74
Figure 44 : Immunomarquage CD45 des vaisseaux près de la crus commune, également représentée sur la figure 42. Autour de la paroi des deux vaisseaux était une infiltration de cellules inflammatoires composées de lymphocytes, de neutrophiles et d'histiocytes.	75
Figure 45 : Corrélation entre l'infiltration inflammatoire et la dégradation du collagène. Coloration au Picro Sirius	76
Figure 46 : Résultats de l'audiogramme et de l'épreuve calorique (les flèches indiquent la durée relative du nystagmus ;	81
Figure 47 : Principaux diagnostics différentiels du syndrome de Cogan.....	84
Figure 48 : Schéma thérapeutique proposé dans le syndrome de Cogan.	90

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques du syndrome de Cogan typique et atypique.	6
Tableau 2 : Principales séries publiées dans la littérature	7
Tableau 3 : Caractéristiques des principales séries de la littérature de syndrome de Cogan	8
Tableau 4 : Fréquences des principales manifestations du syndrome de Cogan autres que les signes oculaires et audio-vestibulaires, sur la base de 160 cas rapportés dans la littérature....	48
Tableau 5 : potentielles anomalies biologiques dans le syndrome de Cogan	64
Tableau 6 : Efficacité de l'infliximab au cours du syndrome de Cogan.	89
Tableau 7 : Approche de la prise en charge médicale et chirurgicale du syndrome de Cogan.	90

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. HISTORIQUE :	3
II. EPIDEMIOLOGIE :	7
III. ETIOPATOGENIE:	9
1. Hypothèses immunologiques :	9
1.1. Rappel du système immunitaire:	9
1.1.1. Constituants du système immunitaire :	9
1.1.1.1 Organes lymphoïdes :	10
1.1.1.2 Les cellules immunitaires :	11
1.1.2. L'immunité innée :	12
1.1.3. L'immunité adaptative :	13
1.2. Les résultats immunologiques :	15
1.2.1. Anticorps anti-antigène de la cornée et de l'oreille interne :	20
1.2.2. Implication des lymphocytes T cytotoxiques :	23
1.2.3. Anticorps anti-hsp70 :	24
1.2.4. Auto-anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) :	24
1.2.5. Implication des autres anticorps :	25
1.2.6. Syndrome de Cogan et HLA :	26
2. Rôle des agents infectieux :	27
IV. DIAGNOSTIC POSITIF :	31
1. Les manifestations cliniques :	32
1.1. Manifestations audio vestibulaires :	32

1.2. Manifestations oculaires :.....	35
1.3. Manifestations systémiques :	39
1.3.1. Signes généraux :	42
1.3.2. Manifestations cardiovasculaires :	42
1.3.3. Manifestations neurologiques :	45
1.3.4. Manifestations gastro-intestinales :.....	45
1.3.5. Manifestations musculo-squelettiques:	46
1.3.6. Manifestations cutanéomuqueuses :	46
1.3.7. Autres manifestations :.....	47
2. Imagerie :.....	49
2.1. Constatations artérielles de la vascularite dans le syndrome de Cogan :	49
2.2. Imagerie artérielle non invasive :.....	54
2.2.1. Angioscanner :.....	54
2.2.2. Angiographie par résonance magnétique ARM :.....	58
2.2.3. Echocardiographie :.....	59
2.2.4. TEP-scan :	59
2.2.5. Angiographie :.....	61
3. Résultats des examens biologiques :	63
4. Anatomopathologie :.....	65
4.1. Lésions oculaires :.....	65
4.2. Lésions auditives :.....	65
4.3. Lésions cardio-vasculaires :	75
4.4. Lésions cutanées :.....	77

4.5. Lésions musculaires :	77
4.6. Lésions lymphatiques :	77
4.7. Lésions hépatiques :	78
4.8. Lésions rénales :	78
4.9. Lésions de la moelle osseuse :	78
4.10. Lésions spléniques :	79
4.11. Lésions testiculaires :	79
4.12. Lésions gastro-intestinales :	79
4.13. Lésions du système nerveux :	80
4.14. Lésions du tissu synovial :	80
5. Procédures spéciales :	81
6. Diagnostics différentiels :	83
7. Nosologie :	85
V. LA PRISE EN CHARGE :	86
1. Traitement médical :	86
1.1. Traitement de l'atteinte oculaire :	86
1.2. Traitement de l'atteinte audio-vestibulaire :	86
1.3. Traitement des manifestations systémiques :	88
2. Rôle de l'immunothérapie dans la gestion du syndrome de Cogan :	91
2.1. Anticorps monoclonaux :	91
2.1.1. Infliximab :	92
2.1.2. Adalimumab :	93
2.1.3. Rituximab :	93

2.1.4. Tocilizumab :.....	94
2.2. Protéines de fusion :	94
3. Traitement chirurgical :.....	95
VI. EVOLUTION :	97
VII. PRONOSTIC :.....	98
VIII. QUESTIONS NON RÉSOLUES:	99
CONCLUSION.....	100
RESUMES.....	102
BIBLIOGRAPHIE.....	106

INTRODUCTION

Le syndrome de Cogan (CS) est une maladie auto-immune caractérisée par une inflammation des oreilles internes et des yeux, se traduisant par un dysfonctionnement audio vestibulaire et une kératite interstitielle.[1] La maladie progresse sur une durée de 3 à 90 jours et répond généralement à un traitement aux corticostéroïdes.[2]

Les réponses immunitaires humorales et cellulaires sont les mécanismes suggérés. On note également l'expression et l'augmentation des cytokines comme la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1) et l'IL-1 β . [3]

Le syndrome de Cogan est un diagnostic d'exclusion, ainsi que d'autres diagnostics différentiels, tels que la syphilis, doivent être exclus avant de poser le diagnostic. Les autres manifestations sont la fièvre, l'arthralgie, l'arthrite, les céphalées et les myalgies. L'atteinte vasculaire, y compris l'aortite, est une manifestation notable de la maladie. Le syndrome de Cogan est traité par des corticostéroïdes et un traitement immunomodulateur. Les produits biologiques et la thérapie immunomodulatrice sont des traitements prometteurs pour améliorer le pronostic chez ces patients.

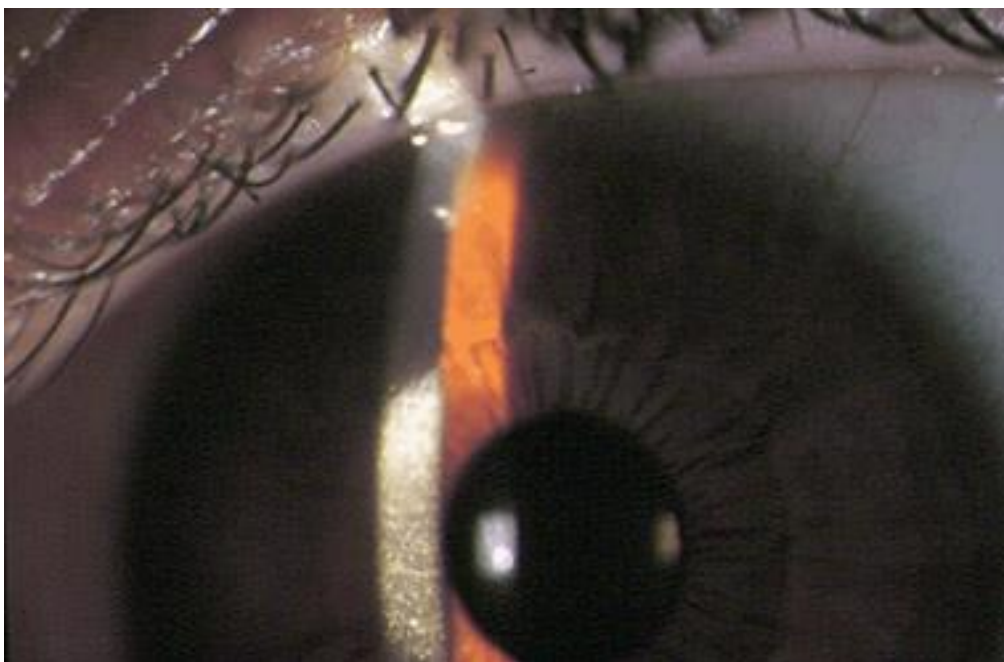


Figure 1 : Kératite interstitielles du syndrome de Cogan

I. Historique :

La maladie a été décrite par Baumgartner et Morgan en 1934 comme étant une kératite interstitielle non syphilitique associée à un dysfonctionnement vestibulaire. Cependant, le Dr David Cogan (1908-1993) l'a définie comme une entité clinique en 1945.[4]



DAVID GLENDENNING COGAN (1908-1993)

En 1980, Haynes et ses co-auteurs ont établi une classification du syndrome de Cogan en deux classes : typique (défini par Cogan) et atypique (des structures autres que la cornée sont impliquées, comme l'uvée, la conjonctive, la sclérotique, le disque optique et les vaisseaux rétiniens) :

➤ **Syndrome de Cogan typique :**

Le syndrome de Cogan typique ou classique se caractérise par :

- ❖ Une kératite interstitielle (KI) non syphilitique avec possibilité d'iritis, hémorragie sous-conjonctivale/conjonctivale, larmoiements et yeux rouges. La kératite commence dans la région sous-épithéliale et évolue rapidement vers une kératite interstitielle qui entraîne généralement une néovascularisation cornéenne. La kératite interstitielle est la caractéristique oculaire la plus courante du syndrome de Cogan. Un seul œil ou les deux peuvent être touchés. Généralement, le pronostic visuel est favorable. La kératite interstitielle évolue rapidement puis se résorbe, laissant habituellement apparaître des cicatrices cornéennes et des vaisseaux fantômes. Les symptômes de la kératite interstitielle en cours sont les suivants : rougeur, sensibilité à la lumière (photophobie), baisse de l'acuité visuelle, douleur oculaire et larmoiement. Il peut y avoir des récurrences de ces symptômes des années après la disparition initiale.
- ❖ Association vestibulaire similaire à la maladie de Ménière, avec une perte auditive progressive pouvant entraîner une surdité survenant dans les deux ans suivant les symptômes oculaires. La perte auditive neurosensorielle s'aggrave généralement rapidement, entraînant une surdité en 1 à 3 mois. Dans le syndrome de Cogan typique, les symptômes audio vestibulaires surviennent dans les deux ans qui suivent l'atteinte oculaire.[5]

➤ **Syndrome de Cogan atypique:**

En revanche, on parle de syndrome de Cogan atypique lorsque :

- ❖ D'autres types d'atteinte oculaire sont présents, comme une conjonctivite, une sclérite, une choroïdite, une épisclérite, une uvéite, un glaucome à angle fermé, une vascularite rétinienne, des hémorragies rétinienne, une occlusion de l'artère rétinienne, une occlusion de la veine centrale de la rétine, une exophtalmie, une neuropathie optique vascularisée, une papillite ou un œdème du disque optique.
- ❖ Les symptômes audio-vestibulaires ne ressemblent pas à la maladie de Ménière ou apparaissent avant ou après les symptômes oculaires pendant plus de deux ans. Les caractéristiques systémiques sont plus fréquentes dans le syndrome de Cogan atypique.[6]
- ❖ La plus récente revue du syndrome de Cogan portée sur 62 cas et a révélé que le délai médian entre l'apparition des symptômes et le diagnostic était de 12 mois, avec 98 % des patients présentaient des symptômes vestibulo-auditifs, 92 % présentent des symptômes oculaires et 68 % des symptômes systémiques au moment du diagnostic. La présence de sclérite et de maladie systémique est plus importante dans la forme atypique.
- ❖ Cependant, les patients atteints du syndrome de Cogan typique peuvent développer ultérieurement des caractéristiques du syndrome de Cogan atypique.[7]

Tableau 1 : Caractéristiques du syndrome de Cogan typique et atypique.

Type du syndrome de Cogan	Caractéristiques du diagnostic	Autres manifestations oculaires
La forme classique	<ul style="list-style-type: none"> • Kératite sous-épithéliale périphérique qui évolue rapidement en kératite interstitielle. • Symptômes vestibulo-auditifs qui ressemblent à ceux de la maladie de Ménière, tels que nausées, vomissements, acouphènes, vertiges. • Perte auditive progressive qui évolue vers la surdité dans un délai de 1 à 3 mois. • Symptômes vestibulo-auditifs dans les deux ans suivant les symptômes oculaires. 	<ul style="list-style-type: none"> • Iritis • Hémorragie sous-conjonctivale ou conjonctivale • Larmolement • Rougeur des yeux
La forme atypique	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestations inflammatoires (épisclérite et choréïdite) avec ou sans kératite interstitielle. • Symptômes audio-vestibulaires différents des symptômes de type Ménière observés dans la forme typique. • + de 2 ans entre les manifestations auditives oculaires et vestibulaires 	<ul style="list-style-type: none"> • Conjonctivite • Sclérite • Uvéite • Œdème de la papille optique • Glaucome à angle fermé • Papillite • Occlusion de la veine centrale • Neuropathie optique vasculaire • Vascularite rétinienne

II. Epidémiologie :

Le syndrome de Cogan est une maladie de l'adulte jeune ; les premiers symptômes apparaissent en moyenne vers 30 ans. Toutefois, des formes pédiatriques ont été rapportées, débutant dès l'âge de 4 ans, ainsi que des formes tardives découvertes après 60 ans. Dans la série de la Mayo Clinic, l'âge moyen de début de la maladie (défini par la concomitance des constatations ophtalmologiques et audio vestibulaires) était de 38 ans avec des extrêmes allant de 9 et 70 ans. Il ne semble pas exister de prédominance de sexe (**tableau 1**). Par ailleurs, aucune prépondérance ethnique n'a été identifiée. Toutefois, il n'existe pas de série asiatique dans la littérature, le syndrome de Cogan semblant atteindre essentiellement le sujet caucasien.[8]

Le nombre de cas publiés est estimé à un peu plus de 300 [1]. Sept grandes séries ont été rapportées dans la littérature. Mais certaines données sont redondantes. Ainsi, la publication de Mc Callum et al. de 1992 concerne 47 patients (série de la Duke University) dont 13 avaient déjà été cités par Haynes et al. en 1980 (série du National Institute of Health (NIH)). De même, la série de 60 patients de la Mayo Clinic, publiée par Gluth et al. en 2006, reprend les 18 patients préalablement décrits par Mc Donald et al. en 1985 et Vollersten et al. en 1986. La série française publiée en 2004 par Grasland et al. collige 32 observations issues du registre de la Société nationale française de médecine interne (SNFMI) et reprend 190 cas rapportés précédemment dans la littérature (soit une analyse portant sur 222 observations). Récemment, une série italienne exclusivement pédiatrique a été publiée analysant les données de 23 enfants atteints de syndrome de Cogan. Les données épidémiologiques issues des quatre principales séries publiées sont présentées dans le **tableau 2**.

Tableau 2 : Principales séries publiées dans la littérature

Série	Année	Nombre de cas	Âge moyen (extrêmes)	Sex-ratio (M/F)
Duke University	1992	47	28,6 (3–50)	16/31
SNFMI	2004	32	31,9 (5–65)	19/13
Mayo Clinic	2006	60	38 (9–70)	27/33
Pédiatrie Italie	2012	23	11,4 (4–18)	15/8

Tableau 3 : Caractéristiques des principales séries de la littérature de syndrome de Cogan

Caractéristiques	Gluth et al. n = 60 [9]	Grasland et al. n = 32 [10]	Mekinian et al. n = 40 [11]
Age	38 (9–70)	31,9 (5–65)	39 (2–76)
Sexe féminin	33 (55 %)	13 (41 %)	19 (48 %)
Pathologie auto immune associée	5 (8 %) MICI (2), PR, maladie de Basedow, PAN	2 (6 %) PCA, sarcoïdose	5 (12,5 %) sarcoïdose (2), Takayasu, PAN, PCA
Atteinte Audio vestibulaires	60 (100 %)	32 (100 %)	39 (98 %)
Hypoacousie	60 (100)	32(100)	8 (20)
Surdité	31 (53)	-	12 (30)
Acouphène	48 (80)	32 (100)	18 (45)
Ataxie	32 (53)	32 (100)	18 (45)
Atteinte oculaire	60 (100 %)	32 (100 %)	38 (95 %)
Conjonctivite	6 (10)	9 (28)	10 (25)
Kératite interstitielle	46 (77)	17 (53)	20 (50)
Sclérite/épisclérite	14 (23)	3 (9)	13 (33)
Uvéite	22 (37)	8 (25)	6 (15)
Autres atteintes	24 (40 %)	25 (78 %)	32 (80 %)
Signes généraux	16 (27)	10 (31)	17 (43)
Arthromyalgies	14 (23)	15 (47)	16 (40)
Aortite	-	4 (12,5)	5 (12,5)
VS sup à 15 mm/1 h	26 (70 %)	28 (88 %)	30 (75 %)
CRP sup à 10 mg/L	3/9 (33 %)	-	24 (60 %)
Traitement			
Corticoïdes	57 (95 %)	31(97 %)	39 (98 %)
Réponse (partielle/complète) :			
Oculaire			
Auditive	48 (80)	17 (58)	32 (82)
Signes généraux	45 (75)	4 (14)	11 (28)
Autres immunosuppresseurs :			
	-	17 (58)	22 (76)
	22 (37)	15 (47)	10 (25)

III. ETIOPATOGENIE:

La cause exacte du syndrome de Cogan reste inconnue, mais dans 20 % des cas, l'apparition du syndrome est précédée d'une infection des voies respiratoires supérieures. On pense actuellement que le syndrome de Cogan est une maladie auto-immune. L'implication d'un mécanisme immunitaire a été suspectée par la détection de divers auto-anticorps, les éléments cliniques évocateurs d'une maladie du collagène, la présence d'une vascularite, d'une périartérite noueuse et les similitudes avec la surdité auto-immune.[12]

En 1999, Garcia Berrocal a indiqué que le syndrome de Cogan était une maladie auto-immune causée par une réponse d'hypersensibilité à un ou plusieurs agents infectieux associés à une vascularite. Selon lui, il était tout à fait probable qu'une infection virale provoque une réponse des anticorps qui développe une immunité croisée avec les protéines du système audio-vestibulaire, de l'œil et d'autres organes.[6]

Deux hypothèses ont été suggérées :

1. Hypothèses immunologiques :

1.1. Rappel du système immunitaire:

Le système immunitaire protège le corps contre les infections et les maladies. Certaines parties du SI recherchent des cellules malsaines ou des corps étrangers dans le corps, certaines envoient des messages à d'autres cellules du corps au sujet de l'attaque, et d'autres parties attaquent et détruisent les micro-organismes responsables d'infections tels que les bactéries, les virus, les champignons et les parasites, ou des cellules malsaines, comme les cellules cancéreuses. Lorsque le système immunitaire protège le corps contre les infections et les maladies, on parle de réaction immunitaire.[13]

1.1.1. Constituants du système immunitaire :

Le système immunitaire est constitué de cellules immunitaires, d'organes et de molécules lymphoïdes.[14]

1.1.1.1 Organes lymphoïdes :

a. Définition :

Les organes lymphoïdes sont tous les organes où se forment ou s'accumulent les cellules immunitaires. [14]

b. Principaux organes lymphoïdes :

Deux types sont distingués :

- ✚ **Organes lymphoïdes centraux** : thymus et moelle osseuse rouge ; La moelle osseuse rouge assure la production des lymphocytes T et B et la maturation des lymphocytes B, tandis que le thymus assure la maturation des lymphocytes T. b) Organes lymphoïdes périphériques : rate, ganglions lymphatiques, amygdales, plaques de Peyer.
- ✚ **Organes lymphoïdes périphériques** : C'est l'endroit où les cellules immunitaires et les agents pathogènes se rassemblent et se rencontrent. [14]

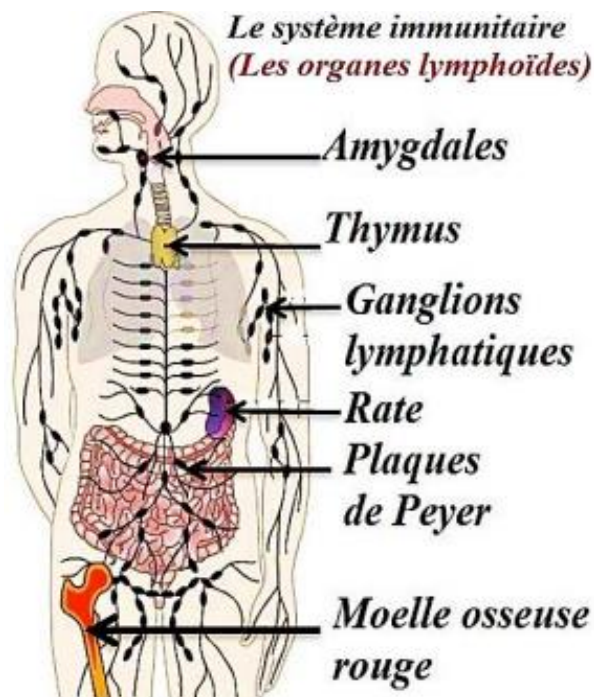


Figure 2 : les différents organes lymphoïdes du système immunitaire.

1.1.1.2 Les cellules immunitaires :

Toutes les cellules sanguines et y compris les cellules souches lymphoïdes sont issues de la moelle osseuse rouge qui se trouve dans les os plats ou à l'extrémité des os longs. .[14]

La différenciation des cellules immunitaires (leucocytes ou globules blancs) se fait à partir des cellules souches lymphoïdes, on distingue différents types : Les granulocytes, les macrophages, les lymphocytes B, les lymphocytes T, les lymphocytes T4[14]

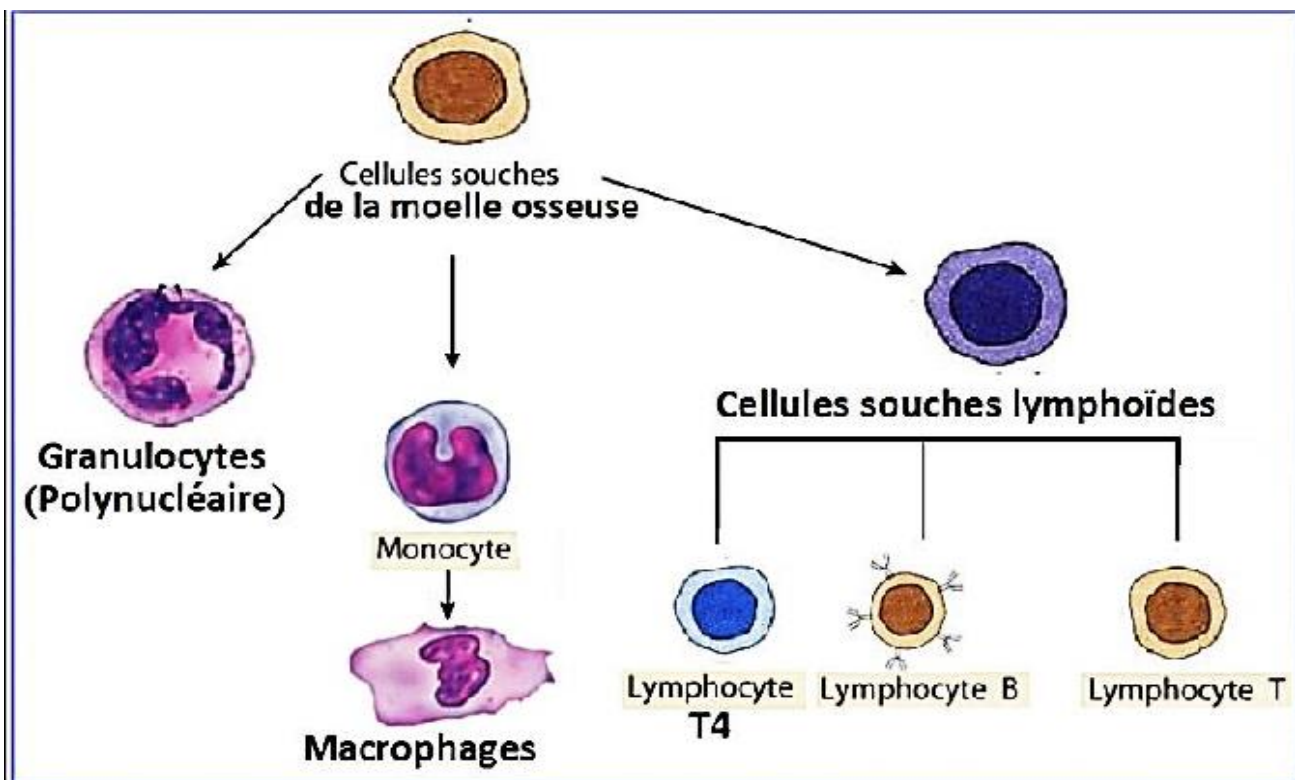


Figure 3 : les différentes cellules immunitaires du SI.

1.1.2. L'immunité innée :

La réponse immunitaire innée ou non spécifique est une réponse opérationnelle dès la naissance et ne nécessite aucun apprentissage, elle se mobilise immédiatement et sans distinction contre tous types d'antigènes.[14]

Elle repose sur des mécanismes de reconnaissance et d'action très conservés au cours de l'évolution : une dizaine de types cellulaires différents (récepteurs de surface pour la reconnaissance de motifs étrangers partagés par de nombreux intrus) et une centaine de molécules circulantes (interleukines pour la communication entre cellules).[15]

Très rapidement mise en œuvre et présente en tout point de l'organisme, l'immunité innée est la première à intervenir lors de situations variées (atteinte des tissus, infection, cancérisation). C'est une première ligne de défense qui agit seule en premier puis se prolonge au cours de toute la réaction immunitaire. [15]

La réaction inflammatoire est essentielle, elle fait signe de l'accumulation des cellules immunitaires et de molécules au site de la lésion ou d'infection. Elle présente des symptômes inflammatoires stéréotypés (chaleur, rougeur, douleur, gonflement). Elle prépare le début de l'immunité adaptative. [15]

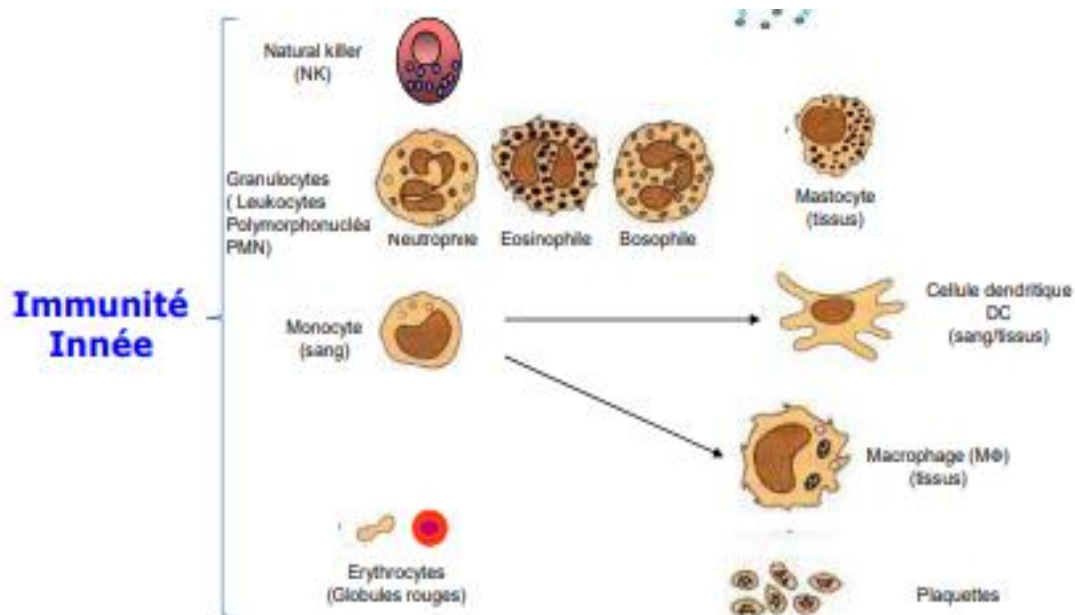


Figure 4 : cellules immunitaires intervenant au cours de l'immunité innée.

1.1.3. L'immunité adaptative :

Liée à la réponse innée, une réponse immunitaire « adaptative » augmente l'efficacité des réponses anti-infectieuses et anti-tumorales innées et établit des réponses mémoires efficaces (notamment en cas de réinfection par un pathogène connu). Cette réponse est assurée par les lymphocytes B et T et se caractérise par : (i) un temps d'établissement plus long, (ii) une spécificité aux différents pathogènes qu'il rencontre, la rendant ainsi optimale, et (iii) par conséquent sa grande diversité associée à une multitude de pathogènes potentiels.

Pour assurer une réponse adaptative, les lymphocytes, contrairement aux cellules immunitaires innées, se caractérisent par l'expression de récepteurs spécifiques pour des antigènes donnés à leur surface.

La réponse adaptative est basée sur :

- ✚ Une reconnaissance spécifique des antigènes
- ✚ L'activation lymphocytaire
- ✚ Les lymphocytes B et T CD4⁺ et lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ pour une réponse optimale
- ✚ Prolifération et différenciation des lymphocytes B et T
- ✚ La réalisation des fonctions effectrices des lymphocytes B (sécrètent des anticorps de haute affinité contre les antigènes), des lymphocytes T CD4⁺ (sécrètent des cytokines qui régulent les réponses immunitaires) et des lymphocytes T CD8⁺ (cytotoxicité entraînant des cellules infectantes ou destructrices de tumeurs).

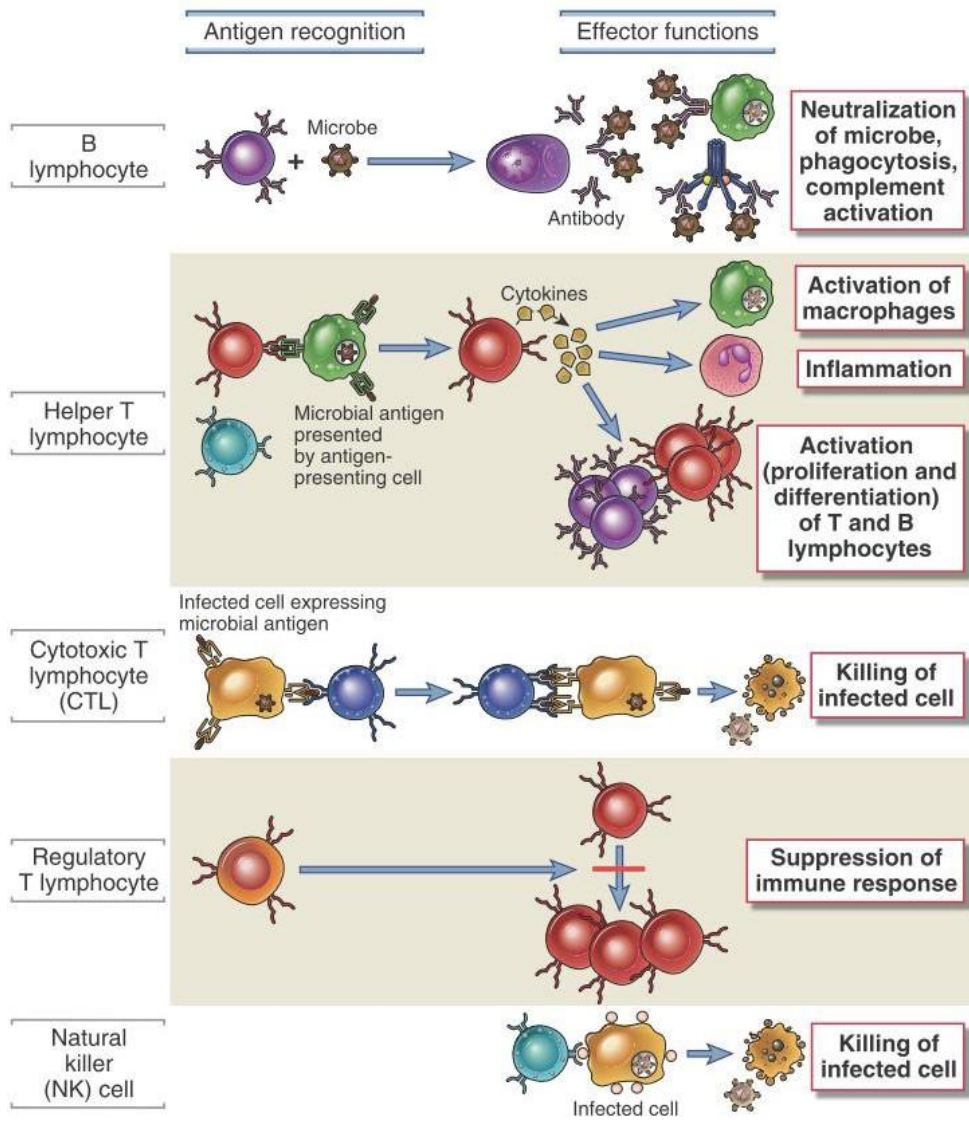


Figure 5 : Principaux types et fonctions des lymphocytes.

1.2. Les résultats immunologiques :

Plusieurs résultats d'études indiquent une pathogénèse auto-immune pour le syndrome de Cogan. Il y a une dizaine d'années, des anticorps dirigés contre un antigène cornéen ou des constituants de l'oreille interne ont été détectés par de multiples groupes. [16–19]

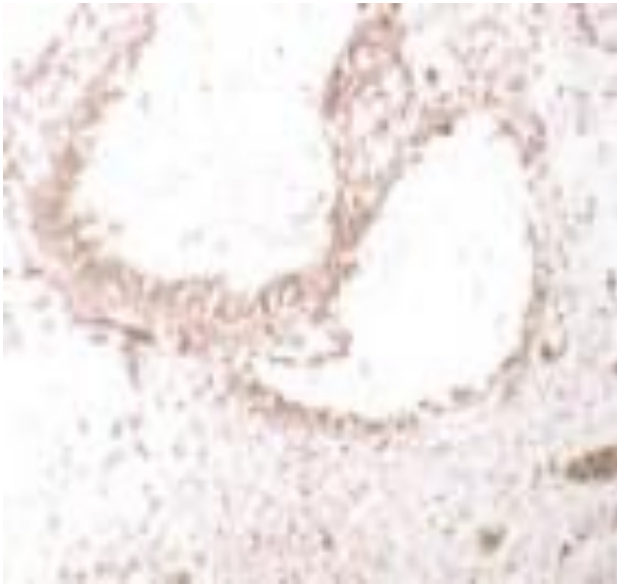
L'activation des lymphocytes aurait été démontrée lorsque les lymphocytes du patient sont exposés à des antigènes de la cornée et de l'oreille interne, ce qui suggère la présence d'une réactivité auto-immune à médiation cellulaire.[20,21]

La présence d'auto-anticorps contre les antigènes endothéliaux trouvés chez certains patients atteints du syndrome de Cogan constitue une preuve supplémentaire de la nature auto-immune de cette maladie.[22]

Des anticorps contre un antigène peptidique (peptide de Cogan) ont été trouvés dans les sérums de patients atteints du syndrome de Cogan. Cet antigène peptidique partage une homologie de séquence avec le CD148 et la connexine 26, qui sont exprimés sur les cellules endothéliales et dans l'oreille interne.

Les anticorps dirigés contre le peptide de Cogan présentant une similarité avec des auto-antigènes, dont le CD148, ont été identifiés. Ces mêmes anticorps sont également liés à la connexine 26, qui a été impliquée dans la surdité congénitale. Il est intéressant de noter que ces anticorps sont capables de transférer la maladie aux animaux. Après le transfert passif d'anticorps dirigés contre le peptide de Cogan chez des souris Balb/c, les anticorps sont localisés à l'intérieur de la cochlée des animaux testés, alors que les anticorps contre un peptide non pertinent ne se sont pas liés aux cellules cochléaires (Figure 6). De même, un lapin immunisé avec un peptide différent dérivé de CD148 a développé une perte auditive et une kératite interstitielle. L'induction des caractéristiques cliniques de la maladie de Cogan chez les animaux après soit un transfert passif d'auto-anticorps spécifiques d'un peptide ou d'une immunisation active avec des peptides auto-antigènes, indique que le syndrome de Cogan est une maladie auto-immune.[22]

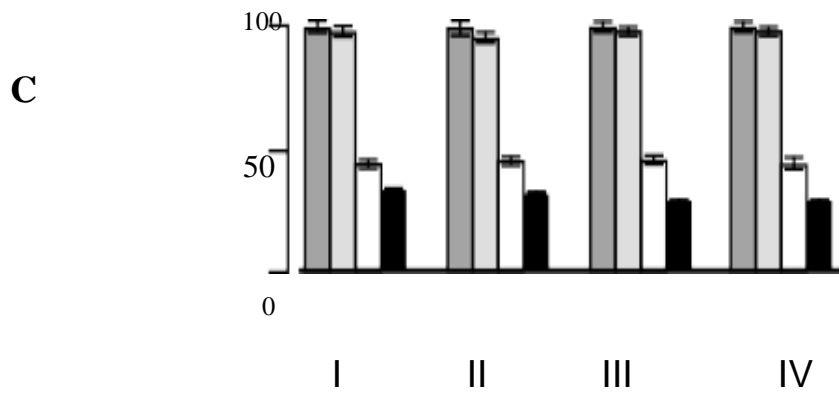
A



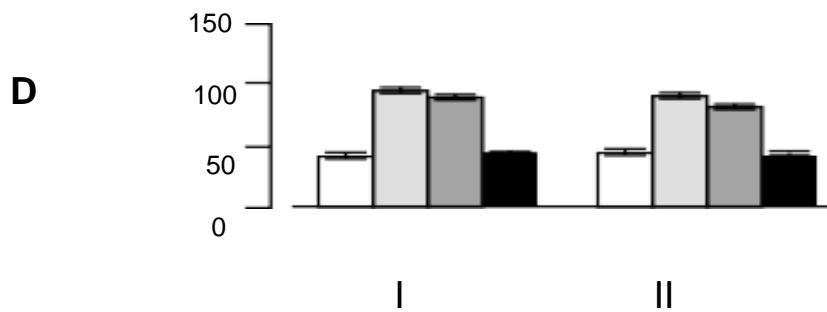
B

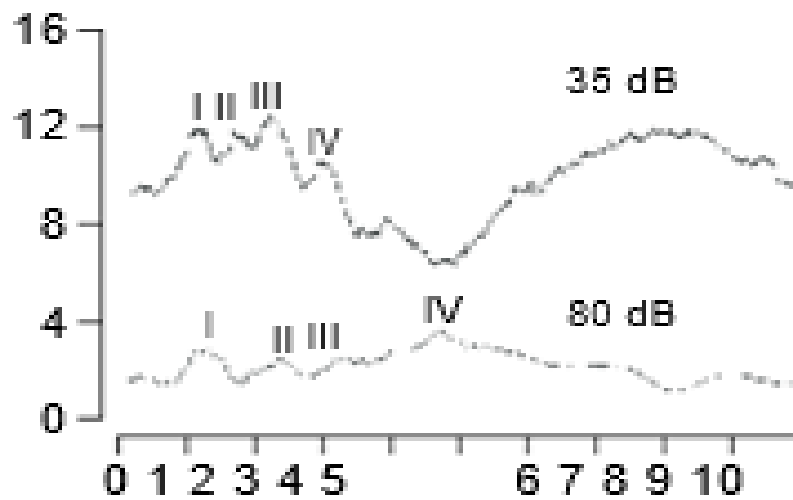


% de cellules viables



% de cellules viables



EAmplitude de la réponse (μV)

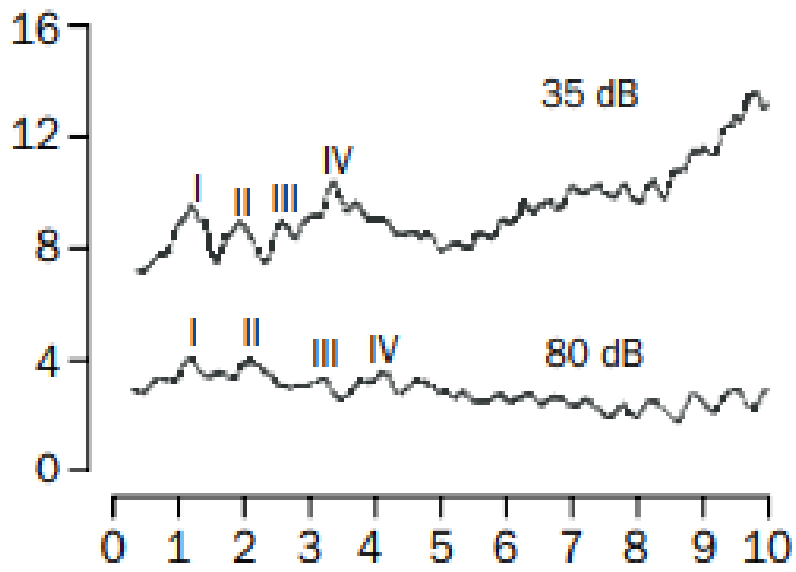
Temps depuis le stimulus (ms)

F

Mouse	ABR b.i.	ABR a.i.
1	32	81
2	33	73
3	30	78
4	34	82
5	34	69
6	32	70
7	31	31
8	32	33
9	34	34
10	31	33

G

Amplitude de la réponse (μV)



Temps depuis le stimulus (ms)

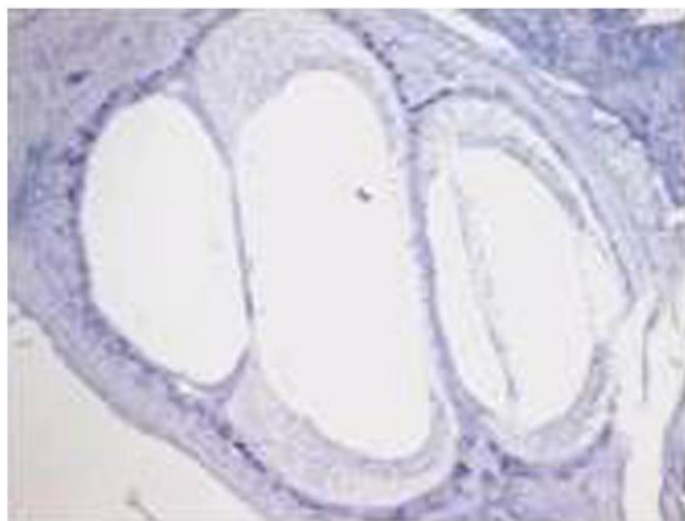
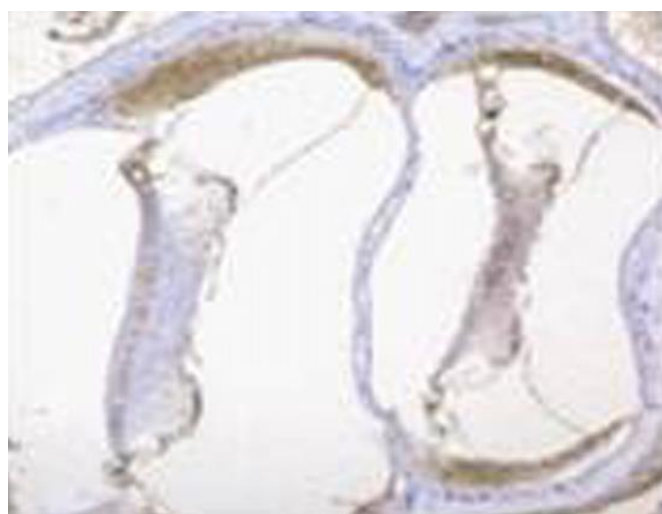
H**I**

Figure 6 : Pathogénicité des anticorps contre le peptide de Cogan :

Cochlée humaine immuno-colorée avec des anticorps contre un peptide non pertinent (contrôle négatif ; **A**) et avec des anticorps contre le peptide de Cogan (amplitude supérieure ; **B**)

C : Arrêt de croissance des cellules HUVEC incubées pendant 24 h avec 10 mg/L d'anticorps purifiés par affinité dirigés contre le peptide Cogan (barres vides) ou avec du cycloheximide 50 mg/L (barres noires) ou seul (barres gris foncé), ou avec 10 mg/L d'anticorps purifiés par affinité dirigés contre un peptide non pertinent (barres gris clair). Les données sont la moyenne (SD) d'échantillons triples de trois expériences réalisées indépendamment chez quatre patients (I, II, III et IV).

D : Inhibition de l'arrêt de croissance par la préincubation d'anticorps purifiés par affinité contre le peptide Cogan avec le peptide Cogan (barres gris clair) ou le peptide DEP-1/CD148 (barres gris foncé). Barres vides=préincubation avec le milieu ; barres noires=préincubation avec un peptide non pertinent. Les données sont la moyenne (SD) d'échantillons de trois expériences réalisées indépendamment chez deux patients (I et II).

E : Moyenne des réponses auditives du tronc cérébral (ABR) obtenus à partir des six mêmes souris avant (en haut) et après (en bas) l'injection d'anticorps purifiés dirigés contre le peptide Cogan. Le moment de l'administration du stimulus coïncide avec le 0 de l'axe horizontal.

F : Seuils de l'ABR de chaque souris avant (b.i.) et après (a.i.) l'injection d'anticorps purifiés contre le peptide de Cogan (souris 1-6) et d'anticorps contre le peptide non pertinent (souris 7-10).

G : ABRs obtenus chez le même lapin avant (en haut) et après (en bas) la dernière injection de peptide CD148.

H : Pathogénicité des anticorps dirigés contre le peptide Cogan : cochlée murine de souris Balb/c exposées à des anticorps dirigés contre un peptide non pertinent (contrôle négatif).

I : Pathogénicité des anticorps dirigés contre le peptide Cogan : cochlée murine de souris Balb/c exposées à des anticorps dirigés contre le peptide Cogan.

1.2.1. Anticorps anti-antigène de la cornée et de l'oreille interne :

En utilisant la technique d'immunofluorescence indirecte, des anticorps IgG et IgA contre la cornée humaine et des anticorps IgG contre le tissu de l'oreille interne humaine ont été mis en évidence dans le sérum d'un patient atteint du syndrome de Cogan. En revanche, les sérums des individus sains étaient exempts de ces anticorps. [23]

Dans une autre étude réalisée, des anticorps contre le tissu sain de l'oreille interne ont été trouvés dans le sérum de 15 des 21 patients souffrant d'une surdité neurosensorielle progressive idiopathique. Dans 2 cas de CS, en plus de l'observation ci-dessus, il a également été possible de mettre en évidence des anticorps sériques contre les structures épithéliales de la cornée.[24]

Une décennie plus tard, dans le but d'établir la présence d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes de l'oreille interne et des structures cornéennes, le sérum de patients atteints de syndrome de Cogan, à savoir les IgM et IgG, a été analysé pour sa capacité à lier des cryosections fraîches de labyrinthe et de cornée de rat. Le motif prédominant des IgM anti-cornée était la coloration de la couche cellulaire superficielle de l'épithélium pavimenteux non kératinisant. On a trouvé des IgM contre la cornée chez 3 patients, qui présentaient tous des signes oculaires inflammatoires bilatéraux au début de la maladie. Lors du premier épisode du syndrome de Cogan chez un patient, les IgM anti-cornée sont devenues détectables une semaine après l'apparition de la kératite interstitielle et 3 semaines après l'apparition des symptômes audio vestibulaires.[25] Lorsque les réponses immunitaires humores aux protéines de l'oreille interne ont été étudiées chez des patients atteints de perte auditive neurosensorielle (SNHL), des anticorps dirigés contre à la fois la protéine de choc thermique 70 et la protéine 68kDa extraite de l'oreille interne bovine ont permis d'identifier des sous-ensembles de SNHL auto-immunes parmi lesquels se trouvait également le syndrome de Cogan.[26]

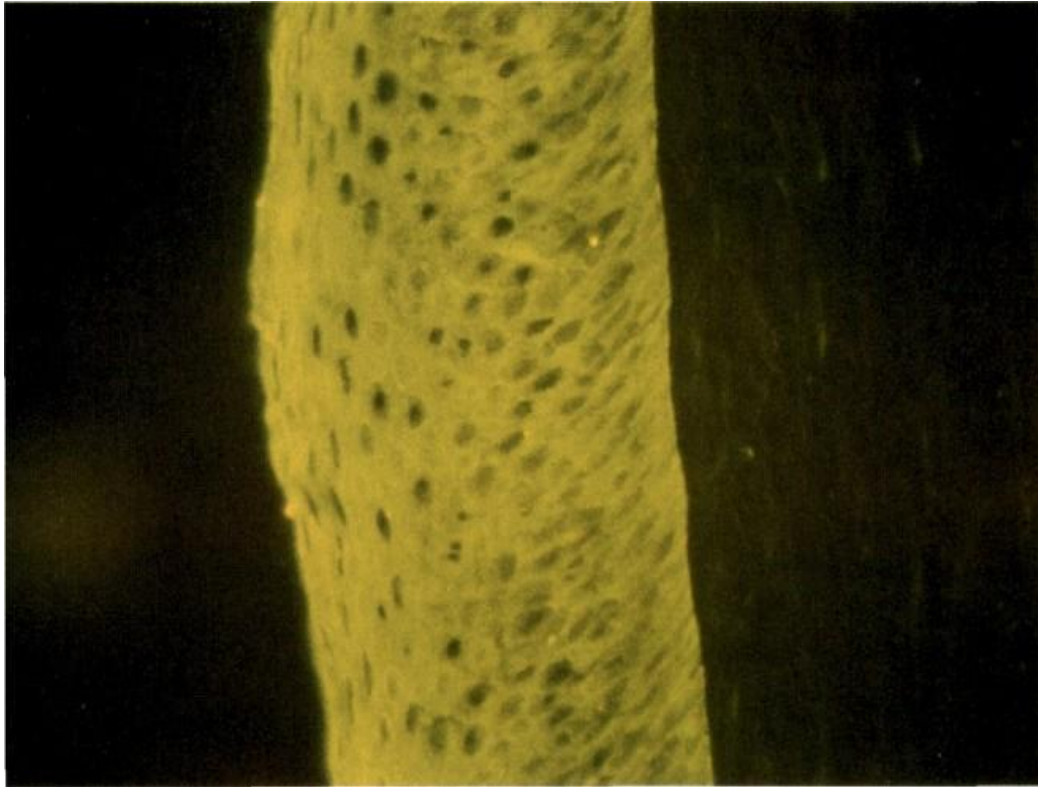


Figure 7 : Immunofluorescence fortement positive sur une cornée de bovin

D'autres études ont été publiées par la suite afin d'établir l'importance des auto-anticorps dirigés contre les auto-antigènes de l'oreille interne et de l'endothélium dans le syndrome de Cogan. Dans l'une d'entre elles, des immunoglobulines IgG groupées provenant de 8 patients atteints ont été utilisées afin de cribler la réactivité avec des peptides autoantigènes pertinents. Ici, les auteurs ont identifié un peptide immuno-dominant qui présente des similitudes avec des antigènes tels que SSA/Ro et avec la protéine centrale majeure du réovirus III lambda 1. La séquence peptidique a également montré une similitude avec la protéine tyrosine phosphatase-1 (DEP-1/CD148), qui est exprimée sur l'épithélium sensoriel de l'oreille interne et sur les cellules endothéliales. Les anticorps IgG contre le peptide, purifié à partir de sérums de patients, ont reconnu les auto-antigènes et la protéine DEP-1/CD148, se lient à la cochlée humaine, et inhibent la prolifération des cellules exprimant la protéine DEP-1/CD148. De plus, ces anticorps ont été capables d'induire les caractéristiques de la maladie de Cogan chez les souris. Ces résultats indiquent que le syndrome de Cogan est effectivement une maladie auto-immune, caractérisée par la présence de ces auto-anticorps spécifiques.[22]

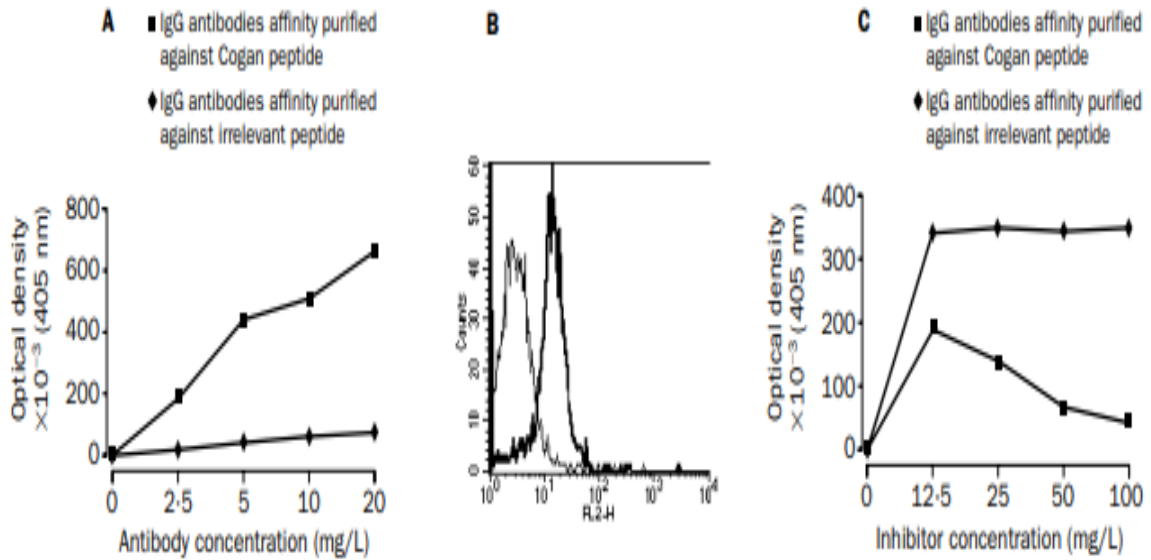


Figure 8 : Propriétés de liaison des anticorps contre le peptide Cogan et un peptide non pertinent

A : La densité optique montre la liaison avec le peptide dérivé du réovirus de type III.

B : Analyse FACS de la liaison aux cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC). FL2-H = intensité de la fluorescence. Pourcentage de cellules positives = 86 %.

C : La densité optique montre la liaison avec les cellules HUVEC.

1.2.2. Implication des lymphocytes T cytotoxiques :

L'existence d'une population de lymphocytes T cytotoxiques naïfs déficients peut être impliquée dans une éventuelle insuffisance des mécanismes cytotoxiques nécessaires à la réponse antigénique qui déclenche ce processus.

La base des anomalies des lymphocytes T chez les patients atteints de surdité soudaine n'est pas encore claire, mais elle pourrait être liée à la nature auto-immune ou immuno-médiée de la maladie. Nous ne savons pas si le système immunitaire est à l'origine des lésions de l'oreille ou s'il y réagit. Ces anomalies sont similaires à celles observées dans d'autres maladies auto-immunes (par exemple, le lupus érythémateux systémique et la maladie de Behçet).

Bien que l'association de mécanismes à médiation immunitaire avec la perte auditive neurosensorielle rapidement progressive ait été mentionnée dans de nombreuses études, peu d'investigations ont spécifiquement abordé le rôle de ces mécanismes dans la perte auditive soudaine idiopathique. De plus, en particulier, peu d'études ont été réalisées pour identifier les différentes sous-populations lymphocytaires présentes dans les échantillons de sang périphérique des patients atteints de surdité neurosensorielle soudaine idiopathique. Mayot et al. ont étudié 17 patients atteints de surdité soudaine, en les comparant à 40 patients présentant une perte auditive neurosensorielle progressive. Ils ont observé une diminution statistiquement significative de la population CD3+CD4+ ainsi qu'une réduction de la population CD8+ ; ces différences étaient plus marquées chez les patients atteints de surdité soudaine que chez ceux présentant une perte auditive rapidement progressive. Mayot et ses collègues ont suggéré que la surdité soudaine se distingue comme une maladie qui implique différentes altérations immunitaires et est plus étroitement liée au déficit immunitaire.[6]

1.2.3. Anticorps anti-hsp70 :

Bonaguri C et al. ont publié une étude en 2007 qui suggérait les anticorps anti-Hsp70 comme un marqueur de l'origine auto-immune de la perte auditive. Les anticorps anti-Hsp70 étaient présents chez 50% des patients testés atteints du syndrome de Cogan, avec une prévalence chez les patients atteints du syndrome de Cogan typique, sans confirmation statistique.[27]

En 2014, Bonaguri C et al. ont publié une nouvelle étude sur 112 patients répartis en quatre groupes : 14 patients atteints de CS typique, 24 patients atteints de CS atypique, 55 patients atteints de SNHL (idiopathique et/ou associé à une maladie auto-immune systémique autre que le CS) et 19 patients témoins. L'étude a confirmé une relation significative entre les anticorps anti-Hsp70 et les troubles auditifs neurosensoriels auto-immuns. Les anticorps anti-Hsp70 étaient présents chez tous les patients atteints de CS typique, sauf un. Ce patient était le plus jeune de l'étude (8 ans). L'absence d'anticorps pourrait s'expliquer par le développement inachevé de la compétence immunitaire.[28]

1.2.4. Auto-anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) :

La découverte d'autres auto-anticorps non spécifiques chez les patients atteints de CS a également été rapportée dans de nombreuses études. Parmi ceux-ci, les ANCA ont été signalés dans de nombreux cas de CS typique et atypique. Dans certains de ces cas, il était en association avec une glomérulonéphrite liée aux ANCA.[29,30]

Les ANCA ont récemment été identifiés chez des patients atteints de certaines formes de vascularite systémique, telles que la granulomatose de Wegener, le syndrome de Churg et Strauss et la périartérite noueuse [31] . Après la découverte des ANCA, la myéloperoxydase (MPO) et la protéinase 3 (PR3) ont été identifiées comme les deux principaux antigènes [32] . Normalement, la MPO et le PR3 sont localisés de manière intracellulaire ; cependant, lorsque les neutrophiles sont proactives par des cytokines pro-inflammatoires, ces enzymes sont exprimées à la surface de la cellule et sont accessibles aux ANCA circulants. Ces anticorps peuvent être impliqués dans la pathogenèse de la vascularite par l'activation des neutrophiles amorcés, conduisant à la libération d'enzymes lytiques [33].

Tervaert et al. ont rapporté un cas de syndrome de Cogan qui était également positif pour la myélopéroxydase-anti-cytoplasme des neutrophiles et l'élastase leucocytaire humaine-ANCA [29]. Yamanishi et al. ont également décrit un cas de syndrome de Cogan atypique associé à des auto-anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques (ANCA). À ce jour, cinq cas de syndrome de Cogan associé à des ANCA ont été signalés [29,30], et deux d'entre eux ont également montré une glomérulonéphrite liée aux ANCA.

Auparavant, Cheson et al. ont examiné 53 cas de syndrome de Cogan [34] ; 10/18 échantillons de biopsie de vaisseaux ou de muscles ont montré des changements inflammatoires, dont quatre ont été considérées comme diagnostiques de la périartérite dans les artères de grand et moyen calibre. Une caractéristique pathologique commune de la vascularite associée aux ANCA est la vascularite nécrosante des petits vaisseaux [35] ; par conséquent, des artères de toutes tailles peuvent être affectées dans le cadre du syndrome de Cogan.

1.2.5. Implication des autres anticorps :

Le facteur rhumatoïde, les anticorps antinucléaires et la diminution des taux de complément ont également été détectés chez une minorité de patients atteints du syndrome de Cogan, ce qui suggère que des mécanismes immunitaires sont impliqués.[36]

1.2.6. Syndrome de Cogan et HLA :

L'association significative de certaines maladies et de certains antigènes d'histocompatibilité (HLA) a déjà été signalée. Ces corrélations ont une valeur diagnostique et pronostique pour certaines de ces maladies. En 1975, Char, Cogan et Sullivan ont suggéré une association positive de HLA-B17 avec la kératite interstitielle non syphilitique et le dysfonctionnement audio-vestibulaire en observant B17 chez trois des quatre patients étudiés. Un rapport ultérieur a confirmé cette association chez un autre patient, tandis qu'un autre rapport a remis en cause ces résultats en raison de l'absence de la protéine B17 chez un autre patient.

Une étude menée par KAISER-KUPFER, KAMAL K. MITTAL, LUIS DEL VALLE et BARTON F. HAYNES comprenant 469 personnes blanches non apparentées et en bonne santé de la région métropolitaine de Washington, D.C., ont été typées pour les antigènes HLA et ABO comme groupe témoin. Dix patients blancs atteints de kératite interstitielle non syphilitique et de dysfonctionnement vestibulo-auditif (syndrome de Cogan) ont été étudiés cliniquement et ont été testés pour les antigènes HLA.

Ces patients répondaient tous aux critères établis du syndrome, notamment des antécédents de kératite interstitielle récurrente non syphilitique, une kératite interstitielle récurrente, des symptômes vestibulaires, et la preuve d'une perte auditive neurosensorielle.

Tous les individus ont été testés pour les 40 antigènes HLA des locus A, B, et C. Pour déterminer l'importance des différences dans les fréquences des phénotypes d'antigènes entre les contrôles sains et les patients.

Les résultats ont montré que le typage HLA de dix patients présentant un syndrome de Cogan bien documentés, n'a pas permis d'étayer les rapports antérieurs faisant état d'une augmentation de l'incidence de HLA-B17. Bien que HLA-A9 (Aw24), Bw35 et Cw4 aient semblé augmentés en fréquence parmi les patients, le petit nombre de cas n'a pas permis d'attacher l'importance à la signification de ces fréquences accrues.[37]

2. Rôle des agents infectieux :

Chlamydia psittaci a été isolée chez un patient atteint du syndrome de Cogan,[38] et des preuves sérologiques d'une infection récente par *Chlamydia trachomatis* ont été trouvées chez 4 des 13 patients.[5]

Le genre *Chlamydia* comprend 2 espèces, *Chlamydia trachomatis* et *Chlamydia psittaci*. *Chlamydia trachomatis* est la cause de diverses infections oculaires et génitales chez l'homme.[39–41] *Chlamydia psittaci*, qui est habituellement associée aux animaux, peut occasionnellement causer des infections oculaires chez les humains.[42,43] Un groupe de recherche de l'Institut national de la santé a découvert que les patients atteints du syndrome de Cogan avaient des titres d'anticorps contre *Chlamydia* significativement plus élevés que les autres.[5]

Malgré les rapports d'infection bactérienne chez les patients atteints du syndrome de Cogan et l'impossibilité de trouver un organisme unique et l'implication de multiples sites, il est probable que les isolats représentent soit des infections compliquées, soit des contaminants. Il n'y a aucune preuve d'une cause bactérienne du syndrome de Cogan.[36]

La présence de granulomes dans le foie et la rate de l'un des patients et les rapports publiés de granulomes viscéraux chez d'autres patients suggèrent une infection chronique et indolente. Les colorations spéciales du matériel histologique et les cultures pour la recherche d'anaérobies, de mycobactéries, de champignons, de *Brucella* et d'Actinomycose dans les organes concernés de notre patient se sont révélées négatives, et n'a pas répondu à une combinaison de traitements antituberculeux et antifongiques. L'examen de nos autres patients n'a pas révélé de preuve d'une exposition antérieure à Histoplasmosse (chez trois patients), Blastomycose (chez trois), *Brucella* (chez deux), Cryptococcose (chez un), ou à la fièvre Q (chez un).[36]

D'autres chercheurs n'ont pas non plus réussi à mettre en évidence des infections granulomateuses actives, de *Rickettsia*, de *Mycoplasma* ou de sarcoïdose chez leurs patients atteints du syndrome de Cogan. Un seul isolat d'*Ascaris* chez un patient a été suivi d'examens négatifs, et d'autres recherches de parasites gastro-intestinaux, de Trichinellose et de *Toxoplasma* se sont révélées négatives.[36]

Deux études ont rapporté des tests positifs d'anticorps anti-hétérophiles chez des patients avec le syndrome de Cogan. Aucun signe d'infection récente par le virus d'Epstein-Barr n'a été trouvé chez deux des patients, et d'autres études n'ont pas non plus réussi à démontrer une infection récente par ce virus. En raison de la vascularite associée, des tests d'antigène de surface de l'hépatite B ont été effectués chez deux patients ; les résultats étaient négatifs, ce qui correspond aux conclusions d'autres études. Nous n'avons pas été en mesure de confirmer la présence d'un cytomégalovirus récent chez deux patients ou d'un virus de l'herpès simplex, des oreillons, de l'encéphalite de St Louis, l'encéphalite équine de l'Ouest, l'adénovirus, le virus varicelle-zona, la rubéole ou le virus de l'encéphalite de Californie chez un patient chacun. D'autres n'ont pas non plus réussi à mettre en évidence des preuves cohérentes d'infection par ces virus ou par les virus de la grippe A et B, du para influenza, du coxsackievirus, de la rubéole, du virus respiratoire syncytial ou du virus de la chorioméningite lymphocytaire par la sérologie ou par la culture de diverses sécrétions. Une candidose œsophagienne opportuniste s'est développée chez l'un des patients, et un rapport publié a décrit une pneumonie opportuniste à *Pneumocystose carinii* chez un patient.[36]

Compte rendu d'un cas d'une jeune fille de 15 ans présentant une uvéite bilatérale fluctuante, une kératite stromale bilatérale avec vascularisation et une surdité bilatérale associée à des acouphènes et des troubles de l'équilibre. Trois ans après le début de ses signes cliniques, elle est décédée d'un arrêt cardiaque soudain causé par une endocardite associée à des lésions valvulaires et artérielles. *Chlamydia psittaci* a été isolée de sa conjonctive. Dans son groupe sanguin, des anticorps anti *chlamydia* spécifiques ont été détectés à un niveau de 1/64 contre son propre isolat. Les résultats cliniques de cette patiente étaient évocateurs d'un syndrome de Cogan. Il est très probable que la *chlamydia* isolée des yeux était responsable de ses diverses lésions.[38]

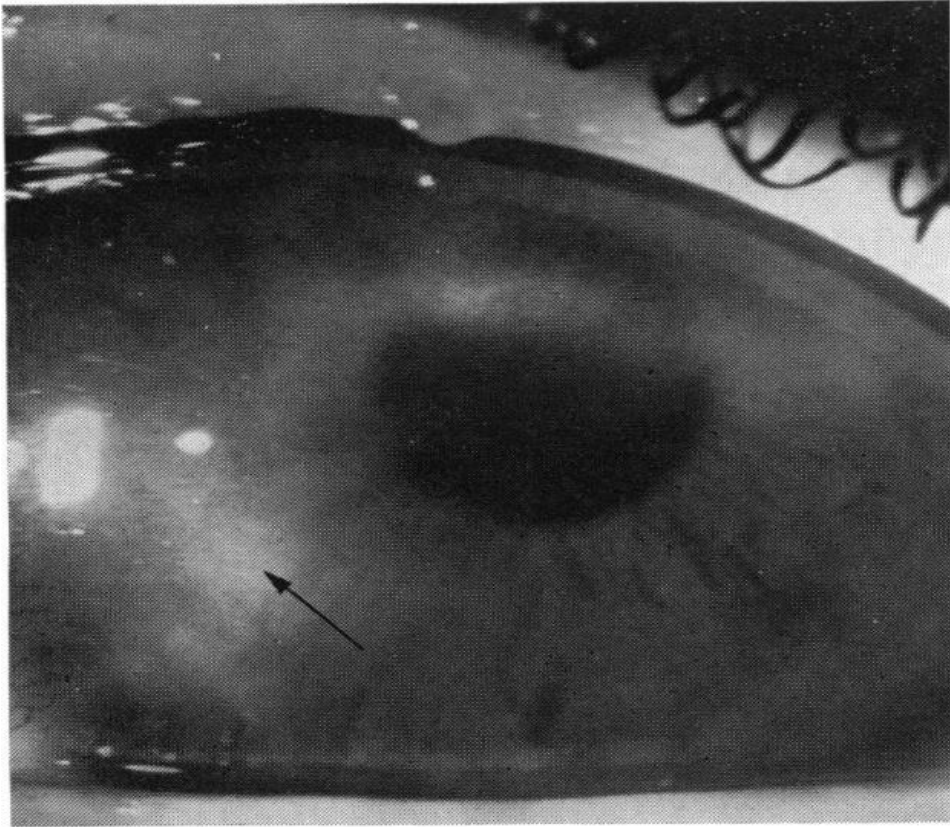


Figure 9 : kératite stromale diffuse

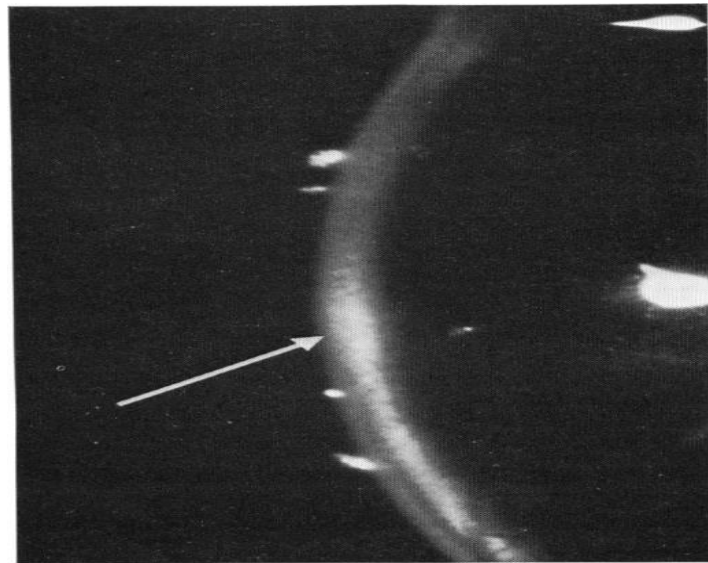


Figure 10 : kératite stromale diffuse dans le faisceau étroit de la lampe à fente

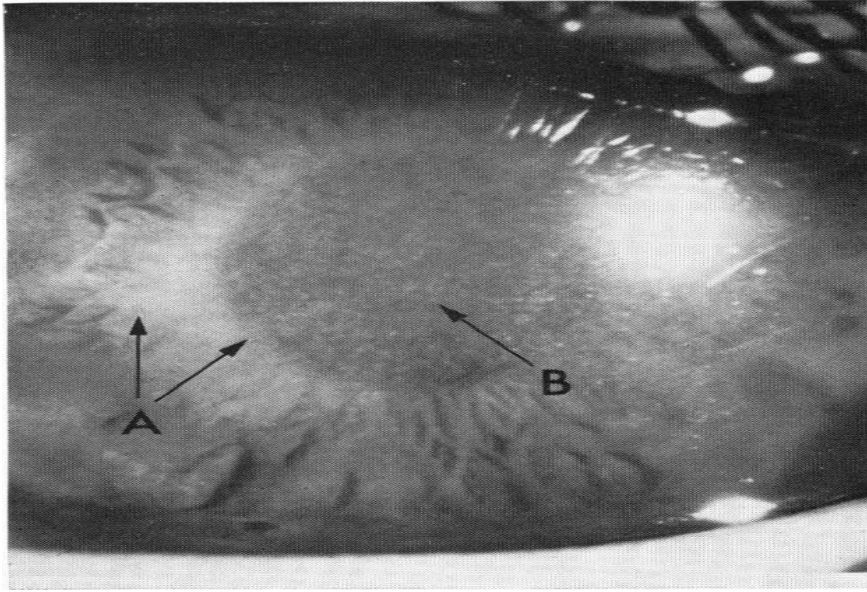


Figure 11 : Kératite stromale diffuse (A), et dépôt granulaire de lipides (B)

IV. DIAGNOSTIC POSITIF :

Il n'existe pas de critères de diagnostic ou de classification validés. Le diagnostic est basé sur l'association de manifestations ophtalmologiques (kératite interstitielle ou autre) et vestibulaires en l'absence d'une maladie identifiée qui les explique. Les symptômes oculaires et audio-vestibulaires peuvent survenir simultanément ou séparément dans le temps, rendant le diagnostic initial difficile. Le tableau est complet dans un délai de 1 à 6 mois après le début des symptômes précoces. La fréquence de diverses combinaisons de présentation clinique parmi les 60 syndromes de Cogan de la Mayo Clinic est indiquée dans le **tableau 3**. [8]

Sur le plan biologique, on retrouve le plus souvent un syndrome inflammatoire (en particulier une accélération de la vitesse de sédimentation) et une hyperleucocytose neutrophile. La recherche d'anticorps anti-nucléaire (ACAN), d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), d'anticorps anti-phospholipides et de facteur rhumatoïde est habituellement négative et les dosages du complément sont normaux. Le bilan sérologique (syphilis, Lyme, etc.) est indispensable pour le diagnostic différentiel. Si différents auto-anticorps dont les anti-Hsp70 ont été mis en évidence au cours des surdités auto-immunes et du syndrome de Cogan, aucune donnée de la littérature ne permet de conclure à leur utilité à visée diagnostique ou pour établir des corrélations avec l'activité de la maladie. Dans la série de la Mayo Clinic, ils ont été recherchés chez 10 patients et étaient négatifs dans 90 % des cas. [8]

Pour certains auteurs, l'IRM cérébrale permettrait de mettre en évidence un rétrécissement ou une oblitération du labyrinthe vestibulaire corrélés au pronostic auditif. En fait, l'imagerie cérébrale était normale dans tous les cas de la Mayo Clinic. L'IRM cérébrale est essentiellement utile pour éliminer une atteinte ischémique ou tumorale, notamment de l'angle ponto-cérébelleux. La place de la tomographie par émission de positons (TEP-scan) n'est pas clairement déterminée. Cet examen paraît surtout intéressant pour rechercher des signes de vascularite systémique et notamment une atteinte inflammatoire des gros vaisseaux, telles qu'une aortite infraclinique devant des manifestations ophtalmologiques et audio-vestibulaires d'apparence isolées. [8]

1. Les manifestations cliniques :

1.1. Manifestations audio vestibulaires :

Parmi ceux-ci, les symptômes les plus courants sont la perte d'audition, les vertiges, les acouphènes, l'ataxie et l'oscillopsie. Ces symptômes ont été notés à n'importe quel moment de l'évolution de la maladie. La perte auditive (uni ou bilatérale) est le plus souvent similaire à l'évolution de la perte auditive neurosensorielle. A l'examen physique Au moins 20 % des patients présentent un nystagmus spontané ou induit par le regard. Dans une étude de cas, des résultats anormaux de tests formels de la fonction vestibulaire ont été constatés chez 90 % des patients. Dans cette étude, les réponses vestibulaires anormales spécifiques incluaient ; une absence bilatérale de réponses vestibulaires à l'épreuve calorique, des réponses vestibulaires bilatérales faibles à l'épreuve calorique et des réponses unilatérales faibles ou absentes ont été constatées chez 20 à 40 % des patients. Seuls quelques patients ont présenté des symptômes cliniques de vestibulopathie qui ont duré des jours ou des semaines à partir du moment où ils sont apparus sans se stabiliser ce qui a souvent entraîné l'hospitalisation et/ou la rééducation. La perte auditive était soudaine, généralement bilatérale, fluctuante et progressive. La progression vers une perte auditive bilatérale complète a été détectée dans le test audiométrique chez près de 50 % des patients au cours de la période de suivi, tandis qu'une perte auditive permanente dans une oreille a été observée chez 20 % des patients. Une audition normale dans les deux oreilles est restée normale chez seulement quelques patients lors de la dernière visite.[9]

Les patients présentent typiquement un acouphène et un vertige d'apparition soudaine qui provoquent des nausées, des vomissements, une ataxie et un nystagmus. L'apparition aiguë des symptômes se règle souvent au bout de quelques jours, mais elle est suivie d'un trouble neurosensoriel progressif dans une ou deux oreilles. Le syndrome de Cogan est classé dans la catégorie des maladies auto-immunes de l'oreille interne (AIED) en raison de la découverte de l'efficacité d'un traitement par des agents immunosuppresseurs et que les auto-anticorps contre l'oreille interne et les antigènes endothéliaux ont été découverts. L'histopathologie de l'oreille interne chez les patients atteints de CS a révélé que des lésions se produisent au niveau du neuroépithélium auditif et vestibulaire, avec hydrops endolymphatique associé, fibrose et une

labyrinthite ossifiante. Les symptômes de L'hydrops endolymphatique peuvent se manifester par une sensation de plénitude ou de pression dans l'oreille, en plus des acouphènes et de la baisse de l'audition. Jung et al. ont rapporté un cas aigu de syndrome de Cogan typique qui a fourni la preuve d'une vascularite directe des petits vaisseaux dans la cochlée et le système vestibulaire comme mécanisme pour les dommages causés par cette maladie.[44]

La tomodensitométrie (CT) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être normales mais peuvent révéler une labyrinthite, inflammation ou calcification des canaux semi-circulaires, du vestibule ou de la cochlée (**Figure 12.a**).

Les symptômes vestibulaires vont généralement régresser au fur et à mesure que la perte auditive apparaît. Durtette et al. ont constaté qu'au moment du diagnostic du CS, 21% des patients avaient déjà une surdité unilatérale et 31% une surdité bilatérale. [11]

L'évolution vers une perte auditive neurosensorielle sévère dans le syndrome de Cogan peut se produire chez environ 50-90% des patients, avec ou sans traitement. Le dépistage de la perte auditive neurosensorielle comprend des tests audiométriques qui affectent généralement les fréquences basses et hautes (**Figure 12.b**).

a



b



Figure 12 : a. image axiale d'une IRM image pondérée T2 saturée en graisse montrant une mastoïdite aiguë et une labyrinthite chez un patient présentant syndrome de Cogan typique. b. Audiogramme montrant une perte auditive complète de l'oreille droite et aucune altération significative de l'oreille gauche.

1.2. Manifestations oculaires :

Le symptôme le plus fréquent et l'une des caractéristiques du syndrome de Cogan typique est la kératite interstitielle qui apparaît dans 80% des cas, et est le plus souvent bilatérale. Dans certains cas, la kératite interstitielle s'est développée plus tard au cours de la l'évolution de la maladie et n'a pas été détectée lors de l'examen initial. Les autres manifestations oculaires dignes d'intérêt, principalement chez les patients atteints du CS atypique, sont le glaucome aigu à angle fermé, les cas de vascularite rétinienne, papillite, occlusion de la veine centrale, neuropathie optique vasculaire, et œdème papillaire. La plupart des patients ont conservé une vision normale ou quasi-normale lors de la dernière visite de suivi et seuls quelques patients ont développé un certain degré de perte visuelle directement attribuable à l'inflammation. [9]

Un examen à la lampe à fente est nécessaire pour confirmer la présence de l'infiltrat cornéen. Les causes les plus fréquentes de kératite interstitielle sont infectieuses et comprennent la syphilis, l'herpès, la chlamydia, la tuberculose, la rubéole, les oreillons, la maladie de Lyme et les entités parasitaires. Ces étiologies sont écartées sur la base de l'anamnèse et des tests de laboratoire dirigés, et ne provoquent généralement pas les symptômes vestibulaires observés dans le cas du syndrome de Cogan.[7]

L'examen révèle une injection ciliaire avec une légère iritis et des opacités discrètes dans la partie profonde du stroma cornéen, une infiltration cornéenne granuleuse et irrégulière, en particulier dans la partie postérieure de la cornée, près du limbe. Les premières observations cornéennes sont des infiltrations sous-épithéliales bilatérales de couleur blanche, semblables à celles que l'on trouve dans la kérato-conjonctivite virale, mais situées dans la cornée périphérique et mesurant de 0,5 à 1 mm de diamètre. Des cicatrices sous-épithéliales ou des érosions épithéliales peuvent apparaître après la résolution de l'inflammation cornéenne. Des examens répétés sont nécessaires car les épisodes d'inflammation alternent avec des périodes de rémission. Une néovascularisation secondaire est fréquemment observée. Dans la plupart des cas, les deux yeux sont touchés, mais les symptômes varient d'un œil à l'autre et d'un jour à l'autre. Dans certains cas, les patients présentent une amaurose ou une cécité.[10]

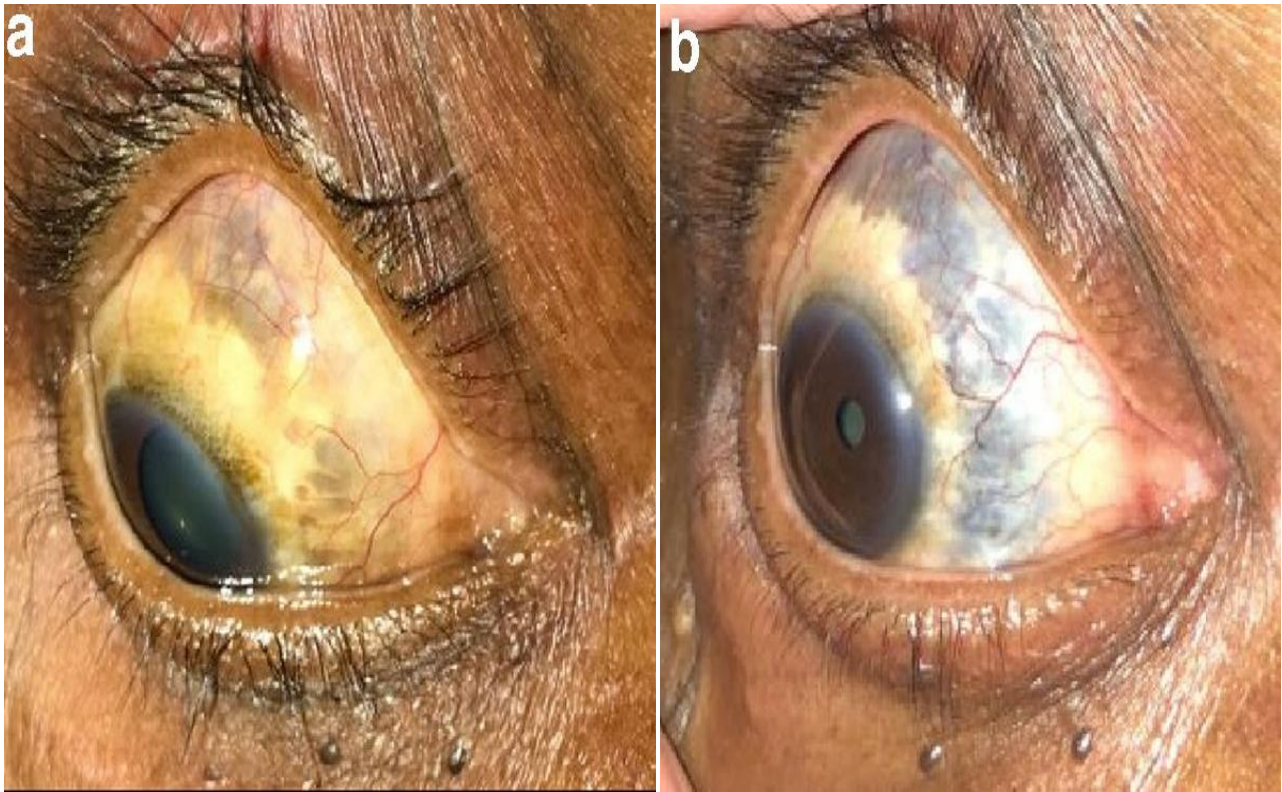


Figure 13 : évolution de l'atteinte sclérale au cours du syndrome de Cogan :

a. Amincissement scléral 4 ans après le diagnostic initial du CS typique à partir d'épisodes intermittentes de sclérite.

b. Amincissement scléral progressif 6 ans après le diagnostic initial du CS typique, malgré traitement immunosuppresseur en cours.

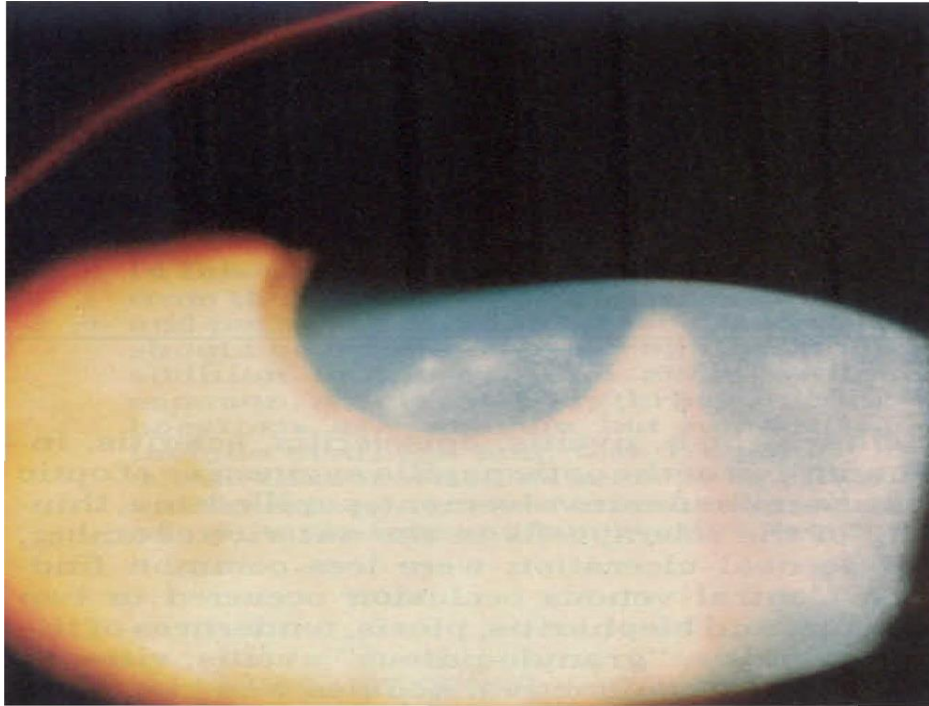


Figure 14 : en rétro illumination, la cornée présente une opacité diffuse et ponctuelle, typique de la kératite interstitielle de Cogan.

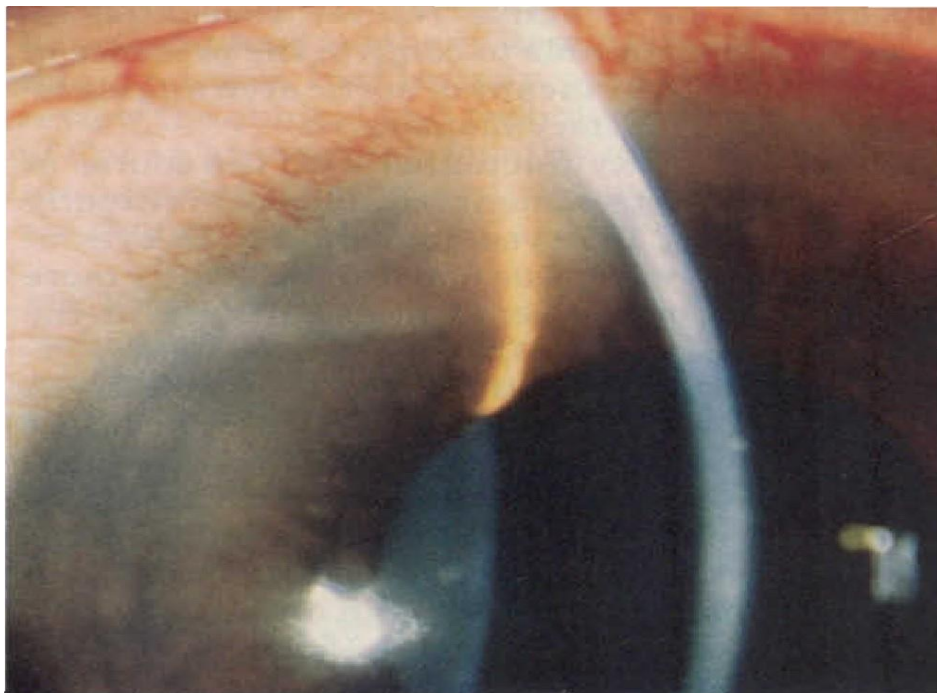


Figure 15 : L'examen à la lampe à fente montre une injection épisclérale diffuse et une légère opacité cornéenne mi stromale dans le faisceau de la fente inférieure. L'opacité était évanescence.

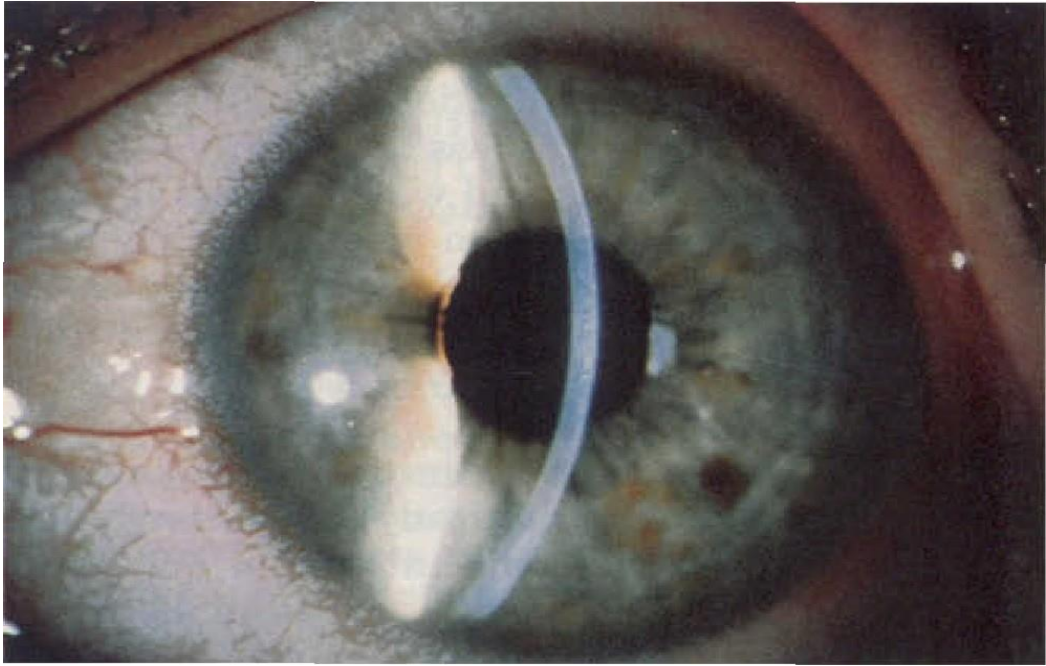


Figure 16 : Une vue rapprochée montrant les vaisseaux péri-limbiqes injectés et une opacité mi stromale dans la partie supérieure de la cornée.

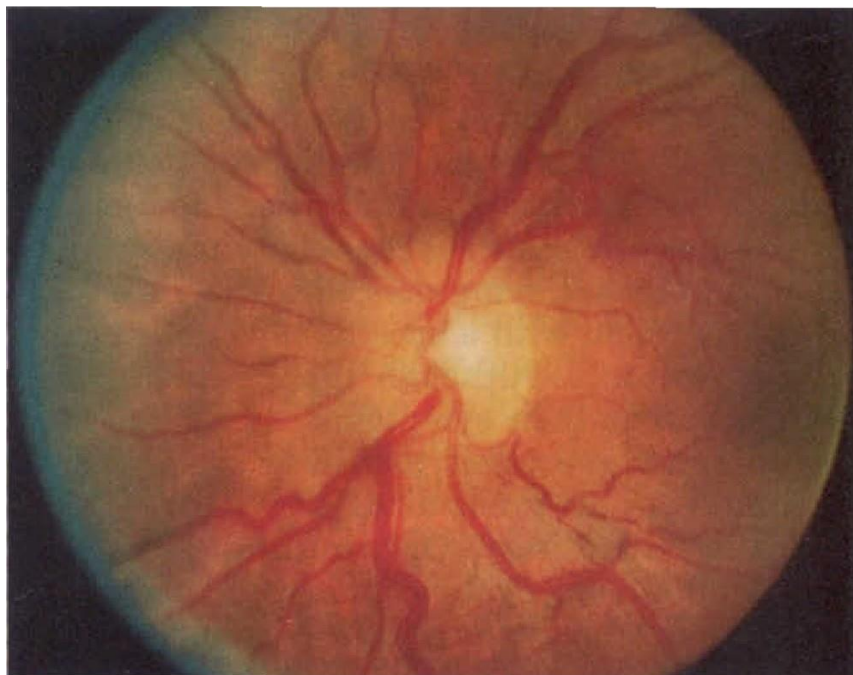


Figure 17 : Des veines tortueuses dilatées sont montrées en association avec quelques petites hémorragies rétinienne inférieures.

1.3. Manifestations systémiques :

En plus de la présentation oculaire et vestibulo-auditive typique, environ 30 à 50 % des patients présentent des manifestations systémiques, dont le mécanisme est considéré dans la plupart des cas comme une vascularite impliquant tous les calibres de vaisseau. Parmi les symptômes systémiques les plus fréquents signalés dans une étude portant sur 60 patients atteints de CS, des céphalées ont été observées chez 40 % d'entre eux, des arthralgies chez 35 %, de la fièvre chez 27 %, arthrite dans 23%, et myalgie dans 22%. Dans cette étude, une partie des patients ont été diagnostiqués ultérieurement comme ayant une vascularite systémique. Parmi ceux-ci, les plus courantes étaient les suivantes : phlébite et vascularite récurrentes des membres supérieurs, périartérite noueuse, vascularite diffuse, vascularite de l'artère testiculaire et de l'artère iliaque externe, qui étaient toutes des vascularites de taille moyenne, cependant, une vascularite cutanée leucocytoclasique a été observée dans quelques cas.[9]

Durtette et al. ont rapporté la présence de 68% de symptômes systémiques au moment du diagnostic du CS. La majorité des patients présentant des symptômes constitutionnels de fièvre ou de perte de poids et la moitié des patients présentant des arthromyalgies [11]. D'autres symptômes fréquemment rapportés sont la fatigue, l'arthrite, les douleurs abdominales, maux de tête et les éruptions cutanées, bien que le biais de déclaration limite la compréhension de la prévalence de ces symptômes[10]. L'aortite est la vascularite systémique la plus fréquente qui se manifeste chez environ 10 % des patients atteints de CS. L'aortite peut produire les symptômes constitutionnels non spécifiques mentionnés ci-dessus, mais peut également causer une angine de poitrine due à une insuffisance aortique ou une dissection aortique.[48]



Figure 18 : Angio-TDM révélant un épaissement pariétal de l'aorte ascendante.

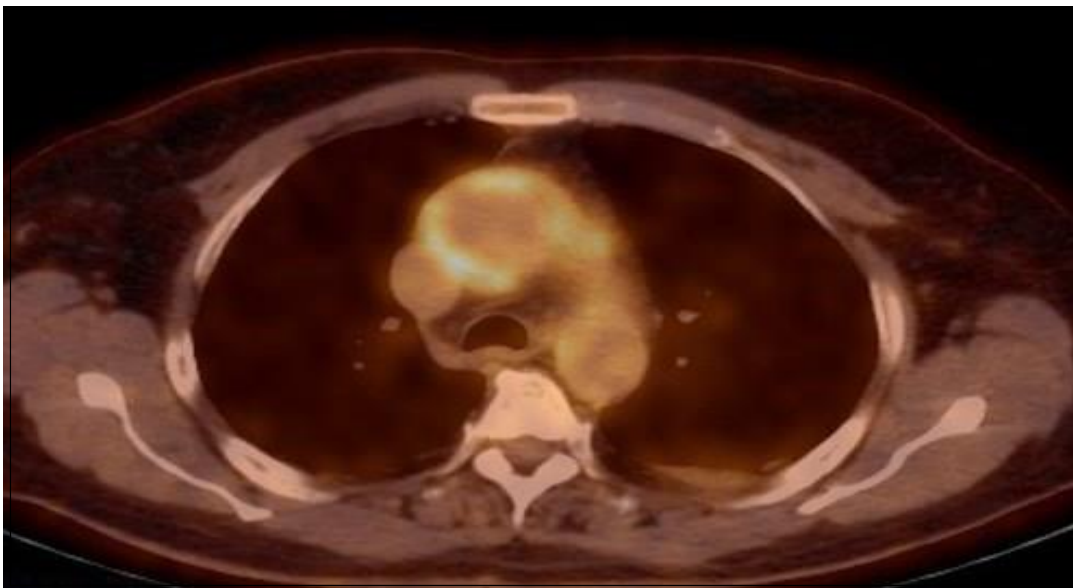


Figure 19 : TEP-scan révélant une capture modérée et diffuse dans les parois aortiques.

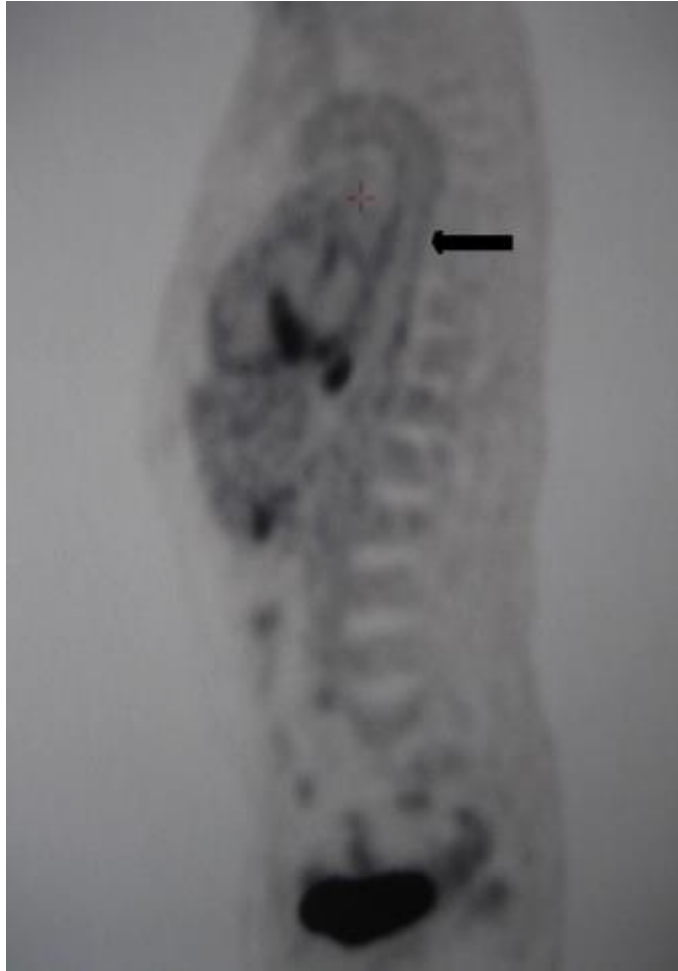


Figure 20 : Tomographie par émission de positons (TEP) : hypermétabolisme de la paroi aortique témoignant d'une aortite chez un homme de 54 ans ayant un syndrome de Cogan.

1.3.1. Signes généraux :

Des symptômes généraux peuvent apparaître, comme de la fièvre (jusqu'à 39 degrés C) et une perte de poids (jusqu'à 10 kg).[12]

1.3.2. Manifestations cardiovasculaires :

La manifestation cardiovasculaire la plus caractéristique du syndrome de Cogan est une aortite avec une insuffisance aortique pouvant conduire à une insuffisance cardiaque congestive [10,45]. Les artères coronaires peuvent également être touchées, mais dans une moindre mesure.[46]

L'atteinte cardiaque au cours de l'évolution du syndrome de Cogan est surtout l'insuffisance aortique, présente chez 15 % des patients. Il s'agit d'une complication grave qui, chez près de la moitié des patients, nécessite un remplacement valvulaire, sans lequel l'insuffisance ventriculaire gauche s'aggrave et peut être fatale.

L'examen histologique montre que la paroi aortique est entièrement affectée et peut s'accompagner d'une dilatation anévrysmale localisée et peut également concerner les ostiums coronaires. Les lésions microscopiques sont non spécifiques, avec parfois des foyers nécrotiques fibrinoïdes, et des cellules géantes et épithélioïdes, ce qui peut amener à envisager le diagnostic de Horton et/ou la maladie de Takayasu (sans pouls).

Les cuspides de la valve aortique (valvules semi-lunaires) peuvent être normales ou présenter des altérations comparables à celles de la paroi aortique, avec parfois épaissement et dégénérescence myxoïde, déformation, prolapsus, voire perforation de la valve. L'insuffisance mitrale est rapportée plus rarement. Un dysfonctionnement myocardique liée à une coronarite a été rapportée à plusieurs reprises et est attribuée à une artérite spécifique avec sténose et parfois une dilatation anévrysmale ou une sténose patente. Une nécrose myocardique peut parfois se produire. Le développement de myocardite ou d'une péricardite régressive sous traitement a été rapporté et peut être responsable de la formation d'adhérences, de symphyse cardiaque ou d'un bloc auriculo-ventriculaire de premier ou second degré (deux cas décrits).

Une atteinte spécifique des parois des gros vaisseaux a été décrite à plusieurs reprises, notamment au cours des dernières années. Ces lésions peuvent être asymptomatiques ou être responsables d'un souffle cardiaque, d'une abolition du pouls, de douleurs abdominales, d'une claudication intermittente des membres supérieurs et inférieurs, voire d'une nécrose ischémique des mains et des pieds. L'angiographie montre des sténoses ou des thromboses et parfois des lésions plus diffuses responsables de la tortuosité et de l'irrégularité de l'arbre artériel, ou encore une véritable dilatation anévrysmale, touchant notamment la racine aortique. Ces anomalies peuvent être responsables d'un véritable syndrome de la crosse aortique, d'accidents emboliques cérébraux ou multiviscéraux, du phénomène de Raynaud ou d'une sténose de l'artère rénale avec hypertension artérielle.[12]

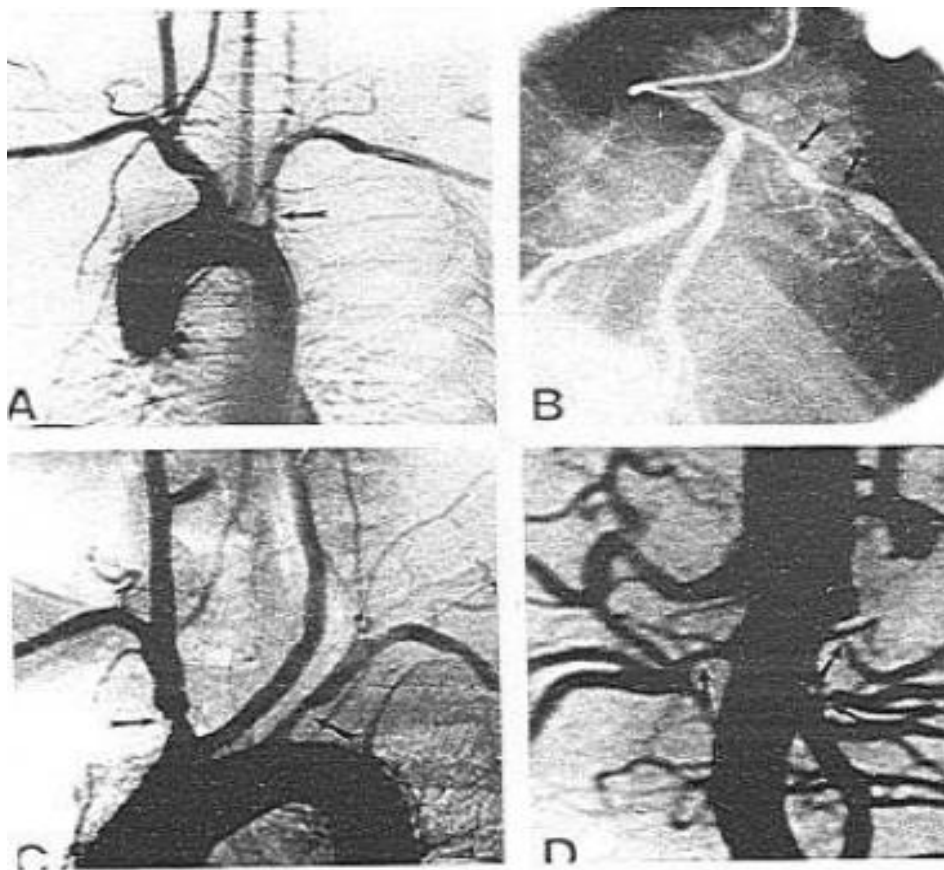


Figure 21 : L'angiographie identifie une sténose de l'aorte (A) et des artères (B) sous-clavières, (C) mésentériques et (D) rénales.

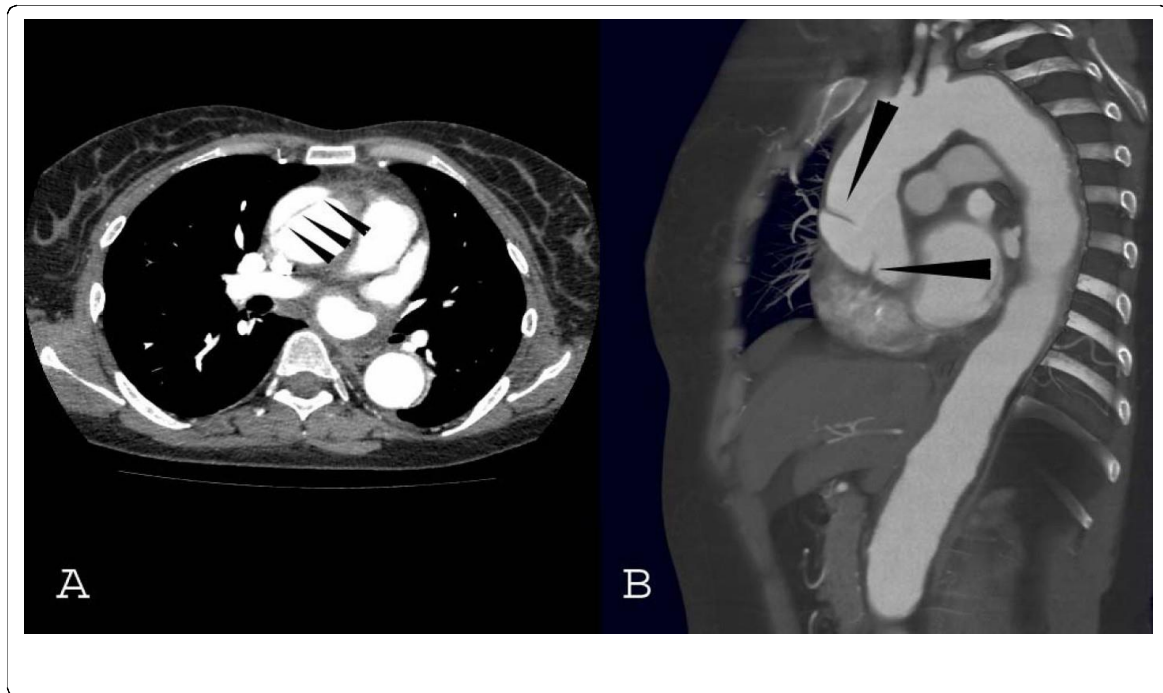


Figure 22 : Vues CT transversale (A) et sagittale (B) de l'aorte. La dissection (flèches) est circonférentielle et commence distalement par rapport aux ostiums coronaires. Flèches : membrane de dissection.

1.3.3. Manifestations neurologiques :

En plus des manifestations audio-vestibulaires, l'atteinte neurologique peut inclure une hémiparésie ou une hémiplégie due à un accident vasculaire cérébral et une aphasie due à un accident ischémique transitoire.[1]

Des signes neurologiques sont présents chez environ 1/4 patients, généralement une atteinte de type central, donnant lieu à divers tableaux cliniques : hémiparésie ou hémiplégie, aphasie, syndrome cérébelleux, syndrome pyramidal, maladie de la moelle épinière, épilepsie, syndrome méningé ou troubles de la vigilance parfois avec des caractéristiques d'encéphalite. Au moins, des anomalies diffuses et isolées de l'électroencéphalogramme peuvent exister. Des images évocatrices d'ischémie cérébrale localisée avec infarctus sont parfois observées sur les tomodensitogrammes mais l'IRM cérébrale peut également détecter des lésions multiples de la substance blanche compatibles avec une vascularite cérébrale. Une vérification anatomique, effectuée chez 4 patients, a montré une méningo-encéphalite due à une angéite cérébrale, une hémorragie sous-arachnoïdienne ou une vascularite cérébrale.

L'implication neuropathogénique périphérique a été observée plus rarement, donnant lieu à des tableaux cliniques différents : abolition des réflexes, paresthésies des pieds, hypoesthésie localisée, névralgie du trijumeau ou déficit moteur impliquant des paires de nerfs crâniens, le nerf phrénique ou plusieurs troncs nerveux comme dans la polynévrite. Dans le liquide céphalo-rachidien obtenu par ponction lombaire, la numération des globules blancs peut être élevée et/ou la concentration en protéines peut être modérément élevée.[12]

1.3.4. Manifestations gastro-intestinales :

Présente chez environ un quart des patients, les symptômes gastro-intestinaux sont habituellement observés dans le dans le contexte d'une atteinte systémique diffuse ; ils peuvent s'agir de : diarrhée, des saignements rectaux ou un méléna, des douleurs abdominales, parfois associées à une artérite mésentérique. Une hépatomégalie et une splénomégalie ont été observées chez plusieurs patients. [12]

1.3.5. Manifestations musculo-squelettiques:

L'atteinte articulaire prend généralement la forme de polyarthralgies, mais parfois de monoarthrites, d'oligo-arthrite ou de véritable polyarthrite avec synovite et éventuellement un épanchement articulaire. Des myalgies, parfois intenses, peuvent exister seules ou en association avec des symptômes articulaires, et parfois avec des biopsies musculaires anormales : atteinte artérielle, nécrose et atrophie musculaires ou un aspect morphologique ressemblant à une myosite. [12]

1.3.6. Manifestations cutanéomuqueuses :

Pendant les crises, différents signes cutanéomuqueux peuvent apparaître, consistant en des éruptions érythémateuses ou urticariennes non spécifiques, purpura vasculaire, nodules ou ulcérations des membres, des organes génitaux et/ou de la cavité buccale. Les lames histologiques montrent des signes de vascularite non spécifique ou leucocytoclasique. Le développement d'une chondrite auriculaire ou nasale, parfois avec destruction du cartilage, pose le problème des limites nosologiques entre le syndrome de Cogan, la polychondrite atrophique chronique et la granulomatose de Wegener.[12]



Figure 23 : Érythème de la paume de la main.



Figure 24 : nodules et éruptions cutanées

1.3.7. Autres manifestations :

- Une atteinte pulmonaire est parfois présente, représentée par une toux, une dyspnée, des anomalies discrètes et transitoires sur les images radiologiques, mais également une hémoptysie et/ou une atteinte pleurale, parfois associée à une péricardite ou à des éléments ressemblant à une pneumopathie interstitielle.
- Des adénopathies périphériques ou mésentériques peuvent apparaître au cours des crises.
- Sont également rapportées : des douleurs testiculaires, associées chez un patient atteint de la maladie de la Peyronie, à une vascularite des corps caverneux et impuissance ; goitre thyroïdien ; hyper- ou hypothyroïdie ; endocrinopathie associant : obésité, hypoplasie testiculaire et légère féminisation ; et parotidite fébrile.

Tableau 4 : Fréquences des principales manifestations du syndrome de Cogan autres que les signes oculaires et audio-vestibulaires, sur la base de 160 cas rapportés dans la littérature.[12]

Manifestations	%
Fièvre	39
Cardiovasculaire	28
Vascularite (vaisseaux de gros et/ou petit calibre)	27
Gastrointestinal	26
Neurologique	26

2. Imagerie :

L'imagerie du syndrome de Cogan nécessite la tomodensitométrie scanner (TDM) et/ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) pour évaluer la présence d'une maladie vasculaire cérébrale et de masses, y compris les méningiomes et les neurinomes acoustiques. Des études IRM utilisant l'imagerie pondérée en T1 et en T2 dans les cas de perte auditive à médiation auto-immune ont montré un rétrécissement ou une calcification et une oblitération du tissu mou dans l'espace du labyrinthe vestibulaire, mais ces résultats sont incohérents et dans la plupart des cas, l'IRM est normale. L'IRM est utile pour visualiser les tissus mous intra labyrinthique, mais l'utilisation principale des modalités d'imagerie chez les patients atteints d'une maladie de l'oreille interne est d'exclure les tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux. [47]

Le rôle de la tomographie par émission de positrons (TEP) reste à déterminer, mais elle n'est probablement pas utile pour l'évaluation de l'oreille interne elle-même, manquant de sensibilité, de spécificité et de résolution suffisante. [47]

2.1. Constatations artérielles de la vascularite dans le syndrome de Cogan :

L'apparition d'une vascularite systémique dans le syndrome de Cogan est peu fréquente. Environ 10 à 20 % des patients présenteraient des anomalies artérielles détectables de la vascularite sur les études d'imagerie. Toutes les modalités d'imagerie peuvent apporter une contribution au diagnostic. L'atteinte artérielle semble être plus fréquente dans l'aorte et ses branches primaires, mais des artères de taille moyenne peuvent également être touchées. Rarement, les petites artères sont touchées. De nombreux mois ou années peuvent s'écouler entre l'apparition et le diagnostic du syndrome de Cogan et l'émergence de la vascularite symptomatique. La véritable prévalence de l'atteinte artérielle et sa répartition entre les lits vasculaires n'est pas pleinement appréciée et est probablement sous-estimée car les examens d'imagerie ne seraient pas réalisés en l'absence de symptômes de vascularite. Généralement, une étude d'imagerie vasculaire pour une vascularite du syndrome de Cogan est orientée vers le site de l'atteinte vasculaire, qui ne devient évidente que lorsque le patient devient symptomatique. Même chez les patients dont la vascularite du CS est connue, des études d'imagerie complètes ont rarement été rapportées. De plus, l'imagerie vasculaire est limitée à

de multiples rapports de cas et à de petites séries sur cette maladie rare, rarement associée à une vascularite.[47]

Contrairement aux maladies inflammatoires qui se manifestent principalement comme une vascularite, le syndrome de Cogan est une maladie compliquée dans laquelle plus de 50 % des patients développent des manifestations systémiques diffuse, dont l'une est la vascularite, qui peut se déclarer dans presque toutes les artères. Un modèle établi des résultats d'imagerie de la vascularite ne sont pas aussi bien reconnus pour le syndrome de Cogan que pour les maladies vasculaires primaires telles que la maladie de Takayasu, l'artérite à cellules géantes et la PAN. Cependant, les anomalies artérielles spécifiques (irrégularités luminales, sténoses effilées, formation d'anévrismes et épaissement de la paroi) ont des caractéristiques d'imagerie similaires pour la plupart des types de vascularite affectant l'aorte, les artères de gros et de moyen calibre. Pour les patients avec une vascularite du CS, les études d'imagerie ne jouent pas de rôle pour confirmer ou étayer le diagnostic, mais elles permettent de révéler les anomalies artérielles de la vascularite, ce qui contribue à la prise en charge globale du patient. La détection précoce de la formation d'anévrisme est particulièrement importante pour assurer un traitement rapide et éviter la complication aiguë de la rupture. Connaître les localisations possibles de l'atteinte artérielle permet le choix d'une modalité d'imagerie plutôt qu'une autre. En effet, il se peut que plus d'une modalité soit être indiquée. [47]

La structure vasculaire la plus fréquemment touchée est l'aorte. L'inflammation et l'insuffisance de la valve aortique sont les complications vasculaires les plus fréquemment observées du syndrome de Cogan. Le traitement consiste à remplacer la valve. Les manifestations d'aortite sont le plus souvent la formation d'anévrisme, mais l'épaississement de la paroi aortique seule a également été rapporté. La maladie anévrismale a également été signalée (ou identifiée dans des illustrations publiées) dans les artères carotide, intracérébrale, sous-clavière, brachio-céphalique et rénale. L'artériopathie oblitérante est relativement fréquente dans les branches de l'arc aortique, les artères des viscères abdominaux, les artères iliaques, les artères des extrémités, les artères coronaires, et rarement les artères intracérébrales. [47]

Pour évaluer les anomalies artérielles impliquant à la fois la lumière et la paroi, les modalités non invasives sont supérieures à l'angiographie qui n'identifie que les anomalies lumineuses. La présence d'un épaissement de la paroi apporte des informations importantes sur l'activité de la maladie. Les modalités d'imagerie de l'angioscanner et de l'angiographie par résonance magnétique ARM sont presque égales en termes de capacité de diagnostic. Cependant, l'ARM peut être utilisé avec des séquences d'imagerie spécifiques qui permettent la détection d'une inflammation aiguë de la paroi aortique similaire à celle ce que l'on trouve chez les patients atteints d'artérite temporale extra crânienne. [47]

La vascularite de CS peut être présente dans les artères de taille moyenne et produire des résultats artériels qui sont similaires aux lésions occlusives observées chez les patients atteints d'une PAN. Cependant, le modèle PAN de micro-anévrysmes diffus ou multiples micro-anévrysmes n'a pas été observé, mais plutôt quelques anomalies anévrismales focales peuvent être évidentes (figure 25). Dans de rares cas, une maladie des petites artères a été signalée dans les artères testiculaires, comme la vascularite rénale et la vascularite cutanée leucocytoclasique. Ces artères sont d'un diamètre trop petit pour être utilisées à des fins de diagnostic par des modalités d'imagerie non invasives et se situent en effet à la limite inférieure de taille pour l'angiographie. [47]

Les considérations des diagnostics différentiels d'imagerie pour la vascularite associée au CS sont l'artérite de Takayasu, l'artérite à maladie de Kawasaki, maladie de Behçet et granulomatose de Wegener. Certains cas de maladie anévrismale de l'aorte CS ont un aspect similaire à l'imagerie aux anévrysmes que l'on trouve dans les maladies non vasculaires comme les anévrysmes mycotiques ou les anévrysmes de la maladie athéromateuse. [47]

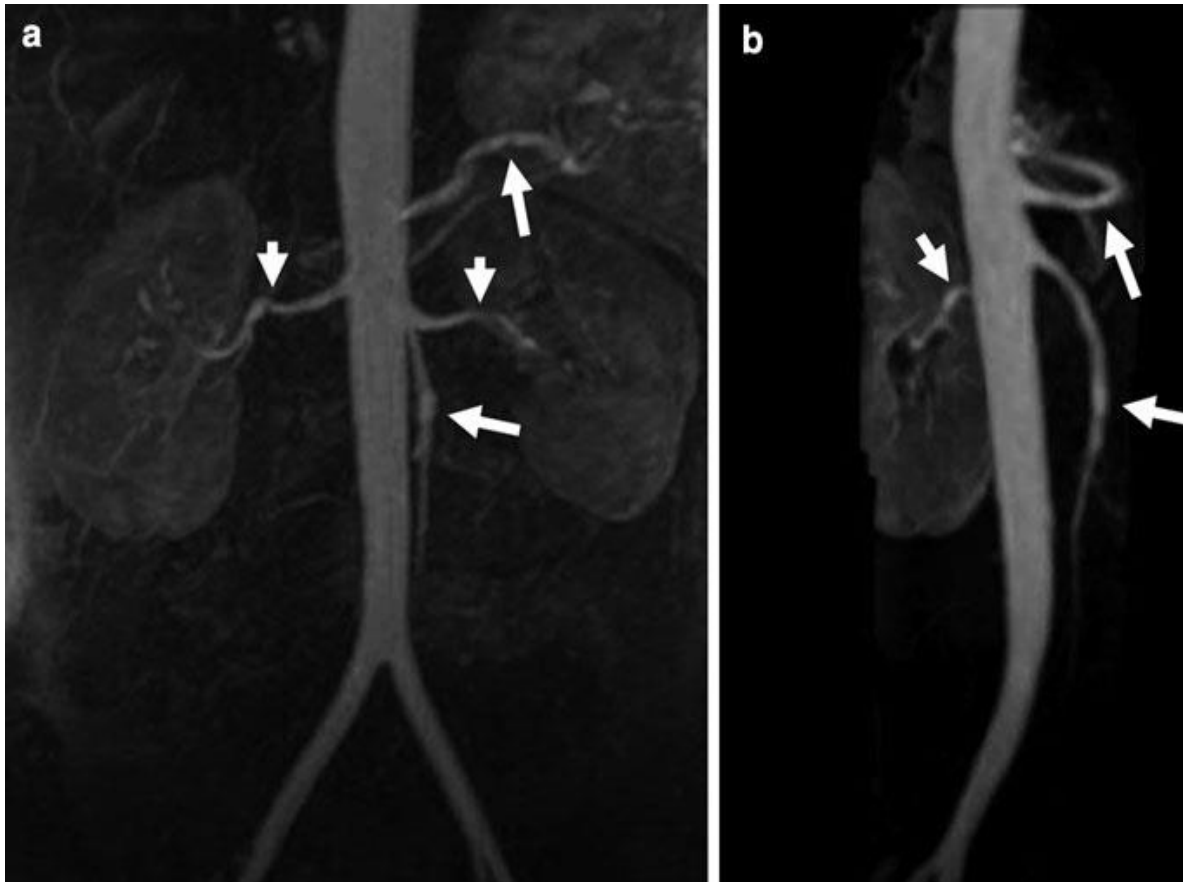
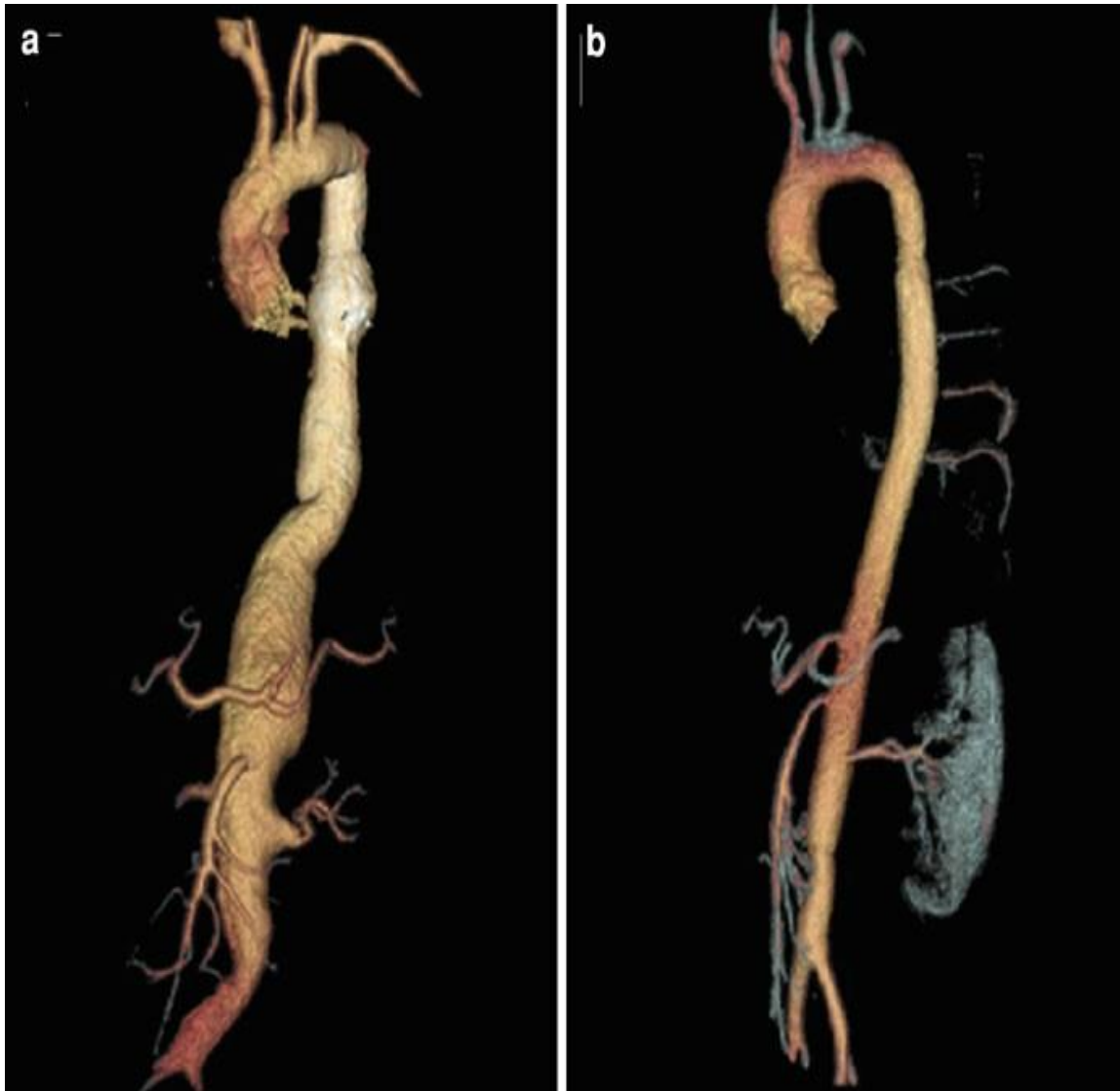


Figure 25 : Le syndrome de Cogan avec vascularite, femme de 57 ans : ARM, projection à intensité maximale 3D de l'abdomen

illustre les irrégularités de la lumière des artères rénales (a et b, flèches vers le bas), l'artère splénique (a et b, flèche vers le haut), et l'artère mésentérique supérieure, qui a aussi un petit anévrisme du tronc principal (a et b, flèche horizontale).Le calibre aortique est légèrement élargi au niveau de la région thoraco-lombaire, et il y a une irrégularité de la lumière aortique sur le côté droit distalement.



**Figure 26 : Le syndrome de Cogan aortite chez une femme de 28 ans : ARM 3D.
(a) illustre un anévrisme diffus au niveau du segment thoraco-abdominal, de petits anévrismes concernant également les artères subclavières bilatéralement. ARM 3D d'une réparation postopératoire de l'aorte avec greffe prothétique (b).**

2.2. Imagerie artérielle non invasive :

2.2.1. Angioscanner :

Les nouvelles générations de scanners CT multi-détecteurs avec au moins 16 rangées (16 MDCT) sont capables d'une excellente imagerie pour capturer la maladie anévrismale et l'épaississement de la paroi de l'aorte et des grandes branches primaires (**Figures. 27,28,29,30**). Après injection de produit de contraste, les lumières et les parois de l'aorte et des branches primaires sont bien représentées sur les images en coupe transversale. De plus, une variété d'images reformatées et reconstruites en 3D (rendu volumique et projection à intensité maximale) pour créer des vues angiographiques. [47]

La tomодensitométrie peut être utilisée pour surveiller l'efficacité du traitement médical en documentant la régression de l'épaississement de la paroi et des anomalies de calibre après traitement médical de la vascularite du syndrome de Cogan (**Figure 30**). Une péricardite et des épanchements péricardiques peuvent être présents chez les patients atteints de CS, qui peuvent également être évalués par la tomодensitométrie (**Figure 31**).



Figure 27 : Syndrome de Cogan avec vascularite, homme de 49 ans : L'angioscanner thoracique réalisé 18 mois après l'apparition de la maladie audio vestibulaire montre un épaississement de l'arc aortique avec un œdème environnant dans le médiastin. La partie ascendante de l'arc aortique est légèrement dilatée. Dans les 2 mois après le scanner, le patient a développé une insuffisance valvulaire aortique, qui a nécessité un remplacement chirurgical.

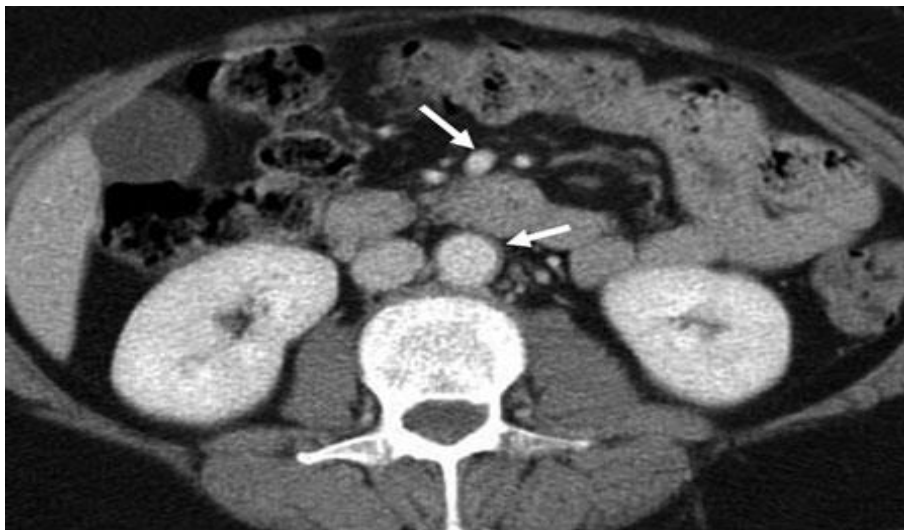


Figure 28 : Syndrome de Cogan avec vascularite, femme de 57 ans : Le scanner abdominal montre un épaississement de la paroi aortique dû à une vascularite (flèche inférieure). La coupe du scanner montre la zone ectasique de l'artère mésentérique supérieure (flèche supérieure).

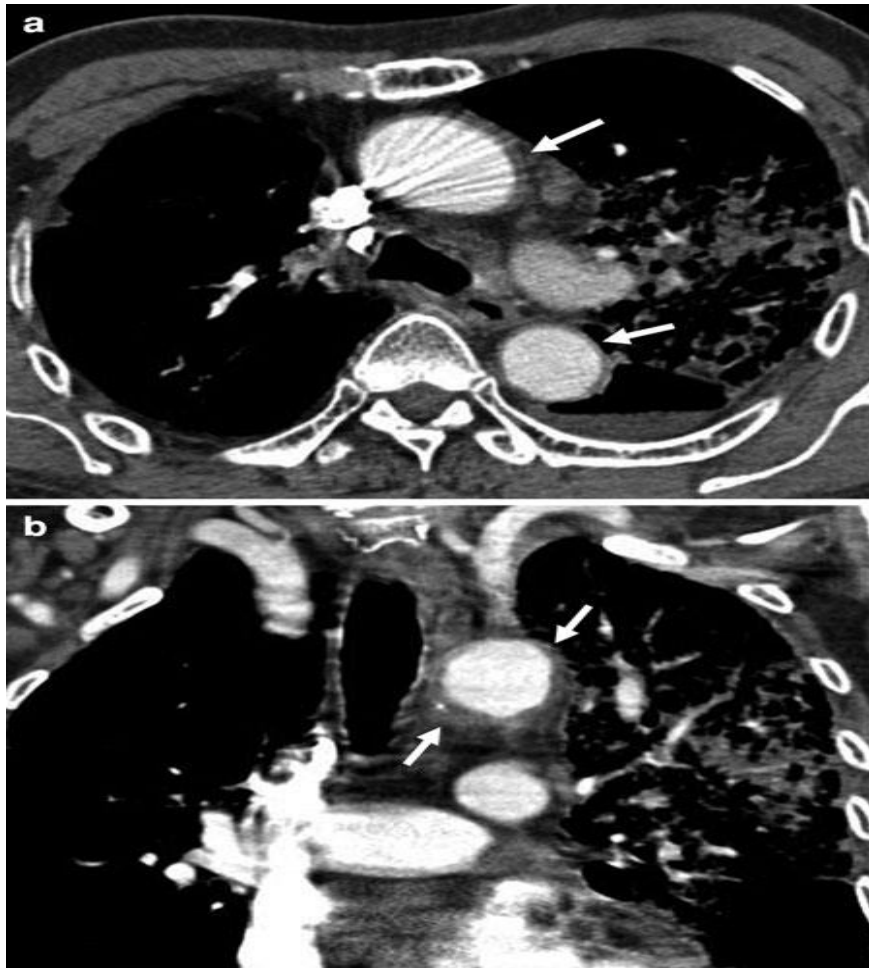


Figure 29 : Syndrome de Cogan avec aortite, homme de 75 ans : L'angioscanner thoracique, vue en coupe

(a), illustre un épaississement de la paroi des segments ascendant et descendant de l'aorte thoracique (flèches). La vue coronale (b) montre l'épaississement de la paroi de l'arc aortique (flèches) plus important à la face inférieure (b, flèche inférieure) par rapport aux aspects supérieur et latéral.

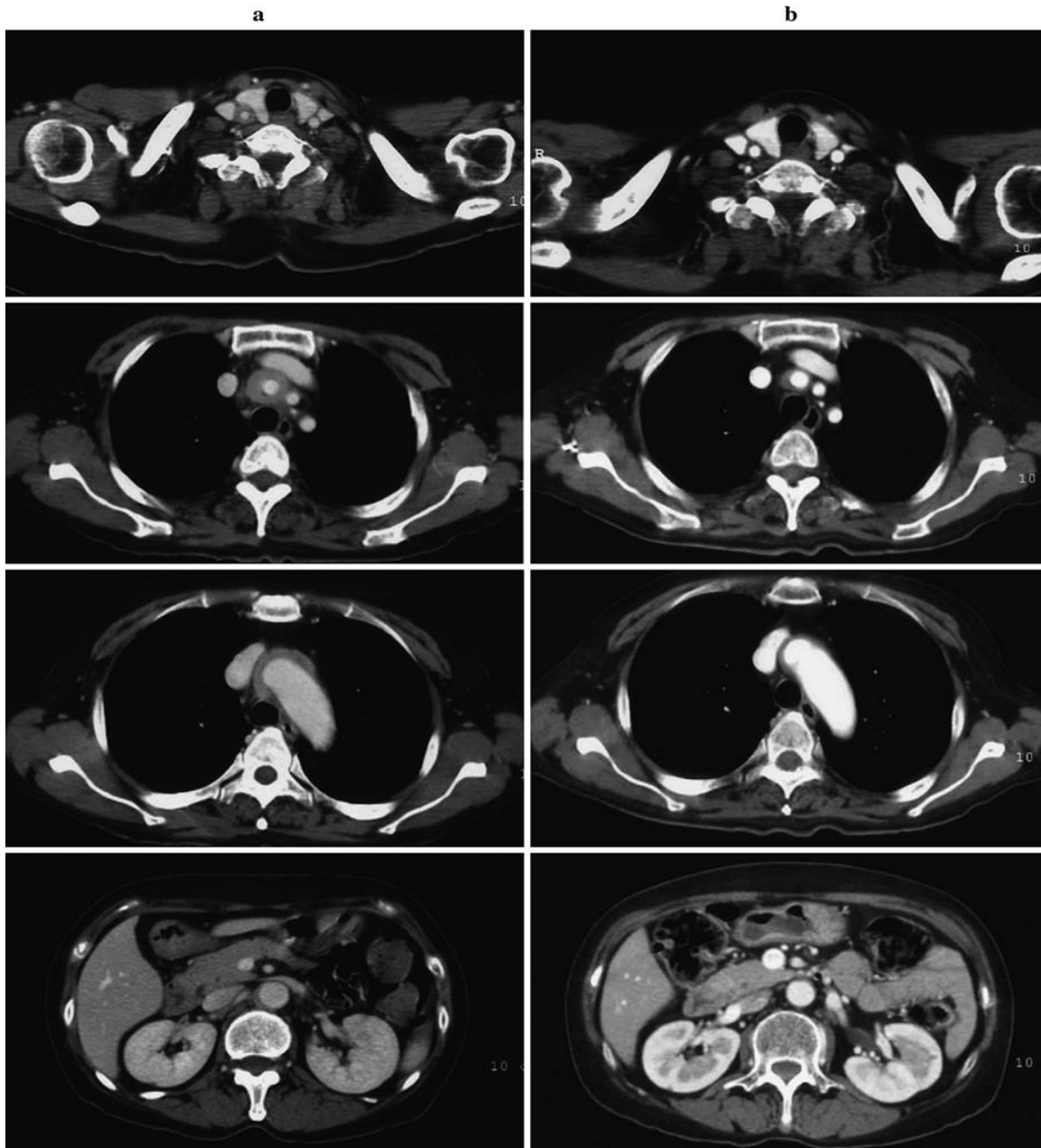


Figure 30 : Syndrome de Cogan, femme de 59 ans avec une vascularite associée : Le scanner thoraco-abdominal

montre un épaississement de la paroi périvasculaire avant traitement (a, images dans la colonne de gauche) impliquant les artères carotide droite, brachiocéphalique, carotide gauche et de l'aorte dans le thorax et l'abdomen. Après traitement aux stéroïdes pour (b, images dans la colonne de droite), il y avait diminution de l'épaississement de la paroi à 24 jours.

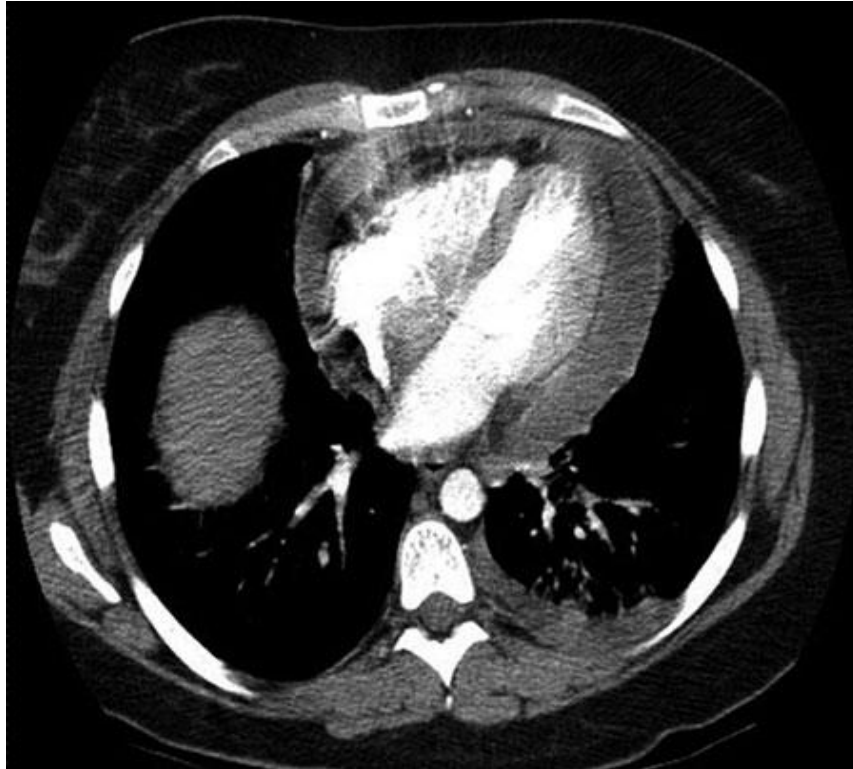


Figure 31 : Syndrome de Cogan chez une femme de 32 ans : L'angioscanner thoracique illustre un liquide péricardique secondaire à une péricardite. Côté gauche : épanchement pleural.

2.2.2. Angiographie par résonance magnétique ARM :

La modalité d'imagerie de l'ARM est similaire à celle de l'angioscanner pour l'évaluation de la vascularite. Une variété de séquences d'imagerie produit des images qui détectent l'épaississement de la paroi, et certaines offrent des informations spécifiques sur la phase aiguë de la vascularite en utilisant un produit de contraste. Comme pour le TDM, le reformatage de l'image des artères dans de multiples plans de vue et les reconstructions en 3D peuvent être réalisés avec l'angio-IRM, ce qui permet une visualisation plus complète des anomalies occlusives et des anévrismes (**figures 25 et 26**). [47]

2.2.3. Echocardiographie :

L'utilisation de l'échographie est quelque peu limitée dans le syndrome de Cogan par rapport aux capacités d'imagerie plus performante de l'angio-TDM et de l'angio-IRM. Cependant, chez les patients atteints d'aortite, l'échographie est excellente pour l'évaluation de l'augmentation de l'épaisseur de la paroi et la détection d'un anévrisme et de son diamètre. L'échographie est idéalement adaptée à la surveillance nécessaire d'un anévrisme de l'aorte abdominale et des parties proximales des grandes artères viscérales. La sténose proximale des artères des extrémités peut également être examinée par l'échographie. La détection d'anévrismes dans les artères du cou et des extrémités peut également être réalisée. [47]

L'échocardiographie est particulièrement applicable à l'étude des maladies des valves cardiaques et des dysfonctionnements ventriculaires. Environ 10 % des patients atteints de syndrome de Cogan présentent une aortite combinée à une atteinte de la valve aortique. Le degré de régurgitation de la valve peut être mesuré par échocardiographie. En outre, si les artères coronaires adjacentes sont devenues sténosées, la compromission de la fonction ventriculaire qui en résulte peut-être détectée et quantifiée par échocardiographie ainsi que par CTA et l'ARM. De plus, l'échographie est précieuse pour détecter les épanchements péricardiques secondaires à la péricardite qui peuvent survenir dans la vascularite du CS. [47]

2.2.4. TEP-scan :

Les caractéristiques de la vascularite de la paroi aortique en réponse à la préparation isotopique de (18F) fluoro-2-désoxy-2-D-glucose (FDG) chez les patients CS avec une vascularite associée est apparemment similaire à celles d'autres maladies causant une vascularite aortique, comme l'Artérite à cellules géantes. L'activité anormale du FDG dans la paroi aortique indiquant une vascularite aiguë du CS a été démontrée par le PET-scan (**Figure 32**). Une telle constatation n'est pas spécifique d'un type particulier d'aortite, mais elle pourrait s'avérer être un marqueur utile pour la gestion médicale de la vascularite. [47]

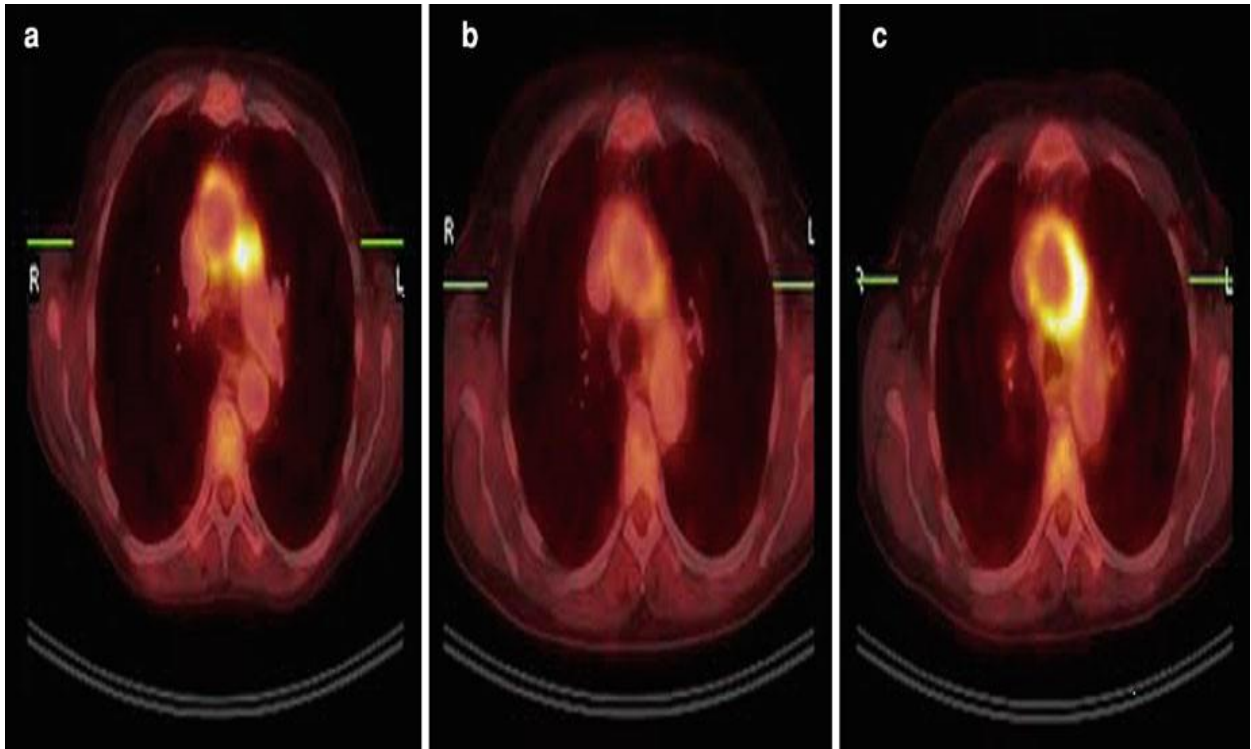


Figure 32 : Syndrome de Cogan avec aortite, femme de 60 ans : TEP/TDM thoracique, images en coupe avant traitement (a), montre une fixation pathologique du FDG dans la paroi de l'aorte thoracique ascendante et entre l'aorte et l'artère pulmonaire, indiquant une vascularite aiguë. Après 3 semaines de traitement par corticostéroïdes, la répétition de l'examen TEP/TDM (b) montre une diminution de fixation dans la paroi aortique. Après 6 mois de traitement avec du méthotrexate et de la prednisone à faible dose, le patient était stable cliniquement, mais le TEP/TDM (c) montre une augmentation de l'absorption dans la paroi aortique, indiquant une activité accrue de l'aortite.

2.2.5. Angiographie :

L'angiographie est limitée en tant que procédure d'imagerie globale pour la vascularite car il n'affiche que les caractéristiques du lumen, mais elle produit d'excellentes images à haute résolution d'anomalies artérielles (**Figure 33**). L'utilité de l'angiographie pour la vascularite devrait idéalement être limitée aux lits artériels qui comportent des artères de petite ou moyenne taille où la résolution spatiale requise des anomalies artérielles est inférieure à 2 mm, mais suffisamment grandes pour être visibles. Les localisations anatomiques qui sont idéalement étudiées par l'angiographie sont les branches des viscères abdominaux, les artères des extrémités distales et les artères intracérébrales. Une vascularite cérébrale chez un patient atteint de CS a été rapporté. Ce rapport de cas montre des images angiographiques à haute résolution spatiale d'une vascularite artérielle intracérébrale et documente une certaine amélioration sur l'angiographie de suivi après un traitement médical. Dans cette région anatomique, l'angiographie offre actuellement des informations supérieures par rapport aux autres modalités d'imagerie. Cependant, pour les artères plus larges et l'aorte, les modalités non invasives telles que l'angio-TDM et l'angio-IRM fournissent des informations diagnostiques supplémentaires importantes sur l'atteinte de la paroi vasculaire. [47]

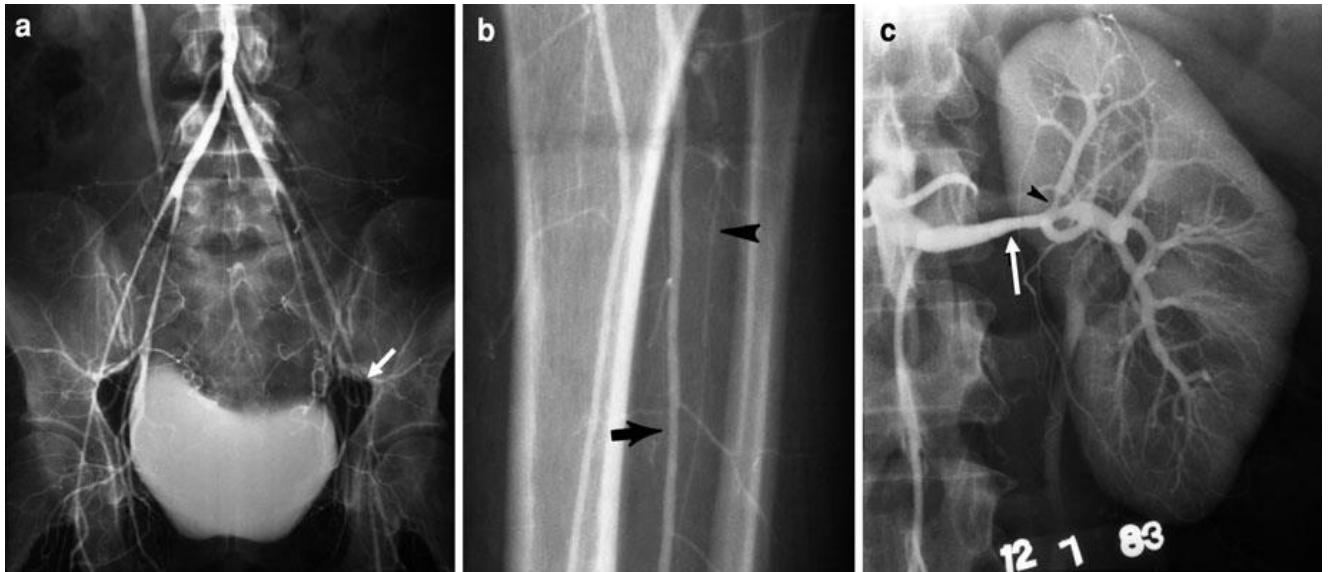


Figure 33 : Syndrome de Cogan avec vascularite : l'angiographie de l'abdomen, du pelvis et de l'abdomen, du bassin et des membres inférieurs montre des sténoses étendues de plusieurs segments artériels : aorte distale, artères proximales de l'iliaque commune droite, les deux artères iliaques internes, le segment iliaque externe droit, segment iliaque externe gauche distal proche de l'occlusion (a, flèche), les deux segments de l'artère fémorale commune, l'artère tibiale antérieure gauche (b, pointe de flèche), et un léger rétrécissement de l'artère péronière (b, flèche). L'artériographie rénale gauche montre sténose de l'artère rénale principale distale (c, flèche) et sténose de la branche primaire du pôle supérieur (c, tête de flèche).

3. Résultats des examens biologiques :

Il n'existe pas de marqueur spécifique du syndrome de Cogan, mais certains paramètres peuvent être anormaux.

Une hyperleucocytose et une vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS) élevée, accompagnées d'une anémie et d'une thrombocytose sont les résultats habituels chez les patients atteints du syndrome de Cogan. Pendant les crises, une hyperfibrinémie est souvent présente et une élévation du taux de protéine C réactive (CRP) peut être observée. [12,48]

La recherche d'infections est généralement négative, bien que des signes d'infection à Chlamydia aient été signalés dans certains cas.[10]

Des anomalies urinaires peuvent être présentes, telles que l'hématurie et la protéinurie. Les tests de la fonction hépatique sont généralement normaux. Dans certains cas, le facteur rhumatoïde et des anticorps antinucléaires ont été détectés, ainsi que : des cryoglobulines, des anticorps anti-muscle lisse ou un anticoagulant lupique.[10,12]

Des anticorps dirigés contre un antigène cornéen ou des constituants de l'oreille interne ont été détectés chez certains patients.[10]

Aucun des résultats des examens biologiques ne peuvent exclure ou confirmer le diagnostic du syndrome de Cogan.

Les anomalies de plusieurs protéines sériques sont d'une signification incertaine mais sont probablement des marqueurs non spécifiques de l'inflammation.[36]

Tableau 5 : potentielles anomalies biologiques dans le syndrome de Cogan

Leucopénie
Lymphopénie relative
Hyperleucocytose
Neutrophilie
Eosinophilie (légère)
Anémie
Thrombocytose
Vitesse de sédimentation élevée >20 mm/h
CRP élevée
Pléocytose du liquide céphalorachidien
Cryoglobulines
Hypocomplémentémie
Diminution de C3
Diminution du C4
Diminution du complément hémolytique total
Anticorps anti-nucléaire (faible taux)
Facteur rhumatoïde (faible taux)
ANCA
Immunofluorescence p-ANCA
Immunofluorescence c-ANCA

4. Anatomopathologie :

Les résultats pathologiques macroscopiques et histologiques chez les patients atteints du syndrome de Cogan sont extrêmement diverses et suggèrent une réponse inflammatoire dirigée vers de nombreux tissus mais avec une prédilection pour l'atteinte vasculaire.[36]

Les études anatomo-pathologiques de l'œil et de l'oreille sont rares au cours de l'évolution du syndrome de Cogan ; la plupart d'entre elles ont été réalisées lors d'autopsies, longtemps après les épisodes de progression locale, ce qui limite leur contribution à la compréhension de cette maladie.[12]

4.1. Lésions oculaires :

Dans un seul rapport d'autopsie d'un patient avec le syndrome de Cogan, un épaissement de l'épithélium de la cornée, un infiltrat lymphocytaire et des capillaires nouvellement formés qui s'étendaient dans la sclérotique et l'iris adjacent étaient présents. Les artéριοles autour du nerf optique étaient hyalinisées, et la choroïde et le corps ciliaire étaient infiltrés avec des plasmocytes et des lymphocytes.[36]

4.2. Lésions auditives :

- L'autopsie d'un patient atteint du syndrome de Cogan a révélé un épaissement de l'épithélium cornéen, un infiltrat lymphocytaire et des capillaires nouvellement formés qui s'étendaient dans la sclérotique et l'iris adjacent étaient présents. Les artéριοles autour du nerf optique étaient hyalinisées, et la choroïde et le corps ciliaire étaient infiltrés par des plasmocytes et de lymphocytes. Le nombre de noyaux dans l'organe de Corti a diminué. La démyélinisation et l'atrophie de la partie proximale du huitième nerf crânien étaient évidentes, et les ganglions vestibulaire et spiral présentaient une satellitose, mais aucune vascularite définitive n'a été notée.[49]
- Les lésions de l'oreille se trouvent dans la cochlée et le vestibule, avec des lésions dégénératives majeures de l'organe de Corti et des canaux semi-circulaires, une destruction des cellules ciliées et des infiltrations lymphoplasmocytaires ou une atrophie du ligament spiral. En outre, on peut observer un œdème du canal cochléaire et des canaux semi-circulaires, avec une congestion des espaces endolymphatiques (hydrops), et une fibrose de la cochlée et/ou du vestibule, parfois accompagnée d'une ossification localisée ou même zones de résorption osseuse. [12]

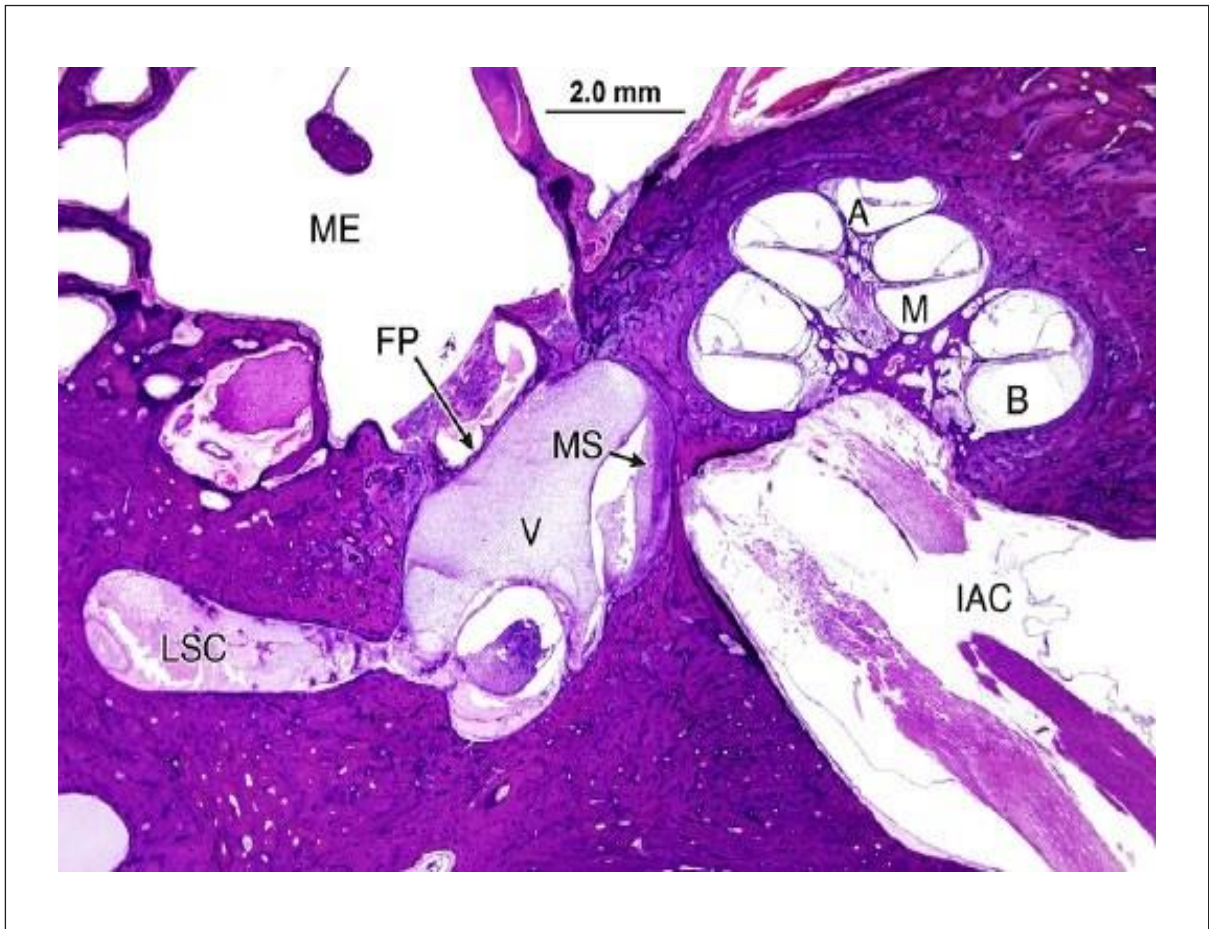


Figure 34 : Oreille gauche. Coupe médio-modiolaire à travers la cochlée, le vestibule (V), l'oreille moyenne (EM) et le conduit auditif interne (CAI).

Il y avait des preuves de nécrose de la macule sacculaire (MS) et un exsudat fibreux remplissant le canal semi-circulaire latéral (LSC). La base de l'étrier (FP) était normale.

Dans les régions Dans les tours basal (B), moyen (M) et apical (A) de la cochlée, la fibrose et de la nécrose ont été observées, en particulier dans le tour basal.

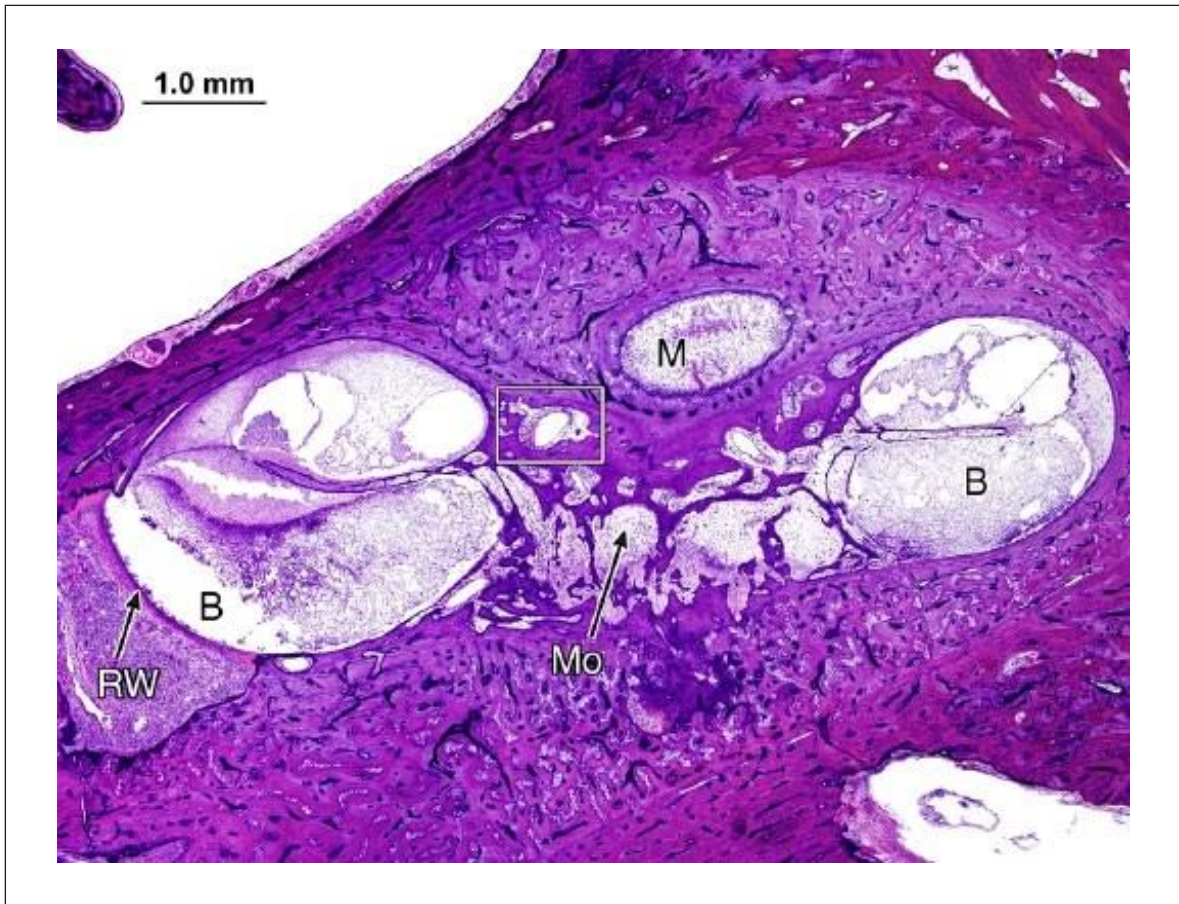


Figure 35 : base (B) de la cochlée de l'oreille gauche. La fibrose et de la nécrose étaient présentes. Dans la zone modiolaire (Mo), un vaisseau sanguin est encadré.



Figure 36 : Photomicrographie de la tour basale de la cochlée gauche. La piste de l'électrode (E) se trouvait dans la scala vestibuli, et une dislocation fracturée de la lame osseuse spirale (flèche) s'était produite. Il y avait dépôt de tissu fibreux (FT) et d'os nouveau (NB) près de l'électrode.

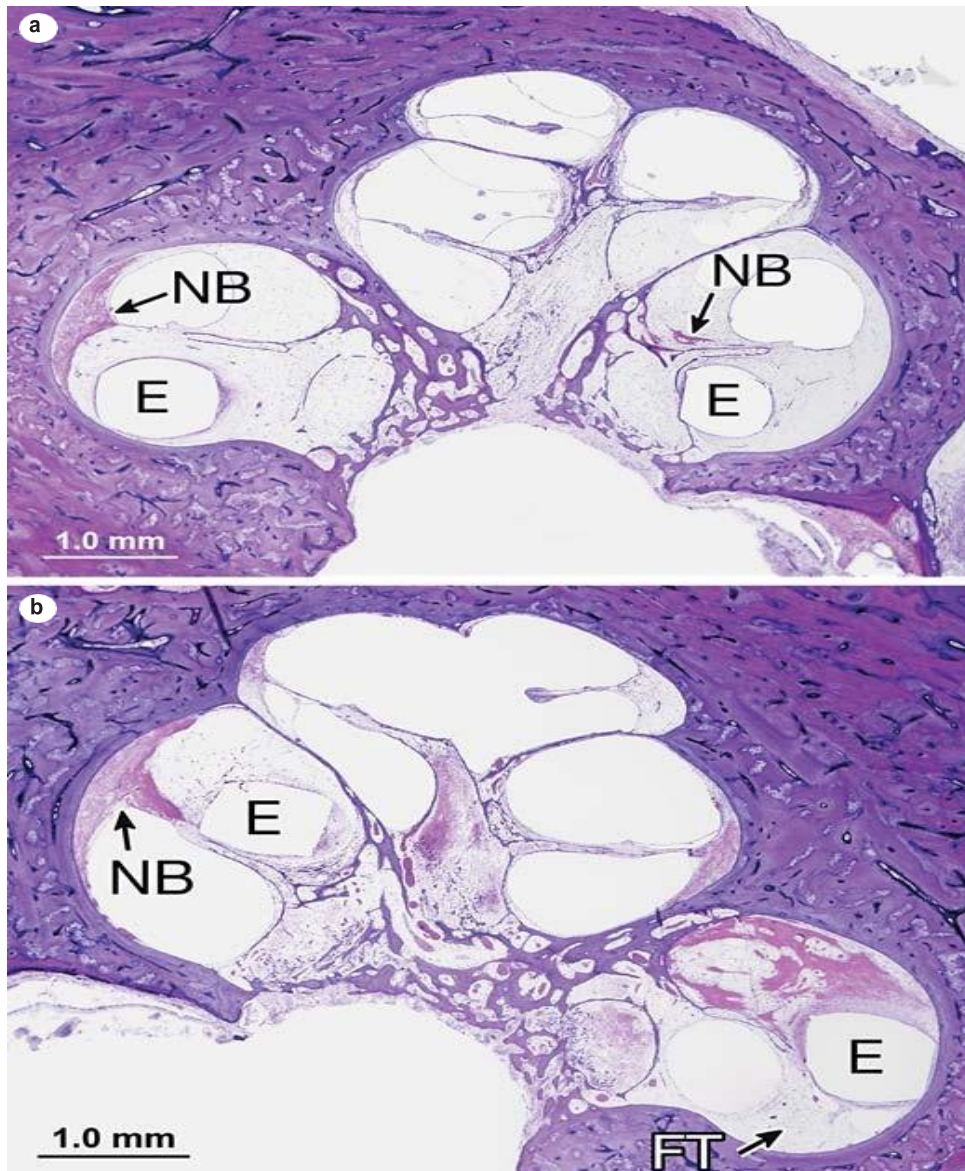


Figure 37 : Photomicrographies des deux cochlées.

- a. Section médio-modiolaire de la cochlée droite. Une nouvelle formation osseuse (NB) a été observée dans la scala vestibuli et le ligament spiral. La piste de l'électrode (E) se trouvait au sein de la scala tympani dans le tour basal inférieur et très près du modiulus dans le tour basal supérieur.**
- b. Section médio-modiolaire de la cochlée gauche : NB a été vu dans la scala tympani, la scala vestibuli, le ligament spiral et le tissu fibreux (FT) remplissait incomplètement la scala tympani.**

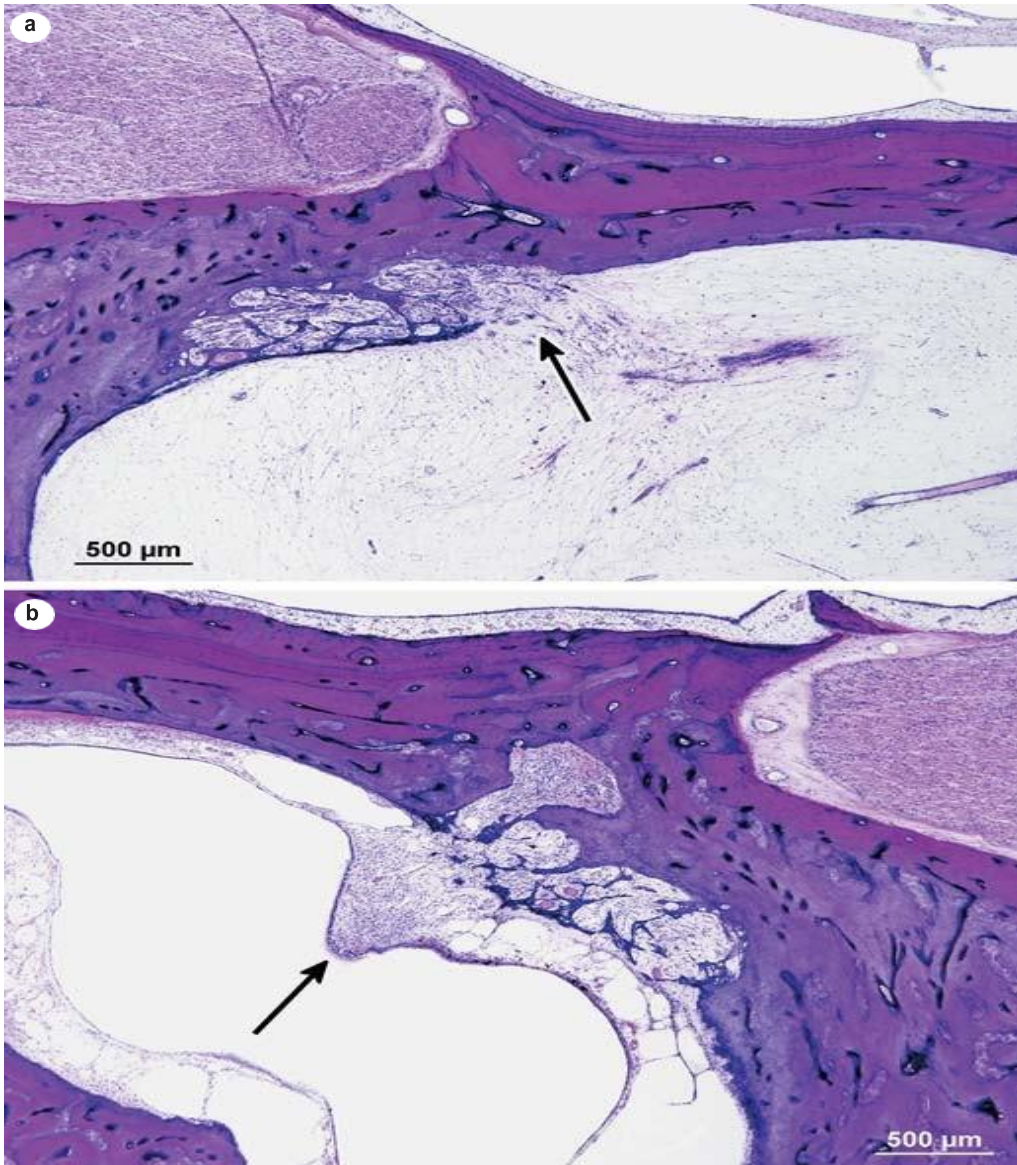


Figure 38 : Photomicrographies des deux ampoules des canaux semi-circulaires latéraux.

- a. À droite, l'ampoule latérale est totalement dégénérée (flèche), et l'espace endolymphatique est rempli de tissu fibreux lâche.**
- b. A gauche, le neuroépithélium de l'ampoule était partiellement intact (flèche). Le compartiment endolymphatique était autrement normal.**

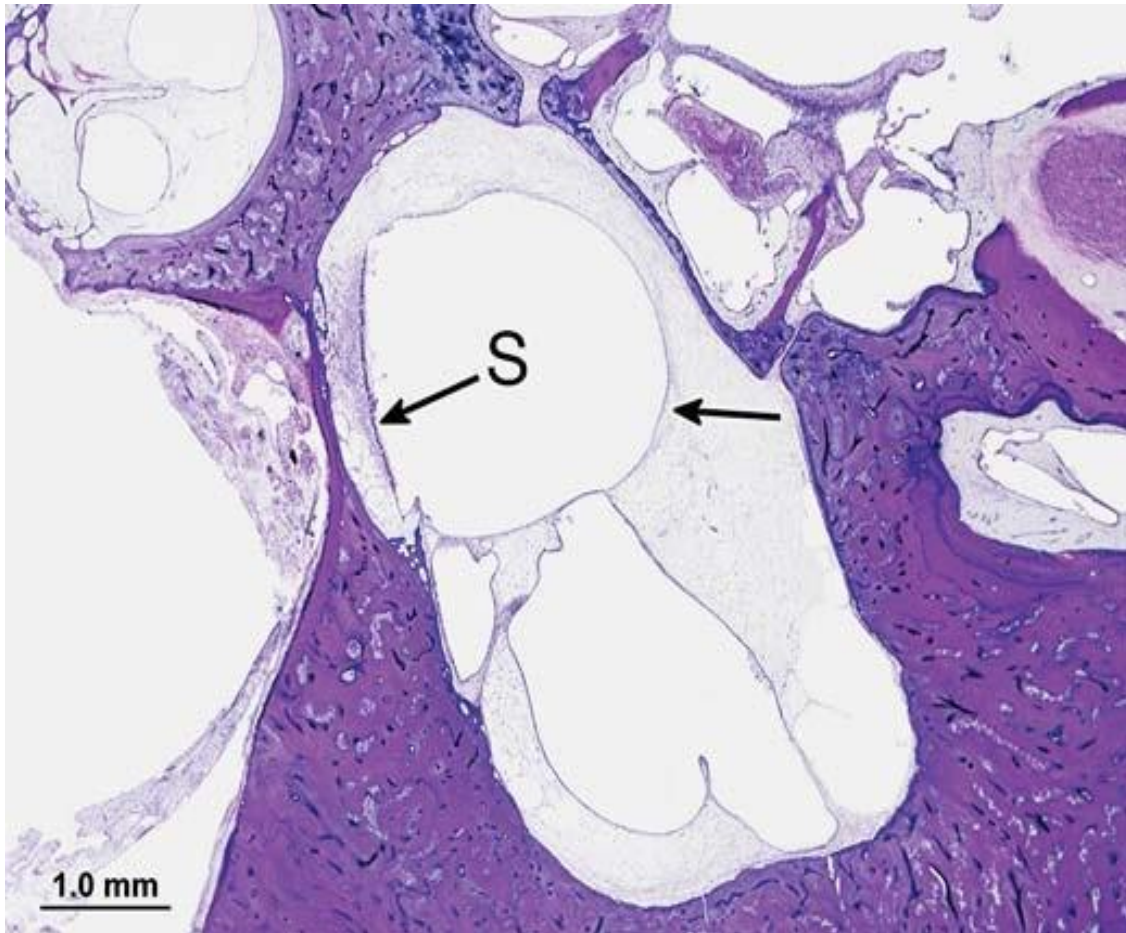


Figure 39 : Photomicrographie du sacule droit (S). Un hydrops endolymphatique était visible (flèche), et le compartiment péri lymphatique était rempli de tissu fibreux lâche.

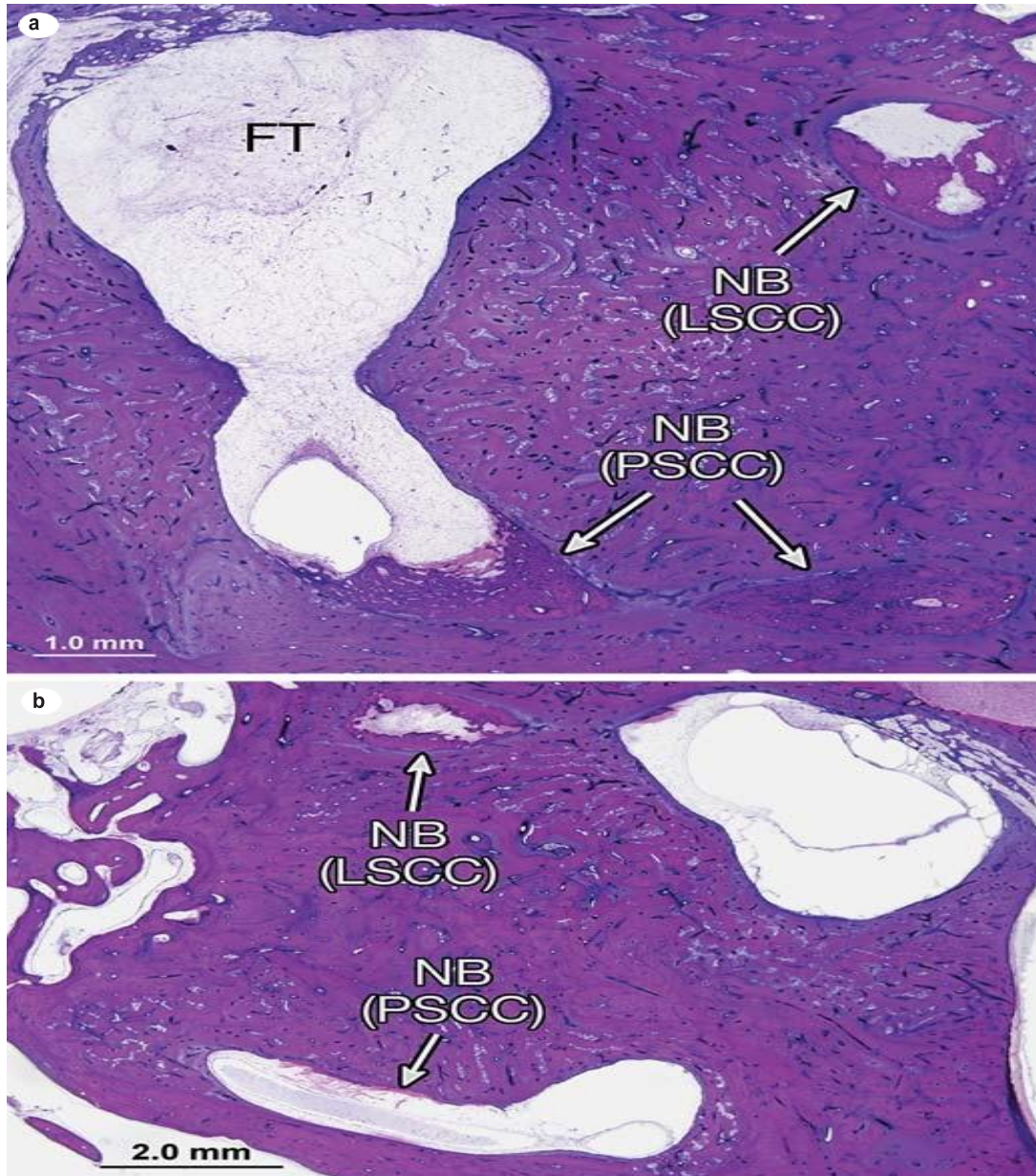


Figure 40 : Photomicrographie de l'appareil vestibulaire des deux oreilles.

a. Dans l'oreille droite, une nouvelle formation osseuse (NB) a été observée dans les canaux semi-circulaires latéraux (LSCC) et postérieurs (PSCC), et le tissu fibreux (FT) a presque rempli le vestibule.

b. Dans l'oreille gauche, une nouvelle formation osseuse (NB) était observée dans le LSCC et le PSCC.

- En utilisant la coloration H&E, il y avait des preuves de vascularite, notamment une infiltration lymphocytaire des parois des vaisseaux et des tissus environnants, et des signes de nécrose des vaisseaux dans le tour basal de la cochlée (**Figure 35**) et dans le système vestibulaire (**Figures 41,42**). L'infiltrat cellulaire à l'intérieur et autour des parois des vaisseaux comprenait des lymphocytes, des neutrophiles, et quelques histiocytes. Il y avait des signes de thrombose dans certains petits vaisseaux.[44]
- L'utilisation de l'immunomarquage CD45 a permis de mieux définir l'infiltrat inflammatoire à l'intérieur et à l'extérieur des parois des vaisseaux sanguins observé dans la cochlée (**Figure 43**) et vestibulaire (**figure 44**).

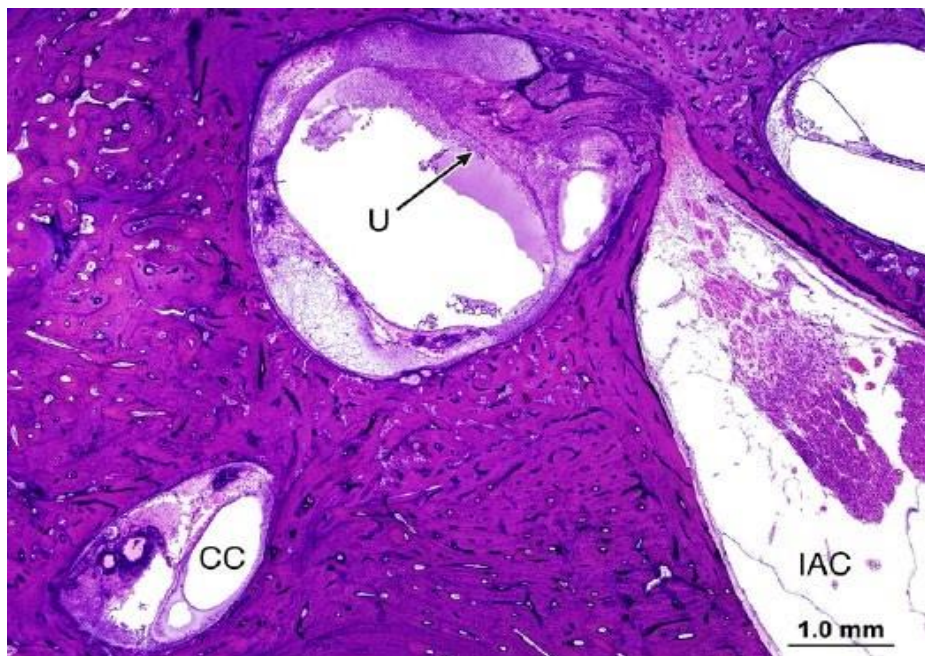


Figure 41 : Coupe horizontale à travers les cruraux communs (CC) et l'utricule (U). Il y avait une fibrose et une nécrose aiguë du labyrinthe vestibulaire. Le conduit auditif interne (CAI) semblait normal.

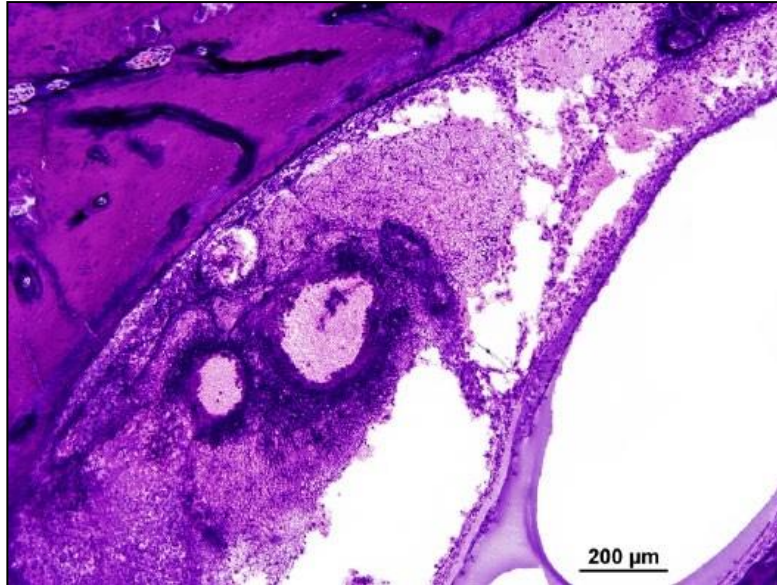


Figure 42 : Image de plus grande puissance des vaisseaux de la crux commune, également vue dans la Figure 40. La manchette basophile observée autour de ces vaisseaux dans les sections colorées au H&E était due à une infiltration de cellules inflammatoires.

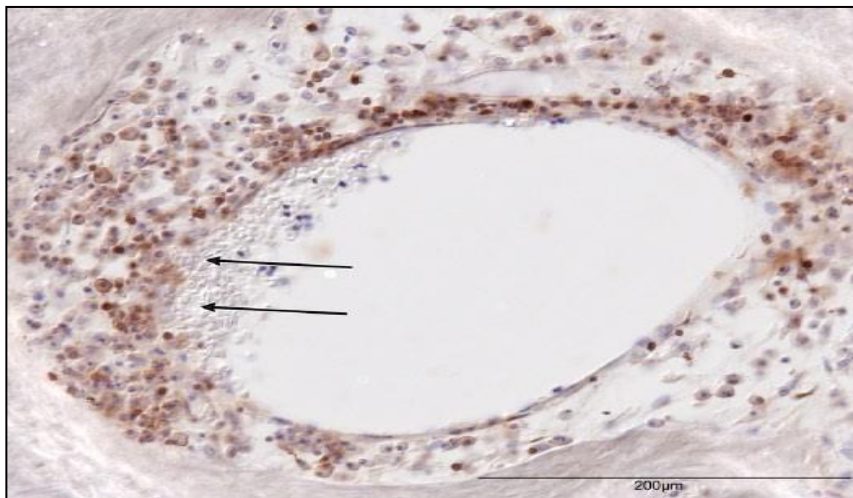


Figure 43 : Immunomarquage CD45 d'un vaisseau dans la zone modiolaire de la cochlée (Figure 34). Il y avait un infiltrat inflammatoire à l'intérieur et à l'extérieur des parois du vaisseau sanguin. Les cellules inflammatoires étaient constituées de lymphocytes, de neutrophiles et d'histiocytes. Dans une zone fortement infiltrée par des cellules inflammatoires, l'intégrité de la paroi du vaisseau a été rompue (flèches).

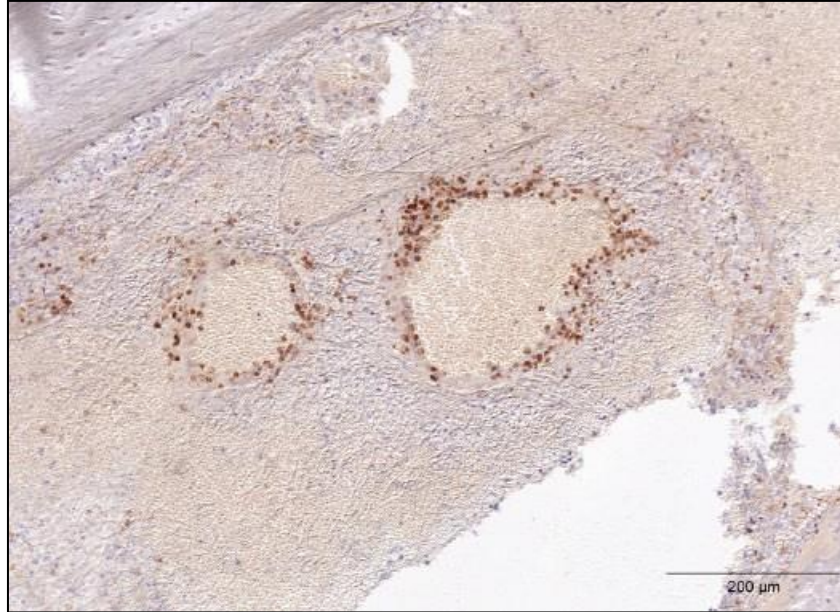


Figure 44 : Immunomarquage CD45 des vaisseaux près de la crura commune, également représentée sur la figure 42. Autour de la paroi des deux vaisseaux était une infiltration de cellules inflammatoires composées de lymphocytes, de neutrophiles et d'histiocytes.

4.3. Lésions cardio-vasculaires :

L'autopsie d'un patient atteints du syndrome de Cogan a montré un péricarde fibrosé et une fibrose des muscles papillaires de la valve mitrale. D'autres chercheurs ont rapporté un "myocarde flasque" et des infarctus du myocarde récents en association avec une infiltration neutrophile. Une fibrose endocardique, une infiltration par des neutrophiles et des éosinophiles, et de rares granulomes peuvent se produire. Comme indiqué, les ostiums coronaires peuvent être rétrécis et les artères coronaires proximales peuvent présenter une vascularite et la formation d'anévrismes. Le sinus de Valsalva et les artères coronaires distales peuvent être impliquées.[36]

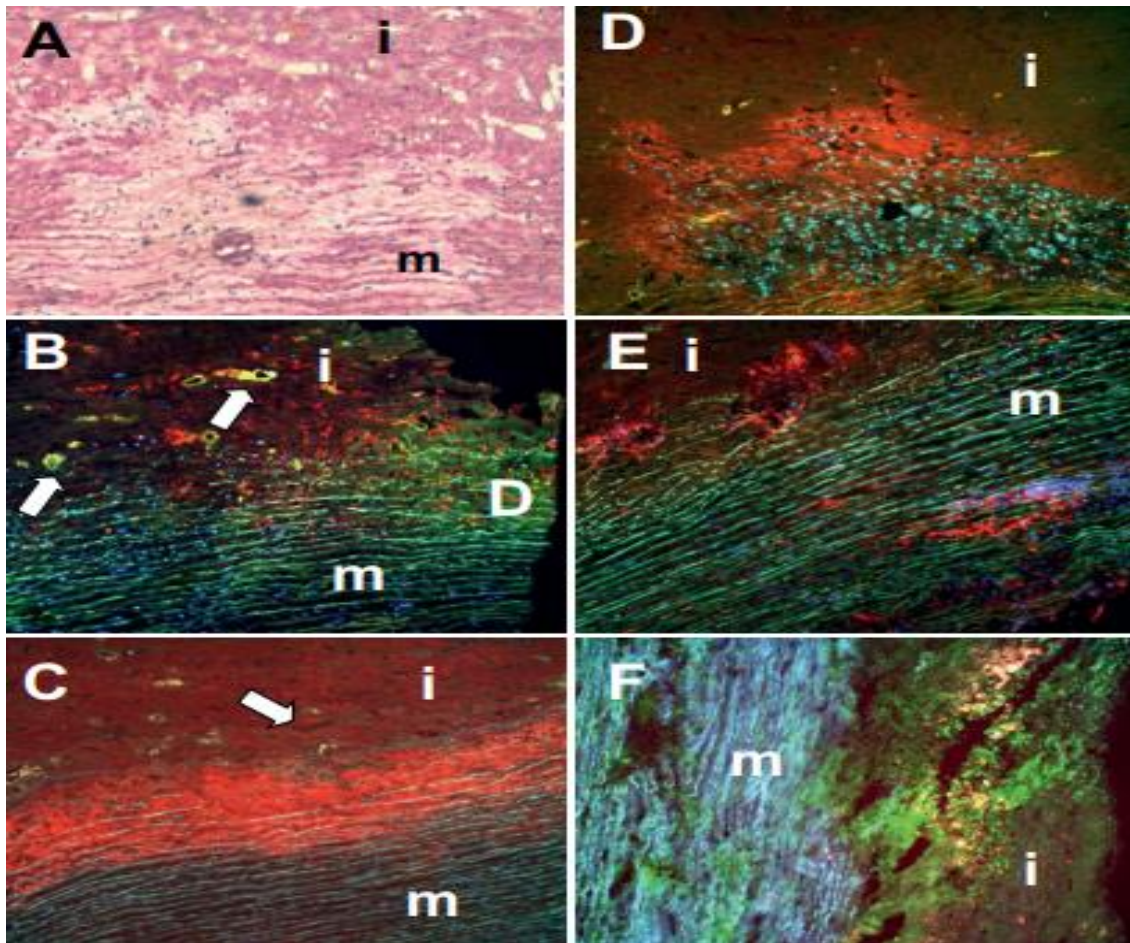


Figure 45 : Corrélation entre l'infiltration inflammatoire et la dégradation du collagène. Coloration au Picro Sirius

(panneau A : dépôt de collagène = rouge) montrant des zones avec une dégradation massive du collagène. L'immunohistochimie pour le CD68 (panneau B) et le 27E10 (panneau C) a démontré l'accumulation de cellules infiltrantes, en particulier à la frontière intima-média (les flèches indiquent les zones de vascularisation profonde). La métalloprotéase matricielle 1 MMP1 (panneau D) et la métalloprotéase matricielle 9 MMP9 (panneau E) étaient fortement exprimées à la limite intima-média et dans les zones plus profondes de la média. Il est intéressant de noter que l'expression de MMP2 très faible (non montré). La zymographie in situ (panneau F : collagénolyse) a montré une activité collagénolytique massive à la limite de l'intima-média et dans les zones plus profondes de la média.

(m : média ; i : intima ; grossissement original : ×100)

En dehors de l'implication des parois de l'aorte et des grands vaisseaux de conduit, une vascularite peut aussi être détectée chez certains patients, avec une atteinte des vaisseaux intermédiaires et/ou une vascularite nécrosante ressemblant de près à la PAN.[12]

4.4. Lésions cutanées :

Chez 11 patients atteints du syndrome de Cogan, des échantillons de biopsie cutanée ont été obtenus, dont 1 a montré une vascularite. Trois ont montré des résultats non spécifiques tels que des ulcérations, des modifications péri- artéritiques, des abcès, et une fibrose.[36]

4.5. Lésions musculaires :

Cinq des 21 patients atteints du syndrome de Cogan présentaient des anomalies dans les échantillons de biopsie musculaire. Une artérite a été observée chez l'un des patients dans un échantillon qui avait été adjacent à une veine fémorale thrombosée. Chez le même patient, une biopsie antérieure du muscle droit de l'abdomen avait été effectuée lors d'une laparotomie qui avait révélé des résultats normaux. Deux autres patients ont présenté une artérite ou une vascularite musculaire, une myosite chez l'un d'eux, une nécrose et une atrophie chez deux autres.[36]

4.6. Lésions lymphatiques :

Les ganglions lymphatiques de 10 patients atteints du syndrome de Cogan ont été examinés. Un ganglion contenait une légère inflammation granulomateuse et des cellules géantes multinucléées et des macrophages, et six patients, présentaient une hyperplasie nodulaire inflammatoire non spécifique. [36]

4.7. Lésions hépatiques :

Chez 7 patients atteints du syndrome de Cogan, l'examen histologique a révélé des anomalies hépatiques. Un patient présentait des granulomes caséifiants. D'autres ont rapporté des résultats histologiques similaires, parfois accompagnés de nodules grossièrement visibles. En outre, une inflammation hépatique a été signalée, y compris des résultats minimes localisés dans la région péri-portale ou la triade portale, et une perte focale d'hépatocytes avec une inflammation non spécifique. L'infiltrat est de type cellulaire mixte. Une prolifération du canal biliaire et une vascularite peuvent également se produire. La fibrose, qui peut se manifester par une hyalinisation dense et des infarctus en forme de coin, peut apparaître.[36]

4.8. Lésions rénales :

Le tissu rénal était anormal chez cinq patients atteints du syndrome de Cogan. Des cicatrices corticales ont été observées chez un patient, et des infarctus des tissus rénaux sont survenus chez trois autres patients. La vascularite était présente chez deux de ces patients et une glomérulonéphrite dans un cas. [36]

4.9. Lésions de la moelle osseuse :

Sept des 14 patients atteints du syndrome de Cogan présentent des résultats anormaux aux examens de la moelle osseuse. L'un des patients avait une moelle hypo cellulaire avec un nombre accru de granulocytes, de mégacaryocytes et de plasmocytes. D'autres chercheurs ont également noté cette dernière observation. Nous avons constaté une diminution de la formation d'hémoglobine chez deux patients, une maturation érythroïde mégaloblastique érythropoïèse diminuée chez un patient chacun. Une de nos patientes, une femme menstruée avec une maladie active, avait des réserves de fer diminuées, et une autre patiente avait des réserves en fer accrues, principalement réticulo-endothéliales. [36]

4.10. Lésions spléniques :

Dans la rate d'un des patients, une nécrose étendue et des granulomes caséifiants ont été notés. Les cultures de plusieurs organismes n'ont donné aucune croissance. Un autre auteur a rapporté la formation d'abcès spléniques qui ont produit des staphylocoques à coagulase négative et des diphtéroïdes. Trois cas d'infarctus spléniques, dont deux associés à une vascularite splénique, sont survenus. Un patient présentant une aortite et une vascularite avait une rate histologiquement normale. [36]

4.11. Lésions testiculaires :

Un échantillon de biopsie testiculaire provenant d'un des patients atteints du syndrome de Cogan a montré des tissus normaux. Un patient qui avait une vascularite avait des cicatrices artérielles testiculaires suggérant une " vascularite guérie "et un autre patient avait un tissu testiculaire hyalinisé. [36]

4.12. Lésions gastro-intestinales :

Un patient atteint de vascularite présentait des ulcérations dans tout l'intestin. Chez un autre patient, des plaques épaissies sur la surface anti mésentérique de l'intestin grêle étaient accompagnées des ulcères de la muqueuse. L'examen histologique a révélé une inflammation de la lamina propria et de la sous-muqueuse qui s'étendait à la couche musculaire, avec un infiltrat à prédominance neutrophiles et éosinophiles accompagnés d'un nombre réduit de cellules mononucléaires, de cellules géantes multinucléées et de granulomes. Un infiltrat éosinophile intense de la lamina propria a été noté dans l'appendice de ce patient. [36]

4.13. Lésions du système nerveux :

Un examen post-mortem d'un des patients atteint du syndrome de Cogan a montré un dépôt aléatoire d'hémosidérine dans la partie sous-arachnoïdienne et une gliose du lobe occipital. Un autre patient atteint de vascularite active présentait des pétéchies et un œdème cérébral. L'examen du cerveau, y compris les noyaux du deuxième et du huitième nerf crânien, a montré des résultats normaux chez un troisième patient. Un rapport décrit une "perturbation discutable" de la substance de Nissl et un rétrécissement du ganglion cervical supérieur. Un autre patient présentait des changements neuronaux dégénératifs et des vaisseaux sanguins épaissis dans ce ganglion. [36]

4.14. Lésions du tissu synovial :

La seule biopsie de tissu synovial rapportée chez un patient atteint du syndrome de Cogan a révélé une synovite chronique non spécifique, mais la culture de l'articulation affectée a révélé la présence de "rares staphylocoques coagulases négatifs".[36]

5. Procédures spéciales :

L'audiographie et l'électronystagmographie en série peuvent être utiles pour observer l'évolution des patients atteints du syndrome de Cogan. Avec l'utilisation de ces procédures, nous avons corroboré une amélioration avec le traitement chez plusieurs patients (**figure 46**).

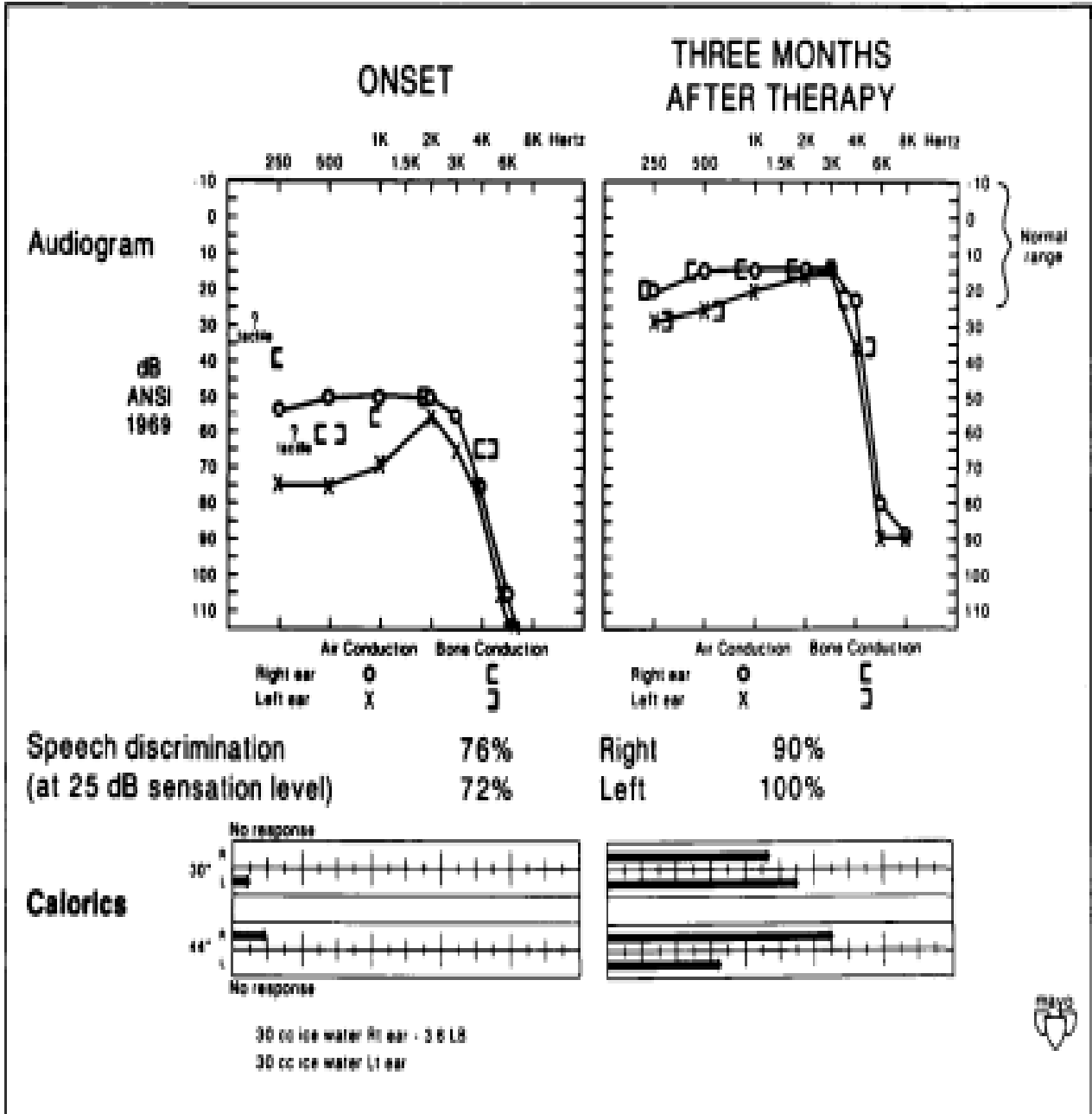


Figure 46 : Résultats de l'audiogramme et de l'épreuve calorique (les flèches indiquent la durée relative du nystagmus ;

le résultat normal dépasse la deuxième grande marque verticale) d'un de nos patients atteints du syndrome de Cogan avant (à gauche) et 3 mois après (à droite) sous prednisone (dose initiale, 40 mg par jour ; diminuée à 20 mg par jour au moment de la deuxième étude). L'audiogramme initial montre une surdité de perception bilatérale profonde et des réponses caloriques quasi absentes à l'eau froide (30°C) et chaude (44°C). Un bolus d'eau froide a provoqué une réponse minimale dans l'oreille droite et aucune réponse dans l'oreille gauche. Trois mois après le traitement, l'audiogramme en sons purs a montré une amélioration substantielle, et une amélioration correspondante a été notée dans la discrimination de la parole. À ce moment-là, les réponses caloriques s'approchaient de la normale. ANSI = American National Standards Institute.

- Un test au glycérol était positif chez un patient, possiblement positif chez un autre, et négatif chez deux.
- Les mesures relatives et absolues de l'impédance auditive ont prétendument démontré une composante mécanique " similaire à l'otospongiose " chez deux patients qui présentaient des résultats concomitants d'une déficience auditive cochléaire.[36]
- Une échocardiographie a été réalisée chez cinq patients, dont deux présentaient une insuffisance aortique audible. L'échocardiographie d'un patient présentant une insuffisance aortique symptomatique a montré une hypertrophie du ventricule gauche et un feuillet antérieur de la valve mitrale " battant ", ce qui est compatible avec une insuffisance aortique. L'échocardiographie sectorielle réalisée chez l'autre patient présentant une insuffisance aortique audible a montré un épaississement des cuspides mitrales, et les résultats d'un examen Doppler étaient compatibles avec une insuffisance aortique. Chez un troisième patient, qui n'a pas un souffle au cœur, l'échocardiographie Doppler a démontré un épaississement mineur le long du bord de la cuspide coronaire droite de la valve aortique et une insuffisance aortique minime. Nos deux autres patients ont eu des échocardiogrammes sans particularité.
- L'étude du liquide céphalo-rachidien a révélé des anomalies chez 13 des 52 patients. Seules quelques cellules mononucléaires sont habituellement présentes ; cependant, une étude a rapporté 336 leucocytes par champ de haute puissance, dont 23% étaient des neutrophiles, et une autre a trouvé 53 leucocytes/ml, dont 45% étaient des neutrophiles [50]. Un groupe de recherche a rapporté une augmentation du pourcentage de la fraction

y-globuline chez un patient mais une valeur normale chez un second [51]; nous n'avons pas trouvé une telle augmentation.

- Chez 10 des 20 patients, les électroencéphalogrammes (EEG) étaient anormaux, généralement caractérisés par des ondes lentes généralisées et de faible voltage. L'un de nos patients avait un foyer postéro temporal unilatéral, et un patient décrit dans la littérature présentait une anomalie électroencéphalographique occipito pariétale focale[52]. Dans l'un de nos cas, les tracés électroencéphalographiques ont montré une amélioration coïncidant avec l'amélioration clinique.

6. Diagnostics différentiels :

Lorsque la kératite interstitielle, le syndrome vestibulaire et l'apparition rapide de la surdité sont associés, le diagnostic du syndrome de Cogan est facilement posé, si l'on est conscient de son existence. Plusieurs autres maladies peuvent néanmoins être évoquées par l'association de symptômes oculaires et audio vestibulaires :

- ✚ Une syphilis congénitale, qui est un critère d'exclusion pour le syndrome de Cogan ;
- ✚ Les syndromes de Vogt-Koyanagi-Harada, qui associent une atteinte audio vestibulaire à une uvéite, une alopecie, une poliose et un vitiligo ;
- ✚ L'association d'une otite séreuse et d'une vascularite systémique, parfois accompagnée d'une épisclérite, décrite par Sergent et Christian en 1994. Cette entité se distingue du syndrome de Cogan par l'absence d'atteinte de l'oreille interne ;
- ✚ Syndrome de Susac (vasculopathie rétinocochléocérébrale), causé par des lésions des artérioles rétinienne, cochléaire et cérébrale, se manifeste par des crises associant, de façon variable, une perte d'acuité visuelle, une surdité et des troubles neurologiques centraux ;
- ✚ Enfin, diverses maladies systémiques, telles que la PAN, la sarcoïdose, la granulomatose de Wegener, la polychondrite, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus systémique, la maladie de Behçet, le syndrome de Sjögren, ou la maladie de Horton (artérite à cellules géantes) peuvent être responsables de l'atteinte audio vestibulaire et des signes oculaires.[12]

Figure 47 : Principaux diagnostics différentiels du syndrome de Cogan

Kératite interstitielle

- Causes bactériennes :

Syphilis (acquise ou congénital)

Tuberculose

Maladie de Lyme

Lèpre

Brucellose

Leptospirose

Chlamydia

Maladie de Whipple

- Causes virales :

Herpes simplex type I ou II

Virus d'Epstein-barr (EBV)

Autres: VZV, Rubéole, Grippe, Rougeole, Variole, HTLV1, Adénovirus.

- Sarcoidose

Syndrome de Ménière avec hypoacousie

- Syndrome de Ménière
- Surdité auto-immune

Atteinte oculaire et audio-vestibulaire

- Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
- Syndrome de Susac (SICRET)
- Périartérite noueuse (PAN)
- Sarcoidose
- Granulomatose avec polyangéite
- Polychondrite atrophiante
- Maladie de Behçet
- Lupus érythémateux systémique
- Syndrome de Gougerot Sjögren
- Maladie de Takayasu

7. Nosologie :

Depuis la première description, les limites du syndrome de Cogan ont été discutées à plusieurs reprises. La description récente par Haynes et al. d'un syndrome de Cogan "atypique" soulève le problème de la spécificité, ou non, des deux formes de ce syndrome. La comparaison des symptômes observés chez les patients rapportés dans la littérature a montré des fréquences comparables pour la plupart d'entre eux, ce qui plaide en faveur de l'unicité du syndrome dans ses deux formes cliniques. On peut, néanmoins, constater que la présence de fièvre, d'une atteinte musculosquelettique, de signes muco-cutanés et d'adénopathies sont plus fréquemment observés au cours du syndrome de Cogan atypique. [12]

Chez certains patients, le syndrome de Cogan est associé à une maladie systémique : sarcoïdose, polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite rhumatoïde juvénile, le syndrome de Sjögren, la maladie de Basedow, la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse. Une attaque de chondrite de l'oreille et/ou du nez pose clairement la question de l'association ou le diagnostic différentiel avec la polychondrite chronique récurrente. En outre, la possibilité d'une atteinte multiviscérale et d'une vascularite au cours de l'évolution de la maladie a conduit certains auteurs à considérer le syndrome de Cogan comme une forme localisée de PAN, car il peut imiter les symptômes cliniques et histologiques de cette dernière. En outre, il est connu que l'atteinte des yeux avec une sclérite ou une épisclérite et l'atteinte de l'oreille avec une surdité ou un syndrome vestibulaire peuvent compliquer l'évolution progressive de la PAN. [12]

Les relations entre le syndrome de Cogan et les éléments caractérisant la surdité immunologique décrite par McCabe en 1979 restent mal élucidées. Les symptômes audio-vestibulaires de cette dernière sont très similaires à ceux du syndrome de Cogan, au cours duquel l'atteinte de l'oreille peut être le premier signe isolé de la maladie. Il est donc possible que, dans certains cas, une surdité immunologique soit le premier signe du syndrome de Cogan, auquel s'ajouteront ensuite d'autres signes, mais la fréquence de cette séquence progressive d'événements est inconnue. [12]

V. La prise en charge :

Compte-tenu de la rareté de la maladie, aucune série thérapeutique ou étude randomisée comparant les différents traitements n'a été publiée. Aucun n'est spectaculairement efficace. La corticothérapie reste le traitement le plus souvent utilisé. L'efficacité sur les manifestations ophtalmologiques et systémiques de type vascularite est assez bien documentée dans la littérature. Elle est par contre plus aléatoire sur les symptômes audio-vestibulaires.[8]

1. Traitement médical :

1.1. Traitement de l'atteinte oculaire :

Les atteintes ophtalmologiques sont plus faciles à traiter que l'atteinte audio-vestibulaire. La kératite interstitielle répond bien à l'utilisation de collyres corticoïdes avec un pronostic fonctionnel excellent si le traitement est instauré précocement. Les collyres atropiniques sont également utilisés pour leur effet mydriatique. Exceptionnellement, d'autres thérapeutiques locales peuvent être nécessaires pour contrôler l'atteinte ophtalmologique comme la ciclosporine. La kératite interstitielle justifie rarement le recours à une thérapeutique par voie générale, comme les corticoïdes. Par contre, les autres manifestations ophtalmologiques du syndrome de Cogan (sclérites, kératites ulcérées. . .) nécessitent souvent une corticothérapie per os et parfois un traitement immunosuppresseur pour contrôler les lésions ou à visée d'épargne cortisonique.[8]

1.2. Traitement de l'atteinte audio-vestibulaire :

La surdité au cours du syndrome de Cogan justifie une corticothérapie par voie générale. Elle doit être débutée rapidement, à forte dose pendant les 2 premières semaines, avant d'envisager une décroissance progressive. L'absence de contrôle de la première poussée peut aboutir à une surdité profonde définitive. L'objectif est également d'éviter la perte auditive qui peut se constituer au fur et à mesure des poussées ultérieures de la maladie, et cela, indépendamment de la qualité du contrôle de la première poussée.[8]

Le schéma thérapeutique est habituellement fondé sur la prednisone orale à la dose de 1 mg/kg par jour. Après deux semaines de traitement, une décroissance est proposée par palier de 5 à 10 mg toutes les unes ou deux semaines en fonction de la réponse. Ce traitement est maintenu quatre à six mois après la première poussée. En cas de rechutes fréquentes, une corticothérapie d'entretien (5 à 10 mg/jour) peut être proposée et un traitement d'épargne cortisonique discuté. L'évaluation audiométrique est réalisée deux à quatre semaines après le début des corticoïdes. En cas d'amélioration objective et subjective, la corticothérapie est maintenue selon le schéma précédent. À l'inverse, en l'absence d'amélioration auditive, la corticothérapie doit être rapidement diminuée puis interrompue (sauf si elle est nécessaire pour le contrôle de l'atteinte ophtalmologique ou des signes systémiques) car la récupération auditive est rarement plus tardive. L'analyse des données de la littérature montre qu'un patient qui ne s'améliore pas sous corticothérapie initiale sur le plan audio-vestibulaire a peu de chance de répondre à un traitement immunosuppresseur additionnel. Une escalade thérapeutique n'est donc probablement pas justifiée dans cette situation.[8]

Le méthotrexate est à l'heure actuelle le traitement le plus utilisé, notamment à visée d'épargne cortisonique (avec des doses allant jusqu'à 25 mg/semaine). Son efficacité au cours des surdités auto-immunes a été rapportée dans plusieurs séries ouvertes. Toutefois, elle n'a pas démontré dans une étude prospective randomisée en double aveugle, publiée en 2003, comparant corticoïdes et méthotrexate versus corticoïdes seuls. Par ailleurs, l'analyse des différentes séries de la littérature montre que l'efficacité est extrêmement variable au cours du syndrome de Cogan.[8]

Le cyclophosphamide par voie intraveineuse a été utilisé pour les manifestations oculaires sévères. Son efficacité sur les symptômes audio-vestibulaires est variable, bonne dans certains cas, négative dans d'autres. L'efficacité des autres immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil, ciclosporine, léflunomide) donnés à visée d'épargne cortisonique dans les manifestations audio-vestibulaires du syndrome de Cogan est difficile à apprécier au regard des différentes séries de la littérature ou des cas cliniques rapportés.[8]

Les biothérapies ont été récemment testées, notamment les anti-TNF-alpha. L'étanercept a été utilisé dans les surdités auto-immunes, avec des publications sous formes de cas cliniques ou d'études pilotes. Il a été évalué dans une étude ouverte multicentrique chez 23 patients atteints de surdités auto-immunes de diverses causes, dont 3 syndromes de Cogan. Sa tolérance était bonne. Tous patients confondus, il n'y avait pas d'efficacité sur les paramètres audiométriques. Par contre, deux des trois syndromes de Cogan ont été améliorés, au moins sur des paramètres subjectifs. L'efficacité de l'infliximab a été rapportée au cours des dernières années dans des cas cliniques isolés ou sur de courtes séries. Au total, neuf patients ayant un syndrome de Cogan ont reçu ce traitement, leurs données sont résumées dans le **tableau 7**. [8]

L'infliximab semble montrer une certaine efficacité (dans huit cas sur neuf), mais l'interprétation des résultats est difficile et un biais de publication existe certainement (absence de publication des observations où le traitement a été inefficace). Par ailleurs, sa place dans la stratégie thérapeutique est incertaine : traitement précoce pour augmenter les chances d'amélioration avant l'installation de dégâts irréversibles ? Ou traitement de secours des formes réfractaires après échec des thérapies conventionnelles ? [8]

Récemment, l'efficacité du rituximab (anti-CD20) a été rapportée dans un cas clinique. Dans cette observation, si les thérapeutiques conventionnelles (corticoïdes, cyclophosphamide, méthotrexate et ciclosporine) assuraient un bon contrôle de l'atteinte ophtalmologique et des vertiges, la détérioration de la fonction auditive conduisait à essayer un anti-TNF-alpha (adalimumab), sans succès. Le rituximab a permis une amélioration de l'acuité auditive et un contrôle de l'ensemble des manifestations cliniques. [8]

1.3. Traitement des manifestations systémiques :

Le traitement repose sur la corticothérapie éventuellement associée aux immunosuppresseurs. Un remplacement valvulaire aortique est parfois nécessaire. **La figure 47** résume une proposition de prise en charge thérapeutique du syndrome de Cogan au regard de l'analyse des données de la littérature. [8]

Tableau 6 : Efficacité de l'infliximab au cours du syndrome de Cogan.

Références	Manifestations ophtalmologiques initiales	Manifestations audio-vestibulaires initiales	Traitement initial	Efficacité de l'infliximab
[53]	Kératite interstitielle bilatérale	Surdité de perception bilatérale acouphènes	Corticoïdes cyclophosphamide	Efficace sur atteinte auditive
[53]	Sclérite bilatérale	Surdité de perception bilatérale	Corticoïdes cyclophosphamide	Efficace sur atteinte ophtalmo, amélioration acuité auditive
[54]	NP	Acouphènes	Corticoïdes cyclophosphamide	Efficace sur atteinte ophtalmo, inefficace sur acouphènes
[55]	Kératite interstitielle bilatérale	Surdité de perception bilatérale vertiges, acouphènes	Corticoïdes	Efficace sur acuité auditive
[55]	Kératite interstitielle	Surdité de perception bilatérale	Corticoïdes	Inefficace
[56]	Uvéite antérieure	Surdité de perception bilatérale	Corticoïdes méthotrexate cyclophosphamide azathioprine	Efficace sur acuité auditive, sur arthralgie absence de récurrence ophtalmo.
[57]	NP	NP	Corticoïdes cyclophosphamide	Efficace sur atteinte audio-vestibulaire (en association au méthotrexate)
[57]	Kératite interstitielle	Surdité de perception bilatérale syndrome ménièreiforme	Corticoïdes immunosuppresseurs	Efficace sur acuité auditive et atteinte ophtalmo.
[57]	Sclérite	Surdité de perception bilatérale vertiges	Corticoïdes cyclophosphamide méthotrexate	Efficace sur acuité auditive et vertiges

Tableau 7 : Approche de la prise en charge médicale et chirurgicale du syndrome de Cogan. [58]

Sites concernés	Traitement
Oculaires	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoïdes topiques et atropine.
Audio vestibulaires	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoïdes oraux et, en cas de réponse, le méthotrexate. • Implants cochléaires pour les pertes auditives sévères ne répondant pas à un traitement médical.
Systémiques	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoïdes - Agents d'épargne stéroïdienne.

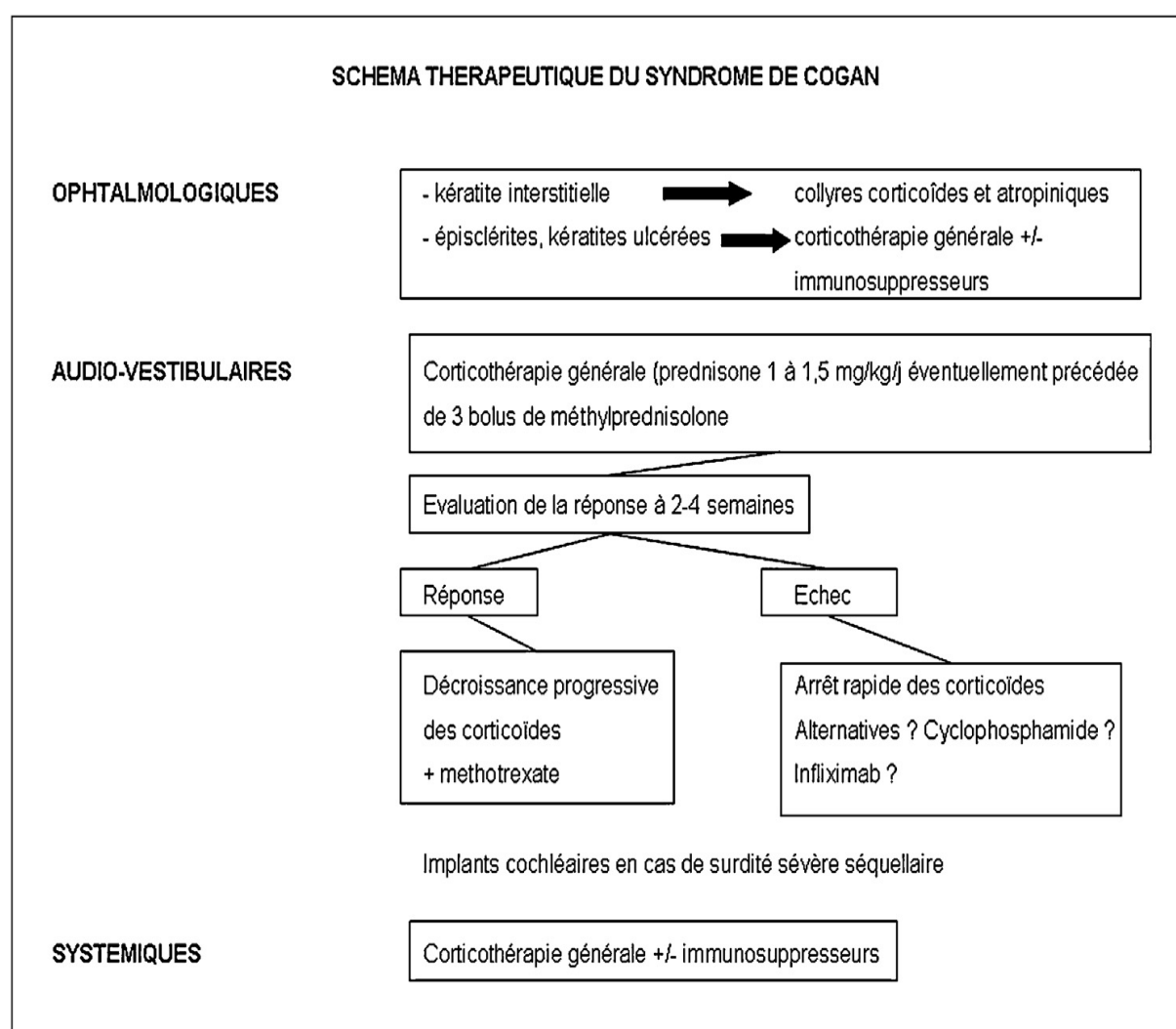


Figure 48 : Schéma thérapeutique proposé dans le syndrome de Cogan.

2. Rôle de l'immunothérapie dans la gestion du syndrome de Cogan :

Seules 11 études traitent ce sujet, décrivant des séries ou des rapports de cas. Trois cas uniques ont été inclus dans une étude multicentrique ouverte sur le traitement à l'étanercept dans les maladies auto-immunes de l'oreille interne.[59]

Dans tous les cas, les bDMARDs ont été introduits comme traitement de troisième ligne, après les corticostéroïdes et l'échec de la biothérapie. Ce régime de traitement impliquait l'infliximab (IFX) chez 10 patients, l'étanercept (ETN) chez 3, l'adalimumab (ADA) chez 3 d'entre eux et le rituximab (RTX) chez 2. Résultat : en termes de statut auditif n'a pas été rapporté dans un cas. Après l'administration de bDMARDs, une stabilisation, une amélioration ou une rémission du SNHL a été rapportée dans 10/16 cas (62,5%), tandis que la fonction auditive s'est détériorée chez 6/16 patients. Le tocilizumab (TCZ), RTX et IFX ont été administrés comme traitement de quatrième ligne chez 3 patients chez qui l'Adalimumab avait échoué, avec l'audition qui s'est améliorée dans deux cas. Trois patients ont subi une chirurgie d'implantation cochléaire, 2 patients en raison de l'échec du traitement médical et 1 après une récurrence de la maladie. Des données sur la réduction progressive des corticostéroïdes ont été rapportées pour 13/17 cas (76,5%) : les corticostéroïdes ont été réduits avec succès sous traitement bDMARD chez 10/13 patients (77%). [59]

2.1. Anticorps monoclonaux :

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps synthétisés par un seul clone. Ainsi, ils sont tous des molécules identiques, avec la même propriété de reconnaître un épitope et un seul. Leur production nécessite l'utilisation de la technologie des hybridomes développée en 1975 par Georges Kohler et Cesar Milstein.[60]

Si ces cellules immunitaires sont exposées à une protéine nécessaire à la prolifération des cellules cancéreuses, les anticorps résultants vont se lier à la protéine, l'empêcher d'accomplir son rôle (en la masquant par exemple) et détruire la croissance tumorale. Contrairement à la chimiothérapie cytotoxique, l'utilisation d'anticorps monoclonaux permet une neutralisation très précise d'une protéine sans affecter les autres.[61]

Les anticorps monoclonaux développés pour traiter les maladies inflammatoires chroniques ciblent les protéines impliquées dans cette réponse immunitaire anormale. En neutralisant ces protéines, l'aspect auto-immun de la maladie pourrait être réduit voire bloqué. Certaines biothérapies à base d'anticorps monoclonaux visent à neutraliser les effets d'un médiateur immunitaire appelé facteur de nécrose tumorale alpha (TNF alpha). Ces anticorps neutralisent le TNF alpha ou se lient aux protéines de la membrane cellulaire auxquelles le TNF alpha doit se lier pour fonctionner. [61]

D'autres anticorps visent l'interleukine 6 (un autre médiateur de l'immunité) ou certaines cellules immunitaires (par exemple les lymphocytes B-CD20). Les anticorps monoclonaux agissent comme un grain de sable dans l'engrenage de la réaction immunitaire. [61]

Les anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement des cancers ont divers modes d'action. Certains visent à neutraliser des substances nécessaires à la croissance des tumeurs. D'autres se fixent sur des récepteurs membranaires et bloquent la prolifération de ces cellules cancéreuses en perturbant la communication entre cellules. D'autres enfin empêchent la formation des nouveaux vaisseaux sanguins dont la tumeur a besoin pour grossir. [61]

Tous les anticorps monoclonaux portent un nom se terminant par mab (abréviation de Monoclonal AntiBodies). [61]

2.1.1. Infliximab :

L'IFX est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 qui neutralise l'activité biologique du TNF α en se liant avec une grande affinité à ses protéines solubles et transmembranaires, en inhibant ou en empêchant ce dernier de se lier efficacement à ses récepteurs. A ce jour, il existe des rapports sur 10 patients traités par IFX. Tous ces patients n'avaient pas répondu aux corticostéroïdes et aux immunosuppresseurs classiques, notamment le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate et le chlorambucil. Dans l'ensemble, la posologie de l'IFX était de 3 mg/kg, variant entre 200 mg et 400 mg par semaine, avec le même intervalle de traitement que pour les autres maladies rhumatismales auto-immunes. Le temps qui s'est écoulé entre le début de la maladie et le début du traitement par IFX (rapporté seulement par trois auteurs) était en moyenne de 30 mois. Le traitement par l'IFX a été efficace (89% des cas), entraînant une

rémission, une amélioration ou une stabilisation du SNHL, dans tous les cas sauf un pour lequel des détails sur l'évolution de l'audition étaient disponibles. Les corticostéroïdes ont été diminués avec succès dans 86% des cas sous IFX. Les symptômes oculaires et systémiques des patients se sont améliorés ou sont restés stables dans tous les cas. [59]

chez 70 % des patients, au moins dans une oreille, ou une augmentation de plus de 12 % du score d'identification/reconnaissance des mots. [59]

2.1.2. Adalimumab :

ADA est un anticorps IgG1 monoclonal recombinant entièrement humain qui bloque l'interaction du TNF α avec les récepteurs p55 et p75 de la surface cellulaire. Il est efficace dans le traitement du SNHL associé à la polyarthrite rhumatoïde et dans la maladie de Crohn avec spondylarthropathie. Il n'a pas réussi à prévenir l'apparition d'un nouveau SNHL chez 3 patients atteints de CS à une dose de 40 mg une fois par semaine pendant 6 mois, puis de 40 mg toutes les 2 semaines, en association avec la prednisone et le méthotrexate. [59]

2.1.3. Rituximab :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique murin/humain, issu du génie génétique, dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des cellules pré-B et B matures normales et malignes. Utilisé initialement pour le traitement des lymphomes à cellules B, le RTX induit une déplétion des lymphocytes B par l'intermédiaire de cytotoxicité dépendante des anticorps, cytotoxicité à médiation cellulaire et cytotoxicité du complément, bien qu'une inhibition directe de la croissance et/ou une induction de l'apoptose puisse également se produire. Seuls deux patients atteints de SC traités par RTX ont été décrits dans la littérature. Une femme de 25 ans qui, au cours des 12 mois, a développé un SNHL bilatéral, une hyperémie conjonctivale, une kératite interstitielle et des acouphènes. Après qu'elle se soit avérée réfractaire au cyclophosphamide, au méthotrexate, à de fortes doses de stéroïdes à haute dose et ADA a reçu 2 cycles de RTX 500 mg pendant 4 semaines avec un intervalle de 6 mois entre eux. Une amélioration notable de la fonction auditive a été documentée par l'audiométrie à sons purs 28 jours après la première perfusion du médicament. L'autre cas concerne un patient de 43 ans qui a développé une uvéite bilatérale aiguë. La perte auditive du patient ne s'étant pas améliorée

avec des stéroïdes à forte dose et l'azathioprine, le RTX a été administré à une dose de 375 mg/m² par semaine pendant 4 semaines, sans effet. De plus, Cohen et al ont réalisé une étude ouverte sur le RTX chez 7 patients atteints d'une maladie auto-immune de l'oreille interne d'apparition récente, avec un SNHL d'au moins 30 dB dans les deux oreilles et une ou plusieurs fréquences. Le RTX a été perfusé à une dose de 1000 mg les jours 1 et 15 et a été associé à des corticostéroïdes. Cinq des 7 patients ont connu une amélioration de 10 dB de la moyenne des sons purs dans au moins une oreille, ou une amélioration du score d'identification des mots d'au moins 12%. [59]

2.1.4. Tocilizumab :

Le TCZ est un anticorps monoclonal humanisé recombinant antirécepteur de l'interleukine 6 (IL-6) qui inhibe les récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6. L'IL-6 joue un rôle important dans la coordination de la réponse immunitaire innée et acquise. Un seul cas de CS traité par TCZ a été rapporté dans la littérature : il a été utilisé pour remplacer l'ADA à une dose de 8 mg/kg administrée par voie intraveineuse chez un patient présentant un CS résistant de longue date, avec un certain degré de succès. Le patient a retrouvé la capacité d'entendre une conversation forte, bien qu'il n'y ait pas eu d'amélioration significative des résultats. [59]

2.2. Protéines de fusion :

Les protéines de fusion sont des protéines artificielles créées en combinant des séquences codant pour différentes protéines, en utilisant généralement des techniques de génie génétique. La protéine de fusion résultante est une protéine hybride qui contient des éléments de deux ou plusieurs protéines différentes. Elles sont souvent utilisées en biologie moléculaire et en biotechnologie pour faciliter la purification, la détection ou l'étude de protéines spécifiques. Par exemple, une protéine de fusion peut être conçue pour inclure un domaine de liaison à l'ADN ou un domaine de liaison à un ligand spécifique, ce qui permettra de cibler spécifiquement cette protéine en vue d'une étude plus avancée. Les protéines de fusion sont également utilisées dans le développement de thérapies protéiques, telles que les médicaments recombinants, qui visent à traiter des maladies en visant des protéines spécifiques.

- **Etanercept** : l'ETN est une protéine de fusion constituée de deux récepteurs p75 recombinants du TNF α liés à la partie FC (fragment cristallisable) d'une IgG1 humaine. L'ETN imite les effets inhibiteurs des récepteurs naturels solubles du TNF. Le seul rapport sur 3 patients traités avec ETN concernait une étude prospective multicentrique, ouverte qui comprenait des cas de perte auditive auto-immune. L'ETN a été poursuivi pendant 24 semaines. Le score de reconnaissance vocale s'est amélioré au moins un an après l'administration de l'ETN chez deux des trois patients Cogan inclus dans l'étude. Globalement, des améliorations de la fonction auditive à l'audiogramme de sons purs ont été enregistrées chez 30 % des patients de l'étude, tandis que le score de reconnaissance vocale s'est amélioré chez 26 % des patients d'entre eux. Cependant, l'ETN n'a pas atteint le critère principal de l'étude prospective, qui était défini comme une amélioration de >15 dB des seuils de conduction tonalité pure à l'une des 8 fréquences ou de 10 dB à 2 fréquences consécutives. [59]

3. Traitement chirurgical :

Lorsque la surdité est importante et définitive, ne régressant pas sous traitement médical, les patients peuvent bénéficier d'implants cochléaires avec des résultats fonctionnels immédiats satisfaisants. Toutefois, le devenir à long terme de ces implants est mal connu au cours du syndrome de Cogan, les tests fonctionnels pouvant se dégrader du fait d'une ossification cochléaire progressive. Dans la série de Wang et al. évaluant l'apport des implants cochléaires chez 18 patients atteints de surdité auto-immune et 7 souffrants de syndrome de Cogan, les résultats post-implantation étaient identiques dans les deux groupes, sans survenue d'ossification cochléaire. Ces bons résultats sont à prendre en considération devant un syndrome de Cogan sans atteinte systémique où le pronostic vital n'est pas engagé. Si le souhait de préserver l'audition est légitime, l'escalade thérapeutique avec des traitements potentiellement iatrogènes doit être bien évaluée en termes de rapport bénéfices/risques. [8]

Comme pour les autres troubles inflammatoires systémiques des vaisseaux sanguins, les interventions chirurgicales et endovasculaires doivent être réalisées pendant une période de quiescence de la maladie inflammatoire.[47]

Le remplacement de la valve aortique peut être nécessaire chez les patients atteints de vascularite du CS qui développent une insuffisance aortique. La maladie coronarienne occlusive peut se développer soit secondairement à une valvulopathie aortique adjacente ou directement à une vascularite. Le traitement de l'ischémie coronaire peut nécessiter un pontage ou une angioplastie par ballonnet et la pose d'une endoprothèse vasculaire.

Les anévrismes aortiques doivent être surveillés et peuvent nécessiter une éventuelle réparation pour éviter une rupture. Les anévrismes peuvent se développer dans les artères mésentériques, rénales et carotides. Comme des foyers de nécrose de la paroi artérielle peuvent être présents dans le syndrome de Cogan. La formation d'un pseudo-anévrisme doit être anticipée, identifiée et traitée pour éviter la rupture. Le pontage ou la technique endovasculaire sont des options thérapeutiques. [47]

Les patients qui développent des lésions occlusives artérielles symptomatiques peuvent avoir besoin d'un pontage si le traitement médical ne parvient pas à soulager les symptômes. L'angioplastie par ballonnet ou la pose d'un stent et la thrombolyse sont des techniques endovasculaires alternatives. De telles lésions occlusives qui se prêtent à un traitement endovasculaire peuvent se produire dans toute artère primaire ou secondaire. [47]

VI. Evolution :

Le profil de l'évolution du syndrome de Cogan varie. Habituellement, l'épisode aigu initial est suivi par une phase chronique, paucisymptomatique. Dans d'autres cas, les crises oculaires et/ou vestibulaires se répètent à des intervalles variables, entre lesquelles une rémission complète est observée. Lorsque la surdité apparaît, elle est souvent définitive, même si quelques rares exceptions ont été rapportées, sous traitement ou parfois même spontanément. En revanche, les symptômes oculaires récidivent périodiquement mais répondent favorablement au traitement. Une revue de la littérature montre que, au cours de l'évolution de la maladie, près de 90% des patients souffrent d'une perte auditive sévère ou d'une surdité bilatérale totale, tandis que les séquelles oculaires sont rares. L'atteinte systémique est fréquente et la possibilité d'une détérioration sévère apparaissant plusieurs années plus tard justifie une surveillance prolongée. Plusieurs décès ont été signalés, généralement des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive après une progression de la maladie pendant plusieurs mois ou années, mais aussi des cas de nécrose myocardique, infarctus cérébral, hémorragies sous-arachnoïdiennes ou des hémorragies internes résultant de la rupture d'une artère rénale.[12]

VII. Pronostic :

Globalement, le pronostic visuel est bon. Une baisse transitoire et modérée de l'acuité visuelle est habituelle, les cas de cécité sont rares. Dans la série de la Mayo Clinic, 49 des 60 patients (82 %) avaient une vision normale après un suivi moyen de 7,1 années. Six patients (10 %) avaient un déficit visuel attribué à l'inflammation oculaire et neuf (15 %) une cataracte principalement due aux corticoïdes locaux ou systémiques reçus auparavant. [8]

Par contre, la surdité est une complication fréquente du syndrome de Cogan. Dans l'étude de la SNFMI, sur une période de suivi de 7,3 années, 11 des 32 patients avaient une surdité complète et 19 une atteinte auditive sévère. Dans la série de la Mayo Clinic, après un suivi moyen de 7,1 années, une surdité sévère bilatérale était notée chez 31 des 60 patients (52 %) et 11 autres (18 %) avaient une surdité unilatérale sévère. En l'absence de manifestation systémique, le pronostic vital est bon. Dans l'étude de la Mayo Clinic, de multiples récurrences étaient observées dans 62 % des cas. La survie moyenne dans cette étude était de 21 ans ; 6 décès (10 %) sont survenus pendant la période de suivi, dont quatre directement attribuables à la maladie ou aux complications du traitement. Dans la série de la SNFMI, 3 décès ont été constatés parmi les 32 patients, dont un par rupture anévrysmale secondaire à une aortite liée au syndrome de Cogan. Le pronostic vital est essentiellement lié à l'atteinte vasculaire (aortique ou coronaire). Les syndromes de Cogan atypiques semblent avoir un moins bon pronostic du fait d'une fréquence plus élevée des manifestations systémiques notamment vasculaires. [8]

Vollertsen et al. ont tenté d'identifier les facteurs pronostiques syndrome de Cogan en se basant sur l'analyse de 78 patients décrits dans la littérature pour lesquels un suivi moyen de 22 mois (maximum : 36 ans) était disponible. Cette étude a montré que, cliniquement, la perte de poids, des symptômes cardiaques et abdominaux, et biologiquement, une vitesse de sédimentation élevée, l'anémie, l'élévation du nombre de globules blancs et la thrombocytose sont associés de manière significative à un mauvais résultat. La présence de ces symptômes pourrait justifier une surveillance étroite de ces patients.[12]

VIII. Questions non résolues:

La nosologie du syndrome de Cogan reste mal définie. Les distinctions entre cette maladie et la surdité immunologique ou les maladies systémiques affectant l'œil et l'oreille restent à établir.[12]

L'étiologie et les mécanismes du syndrome de Cogan sont inconnus : le rôle de facteurs déclencheurs, peut-être infectieux, a été évoqué, de même que des réactions immunologiques dirigées contre des constituants de l'œil et/ou de l'oreille interne. [12]

Aucun test biologique n'est actuellement disponible pour confirmer le diagnostic de la maladie. [12]

Le traitement est peu codifié : les modalités de la corticothérapie et recours à d'autres agents thérapeutiques (notamment immunosuppresseurs) en cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance méritent de nouvelles études.[12]

CONCLUSION

Le syndrome de Cogan est une maladie auto-immune rare présumée caractérisée par une kératite interstitielle non syphilitique et des symptômes audio-vestibulaires qui ressemblent au syndrome de Ménière, parfois associés à des manifestations systémiques, notamment des complications cardiaques.[4]

Le diagnostic doit être suspecté en présence d'anomalies oculaires suivies ou précédées de près par des symptômes audio-vestibulaires. [4]

Aucun marqueur sérologique de la maladie n'a été trouvé, le diagnostic est donc d'exclusion. [4]

L'absence d'outil de détection conduit à un retard diagnostique et de prise en charge qui peut aggraver le pronostic fonctionnel, notamment auditif avec un risque de surdité à long terme. Le pronostic vital peut être engagé en cas de vascularite des gros vaisseaux. Le TEP-scan pourrait être un examen intéressant lors de l'évaluation initiale.[8]

La stratégie thérapeutique reste mal codifiée ; la place des biothérapies mérite d'être étudiée plus amplement. Cependant, lorsque pronostic vital n'est pas engagé, l'escalade thérapeutique avec des traitements potentiellement iatrogènes doit être bien évaluée en termes de rapport bénéfices/risques, même si le souhait de préserver l'audition est légitime. [8]

Les corticostéroïdes constituent la première ligne de traitement et peuvent contribuer à la récupération de l'audition s'ils sont administrés à un stade précoce de la maladie. Dans certains cas, les médicaments immunosuppresseurs se sont avérés efficaces. Les options thérapeutiques les plus récentes sont les bloqueurs du TNF-alpha. [4]

RESUMES

Résumé :

Titre : Syndrome de Cogan : les particularités cliniques et immunologiques.

Auteur : EL KHATTAB Anasse.

Directeur de thèse : Professeur ZRARA Abdelhamid.

Mots clés : Syndrome de Cogan, Etiopathogénie, biothérapie.

Le syndrome de Cogan est une maladie très rare qui affecte principalement les yeux et les oreilles. Elle se manifeste par des symptômes tels que des douleurs oculaires, une inflammation de la cornée, une perte auditive, des acouphènes et des vertiges. Il peut également provoquer des symptômes systémiques tels que de la fièvre, des douleurs articulaires, de la fatigue et une perte de poids.

La cause exacte du syndrome de Cogan reste inconnue, mais il est considéré comme une maladie auto-immune. Il n'existe aucun test biologique spécifique qui pourrait poser le diagnostic de cette pathologie.

Le syndrome de Cogan peut être traité avec des corticostéroïdes et de la biothérapie pour réduire l'inflammation. Le recours à la chirurgie est possible en cas d'échec du traitement médicale ou à l'émergence d'une complication cardiovasculaire.

Le pronostic varie selon la gravité des symptômes et la réponse au traitement. Dans certains cas, le syndrome de Cogan peut causer une perte auditive permanente ou une cécité si elle n'est pas traitée rapidement et efficacement.

Abstract:

Title: Cogan syndrome: clinical and immunological particularities.

Author: EL KHATTAB Anasse.

Thesis supervisor: Professor ZRARA Abdelhamid.

Keywords: Cogan syndrome, Etiopathogenesis, biotherapy.

Cogan syndrome is a very rare disease that mainly affects the eyes and ears. It causes symptoms such as eye pain, inflammation of the cornea, hearing loss, tinnitus and dizziness. It can also cause systemic symptoms such as fever, joint pain, fatigue and weight loss.

The exact cause of Cogan syndrome is unknown, but it is considered an autoimmune disease. There is no specific biological test that can diagnose this condition.

Cogan syndrome can be treated with corticosteroids and biotherapy drugs to reduce inflammation. Surgery may be performed if medical treatment fails or if a cardiovascular complication develops.

The prognosis varies depending on the severity of symptoms and response to treatment. In some cases, Cogan syndrome can cause permanent hearing loss or blindness if not treated quickly and effectively.

ملخص:

العنوان: متلازمة كوغان: الخصائص السريرية والمناعية.

المؤلف: الخطب انس.

الأستاذ المشرف: الأستاذ ازرارة عبد الحميد.

الكلمات الرئيسية: متلازمة كوجان ، التسبب المرضي ، العلاج الحيوي.

متلازمة كوغان مرض نادر جدا يصيب العين والأذنين بشكل رئيسي. يتجلى في أعراض مثل آلام العين والتهاب القرنية وفقدان السمع وطنين الأذن والدوخة. يمكن أن يسبب أيضا أعراضا جهازية مثل الحمى وآلام المفاصل والتعب وفقدان الوزن.

لا يزال السبب الدقيق لمتلازمة كوغان غير معروف، ولكنه يعتبر مرضا مناعيا ذاتيا. لا يوجد اختبار بيولوجي محدد يمكن أن يشخص هذا المرض.

يمكن علاج متلازمة كوغان بالكورتيكوستيرويدات والعلاج الحيوي لتقليل الالتهاب كما يمكن استخدام الجراحة إذا فشل العلاج الطبي أو ظهرت مضاعفات القلب والأوعية الدموية.

يختلف التشخيص اعتمادا على شدة الأعراض والاستجابة للعلاج. في بعض الحالات، يمكن أن تسبب متلازمة كوغان فقدان السمع الدائم أو العمى إذا تركت دون علاج سريع وفعال .

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Kessel A, Vadasz Z, Toubi E. Cogan syndrome — Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmunity Reviews* 2014;13:351–4. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.002>.
- [2] McCabe BF. Autoimmune Sensorineural Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88:585–9. <https://doi.org/10.1177/000348947908800501>.
- [3] Goodall AF, Siddiq MA. Current understanding of the pathogenesis of autoimmune inner ear disease: a review. *Clin Otolaryngol* 2015;40:412–9. <https://doi.org/10.1111/coa.12432>.
- [4] Ilescu DA, Timaru CM, Batras M, De Simone A, Stefan C. COGAN’S SYNDROME. *Rom J Ophthalmol* 2015;59:6–13.
- [5] Haynes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, Fauci AS. Cogan syndrome: studies in thirteen patients, long-term follow-up, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:426–41.
- [6] García Berrocal JR, Vargas JA, Vaquero M, Ramón y Cajal S, Ramírez-Camacho RA. Cogan’s syndrome: an oculo-audiovestibular disease. *Postgrad Med J* 1999;75:262–4. <https://doi.org/10.1136/pgmj.75.883.262>.
- [7] Espinoza GM, Wheeler J, Temprano KK, Keller AP. Cogan’s Syndrome: Clinical Presentations and Update on Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20:46. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00945-1>.
- [8] Zenone T. Syndrome de Cogan. *La Presse Médicale* 2013;42:951–60. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.09.035>.
- [9] Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, Driscoll CLW. Cogan Syndrome: A Retrospective Review of 60 Patients Throughout a Half Century. *Mayo Clinic Proceedings* 2006;81:483–8. <https://doi.org/10.4065/81.4.483>.
- [10] Grasland A. Typical and atypical Cogan’s syndrome: 32 cases and review of the literature. *Rheumatology* 2004;43:1007–15. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh228>.

- [11] Durtette C, Hachulla E, Resche-Rigon M, Papo T, Zénone T, Lioger B, et al. Cogan syndrome: Characteristics, outcome and treatment in a French nationwide retrospective study and literature review. *Autoimmunity Reviews* 2017;16:1219–23. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.005>.
- [12] Vinceneux P. Cogan syndrome. *Orphanet Encycloedia*. 2005 n.d.
- [13] Lee S. Le système immunitaire. *Société canadienne du cancer* n.d. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/immune-system> (accessed February 27, 2023).
- [14] les-reponses-immunitaires-cours-ma.pdf n.d.
- [15] lere_spe_prog_2019_immunite_innee.pdf n.d.
- [16] Majoor MH, Albers FW, van der Gaag R, Gmelig-Meyling F, Huizing EH. Corneal autoimmunity in Cogan’s syndrome? Report of two cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:679–84. <https://doi.org/10.1177/000348949210100810>.
- [17] Pouchot J, Vinceneux P, Bouccara D, Sterkers O, Bodelet B. Methotrexate as a steroid-sparing agent in Cogan’s syndrome: comment on the concise communication by Richardson. *Arthritis Rheum* 1995;38:1348–9. <https://doi.org/10.1002/art.1780380936>.
- [18] BEN TAARIT C, TURKI S, CHAABOUNI L, MOALLA M, BEN MAIZ H. Association d’un syndrome de Cogan et d’une polyarthrite rhumatoïde. *Rev Méd Interne (Paris)* 1996;17:860–1.
- [19] Froehlich F, Fried M, Gonvers JJ, Saraga E, Thorens J, Pecoud A. Association of Crohn’s disease and Cogan’s syndrome. *Digest Dis Sci* 1994;39:1134–7. <https://doi.org/10.1007/BF02087569>.
- [20] Brinkman CJJ, Broekhuysen RM. Cell-Mediated Immunity After Retinal Detachment as Determined by Lymphocyte Stimulation. *American Journal of Ophthalmology* 1978;86:260–5. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)76822-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)76822-9).
- [21] Autoimmune reactivity in Cogan’s syndrome: A preliminary report - Gordon B. Hughes, Sam E. Kinney, Barbara P. Barna, Robert L. Tomsak, Leonard H. Calabrese, 1983 n.d.

<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/019459988309100106> (accessed November 19, 2022).

- [22] Lunardi C, Bason C, Leandri M, Navone R, Lestani M, Millo E, et al. Autoantibodies to inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *The Lancet* 2002;360:915–21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11028-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11028-2).
- [23] Arnold W, Gebbers JO. [Serum antibodies against corneal and internal ear tissues in Cogan's syndrome]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1984;63:428–32.
- [24] Arnold W, Pfaltz R, Altermatt H-J. Evidence of Serum Antibodies against Inner Ear Tissues in the Blood of Patients with Certain Sensorineural Hearing Disorders. *Acta Oto-Laryngologica* 1985;99:437–44. <https://doi.org/10.3109/00016488509108935>.
- [25] C. Helmchen, V. Arbusow, L. Jäger,. Cogan's Syndrome: Clinical Significance of Antibodies Against the Inner Ear and Cornea. *Acta Oto-Laryngologica* 1999;119:528–37. <https://doi.org/10.1080/00016489950180748>.
- [26] Naumann A, Hempel JM, Schorn K. [Detection of humoral immune response to inner ear proteins in patients with sensorineural hearing loss]. *Laryngorhinootologie* 2001;80:237–44. <https://doi.org/10.1055/s-2001-13883>.
- [27] Bonaguri C, Orsoni JG, Zavota L, Monica C, Russo A, Pellistri I, et al. Anti-68 kDa antibodies in autoimmune sensorineural hearing loss: Are these autoantibodies really a diagnostic tool? *Autoimmunity* 2007;40:73–8. <https://doi.org/10.1080/08916930601119377>.
- [28] Bonaguri C, Orsoni J, Russo A, Rubino P, Bacciu S, Lippi G, et al. Cogan's syndrome: anti-Hsp70 antibodies are a serological marker in the typical form. *Isr Med Assoc J* 2014;16:285–8.
- [29] Yamanishi Y, Ishioka S, Takeda M, Maeda H, Yamakido M. Atypical Cogan's Syndrome Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *Rheumatology* 1996;35:601–2. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/35.6.601>.

- [30] Brijker F, Magee CC, Tervaert JW, O'Neill S, Walshe JJ. Outcome analysis of patients with vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin Nephrol* 1999;52:344–51.
- [31] Jennette JC, Falk RJ. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies and Associated Diseases: A Review. *American Journal of Kidney Diseases* 1990;15:517–29. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(12\)80521-X](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(12)80521-X).
- [32] Lochman I, Král V, Lochmanová A, Lupač J, Cebecauer L. ANCA in the diagnosis of neutrophil-mediated inflammation. *Autoimmunity Reviews* 2011;10:295–8. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.11.003>.
- [33] Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4115–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.11.4115>.
- [34] Cheson BD, Bluming AZ, Alroy J. Cogan's syndrome: A systemic vasculitis. *The American Journal of Medicine* 1976;60:549–55. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(76\)90722-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(76)90722-1).
- [35] Lepage N, Abdulahad WH, Kallenberg CGM, Heeringa P. Immune regulatory mechanisms in ANCA-associated vasculitides. *Autoimmunity Reviews* 2011;11:77–83. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.08.002>.
- [36] Vollertsen RS, McDONALD TJ, Younge BR, Banks PM, Stanson AW, Ilstrup DM. Cogan's Syndrome: 18 Cases and a Review of the Literature. *Mayo Clinic Proceedings* 1986;61:344–61. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)61951-X](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)61951-X).
- [37] Kaiser-Kupfer MI, Mittal KK, Del Valle LA, Haynes BF. The HLA Antigens in Cogan's Syndrome. *American Journal of Ophthalmology* 1978;86:314–6. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(78\)90231-3](https://doi.org/10.1016/0002-9394(78)90231-3).
- [38] Darougar S, John AC, Viswalingam M, Cornell L, Jones BR. Isolation of *Chlamydia psittaci* from a patient with interstitial keratitis and uveitis associated with otological and cardiovascular lesions. *British Journal of Ophthalmology* 1978;62:709–14. <https://doi.org/10.1136/bjo.62.10.709>.

- [39] Jones BR. Trachoma and allied infections. *Trans Ophthalmol Soc U K* (1962) 1961;81:2115–28.
- [40] Jones BR. OCULAR SYNDROMES OF TRIC VIRUS INFECTION AND THEIR POSSIBLE GENITAL SIGNIFICANCE. *Br J Vener Dis* 1964;40:3–18. <https://doi.org/10.1136/sti.40.1.3>.
- [41] Worboys M. Chlamydia: A Disease without a History. In: Szreter S, editor. *The Hidden Affliction: Sexually Transmitted Infections and Infertility in History*, Rochester (NY): University of Rochester Press; 2019.
- [42] Wons J, Meiller R, Bergua A, Bogdan C, Geißdörfer W. Follicular Conjunctivitis due to *Chlamydia felis*—Case Report, Review of the Literature and Improved Molecular Diagnostics. *Front Med* 2017;4:105. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00105>.
- [43] Schachter J, Arnstein P, Dawson CR, Hanna L, Thygeson P, Meyer KF. Human Follicular Conjunctivitis Caused by Infection with a Psittacosis Agent. *Experimental Biology and Medicine* 1968;127:292–5. <https://doi.org/10.3181/00379727-127-32675>.
- [44] Jung DH, Nadol JB, Folkerth RD, Merola JF. Histopathology of the Inner Ear in a Case With Recent Onset of Cogan’s Syndrome: Evidence for Vasculitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2016;125:20–4. <https://doi.org/10.1177/0003489415595426>.
- [45] FERRARI E, TAILLAN B, GARNIER G, DOR V, MORAND P, DUJARDIN P. Manifestations cardiovasculaires du syndrome de Cogan : à propos d’un cas. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1992;85:913–6.
- [46] Gaubitz M, Lübben B, Seidel M, Schotte H, Gramley F, Domschke W. Cogan’s syndrome: organ-specific autoimmune disease or systemic vasculitis? A report of two cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:463–9.
- [47] Matteson EL, Stanson AW. Cogan’s Syndrome. In: Hendaoui L, Stanson AW, Bouhaouala MH, Joffre F, editors. *Systemic Vasculitis*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011, p. 123–35. https://doi.org/10.1007/174_2011_148.

- [48] Al-Shagahin H, Al-Hamaidah AM. Cogan's Syndrome in a Jordanian patient: A case report. *Alexandria Journal of Medicine* 2014;50:377–80. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2014.07.001>.
- [49] Fisher ER, Hellstrom HR. Cogan's syndrome and systemic vascular disease. Analysis of pathologic features with reference to its relationship to thromboangiitis obliterans (Buerger). *Arch Pathol* 1961;72:572–92.
- [50] Crawford WJ. Cogan's syndrome associated with polyarteritis nodosa; a report of three cases. *Pa Med J* 1957;60:835–8.
- [51] Djupesland G, Flottorp G, Hansen E, Sjaastad O. Cogan Syndrome: The Audiological Picture. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 1974;99:218–25. <https://doi.org/10.1001/archotol.1974.00780030226014>.
- [52] Oliner L, Taubenhaus M, Shapira TM, Leshin N. Nonsyphilitic Interstitial Keratitis and Bilateral Deafness (Cogan's Syndrome) Associated with Essential Polyangitis (Periarteritis Nodosa): A Review of the Syndrome with Consideration of a Possible Pathogenic Mechanism. *N Engl J Med* 1953;248:1001–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM195306112482402>.
- [53] Fricker M, Baumann A, Wermelinger F, Villiger PM, Helbling A. A novel therapeutic option in Cogan diseases? TNF- α blockers. *Rheumatol Int* 2007;27:493–5. <https://doi.org/10.1007/s00296-006-0252-y>.
- [54] Oertle S, Mauron H, Villiger P. Inhibition of the TNF-pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly* 2002. <https://doi.org/10.4414/smw.2002.10031>.
- [55] Touma Z, Nawwar R, Hadi U, Hourani M, Arayssi T. The use of TNF- α blockers in Cogan's syndrome. *Rheumatol Int* 2007;27:995–6. <https://doi.org/10.1007/s00296-007-0373-y>.
- [56] Ghadban R, Couret M, Zenone T. Efficacy of Infliximab in Cogan's Syndrome. *J Rheumatol* 2008;35:2456–8. <https://doi.org/10.3899/jrheum.080203>.

- [57] Beccastrini E, Emmi G, Squatrito D, Vannucchi P, Emmi L. Infliximab and Cogan's syndrome. *Clin Otolaryngol* 2010;35:441–2. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2010.02180.x>.
- [58] Mazlumzadeh M, Matteson EL. Cogan's Syndrome: An Audiovestibular, Ocular, and Systemic Autoimmune Disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2007;33:855–74. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2007.07.015>.
- [59] Padoan R, Cazzador D, Pendolino AL, Felicetti M, De Pascalis S, Zanoletti E, et al. Cogan's syndrome: new therapeutic approaches in the biological era. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2019;19:781–8. <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1611779>.
- [60] ANTICORPS MONOCLONAUX - Encyclopædia Universalis n.d. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/anticorps-monoclonaux/> (accessed April 4, 2023).
- [61] CHARDON DM. anticorps monoclonaux. Hôpital Santé Travail n.d. <https://hopital-sante-travail.fr/anticorps-monoclonaux.html> (accessed April 4, 2023).

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشريف في جاعلا صحة مريضى هدى فى الأول .
 - ◀ وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلى .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 180

متلازمة كوغان: الخصائص السريرية والمناعية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023
من طرفه

السيد أنس الخطيب

المزادة في : 26 يوليوز 1997 بالرباط

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة كوجان ، التسبب المرضي ، العلاج الحيوي.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة

السيد الهادف رشيد

أستاذ في علم المناعة

مدير الأطروحة

السيد ازرار عبد الحميد

أستاذ في علم المناعة

عضو

السيد زهيد حفيظ

أستاذ في علم الدم وعلم المناعة

عضو

السيد بو عيطي العربي

أستاذ في علم الفيروسات والأمراض المعدية