

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 244

LA GRANULOMATOSE EOSINOPHILIQUE
AVEC POLYANGEITE
A PROPOS DE 5 CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : 21 Septembre 2015

PAR

Mlle. Asmâa BOULEHJOUR
Née le 12 Mai 1989 à Marrakech

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Syndrome Churg Strauss – Asthme – Hyper Eosinophilie – Corticothérapie.

JURY

Mr. D. GHAFIR Professeur de Médecine Interne	PRESIDENT
Mr. T. AMEZYANE Professeur de Médecine Interne	RAPPORTEUR
Mr. I. ABDERRAHMANI RHORFI Professeur de Pneumo-phtisiologie	} JUGES
Mme. F. Z-M. MAAMAR Professeur Agrégé de Médecine Interne	
Mr. Y. SEKKACH Professeur Agrégé de Médecine Interne	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبَّنَا وَسِعْتَ كُلَّ شَيْءٍ

رَحْمَةً وَعِلْمًا

سورة غافر

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale

Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria

Pr. EL YAACOUBI Moradh

Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Pr. LACHKAR Hassan

Pr. YAHYA OUI Mohamed

Neurologie

Radiologie

Gastro-Entérologie

Traumatologie Orthopédie

Gastro-Entérologie

Médecine Interne

Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib

Pr. DAFIRI Rachida

Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Radiologie

Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed

Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*

Pr. CHAD Bouziane

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Cardiologie

Pathologie Chirurgicale

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. MANSOURI Fatima

Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOU DA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZZAD Rachid

Pr. CHABRA OUI Layachi

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOU DA Adil

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. DAOUDI Rajae

Pr. DEHAYNI Mohamed*

Chirurgie Générale

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAËUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation

Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

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

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

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
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. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
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. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
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. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation

Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
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. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique

Pr. ZERAIDI Najja

Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
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. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik

Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie

Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 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 Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 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

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique

Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
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 JOUDI Rachid*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



DEDICACES



A Ma très chère Mère,

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.

Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

A mon très cher père

Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense amour que j'ai pour toi.

Ton soutien, ta patience, tes prières et tes conseils ont été pour moi un stimulant tout au long de mes études.

J'espère, cher père, que j'ai gagné ta confiance, ta satisfaction et ta fierté.

Je te dédie ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.

Qu'ALLAH te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

A ma très chère sœur FATIMA-ZAHRAA

Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour toi et ma gratitude.

Je te remercie d'avoir supporté mes sauts d'humeur durant les périodes de préparations ainsi que pour ton soutien durant toutes ces années d'études.

Je te dédie chère sœur ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Qu'ALLAH te bénisse et te protège.

A mon très cher frère MOHAMMED

Ton amour fraternel, ton soutien resteront gravé dans ma mémoire.

Je te remercie de m'avoir soutenu durant les périodes de préparation de m'avoir accompagné durant l'affichage des résultats. Ce sont des moments forts que je n'oublierai jamais.

J'espère que ce travail sera le témoignage de mon amour profond et mon respect.

Je te souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Qu'ALLAH te bénisse et te protège.

A mon très cher frère YOUSSEF

Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour toi et ma gratitude.

Je te remercie de m'avoir aidé à apprendre mes cours durant les périodes de préparation de m'avoir remonté le moral dans mes états de dépression

Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Qu'ALLAH te bénisse et te protège.

A ma chère amie KAOUTAR

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, nos pleurs et nos fous rires, je te dédie ce travail et je te remercie pour tes encouragements et ton soutien.

Je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur et de réussite.

A toute la famille CHBINI

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi ma deuxième famille sur qui je peux compter.

Votre soutien et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et ma reconnaissance.

Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.

A mon cher confident ABDELBARIE EL ALAOU

EL AZIZI

*Je te dédie ce travail en témoignage de ma vive reconnaissance, mon affection et
mon profond respect que je te dois.*

Je te remercie pour tes encouragements, ton soutien et tes précieux conseils.

Qu'ALLAH te protège et t'accorde santé, bonheur et prospérité.

A toutes mes amis (es)

***Hanane Chbini, Loua Hattach, Mohamed Alae Touzani, Ayoub Bounssir,
Mostafa Loutfi, Meryam Mouamine, Mouna Chafai, Younes Chiki, Ziad
Ourahma ,Khansâa Ahibibi, Doha Ahnaine, Wassila Aouassar, Amina Zaim,
Asmâa Boussâdane, Marwa Boulâaoune, Kamal Marzouki , Mohamed
Boucetta, Aymane Boubouh, Abdullah Boukri, M'hamad Boubouh ...***

Avec qui j'ai partagé des moments forts durant toutes ces années d'études.

A tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail.

REMERCIEMENTS



A notre maitre et président de thèse

Monsieur D.GHAFIR

Professeur de Médecine Interne

Si votre présidence du jury de cette thèse est pour nous un grand honneur, elle confirme les qualités professionnelles et humaines que reconnaissent tous les étudiants et résidents qui sont passés par votre service.

Votre compétence, votre rigueur et votre profond humanisme font de vous un modèle d'éducateur.

Ce petit mot ne pourra certainement pas refléter nos sentiments et notre gratitude, mais soyez assurée que vos efforts envers les malades, les étudiants et les résidents les touchent profondément. Vous pouvez vous enorgueillir d'avoir accompli votre devoir d'éducateur.

Nous vous renouvelons, notre profonde estime et admiration pour ce que vous êtes.

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur T.AMEZYANE

Professeur de Médecine Interne

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe
et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.*

*Votre sérieux, votre compétence, votre sens du devoir et votre patience nous
ont énormément marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre
profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur I. ABDERRAHMANI RHORFI

Professeur de Pneumo phtisiologie

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites
en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger notre travail.*

Veillez croire, cher maître, à l'assurance de notre respect et notre considération.



A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur F.Z-M.MAAMAR

Professeur agrégée de Médecine Interne

Nous sommes très honorés de vous avoir parmi ce jury de thèse.

*Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime
que je porte à votre personne.*

Veillez croire à nos sincères remerciements.



A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Y. SEKKACH

Professeur agrégé de Médecine Interne

*Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité
et une simplicité émouvante.*

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et profond respect.

ABREVIATIONS

ACR	: American College of Rheumatology
AEG	: Altération de l'état général
ANCA	: Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
c-ANCA	: ANCA de répartition cytoplasmique
FFS	: Five factor score
IgE	: Immunoglobulines E
IV	: Intra-veineux
MPo	: Myélopéroxydase
NO	: Numéro d'ordre
ORL	: Oto-Rhino-Laryngologie
PAN	: Périartérite noueuse
p-ANCA	: ANCA de répartition périnucléaire
RHD	: Règles hygiéno-diététiques
SCS	: Syndrome de Churg et Strauss

SOMMAIRE



I. INTRODUCTION	1
II. MATERIEL ET METHODES	4
III. RESULTATS : OBSERVATIONS	7
OBSERVATION N°1	8
OBSERVATION N°2	12
OBSERVATION N°3	16
OBSERVATION N°4	21
OBSERVATION N°5	24
IV. ANALYSE DES RESULTATS	28
A – L'âge	29
B- Le sexe	29
C- Présentation clinique	29
V. DISCUSSION	32
A- GRANULOMATOSE EOSINOPHILIQUE AVEC POLYANGEITE ET VASCULARITES : CLASSIFICATION	33
B- HISTORIQUE	42
C- L'EPIDEMIOLOGIE.....	44
1. FREQUENCE	44
2. AGE	44

3. SEXE.....	45
4. REPARTITION GEOGRAPHIQUE	45
D- ETIOPATHOGENIE	46
E- PHYSIOPATHLOGIE	47
F- LES MANIFESTATIONS CLINIQUES	51
1. SIGNES DE DEBUT :.....	51
2. SIGNES GENERAUX	52
3. -MANIFESTATIONS PLEURO-PULMONAIRES	53
4. -MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES.....	57
5. MANIFESTATIONS CUTANEEES :	60
6. MANIFESTATIONS DIGESTIVES	62
7. MANIFESTATIONS CARDIAQUES.....	64
8. MANIFESTATIONS RENALES	67
9. MANIFESTATIONS ORL.....	68
10. MANIFESTATIONS ARTICULAIRES.....	69
11- AUTRES MANIFESTATIONS	69
G- EXAMENS PARACLINIQUES	70
1. BIOLOGIE.....	70
a) Eosinophilie sanguine	70
b) Dosage des immunoglobulines.....	71

c) Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) .	71
d) Protéine C-réactive (CRP).....	72
2. HISTOLOGIE	72
3. AUTRES EXAMENS	73
H- DIAGNOSTIC POSITIF	75
I- FORMES CLINIQUES	79
1- Formes frustes	79
2. Syndrome de chevauchement.....	79
J- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	80
K- TRAITEMENT.....	83
1. Objectifs	83
2. Information et éducation thérapeutique des patients	83
3. Traitement pharmacologique	84
L- EVOLUTION ET PRONOSTIC	98
VI. CONCLUSION	99
VII. RESUME	101
VIII. BIBLIOGRAPHIE.....	105

I. INTRODUCTION



La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) ou le syndrome de Churg et Strauss (SCS), est une vascularite systémique rare caractérisée par la présence d'un asthme sévère, d'une éosinophilie sanguine, et d'une infiltration éosinophilique des tissus avec manifestations extra pulmonaires. Elle fut individualisée de la périartérite noueuse en 1951 par deux pathologues à qui le syndrome doit son nom, Jacob Churg et Lotte Strauss, qui l'ont décrite à partir de cas autopsiques, et s'est appelée initialement «angéite allergique et granulomateuse ». [1]

La GEPA est aujourd'hui considérée comme une entité à part entière, bien distincte des autres vascularites de petits ou moyens calibres. Elle est souvent révélée par des manifestations cliniques d'une vascularite telle la mononévrite multiple, le purpura et les signes généraux.

Habituellement, les malades atteints sont asthmatiques depuis plusieurs années. Ils ont une éosinophilie, parfois très importante. Dans moins de 40% des cas les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont mis en évidence.

Il y a toutefois un large contingent de la GEPA sans ANCA dont l'une des caractéristiques est une plus grande fréquence de l'atteinte cardiaque [2]. Ceci renforce l'hypothèse de l'hétérogénéité phénotypique de cette vascularite avec possibilité d'individualiser plusieurs sous-groupes que l'on peut stratifier sur divers critères, notamment en fonction de la présence ou de l'absence des ANCA.

Au plan anatomo-pathologique, cette vascularite se distingue par son caractère nécrosant des vaisseaux de petits et moyens calibres, une infiltration tissulaire par les éosinophiles avec présence de granulome. [2]

Le diagnostic est toutefois largement fondé sur les caractéristiques cliniques et repose sur des critères qui permettent de classer cette affection comme une entité entière.

Les critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR) permettent de standardiser la définition de cette vascularite.

Malgré sa rareté, la GEPA, dont la richesse sémiologique fait intéresser plusieurs spécialités médicales, devrait être mieux connue par tous les praticiens afin de permettre un diagnostic précoce et donc une meilleure efficacité thérapeutique.

Le pronostic spontanément fatal de cette vascularite a été transformé par la corticothérapie et nettement amélioré par les immunosuppresseurs.

À travers les cinq cas colligés au service de médecine interne B de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat durant une période de 05 ans entre 2010 et 2014, nous aborderons dans ce travail les différentes manifestations cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques de l'affection, ainsi que son évolution et sa prise en charge thérapeutique.

II. MATERIEL ET METHODES



Il s'agit d'une étude rétrospective, colligeant 5 cas de Granulomatose éosinophile avec polyangéite dans le service de médecine interne B de l'hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, entre 2010 et 2014

La GEPA a été retenue selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR 1990) [3] :

- Asthme
- Eosinophilie sanguine > 10%
- Antécédent d'allergie
- Infiltrats pulmonaires labiles
- Douleur ou opacité sinusienne
- Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie

Ces critères sont des critères de classification, et sont surtout utiles dans la perspective d'études cliniques, épidémiologiques, et de diagnostic différentiel avec les autres vascularites.

Le diagnostic est certain devant la présence de 4 critères sur 6 et probable devant l'existence de 3 critères sur 6, avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 99.7 %.

Trois de nos patients avaient un diagnostic certain; les deux autres présentaient 3 critères sur 6 et avaient des tableaux cliniques hautement évocateurs de GEPA.

Tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique complet, d'un hémogramme, d'un bilan inflammatoire, d'un bilan immunologique avec recherche des ANCA, d'un électrocardiogramme, d'une échocardiographie, d'une radiographie des sinus et/ou d'un Blondeau scanner, d'un électromyogramme, d'une radiographie des poumons, ainsi que d'une tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne.

Trois patients ont bénéficié d'une biopsie cutanée, et une biopsie hépatique a été effectuée dans un cas.

***III. RESULTATS :
OBSERVATIONS***



OBSERVATION N° 1 :

Un patient âgé de 70 ans, aux antécédents de diabète de type 2 depuis 10 ans, d'hypertension artérielle depuis cinq ans, et d'**asthme** évoluant depuis un an, traité par triamcinolone acétonide (**Kenalog®**) en injection intramusculaire, a été hospitalisé en 2010 dans un tableau de syndrome douloureux abdominal, avec fièvre et dyspnée, d'installation aiguë, et altération progressive de l'état général. L'examen clinique trouvait un patient fébrile à 39.8°C, la TA à 140/80 mmHg et notait l'existence d'une sensibilité importante du flanc et de la fosse iliaque droite, ainsi que des râles sibilants diffus.

Biologiquement, l'hémogramme montrait une hyperleucocytose à 21450/mm³ dont 12440/mm³ de polynucléaires neutrophiles (PNN), **1960 éléments/mm³ d'éosinophiles** et 4280/mm³ de lymphocytes. L'hémoglobine était à 12,7 g/dL et les plaquettes à 585000/mm³.

Il existait un syndrome inflammatoire important avec une VS à 90 mm à la 1^{ère} heure, la CRP à 146 mg/L, une hyperalpha 2 et une hypergammaglobulinémie polyclonale. La glycémie était à 1,5 g/L. La fonction rénale, le bilan hépatique, l'amylasémie et la lipasémie étaient normaux.

Les hémocultures étaient négatives, de même que la protéinurie des 24 heures ; l'examen cytobactériologique des urines (ECBU) était stérile.

La radiographie des sinus montrait **une sinusite maxillaire** droite, et la radiographie du poumon notait un émoussement du cul de sac costodiaphragmatique gauche. L'échographie abdominale était sans particularité.

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne montrait un **épanchement pleural bilatéral modéré avec infiltrat basal gauche et atélectasie du segment postéro basal du lobe inférieur gauche**, une fine lame liquidienne péricardique, et un léger épaissement de la paroi appendiculaire sans infiltration de la graisse adjacente (figure 1 a et b).

L'échocardiographie confirmait l'épanchement péricardique modéré. La recherche de BK dans les crachats était négative, de même que l'examen parasitologique des selles.

L'évolution était marquée par l'aggravation rapide du tableau clinique avec accentuation de la douleur abdominale.

La laparotomie exploratrice, réalisée en urgence, était blanche.

Une appendicectomie était pratiquée, dont l'étude histologique montrait **un infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires éosinophiles**.

Le patient était traité par méthylprednisolone à raison de 40 mg toutes les 8 heures en plus d'une antibiothérapie IV à base de ceftriaxone. L'évolution était marquée par l'amélioration clinique et biologique progressive avec apyrexie, disparition de la douleur abdominale, de l'épanchement pleural et péricardique avec baisse de la CRP et des leucocytes. Le patient a quitté le service sous prednisolone 30 mg/j et corticoïde en inhalation.

Un mois plus tard, il fut ré hospitalisé pour fièvre à 38,5°C, asthénie physique, dyspnée asthmatiforme, douleur abdominale et éruption cutanée des deux jambes à type de purpura nécrotique et infiltré (figure 2). Il rapportait avoir arrêté la prednisolone quinze jours auparavant. L'hémogramme montrait des leucocytes à 16460/mm³ dont 4960 de PNN, **5200/ mm³ d'éosinophiles** et

3440/mm³ de lymphocytes. La VS était à 60 mm/ à la 1^{ère} heure et la CRP à 176 mg/L. Aucun foyer infectieux n'a été trouvé.

Les anticorps antinucléaires, antiphospholipides et ANCA étaient négatifs.

L'électromyogramme montrait une neuropathie axonale.

La biopsie cutanée montrait un épiderme peu modifié, avec la présence au niveau du derme de vaisseaux dont l'endothélium était turgescent, montrant parfois une lumière obstruée. Ces vaisseaux étaient entourés constamment d'un infiltrat inflammatoire dense riche en débris nucléaire, avec quelques foyers de nécrose fibrinoïde.

Le diagnostic d'un syndrome Churg et Strauss (GEPa) était retenu (05/06 critères ACR 1990), une corticothérapie orale par prédnisone à raison de 1 mg/kg/j a été prescrite pour une durée de 4 semaines avec dégression progressive des posologies, règles hygiéno-diététiques (RHD), et traitement adjuvant (calcium, vitamine D, biphosphonate).

L'évolution était favorable avec apyrexie, régression de la douleur abdominale et de la crise d'asthme et normalisation du bilan biologique. Au plan morphologique, on notait un assèchement de l'épanchement pleural et péricardique.

La corticothérapie a été sevrée au bout de 24 mois aucune rechute n'a été relevée jusqu'à ce jour.

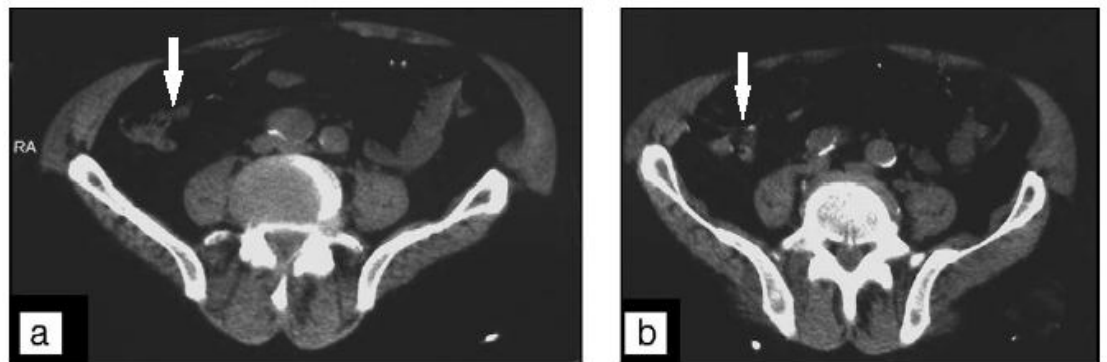


FIGURE 1

a et b. Tomodensitométrie

Un léger épaissement de la paroi appendiculaire.



FIGURE 2

Éruption cutanée des deux jambes à type de purpura nécrotique et infiltré

OBSERVATION N° 2 :

Patient de 27 ans, aux ATCD de **rhinite allergique** évoluant depuis le jeune âge, disparue à l'âge de 15 ans, puis réapparue en 2009, d'épilepsie post traumatisme crânien (sous Phénobarbital 10 mg), a été hospitalisé en mois de Octobre 2010 dans un tableau de fièvre éruptive, l'examen physique à l'admission objectivait une éruption cutanée polymorphe avec des lésions urticariennes intéressant le tronc et les membres inférieurs. Le reste de l'examen somatique était sans particularité. Au plan biologique on notait un syndrome inflammatoire (VS à 65 mm la 1^{ère} heure, CRP à 89 mg/l) avec **une hyper éosinophilie massive à 8400 éléments/mm³**, sans autre anomalie associée, les sérologies virales et les KOP étaient négatifs.

Au cours de son hospitalisation, il présentait une dyspnée de repos avec douleurs thoraciques atypiques.

L'ECG, la troponine et l'échocardiographie étaient normaux. L'angio-TDM thoracique, demandée pour suspicion d'embolie pulmonaire, était normale, de même que la TDM abdomino-pelvienne.

La suite a été marquée par l'aggravation de la fonction rénale rattachée à l'injection du produit de contraste (clairance de la créatinine : 54 ml/min, versus 65 ml/min avant TDM).

Le diagnostic de DRESS syndrome avec nécrose tubulo interstitielle secondaire au Phénobarbital a été soulevé, et le patient a été mis sous corticoïdes per os pendant 06 mois (0.5 mg/kg /jours pendant 4 semaines, puis diminution progressive des doses) en association des RHD et du traitement adjuvant (calcium, vitamine D, biphosphonates) avec très bonne évolution clinique et

biologique (CRP : 6 mg/l, éosinophilie : 400 éléments/ mm³, clairance de la créatinine ; 84 ml/min).

En Novembre 2011, six mois après sevrage de la corticothérapie, le patient était réadmis dans notre formation pour des **bronchites asthmatiformes**, des myalgies avec fatigabilité musculaire, des lésions purpuriques diffuses (fig.3), et des paresthésies des membres inférieurs.

Au plan biologique : réapparition du syndrome inflammatoire (VS: 85 mm à la 1^{ère} heure et CRP: 95 mg/l) avec **éosinophilie massive à 14800/mm³**. Les Ig E totales étaient à 2500 UI/ml. Le bilan hépatique et les enzymes musculaires étaient normaux. Le reste du bilan biologique était sans anomalie notable.

La TDM thoraco-abdominale montrait des plages en verres dépolis lobaires supérieures gauches et lobaires inférieures droites, et un trouble de ventilation de siège basal bilatéral.

La radiographie des sinus était en faveur **d'une sinusite maxillaire bilatérale**. Le blandeau scanner objectivait un comblement partiel des cellules ethmoïdales antérieures et postérieures des deux sinus maxillaires avec un épaissement en cadre du sinus sphénoïdal ; la cloison nasale étant légèrement déviée à gauche avec hypertrophie du cornet inférieur droit.

L'examen ORL trouvait une muqueuse inflammatoire avec **des biopsies en faveur de « vascularite »**.

Les ANCA étaient négatifs

La recherche de détection d'un réarrangement clonal du TCR gamma par PCR était négative.

La recherche du réarrangement FIP 1L1 PDGFRA était négative et il n'y avait pas de prolifération monoclonale à l'immunophénotypage dans le sang périphérique.

Le caryotype médullaire était normal

La biopsie cutanée montrait également un **aspect de « vascularite » non spécifique.**

L'EMG objectivait un tracé myogène chronique avec note neurogène sans bloc synaptique.

Le diagnostic de La granulomatose éosinophilique avec polyangéite a été retenu (05/06 critères ACR 1990), et le patient était mis sous bolus de solumedrol (500 mg/j/ pendant 3 jours), puis relais par prédnisone (1 mg/kg/j pendant 4 semaines, puis diminution progressive des doses) en plus des RHD et du traitement adjuvant.

L'évolution était marquée dès le 1^{er} mois du traitement, par une nette amélioration clinique et biologique (disparition de l'asthme et des lésions cutanées, éosinophiles à 1400/mm³).

La corticothérapie a été arrêtée au bout de 02 ans, et le patient, asymptomatique, est suivi régulièrement en consultation.



Figure 3 : Lésions purpuriques des deux membres inférieurs

OBSERVATION N° 3 :

Une femme de 70 ans était hospitalisée en décembre 2013 pour exploration d'une choléstase découverte lors du bilan pré thérapeutique d'une hyperthyroïdie.

Dans ses antécédents, on notait **un asthme** modéré connu depuis un an et traité par des bouffées de salbutamol à la demande et une ostéoporose traitée par biphosphonates pendant quatre ans et arrêtés deux ans auparavant.

Par ailleurs, la patiente ne rapportait pas de notion d'ictère ou d'hépatopathie chronique. Elle ne consommait pas de boissons alcoolisées ni de plantes médicinales et ne prenait pour seul médicament que le salbutamol.

Depuis trois mois, elle présentait un syndrome thyrotoxicosique, avec sensation intermittente de pesanteur au niveau de l'hypochondre droit, des myalgies diffuses, des arthralgies et une hyperthermie à 38°C.

L'examen clinique trouvait une patiente asthénique pesant 66 kg pour une taille de 154 cm, soit un indice de masse corporelle à 28 kg/m². Le pouls : 75 battements/min, la TA : 130/70 mmHg, T : 37°C

L'examen cutanéomuqueux était normal, notamment pas de moiteur des mains, d'ictère cutané-conjonctival, d'angiomes stellaires ou d'érythrose palmaire.

On notait une hépatomégalie sensible (flèche hépatique à 16 cm), sans ascite, splénomégalie ou circulation veineuse collatérale.

Les aires ganglionnaires étaient libres.

L'examen ostéo-myo-articulaire était normal. Il n'existait pas de déficit moteur ou sensitif, et les réflexes ostéo-tendineux étaient présents et symétriques.

L'auscultation pulmonaire trouvait des râles sibilants aux deux champs pulmonaires et la palpation de la glande thyroïde montrait un goitre nodulaire.

L'examen cardiaque était normal, ainsi que l'examen ORL.

Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

Le bilan biologique montrait à l'hémogramme des leucocytes à $9500/\text{mm}^3$, dont $2400/\text{mm}^3$ de polynucléaires neutrophiles, **$2900/\text{mm}^3$ de polynucléaires éosinophiles**, 14.2 g/dL d'hémoglobine, et $183000/\text{mm}^3$ des plaquettes.

La vitesse de sédimentation était à 44 mm à la première heure, le fibrinogène à 5,06 g/L, et la C-réactive protéine à 32 mg/L.

L'activité des ASAT était à 52 UI/L (N < 31), des ALAT à 77 UI/L (N < 33), des phosphatases alcalines à 341 UI/L (N < 91), et de la gamma GT à 618 UI/L (N < 40). La bilirubine totale était mesurée à 8 mg/L (N : 3-12) et la bilirubine conjuguée à 2 mg/L

(N : 1-5).

Le taux de prothrombine était à 100 %.

La TSH était à 0.01 $\mu\text{UI}/\text{ml}$ (N : 0.27-4.2), T3 à 5.4 pmol/l (N : 4-6.8), T4 à 18.6 pmol/l (N : 12.8-20.4) et les Ac anti thyroperoxydases à 12 UI/ml (N <34).

Les hémocultures et l'examen cyto bactériologique des urines étaient stériles. Les sérologies du VIH et des hépatites A, B, C, étaient négatives, y compris la recherche de l'ARN-VHC par PCR.

Les sérologies du cytomégalo virus et l'antigénémie, du parvovirus B19, de l'Epstein Barr virus, du virus Herpes, de la toxoplasmose, de l'helminthiase, de la distomatose, de l'ascaridiose et de la trichinose étaient négatives.

Le bilan martial et la céruléoplasmine étaient normaux.

Les anticorps anti-nucléaires, anti-muscles lisses, anti-LKM1, anti-mitochondries, et les ANCA étaient négatifs. Les dosages du CH50, C4, C3 étaient normaux.

L'échographie et la TDM abdominale confirmait l'existence d'une hépatomégalie à 16 cm de grand diamètre, sans autre anomalie morphologique décelable.

La TDM thoracique montrait de **multiples infiltrats périphériques sous pleuraux bilatéraux prédominant sur les lobes supérieurs** avec une ectasie de l'aorte thoracique ascendante mesurant 36 mm.

L'échographie cervicale montrait un goitre multi hétéro nodulaire, sans signes suspects de malignité.

La bili-IRM ne révélait pas d'obstacle ni de lésions de cholangite sclérosante.

L'échographie cardiaque était normale ainsi que l'électromyogramme aux quatre membres et le blondeau scanner.

La biopsie hépatique montrait des espaces portes très inflammatoires renfermant de nombreuses **cellules épithélioïdes mêlées à des polynucléaires éosinophiles et à des polynucléaires neutrophiles**, la nécrose parcellaire est

modérée avec une lame bordante grignotée sur toute la circonférence au contact des espaces portes.

En intralobulaire, on notait une légère nécrose lobulaire avec un aspect dégénératif des hépatocytes et la présence de pigments cholestatiques en intracellulaire. On notait par ailleurs une fibrose portale avec émission de septa réalisant par endroit un aspect nodulaire du parenchyme. (Figure 4)

Le diagnostic retenu était celui de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite à présentation hépatique prédominante, sur la présence de 04 critères sur 06 (ACR 1990).

Après déparasitage systématique à base d'Albendazole pendant trois jours, une corticothérapie orale à 1 mg/kg/j était débutée, en association du traitement adjuvant et des RHD. Parallèlement, un traitement de l'hyperthyroïdie (Dimazole 30 mg/j) a été instauré.

L'évolution était marquée au bout de 6 semaines de traitement par une excellente réponse clinique (régression de la douleur de l'hypochondre droit et des arthro-myalgies), biologique (baisse du taux d'éosinophiles) et morphologique (disparition des infiltrats pulmonaires).

La corticothérapie a été sevrée au bout de 18 mois sans rechute jusqu'à ce jour.

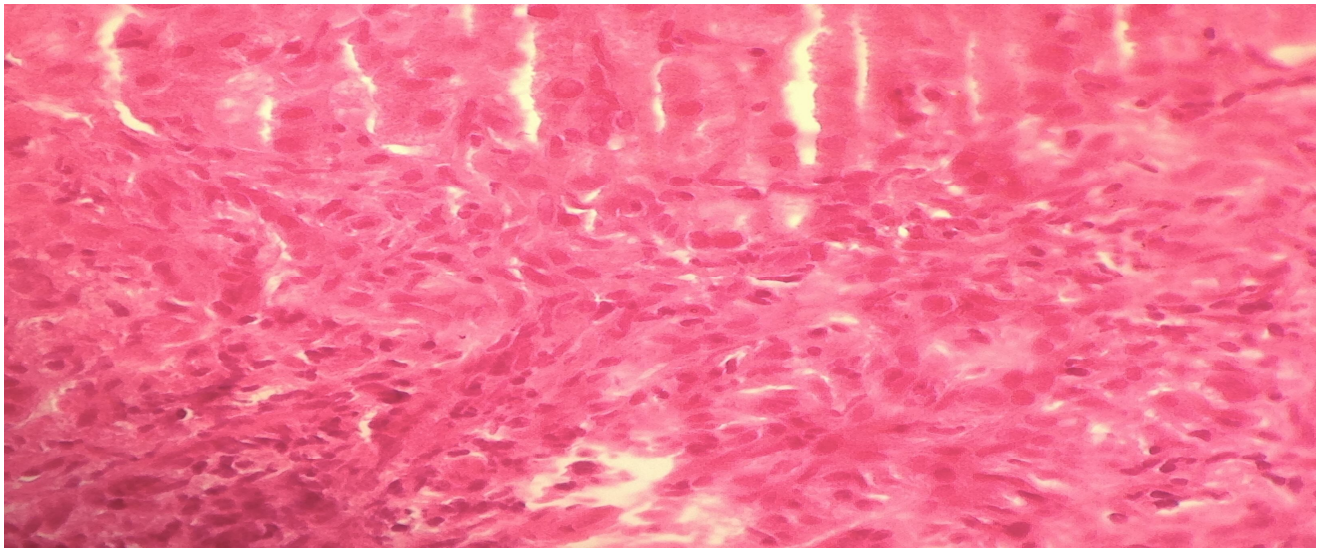


Figure 4 : Etude anatomopathologique d'une biopsie hépatique montrant des espaces portes très inflammatoires renfermant de nombreuses cellules épithélioïdes mêlées à des polynucléaires éosinophiles et à des polynucléaires neutrophiles.

OBSERVATION N° 4 :

Un patient de 54 ans a été hospitalisé en 2013 pour lourdeur des quatre membres. Il était traité pour **asthme** depuis 01 an.

Le début de la symptomatologie remontait à 03 mois et demi avant son hospitalisation par l'installation rapidement progressive de paresthésies au niveau des extrémités des deux membres inférieurs, suivies un mois après par une lourdeur des quatre membres intéressant au début les membres supérieurs.

Ces troubles se sont aggravés progressivement, s'associant à des crampes et à une lésion cutanée au niveau de la malléole gauche.

Cette symptomatologie n'a pas été précédée d'un syndrome infectieux, et l'évolution fut marquée par l'accentuation des symptômes dans un contexte d'apyrexie et d'altération progressive de l'état général.

L'examen général trouvait un patient apyrétique avec un état général légèrement altéré.

L'examen neurologique objectivait une marche possible, mais avec double aide, dandinante avec steppage bilatéral, une force musculaire segmentaire diminuée au niveau des quatre membres, aussi bien en proximal qu'en distal. Une hypotonie avec des réflexes ostéotendineux abolis aux quatre membres était notés, de même qu'une hypoesthésie superficielle quadridistale et une sensibilité profonde altérée au niveau des quatre membres.

Le reste de l'examen somatique trouvait des râles sibilants aux deux champs pulmonaires avec une lésion nécrosante de la malléole externe gauche (figure 5).

L'électromyogramme montrait un aspect de polyradiculonévrite axonale à prédominance motrice.

La biologie montrait une hyperleucocytose à 17000/mm³ avec **une hyperéosinophilie à 8260/mm³**, un syndrome inflammatoire (VS à 75 mm la 1^{ère} heure, CRP à 93 mg/l), des ANCA à 1/360 (type P-ANCA, anti-myeloperoxydase +), avec fonction rénale normale et absence d'hématurie et de leucocyturie.

L'électrocardiogramme, l'écho-cœur, la TDM thoraco abdominopelvienne et le Blondeau-scanner étaient sans anomalies.

L'étude anatomopathologique de la biopsie cutanée a montré **une infiltration interstitielle éosinophilique**.

Devant ce tableau clinique de tétraparésie flasque aréflexique avec des troubles sensitifs aux quatre membres et altération progressive de l'état général, évoluant depuis plus de deux mois et s'accompagnant d'un asthme récent, de lésion cutanée avec infiltration interstitielle éosinophilique à la biopsie, et d'hyperéosinophilie importante, nous avons retenu le diagnostic de polyradiculonévrite chronique s'intégrant dans le cadre d'une vascularite systémique de type GEPA. (03/06 critères ACR 1990).

Le patient a été traité par prédnisone (1 mg/kg/j pendant 6 semaines, puis diminution progressive des doses) avec RHD et traitement adjuvant en association à l'azathioprine à la dose de 100mg/j.

L'évolution au bout de 6 mois a été favorable avec une amélioration de la force musculaire au niveau des quatre membres, une reprise de la marche sans aide tout en gardant un steppage séquellaire, une cicatrisation de la lésion malléolaire externe et une diminution progressive du taux des éosinophiles.

Actuellement, le patient est sous 100 mg/j d'azathioprine et 5mg/j de prédnisone.



Figure 5 : Lésion nécrotique de la malléole externe gauche

OBSERVATION N° 5 :

Patient âgé de 57 ans, a été admis dans le service en décembre 2014. Dans ses antécédents pathologiques on retrouvait la notion d'une tuberculose pulmonaire traitée il y a 30 ans et un tabagisme chronique à raison de 15 paquets/année sevré il y a 20 ans. Il n'y avait pas de notion de prise médicamenteuse ou de séjour dans une zone tropicale.

L'histoire de la maladie remontait à deux mois avant son hospitalisation par l'installation rapide d'une asthénie importante, de paresthésies des membres inférieurs et d'un amaigrissement chiffré à 10 kg en deux mois.

L'examen clinique à l'admission trouvait un patient en assez bon état général, apyrétique, aux conjonctives légèrement décolorées.

Il existait des taches livédoïdes aux deux membres inférieurs. L'examen neurologique trouvait un déficit moteur des 02 membres inférieurs. L'examen pleuro-pulmonaire trouvait quelques râles crépitant bilatéraux. Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

La biologie montrait un syndrome inflammatoire manifeste avec une VS à 130 mm la 1^{ère} heure, CRP à 194 mg/l et fibrinogène à 6.36 g/l.

L'hémogramme montrait une Hb à 9.2 g/l avec VGM à 78 μ^3 , les plaquettes à 450.000 /mm³, les leucocytes à 12.000 /mm³ dont **2200 /mm³ d'éosinophiles. Le taux d'éosinophiles est monté en cours d'hospitalisation à 3.400/mm³.**

La ferritinémie était élevée à 736.5 $\mu\text{g/L}$. La fonction rénale, le bilan hépatique et l'examen parasitologique des selles étaient normaux.

Les sérologies virales (HVB, HVC, HIV) étaient négatives.

La Radiographie des poumons notait un syndrome bronchique basal droit (fig.6) confirmé à la TDM thoraco-abdominale qui montrait un aspect en faveur de **lésions bronchiques avec infiltrat pulmonaire diffus bilatéral et fibrose pulmonaire plus marquée au niveau des bases.** (fig.7)

L'étude du liquide du lavage broncho alvéolaire avec étude histologique des biopsies étagées étaient sans particularités.

La radiographie des sinus montrait **un comblement des sinus maxillaires.** L'examen ORL trouvait des lésions croûteuses avec rhinorrhée purulente.

L'ECG inscrivait un rythme sinusal sans trouble de repolarisation ni hypertrophie ventriculaire, et l'échocardiographie était normale.

L'EMG montrait une polyneuropathie sensitivo-motrice de type axonale aux membres inférieurs.

Les Anticorps (Ac) antinucléaires était négatifs, de même que les Ac anti DNA natifs, anti SSa, anti SSb, anti RNP, et cryoglobulinémie. Le p-ANCA était positif de spécificité anti MPO.

L'Ig E totale était à 66.61 UI/ml.

Devant ce tableau clinico- biologique et morphologique associant des atteintes pulmonaire, neurologique, ORL et cutanée avec une hyperéosinophilie manifeste et p-ANCA positifs, le diagnostic de la GEPA était retenu (03/06 critères ACR 1990).

Une corticothérapie à base de prédnisone (1 mg/kg/jour pendant 4 semaines, diminution progressive des doses, avec RHD et traitement adjuvant) a été instaurée en association à l'azathioprine à la dose de 100 mg/jour, avec très bonne évolution clinique et biologique.

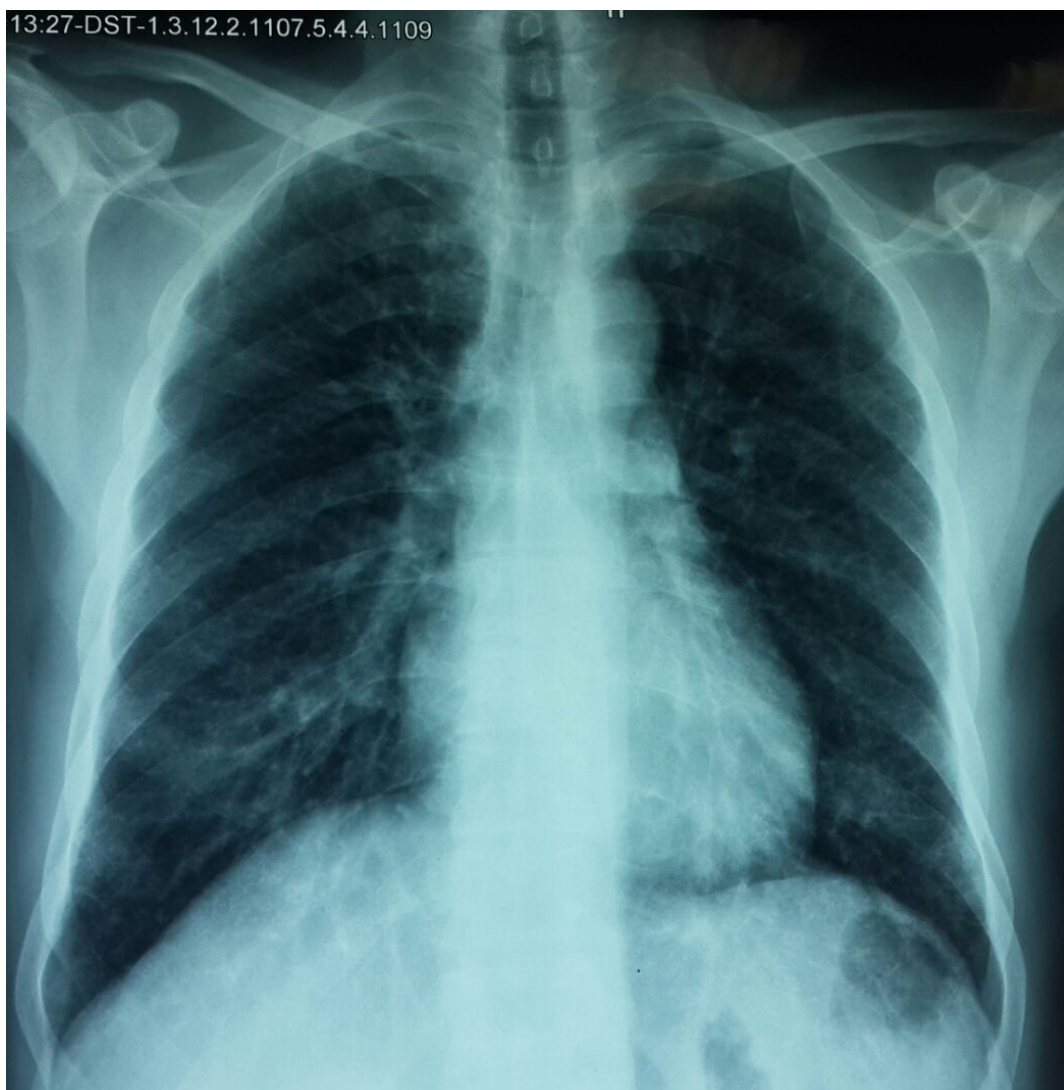


Figure 6: Radio de thorax de face montre un syndrome bronchique basal droit

***IV. ANALYSE
DES RESULTATS***



A – L'âge :

On observe dans notre série un âge moyen de 55.6 ans, les deux patients les plus âgés avaient 70 ans, deux ayant respectivement 57, 54 ans et le plus jeune avait 27 ans.

B- Le sexe :

On note une prédominance masculine : 4 hommes pour une femme, soit un sexe ratio de 4.

C- Présentation clinique :

Dans notre série de malades, les signes généraux étaient bien marqués chez la majorité avec altération de l'état général et amaigrissement important, ainsi que trois états fébriles.

La principale manifestation correspond à l'atteinte pulmonaire qui est présente au premier plan dominée par l'asthme.

En ce qui concerne l'atteinte cutanée, elle a été observée chez quatre malades, les biopsies cutanées réalisées chez trois de ces patients, montraient des lésions de vascularite avec ou sans infiltration éosinophilique.

Les neuropathies périphériques sont les plus fréquentes des manifestations neurologiques et les seules présentes dans notre série chez quatre de nos patients.

Les manifestations digestives ont été observées chez deux patients, dont un avec un tableau d'abdomen aigu pseudo chirurgical.

Quand à l'atteinte ORL, elle a été relevée chez trois de nos patients marquée par une sinusite dont un cas avec rhinite allergique.

La plus rare des manifestations était l'atteinte articulaire.

On note l'absence des atteintes rénales et cardiaques dans notre étude

Tableau 1 : Données cliniques et biologiques, évolution et traitement

Observation n°	1	2	3	4	5
Age (an)	70	27	70	54	57
Sexe	H	H	F	H	H
Signes généraux :					
- AEG	+		+/-	+/-	+
- Fièvre	+	+	+		
- Amaigrissement	+				+
Manifestations pleuro-pulmonaires (asthme + + + ...)	+	+	+	+	+
Manifestations neurologiques périphériques	+	+		+	+
Manifestations neurologiques centrales					
Manifestations cutanées	+	+		+	+
Manifestations digestives	+		+		
Manifestations cardiaques					
Manifestations rénales					
Manifestations ORL	+	+			+
Arthrite, arthralgies			+		
Myalgies		+	+		
Eosinophilie sanguine (élt/mm ³)	5200	14800	2900	8260	3400
Immunoglobulines E (UI/ml)		2500			66.61
CRP (mg/l)	146	95	32	93	194
ANCA	-	-	-	+	-
Electromyogramme	+	+		+	+
Critères de l'ACR	5	5	4	3	3
Traitement par corticothérapie	+	+	+	+	+
Traitement par immunosuppresseur				+	+
Rechute					

V. DISCUSSION



A- GRANULOMATOSE EOSINOPHILIQUE AVEC POLYANGEITE ET VASCULARITES : CLASSIFICATION

La classification des vascularites bénéficie pleinement de l'amélioration des connaissances immunologiques et anatomopathologiques. Les vascularites constituent un groupe hétérogène de maladies se caractérisant par une atteinte inflammatoire des vaisseaux. Ces lésions peuvent se manifester par une nécrose fibrinoïde de leur paroi (vascularites nécrosantes), un infiltrat de cellules géantes sans nécrose, des dépôts d'immunoglobulines ou encore un infiltrat leucocytoclasique.

Il existe un très large spectre de vascularites systémiques de sévérité variable. Les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques sont variables d'une pathologie à l'autre. [4]

Les premières classifications distinguaient les vascularites selon l'aspect histologique. La GEPA fait partie des vascularites nécrosantes et granulomateuses (tableau 2) [4].

Tableau 2 : Classification anatomo-pathologique des vascularites

TABLEAU 2 : Classification anatomo-pathologique des vascularites		
	Histologie	
Vascularites leucocytoclasiques	<ul style="list-style-type: none"> ■ Petits vaisseaux infiltrat de polynucléaires à noyaux éclatés 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vascularites (cutanées) infectieuses ou médicamenteuses
Vascularites nécrosantes	<ul style="list-style-type: none"> ■ Présence constante de nécrose fibrinoïde 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Périartérite noueuse
Vascularites nécrosantes et granulomateuses	<ul style="list-style-type: none"> ■ Nécrose fibrinoïde + granulomes vasculaires et extravasculaires 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Granulomatose avec polyangéite ■ Granulomatose éosinophile avec polyangéite
Vascularites granulomateuses	<ul style="list-style-type: none"> ■ Infiltrat paroi artérielle fait de granulomes avec cellules géantes sans nécrose fibrinoïde 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Maladie de Horton ■ Maladie de Takayasu
Vascularites thrombosantes	<ul style="list-style-type: none"> ■ Infiltrat paroi + thrombose artérielle ou veineuse 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Maladie de Behçet ■ Maladie de Buerger

En 1990, l'ACR a établi une classification des principales vascularites systémiques fondée sur des critères cliniques, biologiques et histologiques. De cette classification, toujours d'actualité, se distingue la GEPA avec 06 critères (tableau 3) [4].

Tableau 3 : Critères de l'American College of Rheumatology (1990) [4]

Granulomatose éosinophile avec polyangéite* Critères de l'American College of Rheumatology (1990)	
Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 4 des 6 critères suivants permet le classement comme granulomatose éosinophile avec polyangéite	
<ul style="list-style-type: none">■ Asthme■ Éosinophilie sanguine $\geq 10\%$■ Antécédent d'allergie■ Infiltrats pulmonaires labiles	<ul style="list-style-type: none">■ Douleur ou opacité sinusienne■ Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie
* Anciennement syndrome de Churg et Strauss.	

En 1994, la nomenclature de Chapel Hill a permis de mieux classer la plupart des vascularites et de mettre en perspective les critères histologiques et les mécanismes pathogéniques. (Tableau 4)

Tableau 4: Noms et définitions des vascularites adaptées par la conférence de consensus pour la nomenclature des vascularites systémiques à Chapel-Hill, Caroline du nord, Etats-Unis, 1993 [5]

Taille des vaisseaux	Maladie	Définition
Vascularites des vaisseaux de gros calibre	-Artérite à cellules géantes -Artérite de Takayasu	Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division atteignant avec prédilection les branches de la carotide externe. Atteinte fréquente de l'artère temporale. Survient habituellement chez les patients âgés de plus de 50 ans et souvent associée à une pseudo-polyarthrite rhizomélique. Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division. Survient habituellement chez des patients âgés de moins de 50 ans.
Vascularites des vaisseaux de moyen calibre	-Périartérite noueuse - Maladie de Kawasaki	Vascularite nécrosante des artères de moyen et petit calibre sans glomérulonéphrite, ni vascularite des artéioles, capillaires et veinules. Vascularite intéressant les vaisseaux de gros, moyen et petit calibre associée à un syndrome lympho-cutanéomuqueux. Atteinte fréquente des artères coronaires. Aorte et veines peuvent être atteintes. Survient habituellement chez l'enfant.
Vascularites des vaisseaux de petit calibre	-Granulomatose de Wegener** (Granulomatose avec polyangéite) -Syndrome de Churg et Strauss** (Granulomatose à éosinophile avec polyangéite) -Polyangéite microscopique** (Micropolyangéite) -Purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein -Cryoglobulinémie mixte essentielle -Vascularites cutanées leucocytoclasiques	Granulomatose de l'appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules, artéioles, artères). Glomérulonéphrite nécrosante fréquente. Granulomatose et infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire associées à une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre. Asthme et hyperéosinophilie. Vascularite nécrosante avec peu ou sans dépôts immuns affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artéioles). Peut atteindre les artères de petit et moyen calibre. Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire fréquemment observée. Vascularite avec dépôts d'IgA affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artéioles). Atteint typiquement la peau, le tube digestif et le rein (glomérules). Arthralgies et arthrites fréquentes. Vascularite avec dépôts d'immunoglobulines affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artéioles), présence d'une cryoglobulinémie. La peau et le rein (glomérule) sont souvent atteints. Vascularites cutanées leucocytoclasiques isolées sans vascularite systémique ni glomérulonéphrite.

*Le terme vaisseaux de gros calibre correspond à l'aorte et ses plus grosses branches de division. Les vaisseaux de moyen calibre sont les principales artères viscérales (rénales, hépatiques, coronaires et mésentériques). Les vaisseaux de petit calibre correspondent aux veinules, capillaires, artéioles et aux artères intraparenchymateuses distales qui se connectent avec les artéioles. Certaines vascularites des gros et petits vaisseaux peuvent atteindre les vaisseaux de moyen calibre mais les vascularites des vaisseaux de moyen calibre ne doivent pas atteindre les vaisseaux plus petits que les artères.

**Association fréquente avec les ANCA.

La lecture des classifications des vascularites reste souvent peu satisfaisante car on ne les trouve pas toutes même dans les classifications les plus étendues (tableau 5) [5].

Il n'est par exemple jamais fait de référence à la maladie de Behçet, affection fréquente dans notre pays, dans le bassin méditerranéen, en Iran et au Japon et caractérisée par sa double atteinte artérielle et veineuse.

Si les vascularites veinulaires sont citées dans la classification de Chapel-Hill, aucune mention n'est faite de vascularites intéressant les veines de gros calibres et responsables de thromboses veineuses, d'où la nouvelle classification de Chapel Hill de 2012 (tableau 6) qui a permis de mieux classer la plupart des vascularites et de mettre en perspective les critères histologiques et les mécanismes pathogéniques.

Tableau 5 : Classification des vascularites [5].

Classification des vascularites
A- Vascularites primitives Intéressant les vaisseaux de gros, moyen et petit calibre. <ul style="list-style-type: none">• maladie de Takayasu (aortite primaire ou non spécifique)• artérite à cellules géantes (maladie de Horton)• artérite granulomateuse du système nerveux central Intéressant surtout les vaisseaux de moyen et petit calibre <ul style="list-style-type: none">• périartérite noueuse• syndrome de Churg et Strauss• granulomatose de Wegener Intéressant surtout les petits vaisseaux <ul style="list-style-type: none">• polyangéite microscopique (périartérite noueuse microscopique)• purpura rhumatoïde• vascularites leucocytoclasiques cutanées Autres vascularites primitives <ul style="list-style-type: none">• thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger)• syndrome de Gogan• syndrome de Kawasaki
B- Vascularites secondaires <ul style="list-style-type: none">• angéites infectieuses• vascularites des connectivites• angéites médicamenteuses• cryoglobulinémie mixte essentielle ou liée au virus de l'hépatite C• vascularite des affections malignes• déficits en complément• vascularite du transplant
C- Affections simulant une vascularite <ul style="list-style-type: none">• coarctation et autres malformations aortiques• syndrome des antiphospholipides• embolies de cholestérol• ergotisme• neurofibromatose• embolies du myxome de l'oreillette• maladie d'Ehlers-Danlos• calcification artérielle idiopathique

Tableau 6 : classification des vascularites selon la taille des vaisseaux atteints et les mécanismes en cause (selon Chapel Hill, 2012) [4]

TABLEAU Classification des vascularites selon la taille des vaisseaux atteints et les mécanismes en cause (selon Chapel Hill, 2012)		
<p>Vascularites des vaisseaux de grande taille (aorte et ses principales branches)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ maladie de Horton ■ maladie de Takayasu <p>Vascularites des vaisseaux de taille moyenne (principales artères [et veines] viscérales et leurs branches initiales)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ périartérite noueuse ■ maladie de Kawasaki <p>Vascularites des petits vaisseaux (artères intraparenchymateuses, artérioles, capillaires, veinules et veines) comprenant</p> <p>→ <i>Vascularites associées aux ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ granulomatose avec polyangéite (GPA, anciennement Wegener) ■ micropolyangéite (MPA) ■ granulomatose à éosinophiles avec polyangéite (EGPA, angéite de Churg et Strauss) <p>→ <i>Vascularites à complexes immuns</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ vascularites cryoglobulinémiques 	<ul style="list-style-type: none"> ■ vascularites à dépôts d'IgA : purpura rhumatoïde = purpura d'Henoch Schönlein ■ vascularites à dépôts d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire (Goodpasture) ■ vascularites urticariennes hypocomplémentémiques (à anticorps anti-C1q) Mac Duffie <p>Autres vascularites</p> <p>Vascularites touchant des vaisseaux de différentes tailles (petits, moyens et gros vaisseaux) et de différents types (artères, veines, capillaires)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ maladie de Behçet ■ syndrome de Cogan <p>Vascularites touchant un seul organe (artère ou veine quelle que soit la taille)</p> <p><i>Elles peuvent rester isolées ou s'intégrer ultérieurement dans le cadre d'une vascularite systémique</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ vascularites cutanées leucocytoclasiques ■ vascularite du système nerveux central ■ aortites 	<p>Vascularites secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ vascularites associées à d'autres maladies systémiques ■ vascularite lupique (lupus) ■ vascularite rhumatoïde (polyarthrite rhumatoïde) ■ vascularite sarcoïdique (sarcoïdose) <p>Vascularites associées à une étiologie probable :</p> <p><i>Elles s'intègrent dans des catégories précédentes selon leurs caractéristiques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ vascularites cryoglobulinémiques associées au virus de l'hépatite C ■ vascularites associées au virus de l'hépatite B ■ aortite syphilitique ■ vascularites médicamenteuses à complexes immuns ■ vascularites médicamenteuses associées aux ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles) ■ vascularites associées aux cancers (et hémopathies)

Le groupe d'expert à l'origine de cette nouvelle révision de la classification de Chapel-Hill a suggéré de renommer le syndrome de Churg et Strauss par la Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) [6].

Les deux appellations peuvent être indifféremment employées pour le moment mais, dans un souci de formaliser les maladies autour de descriptions plutôt que d'éponymes [7], le terme GEPA devrait progressivement se substituer à celui de Churg et Strauss.

La présence d'ANCA (anticorps dirigés contre les antigènes du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et des monocytes) est associée à 3 vascularites : la polyangéite microscopique, la granulomatose avec polyangéite GPA (granulomatose de Wegener) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite GEPA (Churg et Strauss) (fig.8). Leur spécificité pour le groupe des vascularites nécrosantes systémiques et/ou des glomérulonéphrites rapidement progressives pauci immunes est très élevée, dépassant 90%.

Les deux principaux antigènes connus sont la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxydase (MPO), contenues dans les granulations primaires des polynucléaires neutrophiles et des monocytes. La protéinase 3 est l'antigène reconnu par la majorité des c-ANCA, la myéloperoxydase l'antigène reconnu par la majorité des p-ANCA (80 à 90%).

La recherche d'ANCA est aujourd'hui indispensable au diagnostic et à la classification des vascularites nécrosantes. (Figure 9)

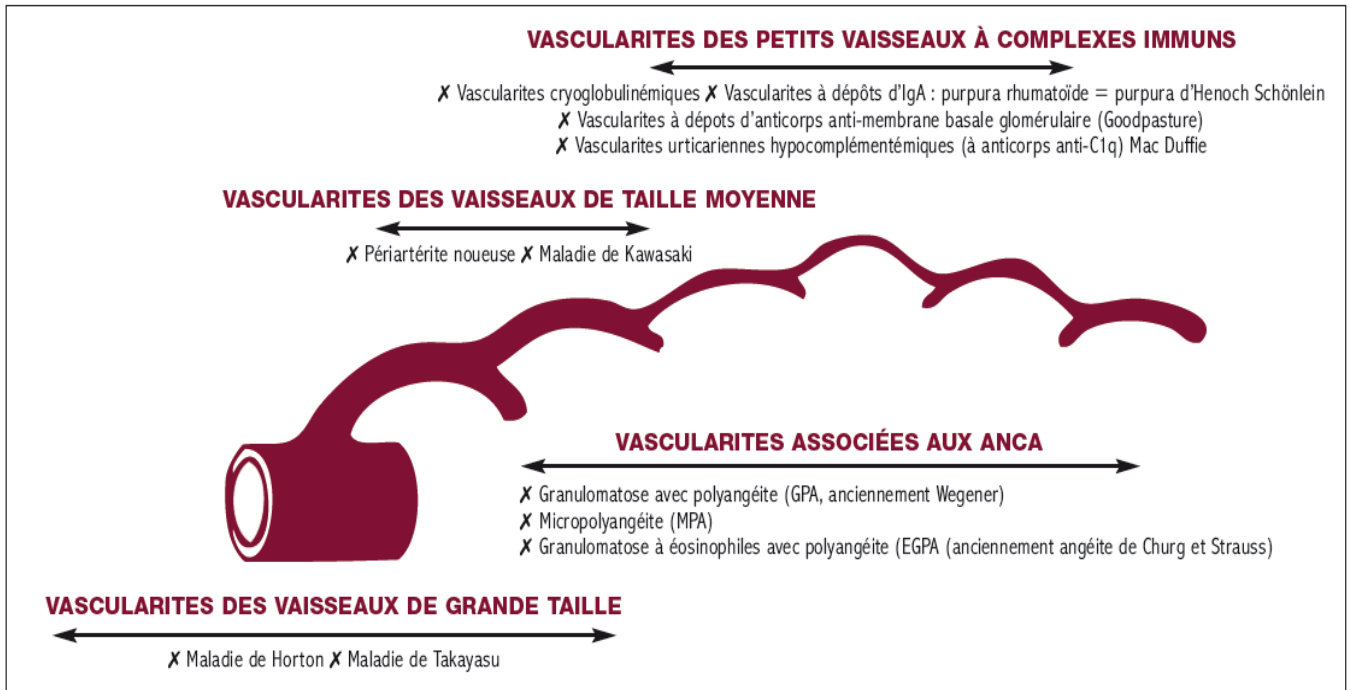


FIGURE Classification des vascularites selon la taille des vaisseaux atteints. D'après Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1-11.

Figure 8 : classification des vascularites selon la taille des vaisseaux atteints

1. Les ANCA

Les ANCA (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*) sont des anticorps dirigés contre des antigènes du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Ils sont détectés par une technique d'immunofluorescence indirecte.

Deux aspects sont décrits :

la fluorescence cytoplasmique (c-ANCA) et la fluorescence périnucléaire (p-ANCA) [v. figure].

La cible antigénique des ANCA est déterminée par la technique ELISA.

Les deux principaux antigènes

présents dans les granulations des polynucléaires neutrophiles sont la protéinase 3 (PR3) et la myéloperoxydase (MPO). La PR3 est reconnue par la majorité des c-ANCA, la MPO par les p-ANCA.

Les ANCA de type cytoplasmique (c-ANCA) reconnaissant la PR3 sont présents dans 90 % des GPA. Les ANCA de type périnucléaire (p-ANCA) reconnaissant la MPO sont présents dans 60 % des MPA et 40 % des EGPA.



Figure 9 : Anticorps anticytoplasme à polynucléaire neutrophile [4]

B- HISTORIQUE :

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou syndrome de Churg et Strauss fut individualisée en 1951 par Lotte Strauss et Jacob Churg, à partir de cas autopsiques de patients ayant présentés un tableau anatomo clinique voisin de celui de la périartérite noueuse. Les caractéristiques distinctives étaient la présence d'un asthme, d'une hyperéosinophilie et d'une vascularite des vaisseaux de petits calibres. [8]

Au fil des décennies, la connaissance que nous avons des vascularites systémiques s'est considérablement étoffée mais aussi complexifiée.

En effet, nous sommes loin de la périartérite noueuse « mère » de toutes les vascularites.

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite est aujourd'hui considérée comme une entité à part entière, bien distincte des autres vascularites de petits et/ou moyens calibres comme a été préalablement illustré.



Lotte Strauss (1913-1985) est née en Allemagne en 1913 à Nuremberg. Elle a commencé ses études en Allemagne, les a poursuivies en Italie, enfin est arrivée aux Etats-Unis en 1938 pour travailler tout d'abord la microbiologie avant de changer de direction pour la pathologie pédiatrique, à laquelle elle fut formée par *Sydney Farber*. En 1941 elle arrive à l'hôpital de Mont Sinai. Elle fut l'une des pionnières de la pathologie pédiatrique et périnatale et l'une des fondatrices de la société de pathologie pédiatrique. Elle a collaboré avec le docteur *Churg* dans l'étude de la granulomatose allergique ou *syndrome de Churg et Strauss*. Son domaine d'intérêt fût l'ultra structure du placenta, les différentes pathologies fœtales, les infections intra-utérines, et les maladies vasculaires. [9]



Jacob Churg (1910-2005) est né en Pologne en 1910. Son père était médecin et sa mère dentiste. Il a obtenu son diplôme de médecine à l'université de Wilno en 1933. Il obtient son doctorat en 1936, mais l'agitation politique en Europe l'oblige à émigrer. Il déménage alors à New-York. Au début il travaille en laboratoire de bactériologie. En 1942, il se consacre entièrement à la pathologie. L'année suivante, il reçoit la nationalité américaine, mais ses recherches ont été interrompues par le service militaire au cours de la dernière année de guerre. A son retour à la vie civile, *Jacob Churg* reprend la recherche et c'est à ce moment là qu'il a commencé sa collaboration avec *Lotte Strauss*. Il a également travaillé dans le domaine de la pathologie rénale, dans les pathologies liées à l'exposition à l'amiante et à l'usage du tabac dans la néoplasie pulmonaire. [9]

C- L'ÉPIDÉMIOLOGIE

1. FREQUENCE

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite est une maladie rare et peu de grandes séries ont été publiées, il faut savoir que c'est une des vascularites systémiques les plus rares, et sa prévalence en France a été estimée à 10,7 par million d'adultes dans la population générale. L'incidence mondiale a été estimée à 2,4 cas/million/an [10].

Par contre, elle est nettement plus élevée dans la population des patients asthmatiques, de l'ordre de 64,4 par million, quelles que soient les médications utilisées.

Ces chiffres, 6 fois plus importants dans la population asthmatique, témoignent du terrain particulier sur lequel cette affection se développe.

2. AGE

La GEPA peut être observée à tout âge avec une fréquence maximale entre 30-50 ans. Il existe d'exceptionnelles formes pédiatriques.

L'âge moyen du diagnostic est de 45-50 ans [11].

Dans notre série, l'âge moyen du diagnostic (55,6 ans) est légèrement supérieur à celui rapporté dans la littérature.

3. SEXE

Le sexe ratio est proche de 1 avec malgré toute une légère prédominance masculine. [12]

Dans notre petite série, cette prédominance masculine est très nette (sexe ratio : 4H/1F) et semble être en partie liée au mode de recrutement de notre formation.

4. REPARTITION GEOGRAPHIQUE :

Les informations sur la variation géographique de la GPA et la GEPA sont rares.

Les quelques enquêtes menées sur la prévalence suggèrent que la GPA est moins fréquente aux Etats-Unis par rapport à l'Europe. [10]

Tandis que des études indiquent que la prévalence de la GEPA se situe entre 2 et 14 par million d'habitants, l'incidence annuelle a été estimée entre 0 et 2,7 par million d'habitants en Europe et à 4 par million d'habitants aux Etats-Unis. [10]

En revanche, il semble y avoir des disparités ethniques vis-à-vis du risque de GPA. En effet, la GPA est rarement observée dans des populations asiatiques ou africaines. [10]

D- ETIOPATHOGENIE

On ne connaît pas la cause exacte de cette maladie et il n'y en a probablement pas qu'une seule. On sait par contre qu'elle n'est pas contagieuse. On évoque la responsabilité éventuelle d'antigènes inhalés ou de certaines stimulations antigéniques comme facteur déclenchant.

Des facteurs favorisants très divers, qui pourraient être étiologiques dans certains cas, ont été incriminés. Jusqu'à présent, il n'a pas été possible d'identifier un antigène commun parmi tous les médicaments, particules et traitements désensibilisants suspectés.

En général idiopathique, parfois secondaire à une stimulation allergique :

- *désensibilisation (poussières,)
- *vaccins (BCG, tétanos, hépatite B)
- *infections parasitaires et actinomycètes
- *drogues (cocaïne...)
- *virus (VIH, hépatite B...)
- *et certains médicaments (macrolides, traitement oestrogénique substitutif, antileucotriènes ...)

Quelque soit le facteur favorisant suspecté dans le déclenchement de la maladie ou d'une rechute, il est contre indiqué à l'avenir.

Récemment, plusieurs cas de GEPA ont été rapportés au cours de traitement par des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes. Le zafirlukast et le monteleukast sont les deux médicaments incriminés.

Il est possible que l'apparition de cette affection soit liée à la famille des antileucotriènes ou à la baisse concomitante des corticoïdes rendue possible par ces thérapeutiques utilisées dans l'asthme. En effet, une baisse rapide ou un sevrage brutal de la corticothérapie peut aussi favoriser le déclenchement de la GEPA. [13, 14].

E- PHYSIOPATHLOGIE

La pathogénie des vascularites et notamment celle de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite demeure énigmatique.

Il est vraisemblable qu'une cascade d'événements soit nécessaire à chacun des 3 stades évolutifs de la maladie (asthme, éosinophilie sanguine et tissulaire, et vascularite) pour permettre la progression au stade ultérieur.

L'asthme étant constitutif de la GEPA et sa manifestation clinique initiale dans l'immense majorité des cas, il est probable que le premier événement pathogénique soit une réponse inflammatoire allergique après une exposition de l'appareil respiratoire à un antigène inhalé [15].

Au cours de la progression vers le stade de vascularite, il existe un taux élevé d'IgE (immunoglobulines E) qui se normalise au moment de la rémission, laissant penser que l'inflammation allergique joue également un rôle lors de la phase de vascularite qui caractérise la GEPA. Le développement de certains cas après des vaccinations et des désensibilisations suggère qu'une stimulation antigénique chez des patients ayant une maladie atopique chronique peut favoriser le développement de la vascularite [12-16] et que ces événements s'associent à une augmentation de la production et une activation des éosinophiles.

La GEPA est une vascularite associée aux ANCA dans environ 1/3 des cas. Il existe de nombreux travaux qui soulignent le rôle des ANCA dans la physiopathologie des vascularites nécrosantes. La physiopathologie apparaît donc duale et les liens entre l'apparition des ANCA et les mécanismes

aboutissant au développement de l'éosinophilie sanguine et tissulaire restent à préciser.

Hellmich et al. [15] ont proposé une présentation schématique des mécanismes physiopathologiques au cours de la GEPA : dans la moelle osseuse, une stimulation encore inconnue favorise l'engagement des cellules souches pluripotentes vers la formation de polynucléaires éosinophiles matures sous la dépendance de 3 cytokines : l'IL-3, l'IL-5 (interleukines 3 et 5) et le GM-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor).

Dans la circulation sanguine les polynucléaires éosinophiles sont stimulés par des lymphocytes activés sécrétant d'importante quantité de cytokines Th1 (IFN-g : interféron g) et de cytokines Th2 (IL-4, IL-13).

Une augmentation de la durée de vie des polynucléaires éosinophiles et une prolifération oligoclonale des lymphocytes T par inhibition de leur apoptose résultent d'une compétition entre le récepteur soluble du CD95 (sCD95) et le CD95 (Fas) exprimé à la surface des éosinophiles et des lymphocytes T pour la liaison avec le ligand du CD95 (CD95L). Les polynucléaires éosinophiles activés qui expriment CD69 et CD25 pénètrent dans l'endothélium et les tissus. Leur dégranulation libère de la peroxydase et de l'ECP (Eosinophil Cationic Protein) qui en fin de compte cause les lésions tissulaires, la nécrose des tissus et celle des vaisseaux sanguins. Le processus est stimulé par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes T présents dans l'infiltrat inflammatoire.

Dans un sous-groupe de patients, les ANCA participent à l'activation des polynucléaires neutrophiles. (Figure 10)

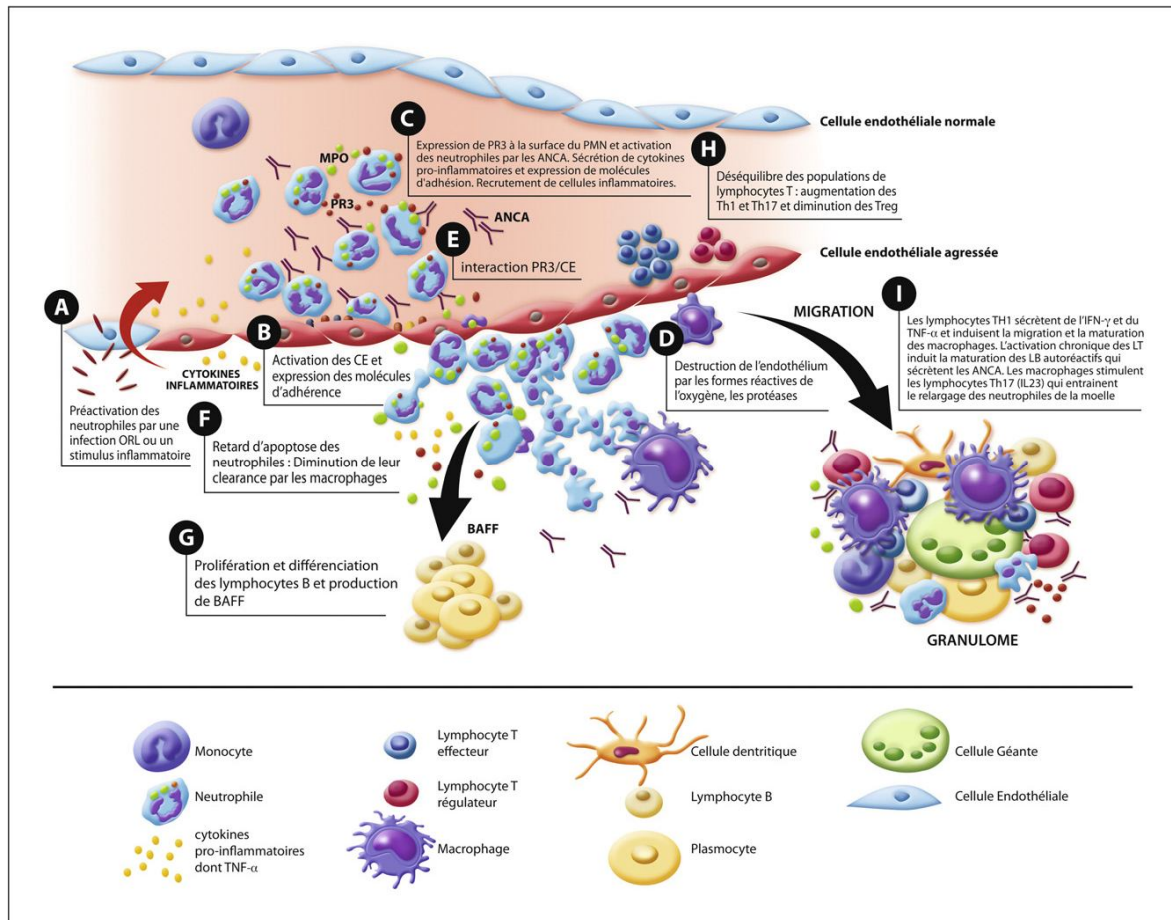


Figure 10: Physiopathologie des vascularites à anticorps anticytoplasme de polynucléaires neutrophiles (ANCA) montrant les interactions entre les différents acteurs cellulaire [17,18]

Le schéma classique commence par une infection le plus souvent de la sphère ORL (A) qui a pour conséquence de préactiver le neutrophile via la libération de cytokines pro-inflammatoire, entraînant l'expression d'intégrines permettant l'adhérence à l'endothélium (B). Ceci favorise également l'augmentation de l'expression des auto-antigènes (PR3 et MPO) à la surface des neutrophiles (C), les rendant accessibles aux ANCA circulants.

Les neutrophiles activés vont alors dégrader l'endothélium (D) via la libération de formes de l'oxygène et de protéase. Bien que ces vascularites soient considérées comme pauci-immune, c'est-à-dire sans dépôt d'immunoglobulines, il est possible que ces complexes antigènes-anticorps soient formés localement avec les ANCA amplifiant la réaction inflammatoire (E) et le recrutement des neutrophiles.

Il a été suggéré que les neutrophiles des patients atteints de vascularites présentent un défaut de régulation de l'apoptose des neutrophiles ainsi de leur élimination par les macrophages (F).

Ces deux mécanismes combinés aboutissent en la persistance de neutrophiles apoptotiques et /ou nécrotiques au site inflammatoire perturbant la résolution de l'inflammation et favorisant l'auto-immunité. Les neutrophiles activés synthétisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et /ou immunomodulatrices dont le facteur BAFF favorisant la différenciation et l'activité des lymphocytes B (G). L'inflammation est également amplifiée par un déséquilibre dans les différentes sous-populations des lymphocytes T, en particulier une diminution des lymphocytes T régulateurs au profit des T effecteurs (H).

Les lymphocytes TH17 dont l'activité est augmentée vont également contribuer à recruter les neutrophiles. Dans ce contexte inflammatoire, les lymphocytes B et T, les macrophages et les cellules dendritiques vont former le granulome (L), entraînant les interactions cellulaires nécessaire au maintien de l'auto-immunité. [19]

F- LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

1. SIGNES DE DEBUT :

La GEPA évolue habituellement en 3 phases.

La première phase ou phase prodromique consiste en l'apparition d'un asthme de survenue tardive volontier associé à des antécédents de rhinite allergique, de polypose nasale ou d'allergie aux médicaments. L'asthme d'abord modéré va s'aggraver progressivement et un traitement par corticoïdes s'avère nécessaire pour contrôler les symptômes respiratoires chez 3/4 des patients.

La seconde phase est caractérisée par l'hyperéosinophilie sanguine et tissulaire réalisant des tableaux proches du syndrome de Löffler ou de la pneumonie chronique à éosinophiles. D'autres organes comme le tube digestif peuvent également être le siège d'une infiltration par des polynucléaires éosinophiles. L'éosinophilie sanguine est souvent > 1500 élt/mm³. S'il est banal d'observer une éosinophilie modérée chez des patients asthmatiques, un taux > 800 élt/mm³ est par contre inhabituel [2]. Une éosinophilie dépassant 1000-1500 élt/mm³ doit faire rechercher une granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou les autres affections à l'origine d'asthme avec éosinophilie. Cette seconde phase peut durer plusieurs années puis s'installe la vascularite systémique qui définit la GEPA.

L'atteinte systémique s'installe rapidement, en quelques semaines ou tout au plus 2 à 3 mois, dans un contexte de gravité clinique rapidement évidente accompagnée de signes généraux habituellement très marqués, ce qui constitue la dernière phase.

2. SIGNES GENERAUX

Ils ne sont pas constants mais fréquents et habituellement très marqués : altération de l'état général, fièvre, amaigrissement.

Quatre de nos malades présentaient une altération de l'état général dont deux avec un amaigrissement important.

Dans le tableau 7 [20-26], on a essayé de comparer les manifestations cliniques rapportées par notre étude avec celles de la littérature.

Tableau 7 : Comparaison des manifestations cliniques rapportées par notre étude avec celles de la littérature

	Chumbley et al. [20]	Revue de la littérature [21]	Lanham et al. [22]	Haas et al. [23]	Abu-Shakra et al [24]	Guillevin et al [25]	Solans et al [26]	Notre série
n	30	138	16	16	12	96	32	5
Sexe H/F	21H/9F	72H/66F	12H/4F	12H/4F	6H/6F	45H/51F	9H/23F	4H/1F
Age moyen (ans)	47	38	38	42	48	48	42	55.6
Extrêmes	15-69			17-74	28-70	17-74	17-85	27-70
Asthme (%)	100	100	100	100	100	100	100	80
Signes généraux (%)				100	100	70	69	100
Infiltrat pulmonaire (%)	27	74	72	62	58	38	53	80
Rhinite allergique, sinusite (%)	70	69	70	10	83	47		60
Manifestations neuro. périph. (%)	63	64	66	75	92	78	44	80
Manifestations digestives (%)	17	62	59	56	8	33	38	50
Manifestations cardiaques (%)	16	52	47	56	42	30	28	0
Arthralgies/artrites (%)	20	46	51	31	42	41		20
Myalgies (%)			68	43	33	54		40
Manifestations cutanées (%)	66			68	67	51	69	80
Purpura (%)		46	48	25		31	41	40
Nodules (%)	27	33	30	25		19	6	0
Atteinte rénale (%)	20	42	49	31	8	16	13	0
Pleurésie (%)		29	29	25			19	0

3. -MANIFESTATIONS PLEURO-PULMONAIRES

Asthme :

L'asthme précède dans presque tous les cas les signes de l'angéite systémique. Il débute relativement tard, vers l'âge de 30 ans, souvent grave et cortico-dépendant. Malgré sa sévérité, il n'est qu'exceptionnellement à l'origine du décès des patients. Volontier associé à une rhinite spasmodique, il est habituel que l'asthme s'aggrave lors de l'apparition des premières manifestations systémiques puis passe au second plan lorsque l'angéite systémique est floride [10]

De façon exceptionnelle, l'asthme est absent au moment du diagnostic malgré un tableau clinique, biologique et histologique compatible avec le diagnostic de la GEPA. Ces patients ont souvent un terrain allergique, et l'asthme apparaît secondairement dans la plupart des cas.

Quatre de nos malades présentaient un asthme dont un avait des antécédents de rhinite allergique.

Un patient (5^{ème} observation) dont les 1^{ères} manifestations de la GEPA remontent à moins d'un an avec atteinte pulmonaire documentée à l'imagerie n'a pas présenté à ce jour de signes respiratoires asthmatiformes. L'introduction précoce de la corticothérapie et son maintien pourrait retarder l'apparition de l'asthme chez ce malade.

Infiltrats pulmonaires :

Des anomalies radiologiques pulmonaires s'associent à l'asthme dans 38 à 70 % des cas, leur présence est évocatrice du diagnostic de la GEPA. Il s'agit le plus souvent d'opacités alvéolaires localisées non systématisées périphériques, uni- ou bilatérales, généralement à type d'infiltrats (fig.11 et 12)

Ces opacités labiles, ont tendance à régresser spontanément ou après traitement. Quand elles se localisent à la périphérie du parenchyme pulmonaire, le diagnostic différentiel est celui d'une pneumonie chronique à éosinophiles. Les infiltrats sont migrants et régressent spontanément ou sous corticothérapie. Ils sont habituellement composés d'éosinophiles mais peuvent beaucoup plus rarement traduire une hémorragie alvéolaire.

Quatre de nos cinq malades ont présenté des anomalies radiologiques à type d'infiltrats pulmonaires.

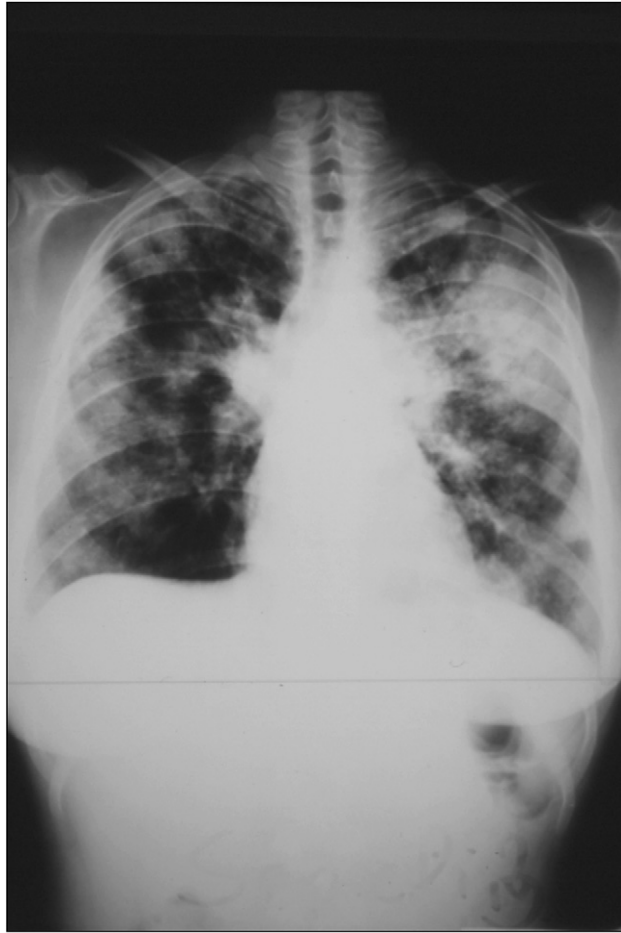


Figure 11: Radiographie thoracique de face montrant des Infiltrats pulmonaires bilatéraux [17]

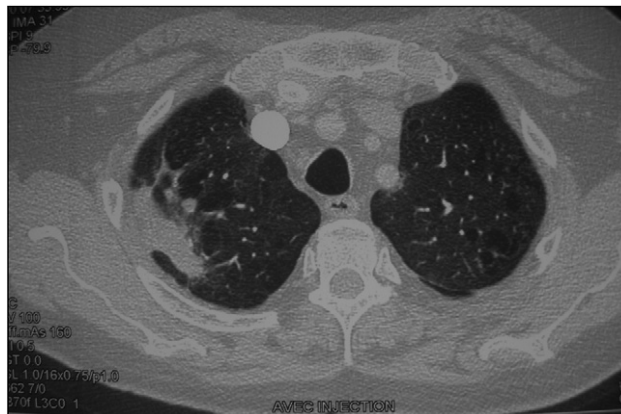


Figure 12: Tomodensitométrie montre un infiltrat pulmonaire apexien[17]

Hémorragies alvéolaires :

Des hémorragies alvéolaires caractérisées par un saignement diffus dans les espaces aériens distaux ont été rapportées au cours de la GEPA. Il s'agit d'une manifestation pulmonaire sévère mais rare au cours de cette affection.

Le diagnostic est évoqué devant l'association d'hémoptyxies, d'un infiltrat pulmonaire et d'une anémie. La tomodensitométrie pulmonaire peut aider au diagnostic dans les cas difficiles, de même que le lavage alvéolaire.

Aucun de nos patients n'a présenté d'hémorragie alvéolaire.

Pleurésies :

La fréquence des manifestations pleurales au cours de la GEPA est relativement faible, inférieure à 10% [27]. Les pleurésies observées au cours de la GEPA sont le plus souvent asymptomatiques, uni ou bilatérales et en règle de faible abondance.

Leur expression clinique peut être limitée à un frottement pleural.

Radiologiquement, elles sont isolées ou associées aux autres manifestations radiologiques de la maladie comme les infiltrats labiles. L'étude biochimique du liquide pleural montre un exsudat [27].

Aucun de nos malades n'a présenté d'atteintes pleurales.

Autres atteintes pulmonaires :

Une paralysie phrénique a été exceptionnellement décrite et pourrait être en rapport avec une atteinte ischémique vasculaire du nerf phrénique.

Une paralysie phrénique se caractérise par l'impossibilité du diaphragme à effectuer des mouvements, en effet on remarque une ascension et une immobilité de la coupole diaphragmatique, ceci entraîne une dyspnée d'effort.

4. -MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

❖ Atteintes du Système nerveux périphérique :

Les neuropathies périphériques sont les plus fréquentes des manifestations neurologiques de la GEPA et très suggestives du diagnostic. Elles consistent en une mononévrite multiple de topographie distale prédominant aux membres inférieurs.

L'atteinte la plus caractéristique est celle du nerf sciatique poplité externe et, à un moindre degré, du nerf sciatique poplité interne. Sa fréquence est variable, de 50 à 75% des cas. La multinévrite est d'installation rapide, voire brutale.

Des douleurs et des paresthésies du territoire considéré peuvent précéder l'apparition de la paralysie. Les nerfs cubitiaux, radiaux et médians sont touchés plus rarement avec une atteinte sensitive et/ou motrice.

La multinévrite est sensitivo-motrice et les signes sensitifs sont parfois dominants à type d'hypo ou d'hyperesthésie. Une anesthésie douloureuse, des troubles de la sensibilité superficielle et thermique sont habituels. Il n'y a pas d'atteinte de la sensibilité profonde [28]. Dans de rares cas l'atteinte neurologique est bilatérale et symétrique et peut laisser penser à un syndrome de Guillain-Barré. (Tableau 8)

Tableau 8 : Examen électrophysiologique, évoquant un aspect de polyradiculonévrite aiguë, dans un tableau de Guillain Barré révélant une granulomatose éosinophilique à polyangéite avec nombreux blocs de conduction moteurs, aspects dispersés des réponses motrices et abolition des réponses sensitives. [29]

Nerfs	Amplitude distale motrice (mV)	Bloc de conduction	Latence (ms)	Vitesse (m/s)	Ondes f
Péronier droit	3,4	85 % au col du péroné	3,7	48	Non obtenues
Tibial droit	2,3	65 % au creux poplité	4,1	44	Non obtenues
Péronier gauche	1,05	78 % au col du péroné	3,2	46,5	Non obtenues
Tibial gauche	5,2	Complet au creux poplité	3,9		Non obtenues
Médian droit	3,8	Aucun	3,7	58	35 ms
Ulnaire droit	6,7	Aucun	2,9	47	37 ms

Quatre de nos patients présentaient des signes neurologiques périphériques dont un avec tableau de polyradiculonévrite chronique.

L'électromyogramme montre le caractère axonal de ces neuropathies. Il peut mettre en évidence une dénervation plus étendue que ne le laisse présager la clinique.

Les vitesses de conduction sont normales ou discrètement diminuées. Les potentiels d'action moteurs et sensitifs sont absents ou diminués.

L'électromyogramme réalisé chez les quatre patients présentant des troubles neurologiques a confirmé cette atteinte.

Les neuropathies périphériques s'étendent par poussées successives et leur survenue est inopinée. Elles résultent d'une vascularite des petits vaisseaux à l'origine de lésions ischémiques des nerfs périphériques.

Leur régression est lente et peut s'étendre d'un an à 18 mois. Le degré de récupération est imprévisible et des formes initialement sévères peuvent régresser complètement.

Les troubles de la sensibilité régressent plus lentement et persistent, à type de paresthésie, alors que les troubles moteurs ont totalement disparu.

L'évolution sous traitement était favorable dans tous les cas hormis la persistance d'un steppage séquellaire chez le patient avec polyradiculonévrite sévère.

L'atteinte des nerfs crâniens est peu fréquente (1 %) et accompagne la multinévrite. Des neuropathies optiques ischémiques responsables de cécités parfois bilatérales ont été décrites [30].

❖ **Atteinte du Système nerveux centrale :**

L'atteinte du système nerveux central est rare, mais c'est un facteur de mauvais pronostic de la GEPA [31] et représentait une cause importante de mortalité spécifique dans les séries les plus anciennes.

Parfois inaugural, il peut s'agir d'un déficit moteur (hémiplégie, monoplégie), une comitialité avec parfois état de mal convulsif, plus rarement une hémorragie méningée.

Les ischémies cérébrales sont les plus fréquentes et l'atteinte hémorragique est exceptionnelle.

L'examen tomodensitométrique et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire permettent le diagnostic du mécanisme lésionnel. Tous les territoires cérébraux peuvent être touchés.

Aucun de nos patients n'a présenté d'atteinte neurologique centrale.

5. MANIFESTATIONS CUTANÉES :

Les manifestations cutanées de la granulomatose éosinophile avec polyangéite sont polymorphes et très fréquentes et s'observent dans 40 à 70 % des cas.

L'atteinte de la peau relève de 2 mécanismes bien distincts: la vascularite et les granulomes extravasculaires. Un purpura vasculaire est observé dans 31,2 % des cas [10] parfois associé à un livedo reticularis (6,2 %), des lésions d'allure urticarienne (9,3 %), un syndrome de Raynaud, des lésions ulcéronécrotiques et gangreneuses des orteils.

Des nodules sous-cutanés sont présents chez environ 1/3 des patients. Rouges ou violacés, parfois douloureux, leur diamètre varie de 2 à 20 mm voire plus. Ils siègent préférentiellement à la face d'extension des coudes, aux doigts et sur le scalp. (Fig. 13)

La biopsie des nodules sous-cutanés montre le plus souvent un aspect de granulome extravasculaire. La biopsie des lésions cutanées est importante pour établir le diagnostic histologique de vascularite. (Fig.14 ; Fig.15)



Figure 13 : lésions papulo-croûteuses du pouce au cours d'une GEPA

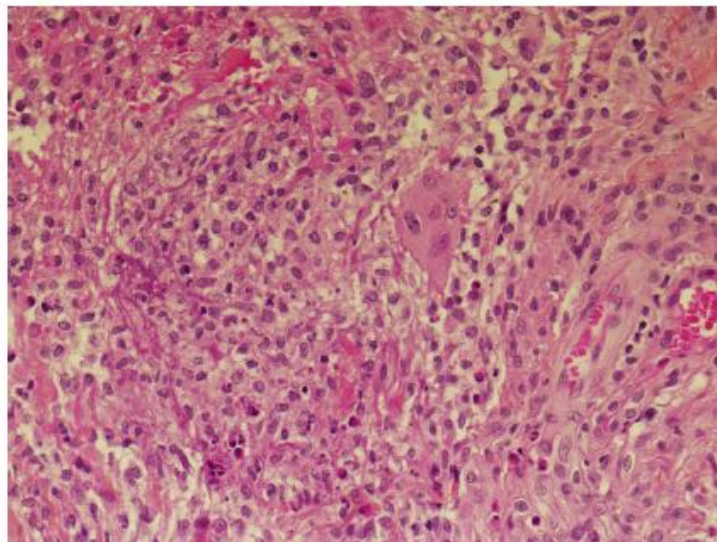
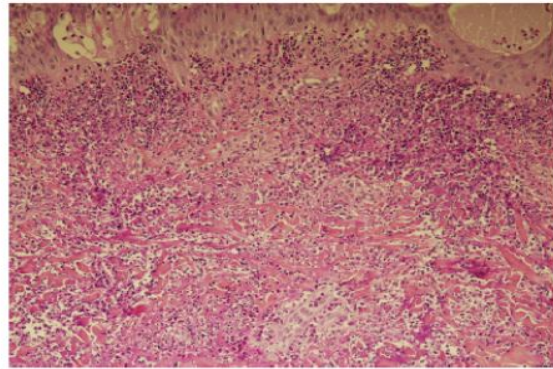


Figure Aspect histologique de la biopsie cutanée des lésions des pouces. HES \times 400.

Figure 14 : Biopsie de la papule du pouce montrant un infiltrat cellulaire inflammatoire polymorphe comportant des nappes de polynucléaires éosinophiles, des cellules géantes plurinucléées, un aspect de granulome éosinophile associé à une vascularite leucocytoclasique.[32]



Aspect histologique de la biopsie cutanée du sein droit.
HES × 100.

Figure 15 : Biopsie cutanée du sein mettant en évidence une spongiose avec des vésicules intraépidermiques riches en éosinophiles, un infiltrat du derme superficiel constitué de nombreux polynucléaires éosinophiles, majoritairement en leucocytoclasie, sans atteinte du derme profond ou de l'hypoderme et sans granulome mais avec des zones éosinophiles dites « en flammèches ». [32]

Quatre patients de notre série ont présenté des manifestations cutanées de vascularite dont deux purpuras, une lésion ulcéro-nécrotique, un livedo.

Les biopsies réalisées ont confirmé la vascularite cutanée.

6. MANIFESTATIONS DIGESTIVES

Les manifestations gastro-intestinales de la GEPA sont le plus souvent en rapport avec une vascularite des petits vaisseaux sous-muqueux.

Elles surviennent chez 31 % des malades et se traduisent essentiellement par des douleurs abdominales dans 30 à 60 % des cas.

Les nausées, les vomissements ou la diarrhée sont moins fréquents. Le méléna et l'hématémèse sont présents respectivement chez 6 et 3 % des patients.

[33]

Anatomiquement, les lésions de vascularite nécrosante sont les plus fréquentes mais dans la majorité des cas aucune lésion spécifique de vascularite ne peut être mise en évidence et les douleurs disparaissent avec le traitement.

La survenue d'hémorragies et/ou de perforations intestinales, la persistance de douleurs abdominales intenses malgré le traitement et un amaigrissement lié à l'atteinte digestive > 20 % du poids corporel sont des éléments cliniques de mauvais pronostic. [34]

Les perforations digestives sont des complications redoutables des vascularites digestives. Elles représentent une des principales causes de mortalité spécifique de la granulomatose éosinophile avec polyangéite.

Les explorations complémentaires n'apportent que peu de renseignements. Les endoscopies digestives ont surtout un intérêt pour le diagnostic différentiel.

L'intensité des douleurs abdominales peut suggérer une péritonite par perforation d'un organe creux ou une ischémie mésentérique qui nécessitent une intervention chirurgicale.

Dans notre première observation, le tableau clinique était dominé par la douleur abdominale aiguë, pseudo-chirurgicale, conduisant à une laparotomie exploratrice.

Une splénomégalie ou une hépatomégalie modérée peuvent être occasionnellement notées, avec parfois des signes biologiques d'atteinte hépatique. Tel est le cas de notre patiente chez qui l'atteinte hépatique était prédominante.

7. MANIFESTATIONS CARDIAQUES

L'atteinte cardiaque est une cause importante de morbidité et la première cause de mortalité spécifique au cours de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

La fréquence des atteintes cardiaques est très variable d'une étude à l'autre allant de 15 à 84,6 %. [35]

La fréquence varie aussi selon le statut immunologique des patients. Une étude récente a montré que les patients ayant des ANCA avaient moins d'atteinte cardiaque que ceux qui n'en avaient pas (12 vs 49 %). Ces résultats suggèrent que l'atteinte cardiaque est en partie liée à des mécanismes autres qu'une vascularite coronaire et peut invoquer soit une toxicité des éosinophiles, soit une atteinte granulomateuse du myocarde.

Les manifestations cliniques de cette atteinte sont dominées par l'insuffisance cardiaque (13,4%), elle se développe rapidement et est souvent sévère. Celle-ci est à l'origine du décès de 3 des 11 patients de la série originale de la GEPA [1]. L'angor et l'infarctus du myocarde sont rares malgré la fréquence de la vascularite coronarienne.

L'atteinte cardiaque peut régresser sous traitement.

Les troubles du rythme sont fréquents et peuvent être sous-estimés, alors que leur responsabilité dans la mort subite est sûrement importante.

L'ECG peut enregistrer les anomalies en rapport avec l'ischémie ou la cardiomyopathie.

Aujourd'hui, les investigations cardiovasculaires très poussées, permettent de dresser un état des lieux de cette atteinte et comprennent outre la radiographie du thorax, l'électrocardiogramme et l'échographie, une IRM cardiaque qui permet d'évaluer l'étendue des lésions [36]. (Fig. 16)

Les biopsies endomyocardiques ne conduisent pas habituellement au diagnostic de la Granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

Des progrès sont encore à venir avec notamment l'utilisation de la tomodensitométrie avec émission des positons (TEP) cardiaque [37] qui montre non seulement les lésions de topographie superposables à celle de l'IRM , mais aussi leur caractère récent ou ancien , ce que l'IRM n'est toujours pas parvenue de montrer .

Dans notre série de malades aucune atteinte cardiaque n'a été observée, à l'exception d'une fine lame liquidienne péricardique qu'a montré la TDM thoraco-abdomino-pelvienne chez notre premier patient.

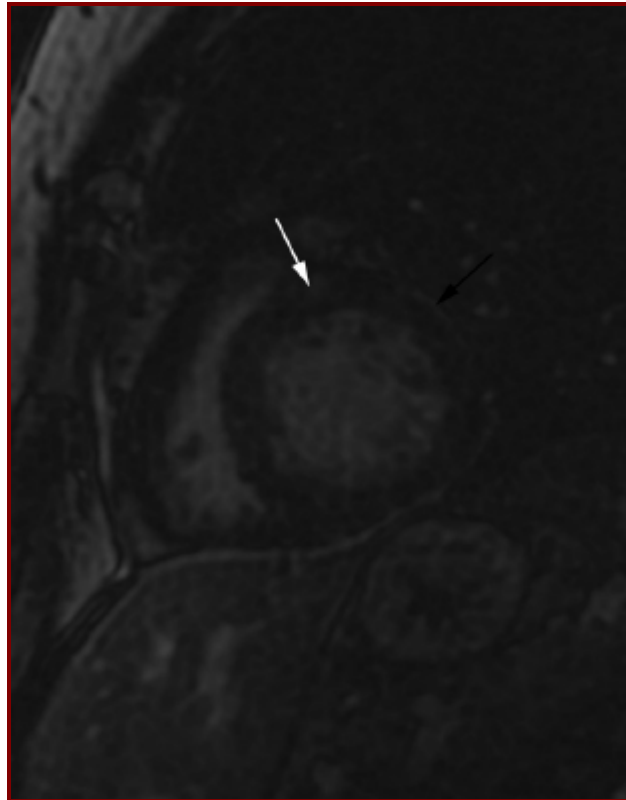


Figure 16 : IRM cardiaque. Séquences de rehaussement tardif en petit axe : prise de contraste intramyocardique antéroseptale nodulaire (flèche blanche) associée à une prise de contraste linéaire sous-épicaire (flèche noire). [38]

8. MANIFESTATIONS RENALES

Les atteintes rénales sont moins fréquentes que dans d'autres vascularites associées aux ANCA, environ 15 % [39]. Toutefois, les lésions glomérulaires sont les mêmes que celles observées au cours de la granulomatose avec polyangéite (Wegener).

Il s'agit d'une glomérulonéphrite extracapillaire, rapidement progressive.

La biopsie rénale montre des croissants glomérulaires, cellulaires ou fibreux selon l'ancienneté de l'atteinte rénale (Figure 17).

L'immunofluorescence est négative, d'où le terme de glomérulonéphrite pauci-immune qui lui est attribué.

En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers une insuffisance rénale qui peut être rapidement terminale.

L'atteinte rénale reflète plus le versant vasculaire de la maladie que son versant granulomateux.

L'atteinte rénale est un des éléments du Five Factor Score et fait partie des signes de mauvais pronostic lorsque la créatininémie dépasse 140 mmol/L [40].

Là encore, on n'a pas constaté d'atteinte rénale chez nos malades.

L'atteinte rénale dans le 2^{ème} cas a été rattachée au DRESS syndrome.

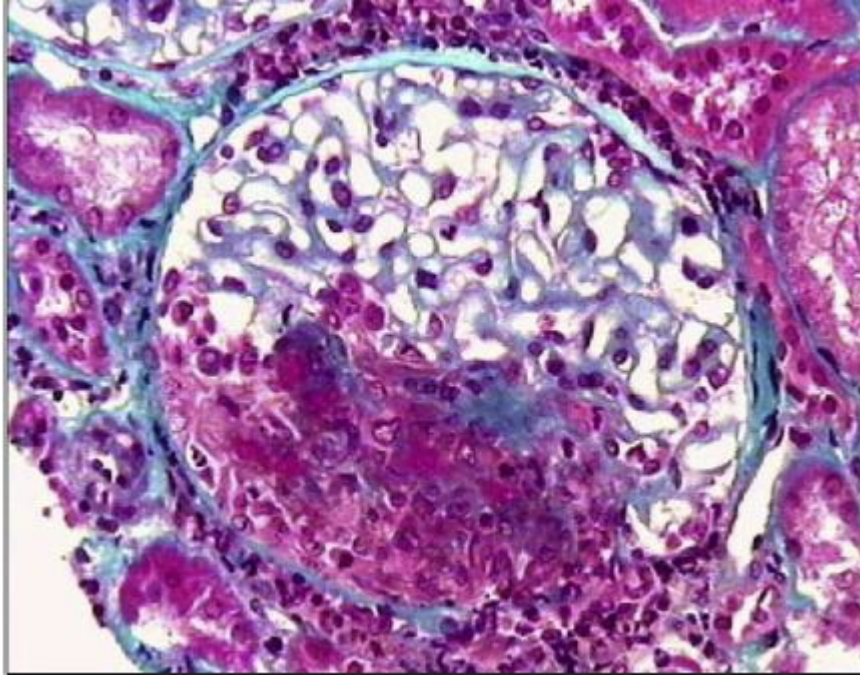


Figure 17: Etude anatomopathologique d'une biopsie rénale montrant une glomérulonéphrite extracapillaire avec un croissant siégeant dans la chambre urinaire. [40]

9. MANIFESTATIONS ORL

Une rhinite allergique est fréquente (70%) à la phase initiale de la maladie [41] à l'origine d'obstruction nasale, de sinusite et de polypose nasale. Une rhinite croûteuse est rencontrée dans un quart des cas. Des cas de perforations septales nasales ont été rapportés [42,43].

Au cours de la GEPA, l'atteinte ORL n'a pas le caractère destructeur de celle observée au cours de la granulomatose de Wegener. Les biopsies peuvent montrer des lésions granulomateuses riches en éosinophiles.

Trois de nos malades ont présenté des manifestations ORL à type de sinusite dont un cas avec antécédents de rhinite allergique et un cas avec rhinorrhée croûteuse.

10. MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

Des arthralgies sont fréquentes et volontiers inaugurales.

Des arthrites sont plus rares. Elles touchent volontiers les grosses articulations et sont non destructrices et non érosives. Elles peuvent atteindre toutes les articulations et ces arthralgies sont souvent migratrices.

Seulement un cas de polyarthralgie a été relevé dans notre série.

11- AUTRES MANIFESTATIONS

Une atteinte oculaire est possible au cours de GEPA, des uvéites, vascularites rétiniennes, épisclérites, des nodules conjonctivaux et des pseudo-tumeurs orbitaires ainsi que des kératites ont été rapportés. [44]

Une névrite optique ischémique peut aussi compliquer une GEPA. Une vascularite nécrosante des branches de l'artère temporale a été décrite mais sans cellules géantes [45].

Des myalgies surviennent dans 60% des cas environ, et régressent rapidement sous traitement. Parfois leur intensité peut faire évoquer une polymyosite.

Deux de nos patients (40%) ont présenté des myalgies rapidement résolutes sous corticothérapie.

Des adénopathies périphériques ou médiastinales contenant des éosinophiles ont été décrites [46].

Aucun de nos malades n'a présenté d'atteinte oculaire ou d'adénopathies.

G- EXAMENS PARACLINIQUES

1. BIOLOGIE

L'hyperéosinophilie sanguine, l'élévation des IgE sériques et la présence d'ANCA constituent les 3 principales anomalies biologiques.

a) Eosinophilie sanguine

C'est le signe biologique majeur de la GEPA [47]. Une éosinophilie > 1000 élt/mm³ est de grande valeur pour le diagnostic, et un taux normal (avant tout traitement), exclut pratiquement le diagnostic de GEPA [48].

Bien que l'hyperéosinophilie soit la règle, elle peut quelquefois s'effacer, au moins temporairement, soit spontanément, soit du fait d'un traitement corticoïde [49].

L'éosinophilie sanguine constitue le principal marqueur évolutif de la maladie dont elle contribue à guider le traitement [50].

Durant l'évolution, l'éosinophilie diminue puis se normalise sous l'influence du traitement, toute augmentation nouvelle du nombre des éosinophiles est un signe précoce de rechute [50,51].

Tous les malades de notre série avaient une hyperéosinophilie supérieure à 1000 élt/mm³, « la maximale étant à 8400 élt/mm³ » et on a assisté chez tous les patients à une diminution significative voir une normalisation du taux des éosinophiles.

b) Dosage des immunoglobulines

Le taux des immunoglobulines sériques est souvent élevé [51].

En particulier, des niveaux élevés d'IgE sont constamment retrouvés au cours des poussées aiguës de vascularite avec des concentrations habituellement supérieures à 500 unités/ml, pouvant excéder 1000 unités. Au cours des périodes de rémission spontanée ou thérapeutique, les IgE se normalisent le plus souvent [49].

Deux des patient de notre série avaient bénéficié d'un dosage d'IgE, les taux étaient de 2500 UI/ml et 66.61 UI/ml.

c) Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)

Ils doivent être recherchés systématiquement [52]. Il s'agit le plus souvent, en immunofluorescence, d'ANCA de répartition périnucléaire (p-ANCA), qui sont présents chez 47 à 67% des patients et sont un argument du diagnostic [9].

La spécificité immunologique de ces anticorps est recherchée par méthode ELISA ; il s'agit en règle d'anticorps anti-myéloperoxydase (MPO). Des ANCA de répartition cytoplasmique (c-ANCA) sont plus rarement mis en évidence.

La présence d'ANCA n'est pas spécifique de la GEPA, puisque on peut les observer également au cours de la GPA (c-ANCA de spécificité anti-protéinase 3) et de la polyangéite microscopique (c-ANCA ou p-ANCA), ces ANCA sont souvent absents au cours de la périartérite noueuse[52] .

Le dosage des ANCA a été effectué chez tous nos malades et s'est révélé positif dans un seul cas.

d) Protéine C-réactive (CRP)

La CRP, comme l'éosinophilie sanguine, est un marqueur d'évolutivité de la maladie. Elle augmente en cas de poussée et se normalise en cas de rémission .

Tous nos patients avaient une CRP élevée au moment du diagnostic, et s'est normalisée sous traitement.

2. HISTOLOGIE

En cas de lésion organique locale, la réalisation d'une biopsie de cet organe aide beaucoup au diagnostic. S'il n'existe pas de lésion localisée, on peut réaliser une biopsie d'un nerf ou d'un muscle. La biopsie du nerf sural est la plus faisable.

La biopsie peut être cutanée, pulmonaire, rénale, nerveuse ou musculaire.

Les trois critères histologiques sont :

- La nécrose vasculaire,
- L'infiltration tissulaire par les éosinophiles, et
- Le granulome extravasculaire, souvent ils ne coexistent pas chez le même patient.

La preuve histologique est inconstamment obtenue dans les séries de la littérature.

Il est important de rappeler que les critères histologiques décrits par Churg et Strauss avaient été élaborés à partir d'une étude autopsique, la preuve histologique ne saurait être exigée en pratique clinique, car cette exigence

conduirait inévitablement à des retards diagnostiques et thérapeutiques très préjudiciables aux malades [48].

Une biopsie hépatique a été réalisée chez un de nos malades, et avait montré des espaces portes très inflammatoires renfermant de nombreuses cellules épithélioïdes mêlées à des polynucléaires éosinophiles et à des polynucléaires neutrophiles.

Trois biopsies cutanées ont également été réalisées dont une a montré une infiltration interstitielle éosinophilique.

3. AUTRES EXAMENS

Les autres examens utiles comportent un scanner et un examen ORL spécialisé, une exploration fonctionnelle respiratoire, comportant toujours une spirométrie à la recherche d'un trouble ventilatoire obstructif et, si nécessaire une gazométrie artérielle et une étude de la diffusion alvéolo-capillaire, un électrocardiogramme à la recherche d'anomalies électriques infracliniques, une échographie cardiaque, une scintigraphie myocardique, et/ou une mesure isotopique des fractions d'éjection ventriculaires à la recherche d'une atteinte cardiaque (systématiquement pour rechercher précocement une atteinte myocardique infraclinique, ou en cas d'anomalie clinique ou électrique même mineure).

L'IRM cardiaque est un des examens les plus performants pour détecter d'atteinte myocardique. Après injection de gadolinium les séquences montrent l'atteinte du muscle cardiaque ou une fibrose endomyocardique.

Lorsqu'elle est pratiquée en dehors de toute symptomatologie clinique, la découverte d'anomalies pose le problème de leur signification et des choix thérapeutiques qui peuvent en découler.

L'angiographie coronaire est recommandée en cas d'ischémie myocardique. Elle peut montrer, rarement, des sténoses vasculaires étagées spécifiques de la vascularite.

Une exploration rénale (protéinurie, hématurie, leucocyturie, créatininémie) et la recherche de foyers infectieux sont systématiques.

Les autres explorations (telles que l'électromyogramme, l'examen ophtalmologique, etc...) sont orientées par les manifestations cliniques [52].

H- DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de la Granulomatose éosinophilique avec polyangéite est plutôt clinico-biologique.

En effet le tableau clinique est souvent stéréotypé. Les premiers symptômes sont souvent non spécifiques, et c'est leur association qui doit amener à suspecter le diagnostic (arthralgies, myalgies, amaigrissement, fièvre puis multinévrite, purpura, hématurie microscopique...).

L'association d'un asthme fébrile à une altération importante de l'état général, et une augmentation des éosinophiles doit faire évoquer une GEPA, d'autant plus s'il existe à la radiographie thoracique des infiltrats pulmonaires.

L'examen clinique cherche des signes systémiques (purpura, multinévrite) de la maladie dont la présence permet en général d'asseoir le diagnostic.

Cependant il est toujours préférable de confirmer histologiquement ce diagnostic. La nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux de petit calibre, les infiltrats tissulaires à éosinophiles et les granulomes extravasculaires sont les trois éléments histologiques caractéristiques de l'affection mais ils ne coexistent que rarement sur le même site biopsique.

L'idéal est de réaliser les biopsies sur des organes atteints.

La recherche des ANCA est aujourd'hui indispensable au diagnostic et à la classification des vascularites nécrosantes, ce sont de nouveaux outils de diagnostic, qui restent malgré tout à définir.

La recherche d'ANCA se fait par combinaison des techniques d'IF et ELISA (indispensable si IF positive), voire par immunocapture.

D'après la HAS, la détection d'ANCA positifs en IF et de spécificité antiprotéinase 3 ou anti MPO en ELISA peut, en l'absence de confirmation biopsique, être suffisante pour retenir le diagnostic et débiter rapidement le traitement.

Il n'existe pas de critères diagnostiques de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite qui soient uniformément reconnus et qui permettraient un diagnostic de l'affection à ses différentes phases évolutives.

Les critères diagnostiques de Lanham *et al* [53] (figure 18) comportant :

- ❖ un asthme,
- ❖ une hyperéosinophilie supérieure à 1500/mm³
- ❖ une vascularite systémique affectant au moins deux organes extrapulmonaires ont une sensibilité et une spécificité de 95%.

**Définition du syndrome de Churg et Strauss,
Hammersmith Hospital (1984)**

Critères

- Asthme
- Hyperéosinophilie $> 1\ 500/\text{mm}^3$
- Signes de vascularite systémique touchant au moins 2 organes extrapulmonaires
- Sensibilité : 95%, spécificité : 95%

Commentaires

- Autorise le diagnostic sur des critères cliniques
- Éosinophilie très labile pouvant disparaître en cas de traitement par corticoïdes
- Ignore les formes sans asthme initial

Source : Lanham *et al.* Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia:

Figure 18: Définition de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite

Dans les critères de classification de la GEPA proposés par l'American College of Rheumatology [3], une sensibilité de 85% et une spécificité de 99,7% du diagnostic sont obtenues lorsque 4 ou plus des 6 critères suivants sont réunis : asthme, éosinophilie supérieure à 10% de la formule leucocytaire, antécédent d'allergie, infiltrats pulmonaires fluctuants, douleurs ou anomalies sinusiennes maxillaires, présence d'éosinophilie extra-vasculaire sur une biopsie comportant un vaisseau.

Des critères diagnostiques adaptés à la pratique clinique moderne et tenant compte des nouveaux outils diagnostiques, dont la présence d'ANCA, restent à définir.

Deux patients de notre série avaient cinq critères de l'ACR, un malade avait quatre critères, et les deux autres avaient seulement trois critères mais avec de forts arguments en faveur du diagnostic de la GEPA.

I - FORMES CLINIQUES

1- FORMES FRUSTES

La description de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite était basée sur une étude autopsique de cas non traités. De nombreux cas ont depuis été décrits, pour lesquels manquent un ou plusieurs critères majeurs du diagnostic. Ces cas, regroupés sous le terme de « formes frustes » de la GEPA, paraissent plus fréquents chez des patients traités par corticoïdes pour un asthme. Certains cas sont également limités à un organe.

2. SYNDROME DE CHEVAUCHEMENT

Il a été décrit de façon exceptionnelle l'association de manifestations typiques de la GEPA, et d'une claudication intermittente de la mâchoire avec artérite temporale de Horton, de manifestations de maladie de Wegener, d'un syndrome hyperéosinophilique chronique idiopathique.

La pneumopathie éosinophilique chronique idiopathique de Carrington peut dans de très rares cas évoluer vers une GEPA.

J- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le phénotype clinique de la GEPA pourrait être influencé par la présence des ANCA dans le sérum des patients. Schématiquement les patients ANCA (+) auraient une affection proche des vascularites des petits vaisseaux associées aux ANCA caractérisées par la présence de glomérulonéphrite extracapillaire, de purpura, d'hémorragie intra-alvéolaire diffuse et de multinévrite.

Chez les patients ANCA (-), le tableau clinique comporterait plus volontier une infiltration éosinophilique pulmonaire, une polypose nasale, une cardiomyopathie, une gastro-entérite à éosinophiles et une atteinte neurologique périphérique à type de polynévrite. Le mécanisme lésionnel serait dans ce groupe essentiellement lié à la toxicité des polynucléaires éosinophiles. Cette vision dichotomique de la maladie nécessite d'être évaluée.

Ainsi, dans l'étude de Sablé et al. [54], si la vascularite est plus fréquemment observée chez les patients ANCA (+) (79 versus 39 %), la fréquence de l'infiltration éosinophilique observée dans les prélèvements biopsiques est la même dans les 2 groupes.

Les principaux problèmes diagnostiques concernent les autres vascularites systémiques, principalement la PAN et la GPA, et les pneumopathies à éosinophiles et le syndrome hyperéosinophilique. (Tableau 9)

Le terme de pneumopathies à éosinophiles désigne un groupe hétérogène d'affections pulmonaires qui ont en commun l'existence d'une hyperéosinophilie sanguine et/ou pulmonaire [55].

Leur diagnostic repose en règle générale sur l'existence d'une hyperéosinophilie sanguine, d'infiltrats pulmonaires radiologiques, d'une augmentation du pourcentage de polynucléaires éosinophiles dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire et plus rarement sur les résultats d'une biopsie pulmonaire chirurgicale.

Deux des affections ont certaines similitudes avec la GEPA : la pneumonie chronique à éosinophiles et le syndrome hyperéosinophilique.

Le syndrome hyperéosinophilique idiopathique (SHE) est une affection rare définie comme une hyperéosinophilie > 1500 élt/mm³ persistant plus de 6 mois, sans cause décelable malgré un bilan complet, associée à des atteintes d'organes secondaires à une toxicité locale des polynucléaires éosinophiles.

Des travaux récents ont montré que sous le nom de SHE on regroupe des affections qui relèvent soit d'une prolifération clonale de lymphocytes T produisant des cytokines stimulant l'éosinophilopoïèse, en général de l'IL-5 (variant lymphocytaire : l-SHE), soit d'une prolifération clonale des éosinophiles (variant myéloprolifératif m-SHE) liée à une délétion interstitielle du chromosome 4q12 et le gène de fusion code pour une protéine Fip1L1-PDGFR a qui possède une activité tyrosine-kinase [56].

TABLEAU 9 :

Diagnostic différentiel de la GEPA avec les autres vascularites systémiques

Manifestations cliniques	GEPA	GPA	Micropolyangéite	PAN
Antécédents d'allergie	++++	0	0	0
Asthme	++++	0	0	0
Atteinte pulmonaire	+++	+++	++	0
Multinévrite	+++	+	++	++++
Atteinte digestive	+++	+/-	++	+++
Atteinte cardiaque	++	+	+	+
Atteinte ORL	++	+++	+	+/-
Atteinte articulaire	++	++	++	++
Glomérulonéphrite	+	+++	++++	0
Hypertension artérielle	+/-	+	++	+++
Atteinte ophtalmologique	+	++	++	+
Hyperéosinophilie	++++	+/-	0	+/-
p-ANCA	++	+	+++	+/-
c-ANCA	0	++++	+	0
Microanévrismes à l'artériographie	+/-	0	0	++

K- TRAITEMENT

1. Objectifs

Le traitement de la granulomatose à éosinophile avec polyangéite doit être débuté précocement pour en améliorer le pronostic. Il doit souvent être prescrit en urgence, sans attendre les résultats de tous les examens non indispensables au diagnostic et aux choix thérapeutiques.

L'objectif principal est de choisir le traitement le mieux adapté et de l'ajuster pour chaque patient afin :

- ✓ D'obtenir la rémission et la guérison ;
- ✓ De diminuer le risque de rechutes
- ✓ De limiter et de réduire les séquelles liées à la maladie ;
- ✓ De limiter les effets indésirables et les séquelles liés aux traitements employés ;
- ✓ D'améliorer les paramètres du niveau de qualité de vie qui ont été affectés par la maladie ;
- ✓ De maintenir l'insertion socioprofessionnelle et/ou permettre le retour rapide à une activité sociale et/ou professionnelle

2. Information et éducation thérapeutique des patients

L'information doit porter sur :

- l'histoire naturelle et le pronostic de la maladie en particulier ;
- les traitements prescrits et leurs effets indésirables possibles ;

- la planification des examens de routine ou de dépistage des complications éventuelles et leurs résultats.
- L'éducation thérapeutique portera en particulier sur les points suivants :
 - 1- Éducation sur le traitement par corticoïdes et immunosuppresseurs (observance, précautions, hygiène de vie, diététique) ;
 - 2- Les symptômes et les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation (toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation) ;
 - 3- Les précautions à prendre pour les femmes en âge de procréer (risque de stérilité ou ménopause précoce, nécessité d'un moyen contraceptif avec certains traitements immunosuppresseurs, risques et contre-indication éventuelle à conduire une grossesse et à allaiter) et pour les hommes (risque de stérilité, risques tératogènes éventuels des traitements).

3. Traitement pharmacologique

❖ Principes généraux

La GEPA est une affection dont l'évolution spontanée était presque constamment fatale.

Son pronostic a été transformé par l'introduction dans un premier temps des corticoïdes, puis des immunosuppresseurs. Son pronostic dépend de l'extension anatomique de la maladie et de la nature des organes atteints.

Le traitement doit prendre en compte des scores pronostiques : FFS ou Five Factor Score [57] (tableau 10) et utiliser des critères d'activité : Birmingham Activity Score [58] dont la validité a été rétrospectivement démontrée.

Le FFS a été déterminé à partir de l'étude prospective de 342 patients atteints de la PAN et de la GEPA.

Il comporte 5 critères cliniques et biologiques ayant une valeur pronostique et associés à un risque significativement plus élevé de mortalité : protéinurie > 1 g/24 h, créatininémie > 140 mmol/L, atteinte myocardique, atteinte grave du tube digestif et atteinte du système nerveux central.

Le score pronostique est corrélé avec la mortalité. Chaque facteur compte pour un point. Pour des FFS à 0, 1 et > 2, la mortalité à 5 ans est respectivement de 12, 26 et 46 % [59]. Dans l'expérience du Groupe français d'étude des vascularites, le FFS peut être utilisé pour déterminer la stratégie thérapeutique.

Tableau 10: Five Factor Score (FFS)

○ Créatininémie sup à 140 micromol/l
○ Protéinurie sup à 1g/j
○ Cardiomyopathie
○ Atteinte du système nerveux central
○ Atteinte grave du tube digestif (hémorragie, perforation, douleurs abdo subintrantes, pancréatite)

DEFINITION DU FFS	
FFS = 0	Les 5 facteurs sont absents
FFS = 1	1 critère présent
FFS = 2	2 critères ou plus présents

Un nouveau FFS a été établi en 2012 qui comporte :

04 facteurs péjoratifs (+ 1 point)

- ❖ Age > 65 ans
- ❖ Atteinte cardiaque
- ❖ Attente rénale
- ❖ Atteinte digestive

Et un facteur protecteur (-1 point) :

- ❖ Atteinte ORL

❖ Corticoïdes

La corticothérapie reste la base de tout traitement. Le médicament de choix est la prednisone (Cortancyl®).

La posologie est élevée en traitement d'attaque, de l'ordre d'1 mg/kg/j et peut être précédée par 3 bolus intraveineux de méthylprednisolone (Solumédrol®), à la dose de 15 mg/kg/j 3 jours consécutifs, qui ont souvent un effet spectaculaire sur les signes généraux.

La durée du traitement d'attaque dépend de la réponse clinique et biologique. Elle est habituellement de 3 à 6 semaines.

La diminution doit être progressive dans le but d'amener la dose de corticoïde à 5 mg/j au 12^e mois de traitement.

Cette décroissance de la posologie doit être interrompue en cas de nouvelle poussée de la maladie.

La surveillance des effets secondaires et l'adjonction de traitements adjuvants sont indispensables :

Supplémentation potassique, prévention de l'ostéoporose cortisonique par la vitamine D, le calcium et les bisphosphonates.

L'asthme peut réapparaître après la guérison clinique de la vascularite systémique, souvent corticodépendant, empêchant alors le sevrage définitif de la corticothérapie.

Dans la série de Guillevin et al. [10], 88,1 % des patients ont recours, après la guérison de la vascularite, à une corticothérapie orale continue avec une posologie moyenne de $8,85 \pm 6,8$ mg/j de prednisone. Dans 11,9 % des cas, l'asthme est contrôlé par des corticoïdes inhalés.

❖ Cyclophosphamide

Lorsqu'il est indiqué, le traitement immunosuppresseur de première ligne est le cyclophosphamide (Endoxan®).

Deux modes d'administration du cyclophosphamide sont possibles avec une efficacité équivalente: per os à la dose de 2mg/kg/j en continu ou en bolus mensuel de 500 à 750 mg/m² adapté à la fonction rénale.

L'administration intraveineuse du cyclophosphamide permet une baisse très substantielle de la dose totale reçue et a été développée afin de limiter la iatrogénicité médicamenteuse qui est devenue un des problèmes majeurs du traitement des vascularites systémiques. [60]

Les effets secondaires sont des troubles digestifs, une myélotoxicité, une alopecie transitoire, une azoospermie et une aménorrhée. Les cystites

hémorragiques induites par le cyclophosphamide peuvent être prévenues par le maintien d'une diurèse abondante (hydratation) et l'utilisation de l'uromitexan (Mesna®) disponible par voie intraveineuse ou per os.

À plus long terme le risque oncogène est certain. Dans certaines observations, un traitement par cyclophosphamide oral a permis de contrôler l'évolution de la vascularite après l'échec de son administration par bolus intraveineux.

❖ **Schéma thérapeutique initial**

• **Patients sans critères de mauvais pronostic (FFS = 0)**

L'intérêt et l'efficacité des corticoïdes en monothérapie dans le traitement de la GEPA chez les patients n'ayant pas de critères de mauvais pronostic (FFS = 0) a fait l'objet d'une étude prospective dans laquelle ont été inclus 72 malades. [54]

Le protocole thérapeutique prévoyait une corticothérapie initiale pour tous les patients et une randomisation entre 2 traitements immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou azathioprine) en cas d'échec du traitement initial ou de rechute.

Si les survies à 1 et 5 ans sont excellentes (respectivement 100 et 96,6 %), confirmant la validité du score pronostique utilisé (FFS), seuls 55,6 % des patients ont été mis en rémission complète de longue durée par les corticoïdes en monothérapie. Environ 1/3 des patients (34,6 %) ont nécessité un traitement immunosuppresseur de seconde ligne dont 12 (17 %) en raison d'un échec des corticoïdes en monothérapie dans l'induction d'une rémission de la GEPA et 18 (25 %) en raison d'une rechute. [51]

Il est cependant difficile de conclure de cette étude qu'un traitement immunosuppresseur doit être systématiquement proposé en traitement d'attaque. La majorité des patients ayant nécessité un traitement immunosuppresseur l'ont reçu en raison de la survenue d'une rechute, or il est établi que l'intensité du traitement initial des vascularites systémiques, même s'il comporte des immunosuppresseurs, influe peu sur la survenue des rechutes [59].

L'élaboration de stratégies de prévention de rechute et du maintien de la rémission de la maladie est une des problématiques actuelles du traitement des vascularites systémiques et on ne dispose pas actuellement de critères prédictifs fiables du risque de rechute.

•Patients avec des critères de mauvais pronostic (FFS > 1)

Quand le FFS est > 1, un traitement immunosuppresseur est indiqué en première intention. La stratégie qui tend à s'imposer dans le traitement des vascularites systémiques sévères est une induction de la rémission par l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide (Endoxan®) puis un relais par un autre immunosuppresseur moins toxique.

Ce schéma thérapeutique a fait l'objet d'évaluation prospective concluante pour la GPA et la micropolyangéite [61]. Dans cette étude le cyclophosphamide était administré per os (2 mg/kg/j) et l'immunosuppresseur validé pour le maintien de la rémission était l'azathioprine (Imurel) à la posologie de 2 mg/kg/j.

De multiples travaux ont démontré une équivalence d'efficacité des deux voies d'administration du cyclophosphamide.

De nombreuses équipes préfèrent les bolus IV au traitement oral quotidien. Ces bolus mensuels d'endoxan sont au nombre de six, aux quels un traitement d'entretien par l'azathioprine est généralement préconisé.

D'autres traitements immunosuppresseurs d'entretien sont en cours d'évaluation parmi lesquels le mycophénolate mofétil (Cellcept®) à la posologie de 2 g/j ou le méthotrexate à la posologie de 0,3 mg/kg une fois par semaine.

Ces traitements n'ont cependant pas encore fait l'objet d'études contrôlées dans le traitement de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite. Une étude ouverte ayant inclus 11 patients a donné des résultats décevants sur la possibilité de maintenir la rémission par l'association de prédnisone (5 mg/j) et de méthotrexate (0,3 mg/kg/semaine) avec un taux de rechute proche de 50 % [62].

•Asthme et manifestations mineures corticodépendantes

Grâce à ces traitements de première intention, le contrôle de la maladie est le plus souvent obtenu, mais il persiste dans 30 à 50 % des cas un asthme résiduel ou quelques manifestations mineures (arthralgies, asthénie, éosinophilie modérée) qui peuvent nécessiter la poursuite d'une faible dose de corticoïdes (en moyenne de l'ordre de 8 mg/j), alors que la vascularite n'est plus active. [63]

Le traitement de l'asthme résiduel repose également sur une prise en charge pneumologique et les médicaments antiasthmatiques inhalés (corticoïdes ; bronchodilatateurs).

En cas de corticodépendance élevée (> 20 mg/j), l'indication d'un traitement immunosuppresseur (azathioprine à la dose habituelle de 2 mg/kg/jour par voie orale en particulier) peut être discutée afin de limiter les effets secondaires de la corticothérapie.

❖ **Traitements adjuvants et alternatives thérapeutiques**

• **Échanges plasmatiques**

Des échanges plasmatiques sont indiqués en association aux traitements par corticoïdes et immunosuppresseurs en cas de :

- Atteinte rénale sévère (créatinine > 500 µmol/l, nécessité de dialyse et/ou oligurie),
- Hémorragie alvéolaire grave sur le plan clinique (hémoptysie, détresse respiratoire) et/ou biologique (anémie en rapport avec l'hémorragie alvéolaire) avec imagerie évocatrice et confirmée par le LBA.

Les échanges plasmatiques sont réalisés selon le schéma usuel: échange de 60 ml/kg de plasma au cours de chaque séance avec substitution par de l'albumine à 4 ou 5 %, de préférence sur voies veineuses périphériques, avec un rythme de 3 séances par semaine pendant 2 à 3 semaines

• **Immunoglobulines intraveineuses**

Les immunoglobulines intraveineuses peuvent être prescrites en association aux autres traitements spécifiques, chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA (y compris les formes

ANCA négatives) n'ayant pas répondu au traitement de première ligne de référence.

L'expérience des immunoglobulines intraveineuses est très limitée au cours de la GEPA. [63]

• Anticorps monoclonaux et autres biothérapies

Des anticorps monoclonaux (infliximab, rituximab, etc.) et/ou d'autres biothérapies (récepteurs solubles du TNF-alpha, etc.) peuvent être prescrits chez les patients n'ayant pas répondu au traitement de première ligne de référence. [63]

❖ Traitements médicamenteux associés

• Traitements associés à la corticothérapie prolongée

Les mesures classiques associées à la prescription d'une corticothérapie prolongée doivent être appliquées (RHD, supplémentation en potassium, prévention de l'ostéoporose, prescription éventuelle d'inhibiteurs de la pompe à protons en cas de fortes doses de corticoïdes et/ou d'antécédents d'ulcère, etc.).

La prévention de l'ostéoporose doit être systématiquement mise en place lors de l'instauration d'une corticothérapie pour plus de 3 mois, quelle que soit la dose.

Les mesures générales sont les suivantes :

- ✓ ne pas utiliser de fortes doses de corticoïdes de façon excessivement prolongée ;
- ✓ rechercher, prévenir et/ou traiter :

- les autres facteurs de risque d'ostéoporose,
- le risque de chute,
- une carence d'apport en calcium ou une carence en vitamine D

(Dosage de la calcémie, de la phosphorémie et la vit. D).

Les carences calciques peuvent être traitées par l'ajustement de l'alimentation et/ou par complément médicamenteux. L'apport calcique quotidien doit être de 1 500 mg, l'apport en vitamine D doit être de 800 UI/jour. [64]

Un traitement par bisphosphonates est recommandé en cas de dose supérieure ou égale à 7,5mg/jour d'équivalent prédnisone prévue pour plus de 3 mois.

La prescription de bisphosphonates est contre-indiquée chez les femmes enceintes, et déconseillée chez les femmes en âge de procréer (très longue demi-vie avec possibles effets sur le fœtus lors de grossesses futures, même à distance de l'arrêt du traitement) sous réserve d'une contraception efficace.

•Prévention des infections

La prévention des infections repose sur la surveillance clinique et biologique régulière (adaptation des doses d'immunosuppresseurs si besoin).

- La prévention des infections à *Pneumocystis jiroveci* est systématique :
 - en cas de traitement par cyclophosphamide (traitement d'attaque) ;
 - en cas de traitement par un autre immunosuppresseur si les lymphocytes T CD4+ sont inférieurs à 250/mm.

Elle repose sur la prescription :

- de triméthoprime 80 mg/jour + sulfaméthoxazole 400 mg/jour (ou triméthoprime 160 mg + sulfaméthoxazole 800 mg 3 fois par semaine, mais dont la tolérance est un peu moins bonne) ;
 - en cas d'allergie aux sulfamides ou si le patient prend du méthotrexate: d'aérosols de pentamidine (300 mg/dose) toutes les 3 ou 4 semaines ou par atovaquone par voie orale (1 500 mg/j). [65]
- Chez les patients ayant des antécédents de tuberculose non traitée et spontanément guérie, ou ayant eu un contact récent avec un tuberculeux, une prophylaxie de la tuberculose pourra être proposée en fonction de l'enquête infectieuse qui sera effectuée (test à la tuberculine, radiographie de thorax).

Celle-ci sera une bithérapie :

Rifampicine 10 mg/kg/j + isoniazide 4 mg/kg/j, en une prise quotidienne le matin à jeûn pendant 3 mois sans dépasser 600 mg de Rifampicine et 300mg d'isoniazide. [66]

L'isoniazide seul à la dose de 4 mg/kg/j, pendant 9 mois, est une alternative en cas de contre-indication ou de toxicité de la rifampicine, ou chez les patients cirrhotiques.

La posologie des corticoïdes devra être augmentée de 30% en cas de prescription concomitante de rifampicine. [64]

- La prescription préventive d'antifongiques (nystatine ou amphotéricine B orale) est préconisée dans certains protocoles européens, mais leur utilité n'est pas prouvée dans cette indication.
- Le dépistage par écouvillon du portage nasal de *Staphylococcus aureus* peut être proposé, suivi de la prescription périodique de pommade de mupirocine en application locale (cures de 5 jours par mois) si le prélèvement est positif et s'il existe des symptômes nasaux (douleurs, rhinite, etc.). [67]

•Vaccinations

Par précaution, il est souhaitable d'éviter les vaccinations chez les patients atteints de GEPA.

La décision de vacciner ces derniers pourrait en revanche être prise dans des cas particuliers (pandémie, risque infectieux majeur), en évaluant au préalable soigneusement leur rapport bénéfice/risque.

•Prévention de la stérilité et risque tératogène

Certains immunosuppresseurs, en particulier le cyclophosphamide, présentent des risques d'induction de stérilité (gonadotoxicité) ou de tératogénicité imposant de respecter les précautions d'emploi des RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit).

Une contraception efficace est nécessaire, mettant les ovaires au repos, avec en particulier le chlormadinone (1 cp/j en continu) ou les analogues de la LHRH (triptoréline – Décapeptyl®) [68]

Il est souhaitable de réaliser une cryopréservation de sperme chez l'homme ou d'ovaire/ovocytes chez la femme en âge de procréer (ou d'embryon pour les couples) avant de débiter les traitements.

•Prévention du risque de cancer

La prescription prolongée d'immunosuppresseurs est associée à une augmentation du risque de certains cancers, notamment le cancer de la vessie avec le cyclophosphamide, mais aussi de certains cancers de la peau et/ou certaines hémopathies malignes. Leur prévention repose notamment sur le suivi clinique régulier et prolongé des patients, l'évaluation périodique de l'adéquation des traitements prescrits, la prescription de l'uromitexan (en l'absence d'allergie ou de contre-indication) lors de l'utilisation de cyclophosphamide.

L- EVOLUTION ET PRONOSTIC :

On obtient une rémission complète de la vascularite chez 9 patients sur 10, sous traitement médical. Un quart des malades rechutent. La plupart de ces rechutes sont rapidement contrôlées par la corticothérapie et parfois par une association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. [69]

Les manifestations cliniques des rechutes sont en majorités différentes de celles de la poussée initiale de la maladie et peuvent être très graves, voire mortelles.

La cardiomyopathie est la première cause de décès, suivie par les vascularites digestives. [36]

La mortalité observée au cours de la première année est largement due (66%) à une vascularite non contrôlée [10].

Il ne faut pas non plus méconnaître la responsabilité du traitement lui-même, qui par le biais de complications iatrogènes est responsable d'autant de morts (17,6 % des décès) que les atteintes respiratoires.

L'asthme est exceptionnellement la cause de la mort des patients atteints d'une granulomatose éosinophilique avec polyangéite, mais une insuffisance respiratoire obstructive peut parfois aboutir à leur décès. [70]

Une nette amélioration clinique et biologique a été constatée chez tous nos patients sous corticoïdes ± immunosuppresseurs.

VI. CONCLUSION



La granulomatose éosinophilique avec polyangéite est une vascularite nécrosante caractérisée par l'association d'un asthme d'une hyperéosinophilie et de signes extrapulmonaires. Cette maladie anciennement appelée « Syndrome Churg et Strauss», est actuellement bien différenciée des autres vascularies.

L'individualisation de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite repose sur l'association d'une angéite nécrosante des petits vaisseaux, d'une réaction inflammatoire riche en éosinophiles périvasculaires et de granulomes extra-vasculaires. Ces trois critères ne coexistent pas toujours sur une même biopsie.

Les critères diagnostiques les plus adoptés sont ceux du Collège Américain de Rhumatologie (ACR).

Notre étude a relevé les différents aspects cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs de la GEPA sur une série de 5 cas.

Dans notre contexte marocain, la GEPA est une affection multidisciplinaire qui mérite d'être mieux connue, malgré la relative rareté de ce syndrome.

Certains efforts devraient être faits en vue d'une meilleure prise en charge des patients atteints de cette vascularite.

VII. RESUME



RESUME

Titre: Granulomatose éosinophilique avec polyangéite à propos de 5 cas et revue de littérature

Auteur: Asmâa BOULEHJOUR

Mots clés: Syndrome Churg Strauss, asthme, hyperéosinophilie, corticothérapie.

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite est une vascularite rare, multisystémique, d'étiologie inconnue.

Ce travail repose sur l'étude rétrospective de 5 cas de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite, colligés dans le service de Médecine Interne B de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

Selon les critères de l'ACR, 2 patients avaient 5 critères, un patient avait 4 critères et deux autres en avaient 3.

On note une prédominance masculine 04 hommes pour une femme.

Tous nos patients présentaient une atteinte pulmonaire et une hyperéosinophilie.

L'atteinte neurologique était présente chez 4 patients de même pour l'atteinte cutanée.

L'atteinte ORL a été relevée chez 3 de nos malades marquée par une sinusite dont un cas de rhinite allergique.

L'atteinte digestive était présente chez 2 de nos patients.

Des arthralgies étaient constatées chez une seule patiente.

Au plan thérapeutique, la corticothérapie était administrée chez tous nos malades, à la dose de 1 mg/kg/j, précédée par un bolus de solumédrol dans un cas et associée au traitement immunosuppresseur dans 02 cas. Une bonne évolution était notée chez tous nos malades. Nos résultats sont comparés aux données de la littérature.

SUMMARY

Title: The eosinophilic granulomatosis with polyangiitis about 5cases and data of the literature

Author: Asmâa BOULEHJOUR

Key words: Churg Strauss Syndrom, asthma, hypereosinophilia, corticotherapy.

The eosinophilic granulomatosis with polyangiitis is a rare multisystemic vasculitis with unknown etiology.

This retrospective study is about 5 cases of EGPA collected at the department of internal medicine B in Military Hospital of Instruction Med V of Rabat.

According the criteria of the ACR, 2 patients had 5 criteria, one had 4 criteria and the 2 other had 3.

We notice a male predominance 04 man for one woman.

All our patients presented a pulmonary affection and a hypereosinophilia.

The neurological affection was present in 4 patients as well as cutaneous manifestation.

The ORL affection was noticed in 3 of our patients, marked by maxillary sinusitis of which allergic rhinitis.

The digestive affection was present in 2 patients.

Arthralgias were noticed in only one patient.

About the treatment, the corticotherapy was used in all our patients; dose of 1 mg/kg/day, preceded by solumedrol bolus in one case and associated to immunosuppressive treatment in 02 cases.

A good evolution was noticed in all of our patients .Our results are compared to the data of the literature.

ملخص

العنوان : الورم الحبيبي اليوزيني مع التهاب الأوعية حول 5 حالات

من طرف: أسماء بولحجور

الكلمات الأساسية: متلازمة "شيرك ستروس" الربو، فرط الحمضات، العلاج القشراني.

إن الورم الحبيبي اليوزيني مع التهاب الأوعية داء نادر، يصيب أعضاء متعددة ومسبباته غير معروفة.

إنها دراسة استعادية حول 5 حالات للورم الحبيبي اليوزيني مع التهاب الأوعية حصرت بمصلحة الطب الباطني "ب" بالمستشفى العسكري بالرباط.

تبعاً لمعايير المدرسة الأمريكية للأمراض الرئوية، ل02 مرضى 5 مؤشرات، المريض الآخر له 4 مؤشرات ، أما المريضين الآخرين فلهما 3 مؤشرات.

ونسجل غالبية الذكور، 04 ذكور لأنثى.

كل مرضانا مصابون في الجهاز الرئوي وفرط الحمضات.

إصابة الجهاز العصبي لوحظت عند 4 مرضى وكذا إصابة الجهاز الجلد.

إصابة الأذن، والأنف والحنجرة لوحظت عند 3 من مرضانا، كانت على شكل التهاب جيب للفك

العلوي منها التهاب الأنف الأرجي.

إصابة الجهاز الهضمي لوحظت عند مريضين.

أما آلام المفاصل فلوحظت عند مريضة واحدة.

فيما يخص العلاج، وصف العلاج القشراني لكل المرضى، بجرعة 1 ملغ/كلغ في اليوم ، سبقت

ببلعة من السوليمدول في حالة واحدة ، كما أضيف العلاج المناعي في حالتين.

وقد سجل تطور جيد عند جميع مرضانا.

قد قورنت نتائجنا بمعطيات النصوص الطبية.

VIII. BIBLIOGRAPHIE



- [1] **Churg J, Strauss L.** Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27(2):277-301.
- [2] **L. Guillevin :** la granulomatose éosinophilique avec polyangéite. *Presse Med* 2012 ; 41:1004-13.
- [3] **L. Guillevin, C. Pagnoux.** Principales vascularites nécrosantes. *EMC d'angéologie* .2013; 30 :18-19.
- [4] **O. Fain, A. Mekinian:** « vascularites systémiques » *Rev Prat* 2014; 64(189) :113-26.
- [5] **Guillevin. L:** Classification des vascularites systémiques. *Rev Prat*, 2000, 50:249-54.
- [6] **Jennette J, Falk R, Bacon P, Basu N, Cid M, Ferrario F et al.** Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of the Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism* 2013 ; 65: 1–11.
- [7] **Guillevin L.** Vers la fin des éponymes. *Presse Med* 2011;40:891-2.
- [8] **L. Guillevin :** vascularites systémiques. *Rev prat* 2008. 58(5) : 480-86.
- [9] **www.whonamedit.com** (juin 2009)
- [10] **Watts. RA, Cartters. DM, Scott. DG:** Epidemiology of systemic vasculitis : changing incidence or definition. *Semin Arthritis Rheum*, 1995, 25: 28-34.

- [11] **C. Beauvillain, P. Jeannin, Y. Delneste, G. Renier, J.-F. Subra, A. Chevailler** : Autoanticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et vascularites : diagnostic et physiopathologie. EMP Biologie médicale.2012 ; 90-3.
- [12] **Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S.** Prevalences of polyarteritis nodosa microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum*2004; 51:92-9.
- [13] **Durel CA, Berthiller J, Caboni S, Jayne D, Ninet J, Hot A.** :Long-term follow-up of a multicentre cohort of 101 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015. 226 :10.
- [14] **G. Beduneau, H. Berard, C. Picard, S. Marlier** : Rechute d'un syndrome de Churg et Strauss et traitement par antileucotriènes . *Revue des Maladies Respiratoires* .2003 (20) ; 1: 72-86.
- [15] **Hellmich B, Ehlers S, Csernok E, Gross WL.** Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21: 69-77
- [16] **Phanuphak P, Kohler PF.** Onset of polyarteritis nodosa during allergic hyposensitization treatment. *Am J Med*. 1980; 68: 479-85.

- [17] **Tadema H, Kallenberg CG, Stegeman CA, Heeringa P.** Reactivity against complementary proteinase-3 is not increased in patients with PR3-ANCA-associated vasculitis. *PLoS One.* 2011; 6(3):72-9.
- [18] **Kain R, Tadema H, McKinney EF, BenharkouA, Brandes R, Peschel A et al.** High prevalence of autoantibodies to hLAMP-2 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2011;23(3):556-66.
- [19] **J.F. Cordier :** vascularites pulmonaires. *EMC de Pneumologie.*1994 ; (6) 24 :10.
- [20] **Chumbley LC, Harrison EGJr, DeRemee RA.:** Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977; 52(8):477-84.
- [21] **Gaskin G, Clutterbuck EJ, Pusey CD:** Renal disease in the Churg-Strauss syndrome.Diagnosis, management and outcome. *Contrib Nephrol* 1991; 94:58-65.
- [22] **Lanham. JG, Elkon. KB, Pusey. CD, Hughes. GR:** Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine*, 1984, 63: 65-81.
- [23] **Haas. C, Geneau. C, Odinot. JM :** L'angéite allergique avec granulomatose : syndrome de Churg et Strauss. Etude retrospective de 16 observations. *Ann Med Interne (Paris)*, 1991, 142: 335-42.

- [24] **Abu-shakra. M, Smythe. H, Lewtas. J, Badeley. E ,Weber. D:** Outcome of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*, 1994, 37:1798-803.
- [25] **Guillevin L , Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P.** Churg-Strauss syndrome . Clinical study and long-term follow up of 96 patients. *Medecine*. 1999; 78: 26-37.
- [26] **Solans. R, Bosch. JA, Perez-Bocanegra. C, Selva. A:** Churg-Strauss syndrome outcome and long-term foloow-up of 32 patients. *Rheumatology*, 2001, 40: 763-71.
- [27] **D. Natali, M. Tulliez, P.-R. Burgel, L. Mouthon, D. Dusser, D. Montani :** Épanchement pleural éosinophile associé à un syndrome de Churg et Strauss. *Revue de Pneumologie Clinique*.2008(64).5:229-33.
- [28] **Wolf J, Bergner R, Mutallib S, Buggle F, Grau AJ.** Neurologic complications of Churg-Strauss syndrome – a prospective monocentric study. *Eur J Neurol* 2010; 17(4):582–8.
- [29] **C. Boutte :** Tableau de Guillain Barré révélant un syndrome de Churg et Strauss. *Pratique neurologique – FMC*.2010(3). 3 :237-40.
- [30] **Martial Koenig, Nicolas Maillard, Myriam Lévy, Frédéric N’Guyen, Pascal Cathébras :** Cécité monoculaire comme symptôme inaugural d’un syndrome de Churg et Strauss. *La Presse Médicale*.2007(37). 2 : 235-8.

- [31] **L. Tyvaert, Ph. Devos, M. Deloizy, A. Belhadia, T. Stekelorom :** Manifestations neurologiques périphériques et centrales révélatrices d'un syndrome de Churg et Strauss. *Revue Neurologique*.2004(160).1:89-92.
- [32] **Seo HR, Na KY, Yim HE, Kim TH, Kang DK, Oh KK, et al.** Differential diagnosis in idiopathic granulomatous mastitis and tuberculous mastitis. *J Breast Cancer* 2012; 15:111—8.
- [33] **Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P.** The Five Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90(1):19-27.
- [34] **Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L.** Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(2):115-28.
- [35] **Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D et al.** Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005; 143(9):632-8.

- [36] **Marmursztejn J, Cohen P, Duboc D, Pagnoux C, Mouthon L, Guilpain P et al.** Cardiac magnetic resonance imaging in Churg-Strauss syndrome. Impact of immunosuppressants on outcome assessed in a prospective study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(57):8-13.
- [37] **Marmursztejn J, Guillevin L, Trebossen R, Cohen P, Guilpain P, Pagnoux P et al.** Churg–Strauss Syndrome cardiac involvement evaluated by cardiac magnetic resonance imaging and positron-emission tomography: a prospective study on 20 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 642-50.
- [38] **Sauvete G, Fares J, Caudron J, Dacher JN, Girszyn N, Daragon A, et al.** Intérêt de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire au cours de l'atteinte cardiaque du syndrome de Churg-Strauss. Trois observations et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2010; 31:600–5.
- [39] **E. Cogan, F. Roufosse:** Éosinophilie, syndrome de Churg-Strauss et syndrome hyperéosinophilique. *La revue de médecine interne* 2007(28) ; 4:256-58.
- [40] **Sinico RA, Di Toma L, Radice A.** Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmun Rev* 2013; 12:477–82.

- [41] **R. Bonnet, H. Bertin, A.S. Delemazure, R. Clairand, J. Mercier, P. Corre** : Atteinte parotidienne et syndrome de Churg-Strauss. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-Faciale et de Chirurgie Orale*.2014 (115) ; 3 :188-191.
- [42] **Olsen. K.B, Neel. HBIII, Deremee. RA, Weiland. LH**: Nasal manifestations of allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). *Otolaryngol Hed Neck Surg*, 1980; 88: 85-9.
- [43] **Visentin MS, Salmaso R, Modesti V, Ometto F, Ruffatti A, Punzi L, et al.** Parotid, breast, and fascial involvement in a patient who fulfilled the ACR criteria for Churg-Strauss syndrome. *Scand J Rheumatol* 2012; 41:319–21.
- [44] **Androudi S, Iaccheri B, Brazitikos P, Papadaki T, Foster CS.** Bilateral chronic anterior uveitis& neuro-ophthalmologic manifestations in a patient with Churg-Strauss syndrome: an unusual ocular presentation. *Ocul Immunol Inflamm* 2004; 12(1):59-63.
- [45] **L Benzacken, F Bourcier, N Amara, J (Aulnay-sous-Bois) Ruhomauly, C (Paris) Lacroix, JL (Aulnay-sous-Bois) Jagot, B (Paris) Girard** : Neuropathie optique non ischémique et syndrome de Churg et Strauss. *Journal Français d'Ophtalmologie*.2002 (25) ; 5 : 118.
- [46] **E. Marchand, J.F. Cordier**: Pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles.*Revue des Maladies Respiratoires*.2006(23) ; 4: 99-108.

- [47] **Newinger. G, Fournier. E, Guisclin. M, Watrigrant Y.Tonnel. AB :** L'angéite granulomateuse allergique de Churg et Strauss. Sem Hôp Paris, 1986 ; 62 :1182-7.
- [48] **Harkvay. J:** Vascular allergy pathogenesis of bronchial asthma with recurrent pulmonary infiltrations and eosinophilic polyseritis. Arch Intern Med, 1941; 67: 709-34.
- [49] **Jarousse. B, Even. P :** Angéite granulomateuse allergique de Churg-Strauss, granulomatose de Wegener et vascularites pulmonaires apparentées. Les maladies systémiques, KHAN. MF- PELTIER. AP-MEYER.O – PIETTE.JC. Flammarion, 1991; 69 : 617-54.
- [50] **Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP:** The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum 1990;33(8):1094-100.
- [51] **Guillevin L, Dunogue B.** Definition for eosinophilia in Churg-Strauss syndrome.Presse Med 2011; 40(2):224-5.
- [52] **Cottin. V, Cordier. JF :** Syndrome de Churg et Strauss. Rev Pneumol Clin, 2003(59) ; 1 :17-24.
- [53] **Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR.**Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia:a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. Medicine 1984;63(2):65-81.

- [54] **Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D et al.** Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 632-8.
- [55] **Cottin V, Cordier JF.** Eosinophilic pneumonias. *Allergy.* 2005; 60: 841-57.
- [56] **Roufosse F, Cogan E, Goldman M.** The hypereosinophilic syndrome revisited. *Annu Rev Med.* 2003; 54: 169-84.
- [57] **Guillevin L, Lhote F, Casassus P, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O.** Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine.* 1996; 75: 17-28.
- [58] **Luqmani R, Exley A, Kitas G, Bacon P.** Disease assessment and management of the vasculitides. *Clin Rheumatol.* 1997; 11: 424-46.
- [59] **Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P et al.** Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:666-75.

- [60] **Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M et al.** A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss,EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum* 2012; 20: 15-32.
- [61] **Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J et al.** A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003; 349:36-44.
- [62] **Metzler C, Hellmich B, Gause A, Gross WL, De Groot K.** Churg-Strauss syndrome. Successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22: 52-61.
- [63] **Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF et al.** Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term follow-up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study cohort. *Arthritis Rheum*2013;65:270-81.
- [64] **www.has-sante.fr:** Haute Autorité de santé Novembre 2007 „vascularites nécrosantes systémiques

- [65] **Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P, et al.** The five-factor score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French vasculitis study group (FVSG) cohort. *Medicine* 2011;90:19–27.
- [66] **Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME.** Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg–Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1336–43.
- [67] **Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, Sethi S, Fervenza FC.** Rituximab for the treatment of Churg–Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2865–71.
- [68] **Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KG, et al.** A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2156–68.
- [69] **Pepper RJ, Fabre MA, Pavesio C, Gaskin G, Jones RB, Jayne D, et al.** Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg–Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1104–5.
- [70] **Josselin-Mahr L, Werbrouck-Chiroux A, Garderet L, Cabane J.** Efficacy of imatinib mesylate in a case of Churg–Strauss syndrome: evidence for the pathogenic role of a tyrosine kinase? *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:378–9.

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 بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ 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 بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 244

سنة : 2015

الورم الحبيبي اليوزيني مع التهاب الأوعية بصدد خمس حالات مع معطيات النصوص الطبية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 21 شتنبر 2015

من طرف

الآنسة: أسماء بولحجور

المزودة في 12 ماي 1989 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة "شيرك وستروس" - الربو - فرط الحمضات - العلاج القشراني.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: إدريس غافر أستاذ في الطب الباطني
مشرف	السيد: توفيق أمزيان أستاذ في الطب الباطني
أعضاء	السيد: إسماعيل عبد الرحمان غري أستاذ في أمراض الرئة والسل السيدة: فاطمة الزهراء منى معمر أستاذة مبرزة في الطب الباطني السيد: يوسف سكاش أستاذ مبرز في الطب الباطني