



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 026

Les manifestations oto-rhino-laryngologiques des maladies de système

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/04/2022

PAR

Mlle. **Omayma BOURHT**

Née Le 25/06/1995 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Oto-rhino-laryngologie – Maladies systémiques – Connectivites –
Vascularites – Granulomatoses

JURY

Mr. **A. RAJI**

PRESIDENT

Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie
Cervico-Faciale

Mr. **H. AMMAR**

RAPPORTEUR

Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-
Faciale

Mr. **Y. DAROUASSI**

JUGE

Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie
Cervico-Faciale

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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.

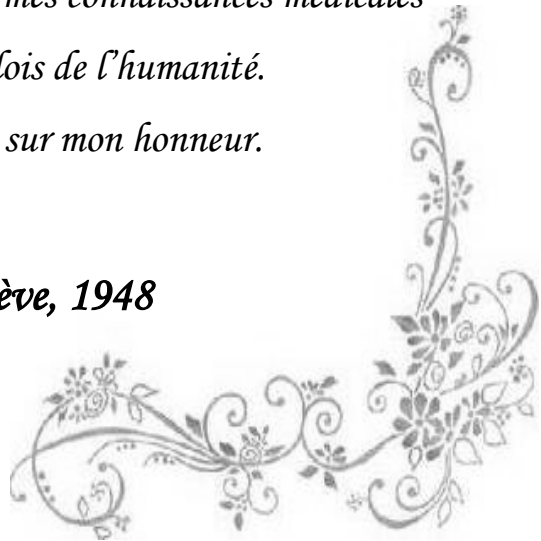
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales
d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRARATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anésthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtiassam	Ophtalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anésthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidemiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie- réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUISS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie

EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie- virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie- réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie

BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Miriame	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI Fihri Mohamed Jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie

BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	OUERAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUIA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation		

Liste Arrêtée Le 03/03/2022



DÉDICACES



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse

A mes très chers parents :

Mes plus profonds remerciements vont à mes parents.

Tout au long de mon parcours depuis mon enfance, ils m'ont toujours soutenue, encouragée et aidée. Ils ont su me donner toutes les chances pour réussir. Qu'ils trouvent, dans la réalisation de ce travail, l'aboutissement de leurs efforts ainsi que l'expression de ma plus grande gratitude. Je suis à jamais redevable à mes parents de m'avoir offert les opportunités et les expériences qui ont fait de moi ce que je suis. Je leur dédie ce travail et je leur souhaite longue vie.

A mes sœurs chéries Nouhaïla, Romaïssae Inass :

A notre complicité irrécusable, à notre amour inconditionnel, je vous remercie toutes pour votre soutien tout au long de mon parcours, vous avez su me remonter le moral, cadré mes sautes d'humeur vous êtes les meilleures je vous aime

A mon petit frère Ziad :

Une boule d'énergie sans pareil, ta joie de vivre et ton innocence ont illuminé mon quotidien. Malgré ton âge tu as su m'encourager et me féliciter. Tu es le petit frère parfait, je t'aime fort.

A la mémoire de ma grand-mère Yamna el ghazi :

Mon amour profond pour toi ne périra jamais, Je te l'ai peut être jamais avoué mais tu resteras la plus belle Amazigh à mes yeux, je me souviendrai toujours de tes douaas et de tes encouragements, repose en paix Nana.

A toute la famille Bourhit et Kaouach :

J'aurai aimé pouvoir citer chacun par son nom. Merci pour vos encouragements, votre soutien tout au long de ces années. En reconnaissance à la grande affection que vous me témoignez et pour la gratitude et l'amour sincère que je vous porte.

A mes amis et ma seconde famille :

Jihane mhaïli, laïla liqali, meryem chouikh, fatim zahra kaddari, sophia abdelilah, Nassima kadri, Hafsa agouassif, salma chabli, safaa chaabane , yasmîna hadoui, Nouhaïla Moustahfid, fakhri nour el houda, Fati Fariss, imane benrabiaa, morad akkaoui :

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, et vos encouragements, merci de m'avoir fait rire quand j'en avais besoin. Je vous remercie d'avoir toujours été là à mes côtés.

A tous les internes de la 18 ème promotion

Pour tous nos moments, pour toutes les joies et les déceptions que nous avons traversées ensemble, pour cette expérience magnifique et exceptionnelle, merci à vous. Amimien un jour, amimien pour toujours.

A mon professeur Akhîrî :

Un grand merci à vous cher professeur, votre soutien inconditionnel était très précieux à mes yeux. Vous m'avez prodigué avec patience vos conseils. Vous étiez toujours disponible pour me guider dans mon travail. Je vous remercie infiniment.

A l'équipe du service d'ORL de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech :

Des gens merveilleux sans pareil, je remercie professeur Eljalîl, dr Hanîne, dr Mosaab, Dr Chebraoui et Dr ennouali pour leur bienveillance, sympathie et aide durant mon passage, grâce à vous je me suis retrouvée dans cette belle spécialité. Je vous exprime ainsi ma plus profonde estime.

A tous ceux ou celles qui me sont cher(e)s

A tous ceux que j'ai involontairement omis de citer...

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.



REMERCIEMENTS



À mon maître et Président de thèse

Professeur A.RAJI

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse. Cet honneur me touche infiniment et je tiens à vous exprimer ma profonde estime. Vous représentez pour nous l'exemple du professeur aux grandes qualités humaines et professionnelles. Votre compétence et votre dévouement sont pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de la profession médicale. Veuillez, cher maître, trouver dans ce travail l'expression de ma haute considération

À mon maître et Rapporteur de thèse

Professeur H.AMMAR

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer mon travail de thèse et pour avoir guidé mes premiers pas dans ma carrière. Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, votre dévouement et amour pour ce métier, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre modestie, m'inspirent une grande admiration et me servent d'exemple. En espérant avoir été à la hauteur de vos attentes, veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mes respects les plus distingués.

À mon maître et Juge de thèse

Professeur Y. DAROUASSI

Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements pour avoir accepté de siéger parmi les membres du jury. Je vous remercie également pour votre accueil irréprochable au sein de notre service et du grand intérêt que vous avez porté à mon travail de thèse. Veuillez agréer, cher maître, l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations :

Ac	: Anticorps
ADP	: Adénopathie
AEG	: Altération de l'état général
ANCA	: Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles
ATCDS	: Antécédents
ATL	: Audiométrie tonale liminaire
AZA	: Azathioprine
BAV	: Baisse de l'acuité visuelle
CTC	: Corticothérapie
CV	: Corde vocale
CYC	: Cyclophosphamide
ECA	: Enzyme de conversion de l'angiotensine
EMG	: Electromyogramme
EPP	: Electrophorèse des protéines
ETT	: Echographie transthoracique
FO	: Fond d'œil
GC	: Glucocorticoïde
GEGC	: Granulome épithélio gigantocellulaire
GEPA	: Granulomatose éosinophilique avec poly angéite
GPA	: Granulomatose avec poly angéite
GW	: Granulomatose de Wegener
HMA	: Hôpital militaire Avicenne
HTA	: Hypertension artérielle
HTE	: Hyo thyro épiglottique
Ig	: Immunoglobuline
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
LDS	: Laryngoscopie directe en suspension

LES	: Lupus érythémateux systémique
MI	: Membre inférieur
MPO	: Myélopéroxydase
MTX	: Méthotrexate
OMA	: Otite moyenne aigue
OMC	: Otite moyenne chronique
ORL	: Oto-rhino-laryngologie
OSM	: Otite séro-muqueuse
PCA	: Polychondrite atrophiante
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
PR3	: protéinase 3
PU	: Protéinurie
RTX	: Rituximab
Rx	: Radio thorax
SCS	: Syndrome de Churg Strauss
Sd	: Syndrome
SGS	: Syndrome de Gougerot-Sjögren
TDM	: Tomodensitométrie
VADS	: Voie aéro digestive supérieure
VJI	: Veine jugulaire interne
VO	: Voie orale



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS & METHODES	3
I. Matériels	4
1. Critères d'inclusion	4
2. Critères d'exclusion	4
II. Méthodes	4
RESULTATS	6
I. Données épidémiologiques	7
1. Nombre de patients	7
2. Fréquence	7
3. Age	8
4. Sexe	8
5. Origine géographique	8
II. Renseignements cliniques	9
1. Antécédents	9
2. Mode d'installation	10
3. Signes cliniques de l'atteinte ORL	11
4. Signes cliniques associés extra ORL	15
III. Renseignements paracliniques	16
1. Audiométrie tonale liminaire (ATL)	16
2. Endoscopique	17
3. Radiologique	17
4. Anatomopathologique	19
5. Biologique	19
IV. Diagnostic	20
V. Traitement et évolution	21
VI. Récapitulatif	24
DISCUSSION	36
I. GÉNÉRALITÉS SUR LES MALADIES DE SYSTÈME	37
1. Définition et classification	37
2. Les maladies de système à expression ORL	38
II. Les granulomatoses	41
1. Granulomatose avec poly angéite (Wegener)	41
2. La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg et Strauss)	56
3. La sarcoïdose	64
III. Vascularites	79
1. La granulomatose avec polyangéite (Wegener) (voir ci-dessus)	79
2. La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (voir ci-dessus)	79
3. Le Syndrome de Cogan	79
4. Le Syndrome de Susac	84
5. Autres vascularites	87

IV. Connectivites	87
1. Polychondrite atrophiante.....	88
2. Lupus érythémateux systémique (LES).....	93
3. Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS).....	98
4. Polyarthrite rhumatoïde (PR).....	105
5. Maladie de Still de l'adulte.....	110
V. L'amylose des VADS	111
RECAPITULATIF	121
I. Sémiologie des atteintes oto-rhino-laryngologiques	122
1. Manifestations rhinologiques	122
2. Manifestations otologiques	123
3. Manifestations laryngologiques	124
4. Manifestations salivaires	124
CONCLUSION	125
ANNEXES	127
RESUMES	131
BIBLIOGRAPHIE	138



Les maladies systémiques sont un ensemble d'affections regroupant les connectivites, les vascularites et les granulomatoses systémiques et plus rarement certaines affections apparentées à savoir les amyloses systémiques. Une atteinte poly-viscérale ainsi qu'un terrain dysimmunitaire favorisant sont souvent commun à ces affections d'où un polymorphisme clinique important rendant leur diagnostic un vrai défi pour le clinicien.

Les atteintes oto-rhino-laryngologiques sont parmi les plus fréquentes des manifestations observées dans les maladies systémiques ou auto-immunes. Certaines maladies systémiques peuvent être révélées par des manifestations ORL, souvent trompeuses et banalisées, dont l'absence de spécificité peut faire méconnaître et retarder le diagnostic.

En effet, les atteintes ORL survenant au cours des maladies systémiques sont généralement associées à des formes bénignes de la pathologie et la prise en charge précoce par un diagnostic étiologique non retardé peut éviter la survenue de manifestations systémiques plus sévères le plus souvent caractérisées par des atteintes rénales, cardiaques, ou neurologiques, conditionnant le pronostic fonctionnel et/ou vital et nécessitant l'utilisation de traitements lourds et systémiques.

Certaines affections systémiques ont une expression ORL prédominante, c'est le cas de la poly-chondrite atrophiante ou de certaines vascularites à ANCA : granulomatose avec poly-angéite (Wegener) et syndrome de Churg-Strauss. Pour d'autres maladies, l'atteinte ORL est plus rare mais vient révéler la maladie et poser des problèmes diagnostiques parfois difficiles.

Ainsi une coopération entre spécialiste ORL et internistes, est indispensable pour optimiser la prise en charge de ces patients et le pronostic de leur affection.

A partir de ces données, nous avons jugé intéressant de rapporter l'expérience du service d'ORL-CCF de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. Ainsi notre étude porte sur les patients atteints d'une maladie de système avec une atteinte ORL prédominante ou révélatrice de la maladie, l'objectif étant de déterminer la fréquence de l'atteinte ORL au cours de ces maladies, son aspect clinique, paraclinique, évolutif et ses différents protocoles thérapeutiques.



I. Matériels :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive d'une série incluant 12 cas de patients présentant une atteinte ORL dans le cadre d'une maladie de système.

Les dossiers étudiés sont colligés au service d'ORL et de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne et de médecine interne du CHU Mohamed VI de Marrakech, étalée sur une période de 10 ans allant de janvier 2010 à janvier 2020.

1. Critères d'inclusion

Dans cette étude, nous avons inclus les patients suivis pour maladie de système confirmée à expression ORL prédominante ou révélatrice de la maladie.

2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu les patients dont le diagnostic n'avait pas été établie, qui ne présentaient pas de manifestations ORL et les dossiers incomplets.

II. Méthodes :

- ❖ Une fiche d'exploitation (annexe1) a été élaborée, après revue de la littérature, et comporte plusieurs paramètres visant à recueillir le maximum d'informations sur le patient et sa pathologie.

Les fiches ont été remplis en se basant sur :

- Les dossiers médicaux des patients du service d'ORL HMA.
- Les dossiers médicaux des patients du service de médecine interne HMA.
- Les dossiers médicaux des patients du service de médecine interne du CHU Mohamed VI de Marrakech.

Les données analysées sont :

- Les caractéristiques épidémiologiques (âge, sexe, origine géographique).
- Le délai entre l'installation de la symptomatologie ORL et le diagnostic de la maladie de système.
- Les manifestations cliniques et paracliniques de l'atteinte ORL.
- Les caractéristiques de la maladie de système (type de la maladie de système, les manifestations systémiques selon les organes).
- Le profil immunologique.
- La prise en charge.
- L'évolution de la maladie.



RESULTATS



I. Données épidémiologiques :

1. Nombre de patients

Dans notre étude, on a retenu 12 patients parmi 181 dossiers étudiés soit 6.6%, présentant une maladie de système confirmée, et ayant exprimé une atteinte ORL prédominante ou révélatrice de la maladie.

2. Fréquence

La répartition des patients atteints d'une maladie de système à expression ORL selon les années est décrite comme suit (Tableau II) (Figure1)

Tableau I: répartition de l'échantillon selon les années

Années	2010 - 2011	2012 - 2013	2014 - 2015	2016 - 2017	2018 - 2019
Nombre de cas	2	1	3	4	2

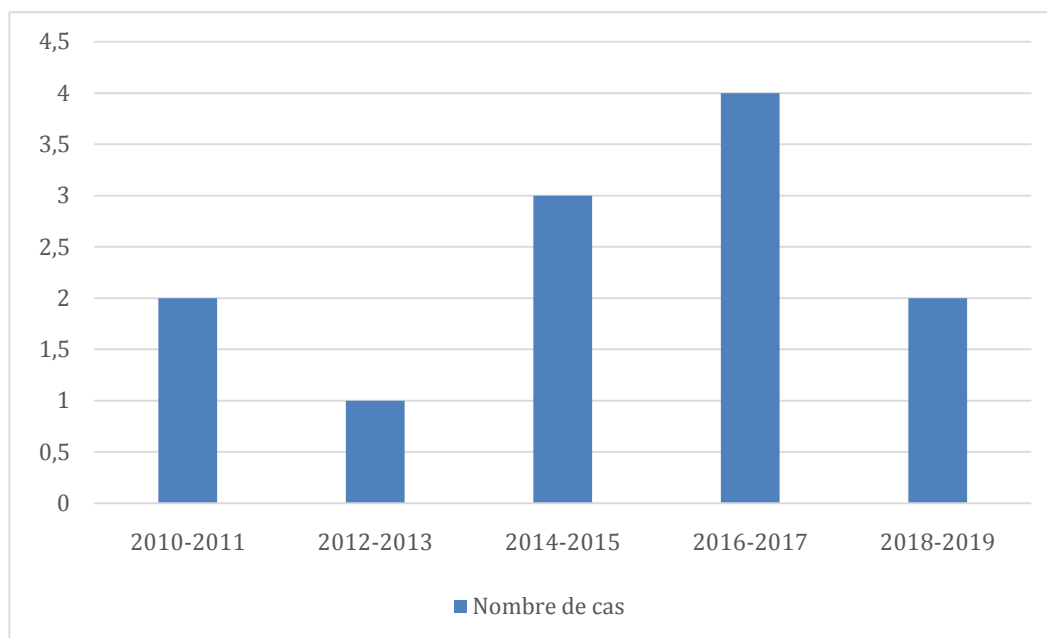


Figure 1 : Répartition des patients selon les années

3. Age

La moyenne d'âge de notre échantillon était de 50.6 ans avec des extrêmes allant de 38 à 64 ans (Tableau II).

Tableau II Les paramètres de dispersion de l'étude

Paramètres de dispersion (ans)	N	Minimum	Maximum	Moyenne
	12	38	64	50.6

4. Sexe

Sept patients soit 58% étaient de sexe féminin et cinq patients soit 42% étaient de sexe masculin. Le rapport sex-ratio était de 1.38 (Figure 2)

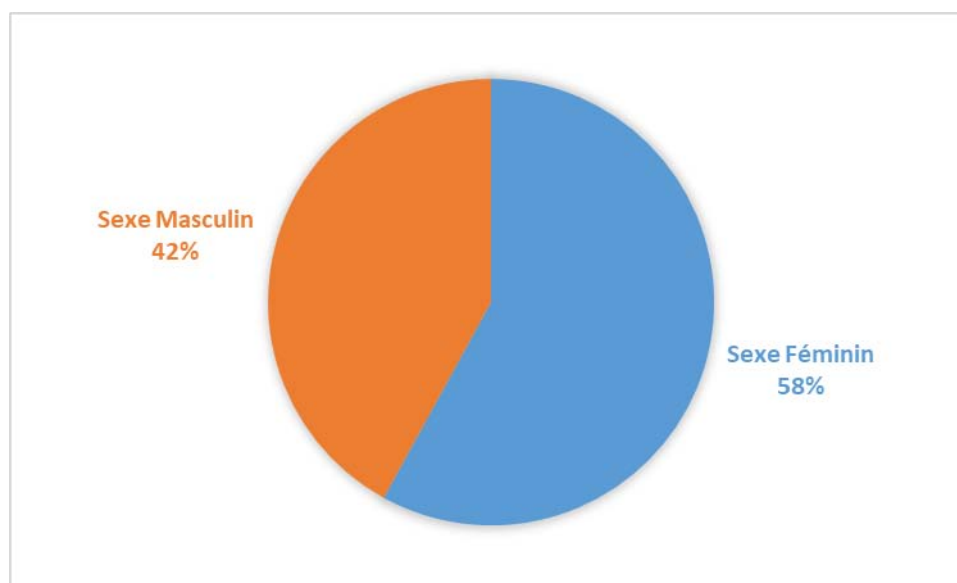


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

5. Origine géographique

Parmi les patients de notre étude, dix provenaient du milieu urbain soit 83% de la population et deux du milieu rural soit 17% de la population (Figure 3).

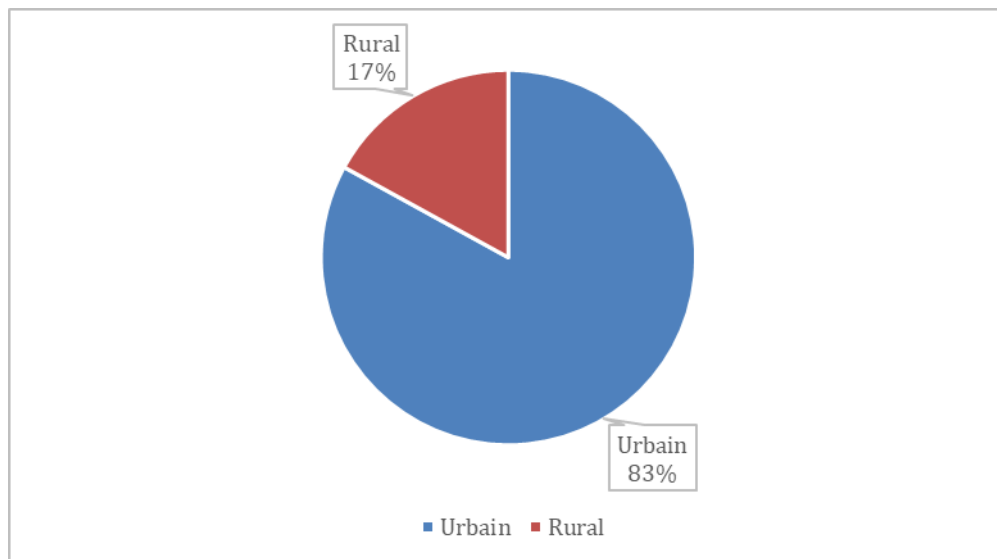


Figure 3 : Répartition des patients selon leur provenance

II. Renseignements cliniques :

1. Antécédents

- Un patient soit 8% présentait une rhinite allergique.
- Un patient soit 8% présentait un antécédent d'otite moyenne aigue.
- 42% présentaient un diabète.
- 16% présentaient une HTA sous traitement.
- Un tabagisme actif/passif dans 25%.
- 16 % ne présentaient aucun antécédent particulier.

Aucun patient ne présentait des antécédents familiaux de maladie ORL ou d'affections systémiques (Figure 4) (Tableau III).

Tableau III Répartition des patients selon leurs antécédents

Antécédents		Nombre	Pourcentage
Antécédents ORL	Rhinite allergique	1	16%
	otite moyenne aigue	1	
Diabète		5	42%
HTA		2	16%
Tabagisme		3	25%
Aucun		2	16%

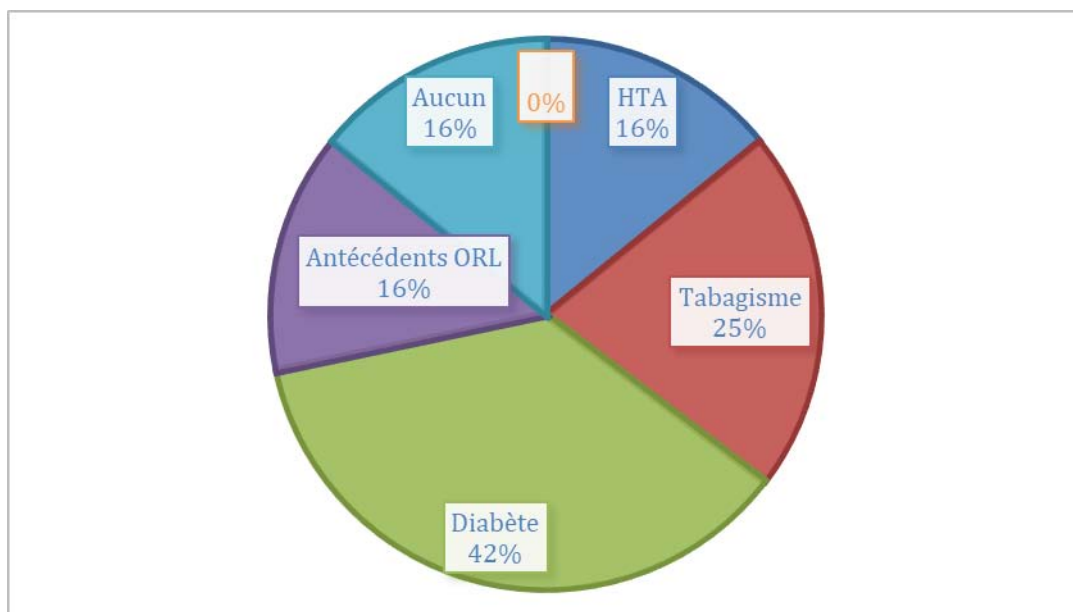


Figure 4 : Répartition des patients selon les antécédents généraux

2. Mode d'installation

La durée médiane entre le début de la symptomatologie ORL et le diagnostic de la maladie de système était de 37mois soit 3 ans avec des extrêmes allant de 3 à 120 mois.

La majorité des patients avec une atteinte ORL étaient diagnostiqués dans la même année où l'affection systémique a été retenue (Figure5).

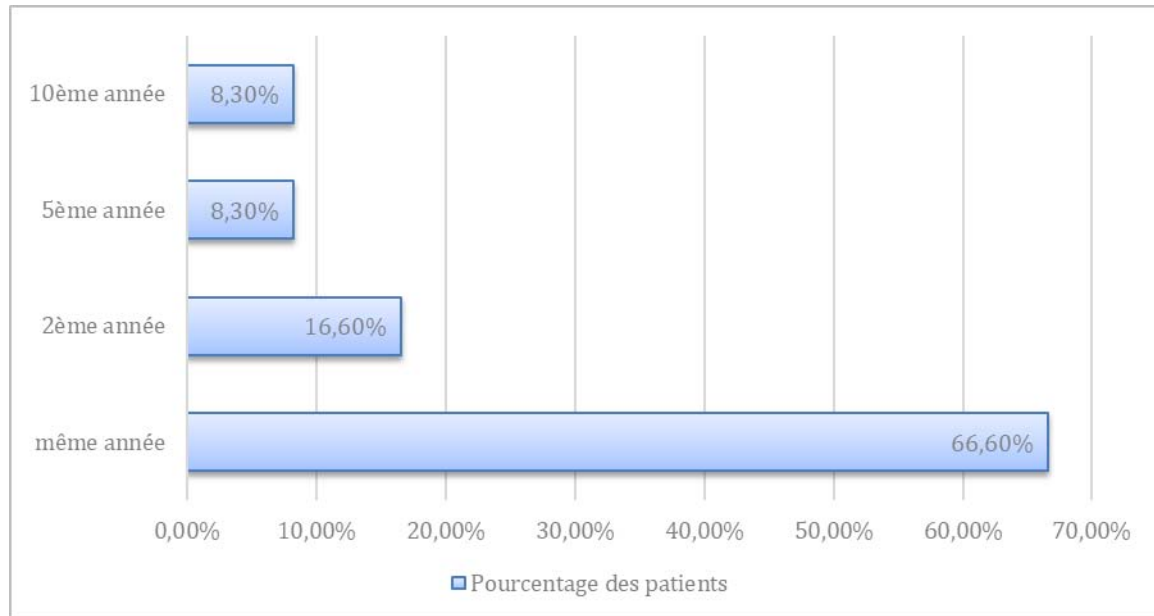


Figure 5 : Répartition des patients selon le délai entre les manifestations ORL et le diagnostic de la maladie de système

3. Signes cliniques de l'atteinte ORL

- Tous les patients de notre série ont présenté une symptomatologie ORL.

3.1. Signes fonctionnels

- La symptomatologie ORL présentait une grande diversité : otologique, rhino-sinusienne, pharyngolaryngée, faciale et glandulaire salivaire (Figure 6).
- Les maîtres symptômes étaient représentés par l'obstruction nasale et les rhinorrhées chroniques chez six patients, le reste était réparti comme suit :
 - Epistaxis à répétition chez 3 patients
 - Une dysphonie chronique chez 3 patients
 - Oalgies avec hypoacousie chez 2 patients
 - Dyspnée laryngée chez 2 patients
 - Une perte de substance nasale chez un patient
 - Une tuméfaction cervico-faciale dans un contexte d'AEG chez 1 patient
 - Asymétrie faciale unilatérale avec hypoacousie bilatérale chez 1 patient cas n 8

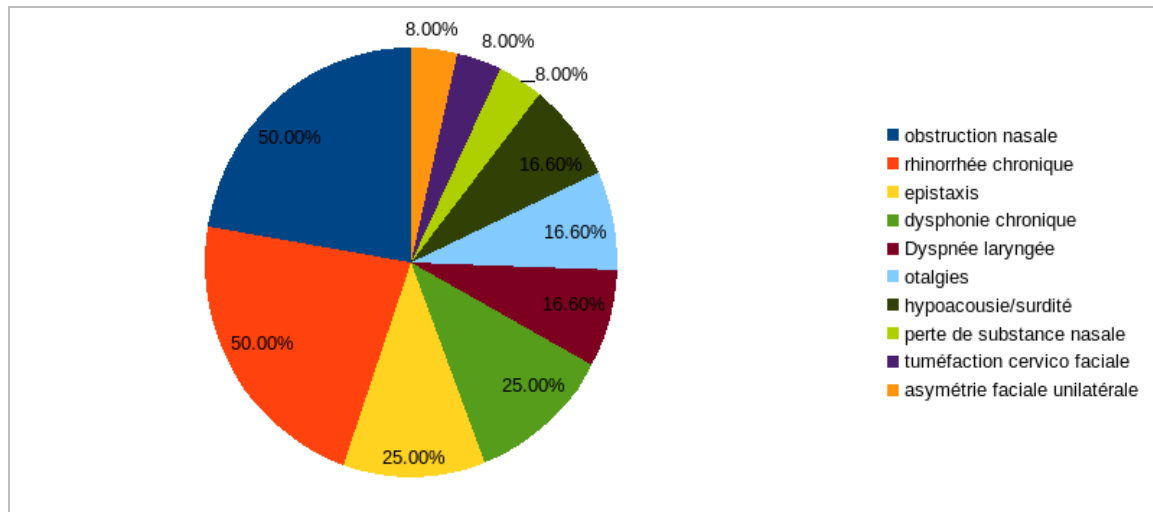


Figure 6 : Répartition des malades selon les manifestations ORL

Une association de plusieurs signes fonctionnels était retrouvée chez certains patients.

3.2. Signes physiques

A l'inspection 4 patients avaient :

- Un aspect de cellulite cervico faciale avec tuméfaction parotidienne cas N°3,
- Des lésions cutanées à type de granulome de la jonction nez lèvre supérieure (lupus pernio) pour le cas N°5,
- Une ulcération de la pointe du nez pour le cas N°6 et une tuméfaction de la racine du nez cas N°10 (Tableau IV).

L'otoscopie était :

- Sans particularités chez 83.3% des patients .
- Le cas N°2 a présenté un aspect d'otite moyenne chronique bilatérale non agressive.
- Le cas N°4 un aspect d'otite séromuqueuse de l'oreille gauche.

La rhinoscopie était :

- Sans particularités chez 25% des patients cas N°1, 4, 5, 7 ;
- 33.3% présentaient une muqueuse nasale d'aspect inflammé dont un cas associé à une hypertrophie du cornet moyen.

- Des lésions croûteuses au niveau des fosses nasales retrouvées chez 16.6% des patients (N°9 et N°10).
- Une polypose nasale chez un patient soit 8.3%, et une perforation de la cloison nasale chez le cas N°6.

Laryngoscopie indirecte :

- Un Aspect inflammé du larynx avec sténose sous glottique dans un cas.
- Un Épaississement sous glottique avec aspect chamois et friable des cordes vocales pour le cas n 11.
- Une Inflammation importante des 2 faces de l'épiglotte avec une lumière laryngée réduite pour le cas n 12.

Tableau IV : Résultats de l'examen clinique :inspection,otoscopie,rhinoscopie présentés par les patients de notre série

N de cas	Inspection	Otoscopie	Rhinoscopie antérieure/ postérieure
1	Sans particularités	Normale	Muqueuse nasale d'aspect inflammé, hypertrophie du cornet moyen droit
2	Sans particularités	Aspect d'otite moyenne chronique bilatérale	Cavum d'aspect bombé
3	Aspect de cellulite cervico faciale + tuméfaction parotidienne droite	Normale	Normale
4	Sans particularités	Aspect d'otite séromuqueuse gauche	-Muqueuse nasale d'aspect inflammé +déviation de la cloison nasale -Cavum libre
5	Lésion cutanée rouge violacée jonction nez lèvre supérieure	Normale	Muqueuse d'aspect inflammé
6	Ulcération de la pointe du nez	Normale	Perforation de la cloison nasale
7	Sans particularités	Normale	muqueuse nasale d'aspect inflammé
8	Sans particularités	Normale	Polypes des deux fosses nasales
9	Sans particularités	Normale	croûtes au niveau de la fosse nasale
10	Tuméfaction de la racine du nez	Normale	-masse tissulaire régulière du toit des fosses nasale – croûtes au niveau du septum nasal -muqueuse d'aspect inflammé avec sécrétions purulentes
11	Sans particularités	Normale	Normale
12	Sans particularités	Normale	Normale

- Tous les patients ont bénéficié d'une laryngoscopie indirecte (Tableau V).

Tableau V : Résultats de l'examen clinique :laryngoscopie indirecte chez nos patients

N de cas/Examens paracliniques	Laryngoscopie indirecte systématique
Cas n 1	Normale
Cas n 2	Normale
Cas n 3	Normale
Cas n 4	Aspect inflammé du larynx avec sténose sous glottique
Cas n5	Normale
Cas n6	Normale
Cas n7	Normale
Cas n8	Normale
Cas n9	Normale
Cas n10	Normale
Cas n11	Épaississement sous glottique avec dédoublement des cordes vocales d'aspect chamois et friable.
Cas n12	Inflammation importante des 2 faces de l'épiglotte et des replis ary épiglottiques avec une lumière laryngée réduite

4. Signes cliniques associés extra ORL

91.6% de nos patients avaient présentés des manifestations extra ORL (Figure7) :

- **Manifestations pulmonaires** à type de toux sèche ou productive, asthme et dyspnée d'effort chez **9 patients**.
- **Manifestations articulaires** à type de polyarthralgies inflammatoires chez **4 patients**.
- **Manifestations oculaires** à type de BAV, brouillard visuel, rougeur oculaire chez **3 patients**.
- **Manifestations neurologiques** à type de paresthésies des 2MI chez **1 patient** (cas N° 4).
- **Manifestations cardiaques** à type de palpitations chez **1 patient** (cas N°8).
- **Manifestations cutanées** à type de granulome médio facial chez **1 patient** (cas N°5)

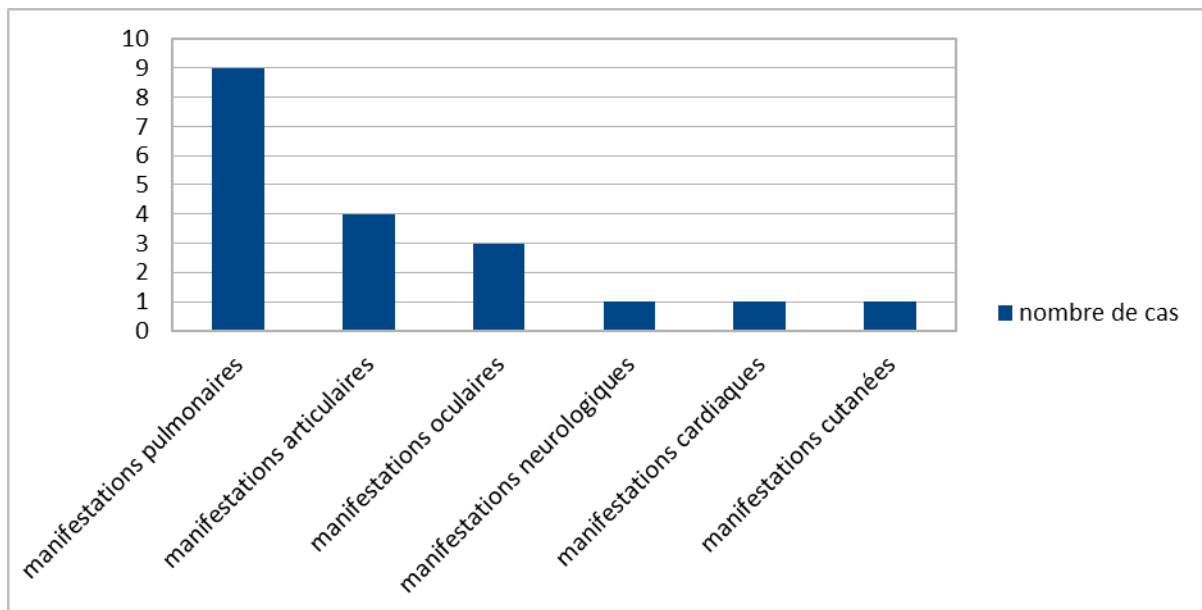


Figure 7 : Nombre de cas par type de manifestations extra ORL

III. Renseignements paracliniques :

1. Audiométrie tonale liminaire (ATL)

Une audiométrie tonale liminaire était réalisée chez deux patients cas n 4 et cas n 8, et avait retrouvé successivement une surdité de transmission légère gauche (Figure 8) et une surdité de perception bilatérale.

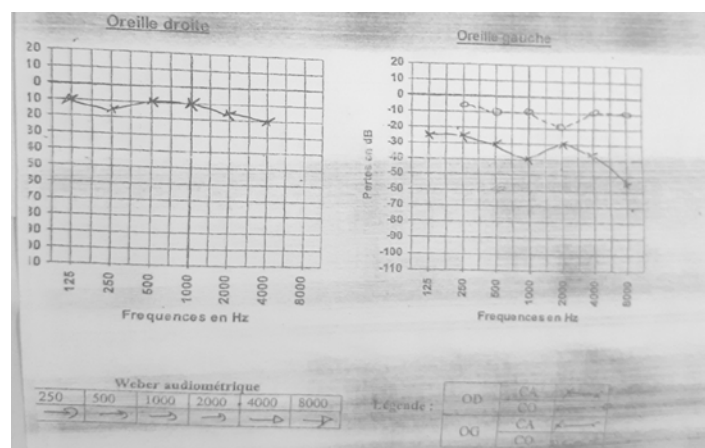


Figure 8 : ATL cas n4 : surdité de transmission gauche

2. Endoscopique

- 16.6% des patients avaient bénéficié d'une laryngoscopie directe avec biopsies (cas N°11 et cas N°12) (Tableau VI)

Tableau VI : Résultats de la laryngoscopie directe + biopsie

N de cas/Examens paracliniques	Laryngoscopie directe	résultats des biopsies
Cas n11	Épaississement sous glottique avec aspect chamois et friable des cordes vocales	<u>Biopsie des CV</u> : dépôt rouge brique au Rouge congo avec biréfringence vert jaune en lumière polarisée évoquant une amylose
Cas n12	Inflammation importante des 2 faces de l'épiglotte et des replis ary épiglottiques	<u>Biopsie des aryténoïdes + épiglotte</u> : remaniements inflammatoires et fibreux non spécifiques.

3. Radiologique

Une tomodensitométrie (selon la symptomatologie) a été réalisée chez tous les patients ;

3.1. TDM naso-sinusienne et/ou massif facial

La TDM était réalisée chez 9 sujets.

Différentes lésions étaient observées de façon isolées ou associées chez les mêmes patients (Tableau VII).

Tableau VII : Résultats de la TDM naso-sinusienne chez nos patients

Aspect radiologique		Nombre de patients
Normal		1
Épaississement de la muqueuse sinusienne		4
Polype	Polypose naso-sinusienne	1
	Comblement polypoïde du sinus maxillaire (Figure 9)	1
Lésions lytiques	De la cloison inter sinusienne, cloison nasale, cornets (Figure 10)	1
	De la fosse nasale et sinus éthmoïdal	1



Figure 9 : coupe axiale d'une TDM naso-sinusienne montrant un comblement polypoïde des sinus maxillaires avec déviation de la cloison nasale (cas n5)



Figure 10 : coupe coronale d'une TDM naso-sinusienne présentant un épaississement muqueux du sinus maxillaire gauche avec des lésions lytiques des cloisons inter naso-sinusiennes et de la cloison nasale (cas n6)

3.2. TDM cervicale

Une TDM cervicale était réalisée chez 4 patients, Tableau VIII:

Tableau VIII : Résultats de la TDM cervicale chez nos patients

Aspect radiologique	Nombres de patients
Épaississement muqueux sous glottique	2
Tuméfaction des 2 cordes vocales associée à un épaississement épiglottique	1
Adénopathie jugulo carotidienne avec thrombose de la VJI	1

3.3. TDM des rochers

Une TDM des rochers a été réalisée chez un patient (cas N°2)

Elle a objectivé des signes radiologiques en faveur d'une OMC bilatérale non agressive prédominante à gauche.

4. Anatomopathologique

Une biopsie de sites variables était réalisée chez 7 patients pour renforcer l'étude diagnostique et étiologique et guider la conduite thérapeutique (Voir tableau XI).

5. Biologique

5.1. Standard

Un bilan biologique a été réalisé systématiquement pour tous les patients ;

- Un syndrome inflammatoire biologique a été noté chez 8 patients soit 66.6%.
- Une hyperéosinophilie a été notée chez 1 patient cas n8.
- Une fonction rénale altérée chez 2 patients.
- Les sérologies hépatiques et VIH étaient négatives chez tous les patients.
- L'ECA était élevée chez 3 patients : cas 5, cas 9, cas 10.

5.2. Immunologique

Un bilan immunologique était demandé dans 75% des cas (Tableau IX) :

- Positif : chez 66.6% des patients
- Négatif : chez 1 patient soit 8.4%

Tableau IX : Résultats du bilan immunologique chez nos patients

Patients	Bilan immunologique
Cas N° 1 ; Cas N° 2 ; Cas N° 3 ; Cas N° 4	C-anca + à type Ac anti PR3+
Cas N° 5	C anca + / Ac anti protéinase+
Cas N° 6 ; Cas N° 7 ; Cas N° 8	C anca+ (spécificité non déterminée)
Cas N° 12	Négatif : ANCA – (MPO– PR3–GBM)

IV. Diagnostic :

Les diagnostics de notre série de cas étaient retenus devant l'association de plusieurs critères: cliniques ORL et extra ORL, radiologiques, biologiques et immunologiques (Figure 9) :

- Une **granulomatose avec polyangeite ou maladie de Wegener** a été retenue chez 6 patients
- Une **sarcoïdose** chez 2 patients
- Un **sd de Churg Strauss** chez 1 patient
- Une association **sarcoïdose et maladie de Wegener** chez 1 patient cas n5
- Une **amylose laryngée** chez 1 patient cas n11
- Une **polychondrite atrophiante** chez 1 patient cas n12

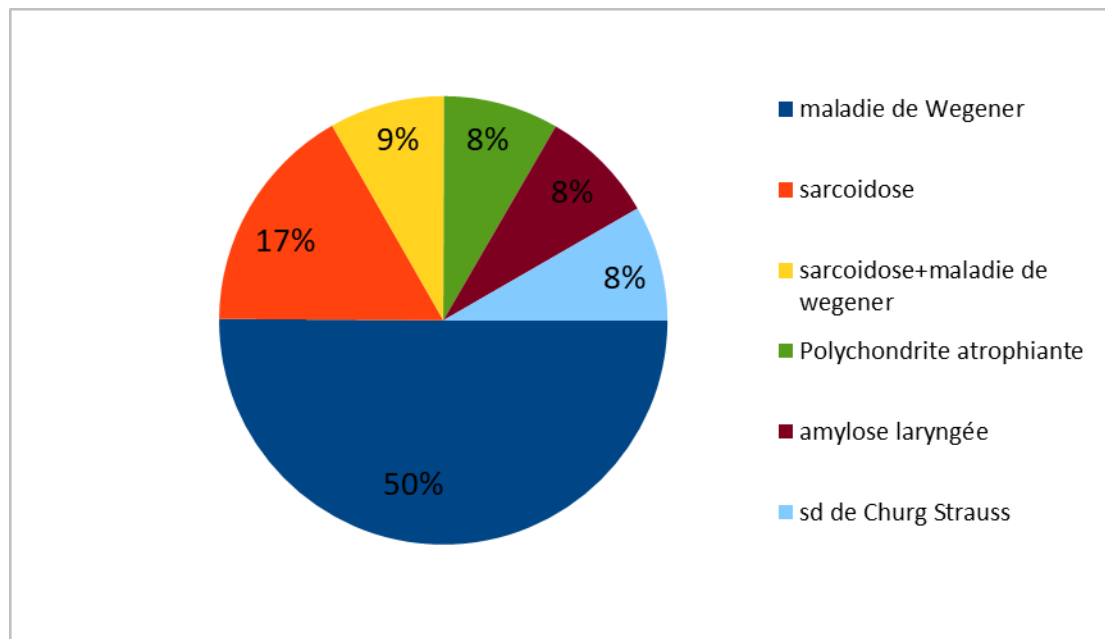


Figure 9 : Pourcentage des étiologies retenues dans notre série

V. Traitement et évolution :

La prise en charge thérapeutique couple le traitement de la maladie causale instaurée par le médecin interniste (corticothérapie, immunosuppresseurs) au traitement spécifique de chaque manifestation relevant du médecin spécialiste d'organe (Tableau X).

Tableau X : Traitement et évolution des malades

CAS	Traitement spécifique des manifestations ORL	Traitement systémique de la maladie	Evolution
Cas n1	Symptomatique	-Bolus de Méthylprednisolone (Solumedrol) puis relais par CTC orale (Cortancyl) -Bolus de cyclophosphamide chaque 2semaines 0.6g/m2 puis relais par AZA (Imurel) -Bactrim -Traitement adjuvent : calcium et vitamine D	Bonne
Cas n2	Traitement médical de l'OMC	-Bolus de Cyclophosphamide -CTC par voie orale VO -AZA (Imurel) 50mg :2-0-2 -Bactrim - Traitement adjuvent : calcium et vitamine D	Bonne
Cas n3	Drainage chirurgical avec nécrosectomie+ parotidectomie	-CTC par VO 1mg/kg/j -protocole cyclophosphamide 6g/m2 puis relais par AZA 150mg/j -MTX devant la CTC dépendance -RTX 375mg/m2/semaine - Traitement adjuvent : calcium et vitamine D	Aggravation puis décès
Cas n4	Trachéotomie en urgence devant la dyspnée laryngée	-Protocole bolus cyclophosphamide -CTC par VO -MTX devant la CTC dépendance - Traitement adjuvent : calcium et vitamine D	-Aggravation initiale nécessitant une trachéotomie en urgence -bonne évolution après traitement

Tableau X Traitement et évolution des malades

CAS	Traitement spécifique des manifestations ORL	Traitement systémique de la maladie	Evolution
Cas n5	Traitement médical symptomatique	-Protocole bolus cyclophosphamide -CTC par VO -Bactrim - Traitement adjuvant : calcium et vitamine D	Bonne
Cas n6	Traitement médical symptomatique	-CTC par VO -bolus de cyclophosphamide puis relais par AZA (Imurel) -Bactrim - Traitement adjuvant : calcium et vitamine D	Bonne
Cas n7	Traitement médical symptomatique	-CTC par VO -bolus de cyclophosphamide puis relais par AZA(Imurel) -Bactrim - Traitement adjuvant : calcium et vitamine D	Bonne
Cas n8	Polypectomie naso sinusienne + CTC nasale	-CTC par VO à la dose de 1 mg /kg /j puis dégression progressive => 7.5mg/j - Traitement adjuvant : calcium et vitamine D	Bonne
Cas n9	Corticothérapie en pulvérisation nasale	-CTC par VO à la dose de 0.7mg/kg/j	Bonne
Cas n10	Corticothérapie en pulvérisation nasale	-Méthotrexate 25mg/semaine devant l'atteinte articulaire -Acide folique 10mg/semaine -Cardensiel pour TSV	Bonne
Cas n11	Vaporisation au Laser CO2 des lésions amyloïdes	-CTC courte durée + bronchodilatateurs inhalés devant l'atteinte pulmonaire	Aggravation
Cas n12	Trachéotomie en urgence pour sténose trachéale	-CTC par VO	Bonne

VI. Récapitulatif :

Tableau XI Récapitulatif des données cliniques/paracliniques/thérapeutiques de notre série

Cas	Age/Sexe	ATCD	Motif de consultation	Examen clinique	Examen paraclinique	Diagnostic retenu	Traitement et évolution
Cas N°1	50ans/F	-DT2 mal équilibré -Tabagisme passif	-obstruction nasale chronique bilatérale (évolution de 3mois) -épistaxis minime <u>Signes associés</u> -Rougeur+ Douleur oculaire -toux chronique avec hémoptysie	-Rhinoscopie antérieure/postérieure : muqueuse nasale d'aspect inflammé, hypertrophie du cornet moyen droit -auscultation pulmonaire normale	-radiologique : *TDM des sinus: comblement de la fosse nasale droite avec épaississements des sinus maxillaires ethmoidales et sphénoïdaux, aspect de sinusite chronique sur polype nasal *Rx thorax: opacités hilaires *TDM thoracique : pneumopathie alvéolaire bilatérale -Biopsie des fosses nasales multifocales: lésions inflammatoires chroniques *Fond d'oeil : rétinopathie diabétique -biologique : *hématurie/leucocyturie *fonction rénale altérée -immunologique : C-anca + à type Ac anti PR3+	Maladie de Wegener	-Traitement symptomatique de l'obstruction nasale -Traitement par CTC au long cours +immunosuppresseurs -Bonne évolution clinico-biologie

Tableau XI Récapitulatif des données cliniques/paracliniques/thérapeutiques de notre série "suite"

Patient	Age/Sexe	ATCD	Motif de consultation	Examen clinique	Examen paraclinique	Diagnostic retenu	Traitement et évolution
Cas N°2	38ans/H	-notion d'otorrhée purulente bilatérale - évolution de 3mois -tabagisme actif -fracture du coude opérée	-otalgies + hypoacousie bilatérale <u>Signes associés</u> -toux sèche -rougeur oculaire bilatérale -douleur abdominale -poly arthralgies	-Otoscopie : aspect d'OMC bilatérale -Rhinoscopie antérieure/postérieure : cavum d'aspect bombé -examen ophtalmo: aspect d'épisclérite -examen abdominal: défense généralisée	-radiologique: *TDM des rochers: OMC bilatérale non agressive prédominante à gauche *TDM des sinus : sans particularités *TDM thoracique: aspect de pneumopathie interstitielle diffuse PID *TDM abdominale: lésions d'infarctissement vasculaire splénique et rénale *FO+angiographie rétinienne: vascularite rétinienne -biologique : - fonction rénale altérée -immunologique : C-anca + à type Ac anti PR3+	Maladie de Wegener	-CTC au long cours -Bonne évolution clinique et biologique

Tableau XI Récapitulatif des données cliniques/paracliniques/thérapeutiques de notre série "suite"

Patient	Age/Sexe	ATCD	Motif de consultation	Examen clinique	Examen paraclinique	Diagnostic retenu	Traitement et évolution
Cas N°3	52ans/F	Sans particularités	-tuméfaction cervico-faciale douloureuse droite -rhinorrhée purulente à répétition <u>Signes associés</u> -Toux productive	-Examen cervico facial: aspect de cellulite cervico faciale à point de départ dentaire + tuméfaction parotidienne droite -Examen de la cavité buccale: ulcération endobuccale -Examen pulmonaire : râles sous crépitant bilatéraux	-anapath : *biopsie de la joue: lésions inflammatoires chroniques non spécifiques sans signes de malignité *pièce de parotidectomie droite: lésion inflammatoire granulomateuse tuberculoïde en poussée aigue -Radiologique : *Blondeau scanner : comblement des sinus maxillaires et cellules ethmoidales avec érosion osseuse, atteinte orbitaire droite et de la fosse ptérygomaxillaire droite *Rx +TDM thoracique : images de cavernes -biologique : CRP 157/PNN 9000 -bilan de tuberculose négative -Sérologie VIH négative -immunologique: C-anca + à type Ac anti PR3+	Maladie de Wegener	-Drainage chirurgicale avec nécrosectomie et parotidectomie droite -CTC et immunosuppresseurs -Evolution : patiente revue pour poussée de Wegener sur infection COVID19 => Décès après séjour en réanimation

Tableau XI Récapitulatif des données cliniques/paracliniques/thérapeutiques de notre série "suite"

Patient	Age/Sexe	ATCD	Motif de consultation	Examen clinique	Examen paraclinique	Diagnostic retenu	Traitement et évolution
Cas N°4	47ans/F	-rhinite allergique -angines répétition à	-dyspnée laryngée ==> évolution depuis 2ans -obstruction nasale bilatérale -épistaxis minime -otalgies gauche, hypoacousie gauche <u>Signes associés</u> -toux sèche -paresthésie des 2 membres inférieurs	-otoscopie : aspect d'otite séromuqueuse OSM gauche -rhinoscopie antérieure : muqueuse nasale d'aspect inflammé +déviation de la cloison nasale -Laryngoscopie indirecte: aspect inflammé du larynx avec sténose sous glottique, filière laryngée réduite -auscultation pulmonaire normale -examen neurologique sans particularités.	-audiogramme : surdité de transmission légère gauche -radiologique : *TDM cervicale : épaississement muqueux sténosant glotto sus et sous glottique étendue aux 2 premiers anneaux trachéaux *TDM thoracique : nodule pulmonaire gauchesiège de microcalcifications *EMG : atteinte neurogène sensitivo-motrice des membres inférieurs -biologique : sans particularités -immunologique : C-anca + à type Ac anti PR3+	Maladie de Wegener	-trachéotomie en urgence pour dyspnée laryngée -CTC et immunosuppresseur Bonne évolution clinique et radiologique

Tableau XI Récapitulatif des données cliniques/paracliniques/thérapeutiques de notre série "suite"

Patient	Age/Sexe	ATCD	Motif de consultation	Examen clinique	Examen paraclinique	Diagnostic retenu	Traitement et évolution
Cas N°5	63ans/H	-adénite tuberculeuse traitée -HTA sous bithérapie -DT2 sous insuline	Lésion cutanée jonction nez lèvre supérieure <u>Signes associés</u> -rhinorrhée + obstruction nasale bilatérale chronique -épistaxis à répétition	-granulome rouge violacé médio facial -rhinoscopie antérieure/postérieure: muqueuse nasale d'aspect inflammée	-anapath : *biopsie de la lésion cutanée : GEGC sans nécrose caséuse -radiologique : *Blondeau scanner : hypertrophie polypoïde des sinus maxillaires avec résorption des cornets -biologique : *hypercalcémie avec hyperphosphaturie à 470mg/l *vit D normale *ECA élevée à 190 *lymphopénie à 580/mm3 -immunologique : *C-anca + à type Ac anti PR3+	Sarcoïdose +maladie de Wegener	-CTC et immuno-suppresseurs Etat stationnaire

Tableau XI Récapitulatif des données cliniques/paracliniques/thérapeutiques de notre série "suite"

Patient	Age/Sexe	ATCD	Motif de consultation	Examen clinique	Examen paraclinique	Diagnostic retenu	Traitement et évolution
Cas N°6	44ans/H	-DT1 sous insuline -Tuberculose pulmonaire traitée	-Perte de substance nasale (pointe du nez) <u>Signes associés</u> -BAV+ brouillard visuel	-ulcération de la pointe du nez -rhinoscopie antérieure/postérieure: perforation de la cloison nasale + aspect inflammé de la muqueuse nasale	-anapath : *biopsie des fosses nasales : remaniement inflammatoire subaigu et chronique sans signes de spécificité ou de malignité -radiologique : *TDM Blondeau : épaissement muqueux du sinus maxillaire gauche+lésions lytiques des cloisons inter sinusiennes, cloison nasale et cornets moyens et inférieurs *FO : aspect de rétinopathie proliférante ischémique avec occlusion de l'artère centrale de la rétine. -immunologique : C-anca +	Maladie de Wegener	-CTC au long cours Bonne évolution clinique

Tableau XI Récapitulatif des données cliniques/paracliniques/thérapeutiques de notre série "suite"

Patient	Age/Sexe	ATCD	Motif de consultation	Examen clinique	Examen paraclinique	Diagnostic retenu	Traitement et évolution
Cas N°7	64ans/F	-DT2 sous insuline	-obstruction nasale bilatérale chronique+ rhinorrhée claire <u>Signes associés</u> -toux sèche -asthénie	-rhinoscopie antérieure/postérieure: Aspect inflammé de la muqueuse nasale -auscultation pulmonaire sans particularités	-radiologique : *Blondeau scanner : Aspect de pan sinusite chronique avec lyse des cloisons intersinusiennes *Rx thorax+TDM thoracique : aspect de pneumopathie interstitielle diffuse -biologique : *anémie hypochrome microcytaire *lymphopénie à 780 *EPP : sd inflammatoire chronique+hypo albuminémie -immunologique : C-anca+	Maladie de Wegener	-CTC et immuno-suppresseurs Bonne évolution clinique et biologique

Tableau XI Récapitulatif des données cliniques/paracliniques/thérapeutiques de notre série "suite"

Patient	Age/Sexe	ATCD	Motif de consultation	Examen clinique	Examen paraclinique	Diagnostic retenu	Traitement et évolution
Cas N°8	54ans/F	-thyroidite autoimmune sous carbimazole -asthmatique depuis l'âge de 18ans sous traitement -DT2 sous ADO	-rhinorrhée chronique bilatérale -obstruction nasale bilatérale -paralysie faciale périphérique avec surdité bilatérale <u>Signes associés</u> -toux sèche chronique -poly arthralgies -palpitations	-otoscopie : normale -Rhinoscopie antérieure/postérieure : polypes des deux fosses nasales -polyarthralgies d'allure inflammatoire+ palpation douloureuse des épines cervicales - tachycardie régulière	-audiogramme: surdité de perception bilatérale -radiologique: *TDM des sinus: polypose naso-sinusienne avec déviation gauche de la cloison nasale+atrophie des cornets *IRM des rochers : sans particularités *Rx thoracique: infiltrats pulmonaires marqués en périphérie *IRM médullaire : cervicarthrose avec hernie discale de C2 à C6 *ETT: cardiomyopathie hypokinétique -biologique : *hyperéosinophilie à 1950/mm3 -immunologique : C-anca (+) P-anca (-)	Maladie de Shurg Strauss	-Polypectomie nasale -CTC de longue durée -bonne évolution clinique

Tableau XI Récapitulatif des données cliniques/paracliniques/thérapeutiques de notre série "suite"

Patient	Age/Sexe	ATCD	Motif de consultation	Examen clinique	Examen paraclinique	Diagnostic retenu	Traitement et évolution
Cas N°9	40ans/F	sans particularités	-rhinorrhée chronique -obstruction nasale bilatérale -dysphonie évoluant depuis 5mois -sécheresse oculo buccale -dyspnée d'effort stade 2 <u>Signes associés</u> -polyarthralgies	-Rhinoscopie antérieure/postérieure : croûtes au niveau des fosses nasales -ADP cervicales bilatérales -auscultation pulmonaire normale -ex ophtalmo : aspect d'uvéite antérieure gauche	-anapath: *biopsie des FN: aspect de rhinite chronique non spécifique *biopsie des glandes salivaires : aspect de sialite granulomateuse, absence de nécrose caséuse -radiologique: *TDM cervicale: adénomégalies jugulocarotidiennes avec thrombose de la VJI *TDM thoracique : nodules interstitiels+ganglions médiastinaux et hilaires en rapport avec une sarcoïdose thoracique type2 -spirométrie: trouble de ventilation restrictif -biologique: *bilan TBK(-) *ECA à 136ui *lymphopénie à 1272/mm3 *VS à 44 *Sérologie VIH et hépatique (-)	sarcoïdose	- corticothérapie au long cours avec traitement adjuvant -Lavage nasal+Corticothérapie locale en spray -bonne évolution clinique, biologique et radiologique

Tableau XI Récapitulatif des données cliniques/paracliniques/thérapeutiques de notre série "suite"

Patient	Age/Sexe	ATCD	Motif de consultation	Examen clinique	Examen paraclinique	Diagnostic retenu	Traitement et évolution
Cas N°10	52ans/F	-suivie pour rhumatisme inflammatoire depuis 1an -HTA sous traitement -Cadiopathie sous traitement -pas de tabagisme	-obstruction nasale droite chronique avec hyposmie <u>Signes associés</u> -sécheresse oculaire et buccale -photosensibilité -polyarthralgies avec tuméfactions des mains	-tuméfaction dure de la racine du nez -Rhinoscopie antérieure/postérieure : masse tissulaire régulière du toits des fosses nasale avec croûtes au niveau du septum nasal+muqueuse inflammé avec sécrétions purulentes -otoscopie : bouchon de cérumen -ex pulmonaire : normale -ex articulaire : lésions bulleuses des IPD	-anapath: *biopsie des fosses nasales: lésions inflammatoires granulomateuses spécifiques pouvant cadrer avec une sarcoïdose -radiologique: *TDM faciale: lésions lostéolytiques de la racine du nez et de la cloison nasale avec extension aux cellules éthmoïdales fosse nasale et sinus frontal droit *TDM thoracique: atteinte pulmonaire interstitiel avec ADP médiastinales pouvant cadrer avec une sarcoïdose stade 2 -biologique: *bilan TBK (-) *ECA élevé à 97 *calcémie modérée à 104.4mg/l *Sérologie VIH et hépatique (-)	Sarcoïdose	-méthotrexate 25mg/semaine -acide folique 10mg/semaine -Corticothérapie locale en spray -bonne évolution clinique et biologique

Tableau XI Récapitulatif des données cliniques/paracliniques/thérapeutiques de notre série "suite"

Patient	Age/Sexe	ATCD	Motif de consultation	Examen clinique	Examen paraclinique	Diagnostic retenu	Traitement et évolution
Cas N°11	44ans/H	Sans particularités	–dysphonie chronique évoluant depuis 5ans <u>Signes associés tardifs :</u> dyspnée stade 2 avec toux productive	–Laryngoscopie indirecte: épaississement sous glottique avec dédoublement des cordes vocales d'aspect chamois et friable. –ex. pulmonaire : râles sibilants bilatéraux	–Anapath : *biopsie des cordes vocales: dépôt rouge brique au Rouge Congo avec biréfringence vert jaune évoquant une amylose –Radiologique : *TDM cervicale : épaississement sous glottique avec rétrécissement trachéal postérieur *TDM thoracique : épaississement diffus de la muqueuse laryngée+trachée d'allure inflammatoire avec un léger syndrome obstructif –Bilan d'extension : *échographie abdominale/ETT/ PU de 24h = normales *myélogramme : normal écartant un myélome multiple MM –EPP+dosage chaînes libres sériques : normale –immunohistochimie : non concluante	Amylose laryngée	–vaporisation au laser CO2 des lésions avec réalisation d'une seconde biopsie sans dépôts amyloïdes. Bonne évolution clinique

Tableau XI Récapitulatif des données cliniques/paracliniques/thérapeutiques de notre série "suite"

Patient	Age/Sexe	ATCD	Motif de consultation	Examen clinique	Examen paraclinique	Diagnostic retenu	Traitement et évolution
Cas N°12	60ans/H	Tabagisme chronique sévère	-dysphonie chronique évoluant depuis 3 mois <u>Signes associés</u> -toux sèche chronique -dyspnée inspiratoire	-Laryngoscopie indirecte: inflammation importante des 2 faces de l'épiglotte et des replis Ary épiglottiques avec une lumière laryngée réduite -aires ganglionnaires libres	-radiologique: *TDM cervicale: tuméfactions des 2 cordes vocales+ aspect d'épiglottite *IRM cervicale: épaissement épiglottique comblant les vallécules et infiltrant la loge HTE -anapath: *biopsie des aryténoïdes+épiglotte :remaniements inflammatoires et fibreux non spécifiques. -immunologique : ANCA type MPO et PR3 négatives	Poly chondrite atrophante	-Trachéotomie pour sténose trachéale Bonne évolution clinique



DISCUSSION



I. GÉNÉRALITÉS SUR LES MALADIES DE SYSTÈME :

1. Définition et classification

Les maladies systémiques sont des affections poly viscérales inflammatoires sous-tendues par des mécanismes immunologiques. Elles regroupent par convention les connectivites, les vascularites, les granulomatoses et certaines maladies de surcharge à savoir l'amylose (Figure 12).

Elles concernent notamment :

- Les maladies auto-immunes, tels que le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Sjögren, la sclérodermie (ou sclérose systémique), et les polymyosites.
- Les vascularites, telles que la granulomatose avec polyangéite (anciennement maladie de Wegener), la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement syndrome de Churg–Strauss), l'artérite giganto-cellulaire (encore appelée Maladie de Horton), et la maladie de Behçet.
- Les granulomatoses non-infectieuses, telle que la sarcoïdose.
- Les maladies auto-inflammatoires, tels que la fièvre méditerranéenne familiale.
- Et diverses autres pathologies, incluant la maladie à IgG4 et la polychondrite atrophiante.

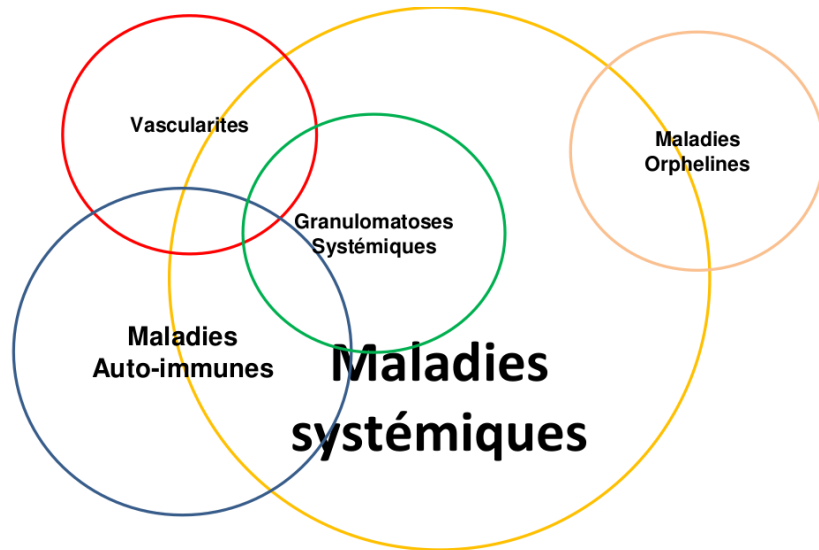


Figure 10 : Classification schématisée des maladies de système (1)

2. Les maladies de système à expression ORL

2.1. Les granulomatoses

Les granulomatoses systémiques représentent un groupe très hétérogène d'affections. Elles sont subdivisées en trois groupes: les granulomatoses infectieuses, les granulomatoses non infectieuses secondaires à des produits chimiques ou à des médicaments et les granulomatoses primitives.

Plusieurs maladies granulomateuses ont une prédilection pour les tissus des voies respiratoires. Ceux-ci incluent la granulomatose de Wegener, le syndrome de Churg–Strauss et la sarcoïdose. Ces maladies sont souvent caractérisées par une réponse inflammatoire locale dans les voies respiratoires, en particulier dans les voies nasales supérieures.

La granulomatose de Wegener est la maladie granulomateuse la plus courante à affecter les voies aériennes supérieures et les voies respiratoires nasales en particulier.

La sarcoïdose et la vascularite à Churg Strauss, bien que moins fréquemment détectées comme impliquant les voies respiratoires nasales, présentent également des signes caractéristiques (1).

2.2. Les vascularites

Les vascularites sont nombreuses et hétérogènes par leur description, leur pathogénie et leur traitement. Les vascularites systémiques peuvent être graves et engager le pronostic vital, en particulier en cas de manifestations multiviscérales, de localisations particulières (dermatologiques, ophtalmologiques, pulmonaires...) ou de complications des traitements. Une meilleure connaissance de l'étiologie, du mécanisme pathogénique et de l'histoire naturelle de ces affections permet d'en optimiser l'approche thérapeutique et de l'adapter selon le type de vascularite.

Les vascularites systémiques primitives comprennent ainsi des angéites non nécrosantes, comme la maladie de Takayasu et l'artérite à cellules géantes, et des angéites nécrosantes comme la périartérite noueuse, la maladie de Kawasaki, la poly angéite granulomateuse, la poly angéite éosinophilique granulomateuse (anciennement appelée le purpura rhumatoïde de Schonlein–Henoch ou le syndrome de Churg et Strauss) (2).

Tous les organes peuvent être atteints, cependant ces vascularites se présentent la plupart du temps par des tableaux cliniques assez différents.

Les patients atteints de périartérite noueuse, par exemple, ont souvent une altération fébrile de l'état général, des douleurs abdominales, une multinévrite et une hypertension artérielle, voire une insuffisance rénale de type rénovasculaire. La granulomatose de Wegener a un tropisme particulier pour la sphère oto-rhino-laryngologique (sinusite, rhinite croûteuse), les poumons (nodules, excavés ou non) et les reins (glomérulonéphrite extracapillaire). Le syndrome de Churg et Strauss se révèle, quant à lui, souvent par un asthme résistant, avec une hyperéosinophilie et éventuellement une multinévrite, des signes cutanés et généraux.

Les vascularites peuvent être secondaires à des infections (streptocoque, virus de l'hépatite B), à des médicaments (en particulier sulfamides et pénicillines), ou à des maladies malignes ; ou certaines situations variées, par exemple, au cours de certaines maladies systémiques (lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde) où on peut observer des lésions de vascularite (3).

La conférence internationale de consensus de Chapel Hill (Caroline du Nord, États-Unis), a proposé une nomenclature standardisée des vascularites systémiques (4) (Figure 13).

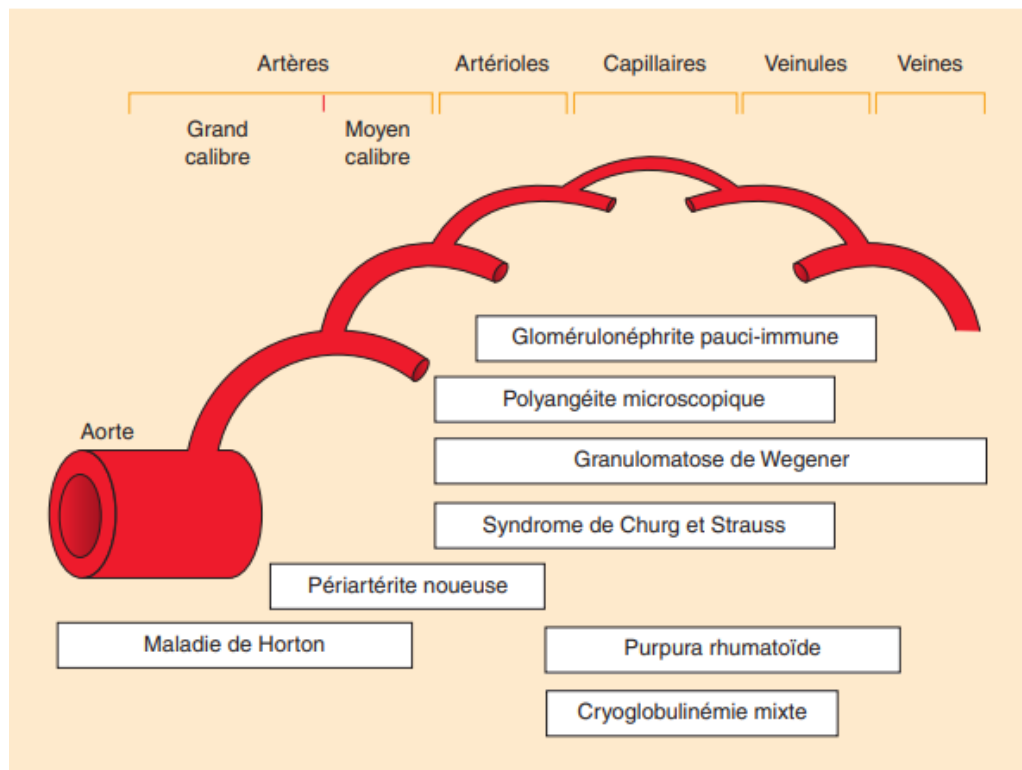


Figure 13: Schéma de la classification des vascularites systémiques primitives, selon la nomenclature de la conférence internationale de consensus de Chapel Hill (4)

2.3. Les connectivites

Les connectivites sont un ensemble de maladies auto-immunes, avec manifestations systémiques, pouvant toucher par définition plusieurs organes. Ces maladies étaient auparavant connues sous le terme de collagénose (5).

Les connectivites sont des maladies inflammatoires systémiques qui peuvent toucher tous les tissus et tous les organes. Les lésions inflammatoires sont la conséquence d'une réaction auto-immune systémique au cours de laquelle sont produits divers auto anticorps le plus souvent non spécifiques d'organes. La détection d'autoanticorps dans le sérum est une opération indispensable qui permet de distinguer les connectivites les unes des autres. Ces maladies étant toutes de cause inconnue, aucune investigation complémentaire n'est à l'heure actuelle

disponible pour une recherche étiologique. Dans certains cas cependant, la survenue de la maladie est favorisée par le terrain génétique, et le phénotype de certains antigènes HLA peut étayer un diagnostic. Enfin, les investigations complémentaires biologiques et anatomo-pathologiques permettent de reconnaître les complications viscérales et d'en évaluer la gravité (5).

Chez l'adulte, les connectivites incluent la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie, le syndrome de Gougerot-Sjogren, le lupus érythémateux systémique, la polymyosite, la dermatomyosite et les connectivites mixtes.

II. Les granulomatoses :

1. Granulomatose avec poly angéite (Wegener)

1.1. Définition

La granulomatose avec poly angéite (Wegener) (WG) est une vascularite systémique nécrosante, d'origine inconnue, dont les lésions siègent préférentiellement dans les voies aériennes supérieures, les poumons et les reins.

Elle est caractérisée par une inflammation granulomateuse de la paroi des vaisseaux de petit calibre associée classiquement à la présence dans le sérum d'autoanticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles à renforcement cytoplasmique en immunofluorescence indirecte (cANCA) de spécificité anti-protéinase 3 (PR3) (6).

1.2. Physiopathologie

Les anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), notamment ceux dirigés contre la protéinase 3 (PR3), ont un intérêt étiopathogénique et diagnostique bien qu'ils n'apparaissent pas dans les critères habituellement utilisés de classification des vascularites systémiques.

La cause de la granulomatose de Wegener est inconnue mais le rôle déclenchant de l'infection est vraisemblable car elle précéderait une poussée dans 45 % des cas et elle pourrait expliquer une prédominance saisonnière (printemps, hiver) ; le portage nasal chronique de staphylocoque à coagulase positive s'accompagne d'une fréquence significativement plus élevée de rechutes ; un antibiotique, le cotrimoxazole, paraît efficace dans le traitement de certaines formes limitées de granulomatose de Wegener et dans la prévention des rechutes.

L'existence d'une prédisposition génétique reste discutée, les formes familiales étant exceptionnelles.

1.3. Epidémiologie

La prévalence de la granulomatose de Wegener est estimée à 3 cas pour 100 000 personnes alors que l'âge moyen au moment du diagnostic est de 55 ans. Les hommes et les femmes sont affectés de la même manière avec un sexe ratio de 1 (7).

Dans une étude rétrospective réalisée de 1996 à 2016 dans deux centres de rhumatologie du nord de l'Italie par Felicetti et al. , les patients atteints de GPA présentaient un âge médian de 54,5 ans au début de la maladie (extrêmes 14 – 83 ans) (8).

Une autre étude en Tunisie en 2011 par BEN Abdelghani et al. Portant sur 21 patients atteints d'une granulomatose de Wegener sur une période de 20 ans, 16 avaient une atteinte ORL (76% des cas). Il s'agissait de dix hommes et de six femmes dont l'âge moyen était de 42,8 ans (9)

Dans notre série 58.3 % des patients avaient une maladie de Wegener dont 57.1% de sexe féminin et 42.8% de sexe masculin, ils présentaient un âge médian de 51.1ans avec des extrêmes allant de 38 à 64ans.

Ces données sont regroupées dans le Tableau XII.

**Tableau XII : Sexe ratio et âge moyen au cours de la maladie de Wegener
après l'analyse des séries de la littérature**

Auteurs des études	Sexe masculin	Sexe féminin	sex ratio	Age moyen
Felicetti et al(8)	51.7%	48.3%	1.07	54.5ans
Ben Abdelghani et al(9)	62.5%	37.5%	1.6	42.8ans
Notre étude	42.8%	57.1%	0.7	51.1ans

1.4. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de la GPA peuvent être hétérogènes, affectant les voies respiratoires supérieures, les poumons et les reins, souvent en même temps (10,11).

Les essais cliniques collaboratifs menés par le groupe European Vasculitis Study (EUVAS) ont démontré que les patients pouvaient être classés en différents niveaux de gravité de la maladie, allant d'une forme localisée à une forme systémique précoce, généralisée, sévère et enfin réfractaire, selon le type, localisation et gravité des manifestations cliniques avec différents protocoles de traitement (12).

Effectivement, Au moins 2 phénotypes différents peuvent être distingués dans la GPA mais il n'y a pas de consensus quant à leur définition, il y a deux formes décrites comme localisées/limitées et systémiques/diffuses/sévères (13).

Les formes localisées se manifestent principalement par l'implication de la symptomatologie ORL, naturellement limitées aux voies respiratoires supérieures, mais elles sont récurrentes et réfractaire (14). Ces maladies localisées semblent toucher une population plus jeune avec une prédominance féminine.

Les formes diffuses peuvent se manifester par une atteinte rénale et/ou l'hémorragie intra-alvéolaire, et/ou l'atteinte d'au moins un organe vital ou d'un organe non vital mais en association avec des signes généraux (fièvre, perte de poids). Ils sont souvent plus graves au début mais les rechutes sont moins fréquentes (15).

La transition d'une forme localisée à une forme diffuse et vice-versa est possible au cours de la maladie.

Les tests de laboratoire montrent la présence d'ANCA dans 90 % des formes systémiques, alors qu'il n'est présent que dans 50 à 80 % dans les formes localisées (15)

Dans l'étude réalisée par Felicetti et al. 71.9% des patients présentaient une atteinte ORL (8) ce pourcentage se rapproche de celui de l'étude de Abdelghani et al. Avec un taux de 76% (9).

Une étude rétrospective sur 53 patients atteints d'une maladie de Wegener, à Nottingham, Royaume-Uni, a rapporté une atteinte ORL chez 80% des patients (16) ; une revue de la Mayo Clinic sur 411 cas de Wegener a trouvé des manifestations ORL dans 72,3% (17).

Dans notre série, les manifestations ORL étaient inaugurales et étaient retrouvées chez tous nos patients soit 100% (Tableau XIII), avec des atteintes rénales et/ou pulmonaires associées; 33% ont une atteinte rénale associée à une atteinte pulmonaire, 50% ont une atteinte pulmonaire, tandis qu'un seul cas soit 16.6% ne présente aucune atteinte rénale ou pulmonaire.

Tableau XIII : Pourcentage de l'atteinte ORL dans la maladie de Wegener

Auteurs des études	Nombre totale des patients avec une granulomatose de Wegener	% de l'atteinte ORL
Felicetti et al (8)	89	71.9%
Ben Abdelghani et al(9)	21	76%
Jennings et al (16)	53	80%
McDonalds TJ et al (17)	411	72.3%
Notre étude	7	100%

a. Atteinte rhinologique

L'atteinte rhinologique est classique dans la GW. Le plus fréquemment sont rapportés des symptômes rhinologiques non spécifiques à type de rhinite chronique (obstruction nasale, croûtes, épistaxis).

À l'examen des fosses nasales, les constatations vont d'une rhinite croûteuse muco-purulente (figures 14et15) à des lésions destructrices de l'architecture cartilagineuse (perforation septale) (figure16) ou osseuse de la pyramide nasale. Ainsi, un nez en « pied de marmite » serait observé dans 4 % des cas au diagnostic (Figure17) ; ce taux montant à plus de 20 % après plusieurs années d'évolution (18).

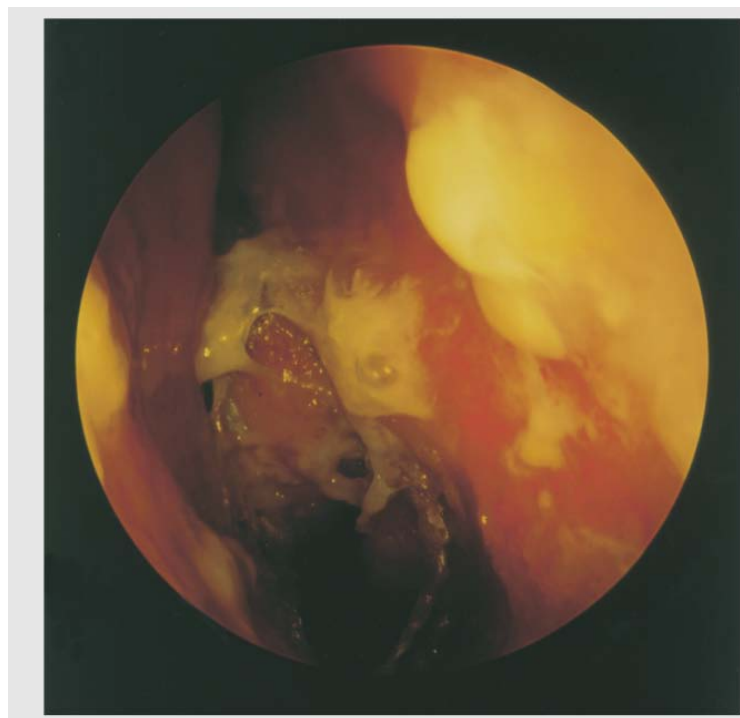


Figure 11 : Fosse nasale gauche, vue endonasale montrant des croûtes, muqueuse granulaire érythémateuse : Granulomatose de Wegener (19)



Figure 15 : Fosse nasale gauche, vue endoscopique montrant une croûte diffuse (19)

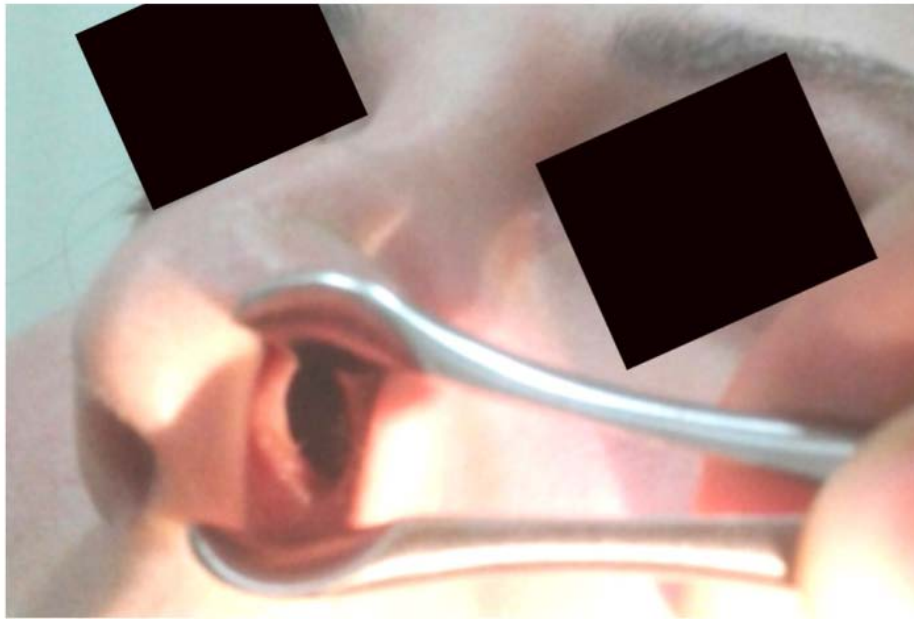


Figure 16 : Perforation du septum nasal large visible par rhinoscopie antérieure (6)



Figure 12 : Ensellure nasale chez 2 patients atteints de GPA (20)

La réalisation d'un examen tomodensitométrique des sinus met en évidence un épaissement muqueux avec des zones de lyse osseuse et cartilagineuse (figure18). Les biopsies endonasales sont contributives dans la moitié des cas avec la nécessité qu'elles soient multiples et profondes (en raison du caractère très nécrotique de ces lésions) (21).

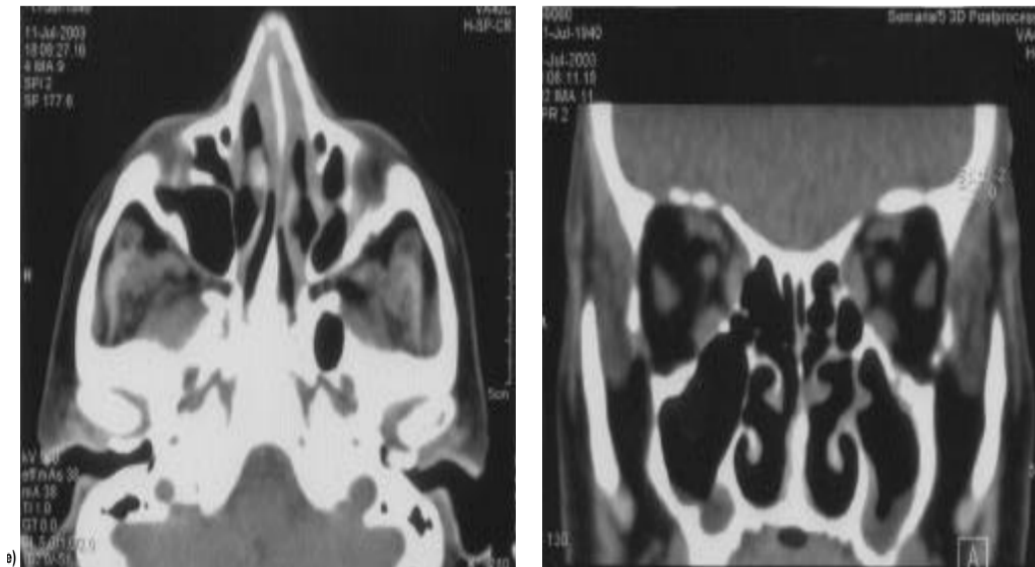


Figure 13 : TDM Naso sinusienne d'une femme de 62 ans atteinte de granulomatose de Wegener(22)

A : coupe axiale : une érosion minimale de la cloison nasale antérieure ;
B : coupe coronale : épaissement de la muqueuse bilatérale non spécifique



Figure 14 : TDM naso-sinusienne en coupe coronale montrant un épaissement muqueux naso-sinusal bilatéral, érosions osseuses et une perforation septale (flèche) (22)

b. Atteinte otologique

Sur le plan otologique, la GW est responsable d'une atteinte inflammatoire de l'oreille externe (chondrite du pavillon) et de l'oreille moyenne avec une obstruction de la trompe auditive par des granulomes nasopharyngés. La pose d'aérateurs trans tympaniques peut être nécessaire.

La GW peut évoluer vers une lyse de l'oreille moyenne et du rocher entraînant une surdité et une paralysie faciale périphérique. Une atteinte des nerfs crâniens retrouvée chez 4 % à 14 % des cas peut entraîner une atteinte cochléo vestibulaire (18).

c. Atteinte laryngo trachéale

Les localisations laryngo-trachéales touchent 8,5 à 20 % des patients (23, 24). La lésion la plus classique est la sténose sous-glottique se révélant par une dysphonie, voire une dyspnée. Dans ce cas-là, une atteinte endo bronchique est souvent associée. La laryngoscopie retrouve une sténose sous-glottique circonférentielle avec une muqueuse érythémateuse éventuellement granulomateuse (figure20). La trachéotomie est requise à un moment dans l'évolution pour la moitié des patients présentant une granulomatose de Wegener laryngée (25).

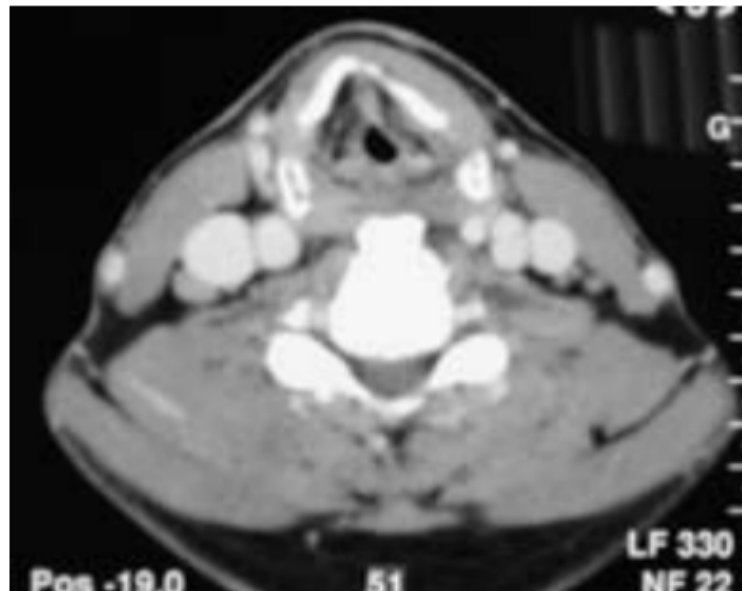


Figure 15 TDM laryngée en coupe axiale : rétrécissement de la lumière laryngée à l'étage glottique(26)

d. Atteinte stomatologique

Une atteinte stomatologique s'observe chez 10 à 50 % des patients.

Classiquement, la maladie de Wegener comporte des lésions des voies aériennes supérieures, des poumons et des reins. Ces manifestations peuvent toutefois être précédées par des lésions buccales qui ont parfois un aspect pathognomonique (figure 21). Ainsi, des ulcérations chroniques de la muqueuse buccale ou une hypertrophie gingivale sont évocatrices de la maladie de Wegener. Des perforations du palais peuvent également s'observer. Enfin, des lésions des glandes exocrines (salivaires et lacrymales) sont fréquemment rapportées. (27)



Figure 16 : Hyperplasie gingivale papillaire friable révélant une maladie de Wegener chez une patiente âgée de 44ans (26)

Dans son étude Felicetti et al a classé les manifestations ORL retrouvées dans sa série de cas en manifestations nasales, otologiques et laryngées (8). Les résultats sont rapportés dans le tableau XIV.

Tableau XIV : Fréquence des manifestations ORL au moment du diagnostic (Ligue internationale des associations de rhumatologie en 2018 (8))

	Patients GPA, n (%)
Naso-nasal	52 (58,4)
Inflammation muqueuse	38 (42,7)
Sinusite chronique	38 (42,7)
Croûte nasale / rhinorrhée sanglante	25 (28,1)
Bonne érosion	11 (12,4)
Perforation septale / effondrement du pont nasal	7 (7,9)
Otologie	31 (34,8)
Otite moyenne / otomastoïdite	20 (22,5)
Perte auditive conductrice	17 (19,1)
Perte auditive neurosensorielle asymétrique	11 (12,4)
Périchondrite	5 (5,6)
Otite externe	4 (4,5)
Laryngé	
Sténose hypoglottique	1 (1,1)

Dans notre série, 7 patients sont atteints de la maladie de Wegener. Quatre présentaient des manifestations ORL de type rhinologique à savoir une obstruction nasale bilatérale, épistaxis minime et lyse de la cloison nasale. Un seul patient présentait toutes les formes à savoir rhinologique, otologique et laryngologique à type de sténose sous glottique (cas n4). Un cas seulement présentait une symptomatologie otologique (cas n2) et un patient une atteinte salivaire à type de parotidite (cas n3). Le pourcentage des différentes atteintes est résumé dans le tableau XV.

Tableau XV : Tableau récapitulatif des différents signes cliniques retrouvés d'après les séries de la littérature, et comparaison avec les résultats de notre série

	Felicetti(8) n=89	Ben Abdelghani(9) n=21	Notre série n=7
Inflammation nasale	42.7%	19%	71.4%
Sinusite chronique	42.7%	57%	57.1%
Croûtes	28.1%	19%	0
Épistaxis	28.1%	14%	42.8%
Otite moyenne	22.5%	4%	28.5%
Perforation septale	2.2%	4%	14.2%
Sténose glottique	1.1%	4%	14.2%
Ensellure nasale	33.7%	0	0
Atteinte pulmonaire	67.4%	Non précisée	42.8%
Atteinte rénale	62.9%	Non précisée	28.5%

1.5. Données paracliniques

Un syndrome inflammatoire intense est presque constant avec une augmentation de la vitesse de sédimentation dans 80–100% des cas. Anémie inflammatoire (73%), hyperleucocytose, hyperplaquettose (65%) sont fréquentes (15).

La recherche d'anticorps antinucléaires est habituellement négative, mais un facteur rhumatoïde peut être observé dans 31 à 61% des cas. L'insuffisance rénale est fréquente, liée à la sévérité de la glomérulonéphrite ou plus rarement à une sténose urétérale méconnue.

Les ANCA sont présents dans environ 90% des granulomatoses de Wegener actives. Il s'agit typiquement de C-ANCA. Cependant, d'authentiques granulomatoses de Wegener disséminées ne s'accompagnent pas d'ANCA(15).

Dans notre étude, tous les patients présentaient des C-ANCA positif dont 4 de spécificité PR3.

1.6. Critères diagnostics

Le diagnostic clinique de la granulomatose de Wegener est suggéré par les antécédents et les signes nasaux caractéristiques. Les valeurs de laboratoire qui sont souvent anormales comprennent la vitesse de sédimentation les érythrocytes et les taux d'hémoglobine, de créatinine sérique et de c-ANCA sérique. Ces résultats sérologiques associés à une biopsie nasale peuvent fournir un diagnostic définitif de la GW.

Critères diagnostiques de la granulomatose de Wegener selon l'American College of Rheumatology (1990) : Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 2 des 4 critères suivants permet le classement comme granulomatose de Wegener avec une sensibilité de 88,2 % et une spécificité de 92 %.

1. Inflammation nasale ou orale (épistaxis, ulcérations buccales ou faciales douloureuses)
2. Anomalies de la radiographie pulmonaire (nodules, cavernes, infiltrats fixes)
3. Sédiment urinaire anormal (hématurie microscopique ou cylindres)
4. Inflammation granulomateuse à la biopsie (dans la paroi ou autour des artères ou artérioles)

1.7. Traitement

La granulomatose de Wegener est une maladie grave, dont l'issue est presque toujours fatale en l'absence de traitement. L'introduction du cyclophosphamide (Endoxan®) (28) associé aux corticoïdes, est actuellement le traitement de référence, qui a considérablement modifié le pronostic ; 90% des patients sont en rémission et le taux de survie est d'environ 80% à 10 ans.

Le clinicien reste toutefois confronté au problème de la prévention des rechutes qui sont encore extrêmement fréquentes et justifient des traitements d'entretien prolongés, de 2 ans en moyenne, voire plus (29).

Le traitement actuel suit les recommandations suivantes établi par la Haute Autorité de Santé (HAS) en Novembre 2007 pour une vascularite nécrosante systémique.

Le traitement est basé sur :

- Une première phase, appelée phase d'induction, qui vise à mettre rapidement la maladie en rémission, et dure environ 3 à 6 mois en fonction de la réponse clinique.
- Une deuxième phase, dite de maintien, doit alors consolider la rémission et limiter le risque de rechute ; elle dure de 12 à 24 mois (30).

L'intensité de l'approche thérapeutique doit être adaptée à chaque patient.

a. Traitement d'induction

Il est recommandé de traiter avec une combinaison systémique de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs.

En effet 2 agents immunosuppresseurs intraveineux peuvent être proposés : le cyclophosphamide (CYC) ou le rituximab (RTX).

a.1. Cyclophosphamide en traitement d'attaque

Le cyclophosphamide peut être administré, soit par voie orale à la dose quotidienne de 2 à 3 mg/kg/j, soit par perfusion intraveineuse courte (bolus) de 0,5 à 0,7 g/m², toutes les 2 semaines durant 1 mois puis toutes les 3 semaines jusqu'à rémission. Les cystites hémorragiques induites par le cyclophosphamide peuvent être prévenues par une diurèse abondante et le Mesna (Uromitexan®). À plus long terme, le risque oncogène est certain avec une augmentation de fréquence des cancers en général et en particulier des cancers de la vessie (risque multiplié par 33), (29) des myélodysplasies, des cancers cutanés et des lymphomes (risque multiplié par 11) (29).

Les doses totales de cyclophosphamide reçues pour obtenir la rémission sont en général plus faibles chez les patients traités par bolus, en réduisant probablement les effets secondaires et le potentiel oncogène (30,31). Les bolus de cyclophosphamide sont ainsi en passe d'être adoptés comme traitement initial de référence de la maladie de Wegener. Plusieurs études, dont un récent essai prospectif du groupe européen des vascularites (CYCLOPS, sous presse), supportent cette opinion (32,33). Le cyclophosphamide per os garde toutefois sa place dans le traitement de la maladie, mais dans les formes réfractaires ou évolutives sous cyclophosphamide intraveineux (34).

a.2. Rituximab

Le RTX est à utiliser de préférence chez les femmes en âge de procréer ou chez les patients qui ont déjà reçu un CYC ou qui ont eu une rechute après un cycle complet de CYC. En 2010, l'étude RAVE a montré que le RTX était aussi efficace que le CYC dans cette indication. La posologie étant de 375 mg/m² 1 x/semaine pendant quatre semaines.

a.3. Corticothérapie

Le corticoïde de choix est la prednisone. La posologie est élevée en traitement d'attaque, de l'ordre de 1 mg/kg/j. On recommande aujourd'hui de diminuer rapidement la posologie des corticoïdes au bout de 4 semaines de traitement initial. Le contrôle à long terme de la maladie est lié aux immunosuppresseurs et non pas aux corticoïdes. À l'inverse, une prolongation inutile de fortes doses de corticoïdes a pour effet de majorer le risque iatrogène et d'accroître le risque de décès. La prednisone est interrompue dans un délai moyen de 1 an. L'immunosuppression est alors maintenue en monothérapie.

b. Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien de la maladie de Wegener dure entre 18 et 24 mois. Il combine des corticostéroïdes oraux avec des Azathioprine (2 mg/kg/jour par voie orale) ou méthotrexate (20–25 mg/ semaine) (35).

L'azathioprine se positionne aujourd'hui comme un traitement de référence pour maintenir la rémission de la maladie de Wegener. Après un traitement de 3 à 6 mois de cyclophosphamide, il est maintenant démontré que l'azathioprine peut se substituer au cyclophosphamide (36).

L'association méthotrexate et corticoïdes a donné des résultats encourageants chez des patients atteints de granulomatose de Wegener de gravité moyenne, (37) mais ce traitement n'est pas dénué de complications, parfois mortelles. Toutefois, le méthotrexate reste possible en traitement d'entretien de la maladie (38,39). En outre, prescrit dans des formes non rénales de la maladie, il est associé à un nombre de rechutes plus élevé que celui observé avec le cyclophosphamide (protocole du groupe européen des vascularites NORAM).

Certains auteurs (40) ont attiré l'attention sur l'efficacité du cotrimoxazole (Bactrim®) dans le traitement de la maladie de Wegener. Il doit de plus être prescrit systématiquement en prévention des pneumocystoses pulmonaires qui peuvent survenir sous immunosuppresseurs, notamment le cyclophosphamide (41) à la dose de 400/80 mg chaque jour, mais il majore la toxicité hématologique du méthotrexate. La posologie est de 2 comprimés de cotrimoxazole

800/160 mg par jour pendant de très longues périodes pouvant dépasser 10 ans. Le mécanisme d'action du cotrimoxazole n'est pas connu.

Dans notre série, les protocoles utilisés sont identiques à ceux de la littérature, (tableau XVI) l'évolution des patients était bonne après traitement à l'exception du cas n 3 décédé à cause des complications de la maladie.

Tableau XVI: Traitements utilisés chez les patients de notre série

	Bolus CTC	CTC VO	Bolus CYC	AZA	MTX	RTX	Bactrim
Cas n1	+	+	-	+	-	-	-
Cas n2	-	+	-	+	-	-	-
Cas n3	-	+	-	+	-	+(atteinte ORL sévère)	-
Cas n4	-	+	-	-	+	-	-
Cas n5	-	+	-	-(par manque de moyens)	+	-	-
Cas n6	-	+	-	+	-	-	-
Cas n7	-	+	-	+	-	-	-

1.8. Rôle du spécialiste ORL dans le traitement de la maladie

Le rôle de l'ORL dans le diagnostic est essentielle, les manifestations rhino-sinusales sont souvent précoces, et plus souvent, constantes. Il faudra savoir évoquer la maladie devant la persistance de certains signes et devant certaines localisations rares.

Le traitement médical est souvent insuffisant, et il faut recourir parfois à des procédés chirurgicaux de désobstruction par endoscopie et laser, calibrage par endoprothèse, laryngoplastie ou encore trachéotomie. Certains auteurs ont même proposé l'injection intra-trachéale de corticoïdes avec mise en place d'endoprothèse.

Dans notre série, le traitement symptomatique des manifestations ORL a été efficace et suffisant chez 6 patients, par ailleurs une trachéotomie de sauvetage a été réalisée chez le cas n 4 suite à une dyspnée inspiratoire sur sténose sous glottique.

2. La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg et Strauss)

2.1. Définition

La Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) est une vascularite systémique nécrosante des vaisseaux de petit calibre. Les principales caractéristiques de l'affection sont l'existence d'un asthme souvent grave et d'une hyper éosinophilie importante sanguine et tissulaire, associés à des atteintes viscérales extra pulmonaires (42).

La GEPA comprend trois phases :

1. Une phase prodromique avec rhinite allergique et asthme: Cette phase prodromique est caractérisée par l'apparition de symptômes rhinologiques à type d'obstruction nasale chronique et de rhinorrhées antérieure et postérieure. Un asthme d'évolution tardive, sans terrain familial évident, est très souvent associé à ces atteintes rhinosinusiennes
2. Une phase infiltrative éosinophile avec pneumonie chronique à éosinophiles (syndrome de Loeffler) ou gastro-entérite,
3. Une phase systémique, potentiellement mortelle vascularite avec inflammation granulomateuse (43,44).

2.2. Physiopathologie

La particularité de cette vascularite systémique nécrosante est qu'elle entraîne des lésions préférentiellement au niveau des artères et des veines de petit et moyen calibre dont les parois sont infiltrées de polynucléaires éosinophiles. Les atteintes extravasculaires correspondent à des infiltrats tissulaires en polynucléaires éosinophiles et à des granulomes à cellules épithélioïdes et géantes

Plusieurs mécanismes contribuent au développement du SCS. Un terrain prédisposant est nécessaire comme on observe la maladie chez des patients asthmatiques dont un quart a, personnellement ou dans sa famille, des antécédents d'allergie telle une rhinite ou des sinusites récidivantes. Sur ce terrain prédisposé, le SCS survient de façon inopinée ou à la suite de

circonstances déclenchant la maladie comme des vaccinations ou des désensibilisations, l'exposition massive à divers allergènes ou une prise de certains médicaments, parmi lesquels ont été impliqués les antileucotriènes. La maladie est associée dans un certain nombre de cas aux ANCA (45), essentiellement de type anti-MPO. La fréquence de cette association varie de 30 à 60 %. Ces ANCA sont pathogènes comme cela a été démontré (13). Ce mécanisme pourrait expliquer un certain nombre de manifestations cliniques, en particulier celles en rapport avec la capillarite ou l'atteinte glomérulaire.

Par ailleurs d'autres manifestations comme l'atteinte cardiaque s'observent rarement chez des malades avec ANCA, ce qui suggère l'intervention d'autres mécanismes, comme les cytokines, les éosinophiles ou les immuns complexes. Les immuns complexes, qui sont directement impliqués dans certaines vascularites, ont aussi été évoqués dans le SCS mais ils ne sont pas le *primum movens* de la maladie. Le rôle des IgE dans ces immuns complexes serait prépondérant.

Les éosinophiles sont toxiques, notamment par le biais de certaines protéines comme la major basic protein ou l'eosinophil cationic protein. Leur taux a été trouvé élevé chez certains malades, dans le sang et dans le liquide de lavage bronchioalvéolaire. Les formes cardiaques du SCS pourraient être en partie dues à la toxicité des éosinophiles dans la mesure où elles sont rarement associées aux ANCA et où la responsabilité des éosinophiles a été démontrée dans certaines cardiomyopathies, avec ou sans SCS.

Les cytokines sont aussi impliquées dans la survenue du SCS. L'asthme est une affection TH2 et l'on sait que la présence d'IgE reflète la présence d'IL-4 qui a sa place dans le switch des IgG vers les IgE. En outre, l'IL-5 et l'IL-3 interviennent aussi dans la prolifération et l'activation des éosinophiles.

Plus récemment on a montré que les cytokines TH1 et TH2 étaient des acteurs du SCS mais les mécanismes TH2 paraissent prédominants.

2.3. Epidémiologie

Le syndrome de Churg Strauss est une angéite granulomateuse allergique d'origine inconnue. Il est associé dans 40 % des cas (32) à la présence d'ANCA qui sont dans plus de 90 % des cas des pANCA anti-myélopéroxydase MPO. Cependant, des études récentes sur de grandes cohortes de patients ont montré que les P-ANCA, n'étaient présents que chez 38% des patients (46).

L'âge moyen au diagnostic est de 45 ans, avec une prédominance masculine.

Dans notre étude un seul patient était atteint de la maladie de Churg Strauss, de sexe féminin âgé de 54ans.

2.4. Manifestations cliniques

L'atteinte principale est pleuropulmonaire avec la présence quasi constante d'un asthme à début tardif (vers 30 ans) et souvent sévère. La présence d'infiltrats pulmonaires à prédominance périphérique sur la radiographie thoracique est classique dans le SCS. Une capillarite pulmonaire peut être responsable d'hémorragies alvéolaires plus ou moins abondantes. Une hyperéosinophilie sanguine associée à une élévation des IgE sériques est très fréquente.

Multi systémique, le SCS atteint également le cœur (péricardite, myocardite), le rein (glomérulopathie), le système nerveux central (vascularite cérébrale) et périphérique (multinévrite), ainsi que le tractus digestif (hémorragies et perforation). Le pronostic est lié à l'atteinte cardiaque. La survie à 10 ans est de 80 % (47).

Les manifestations ORL du syndrome de Churg et Strauss sont essentiellement localisées dans les fosses nasales et les sinus paranasaux. L'obstruction nasale bilatérale associée, à une rhinorrhée antérieure ou postérieure est le signe clinique le plus fréquemment retrouvé à l'interrogatoire initial. Cette obstruction peut être le témoin d'une rhinite d'évolution saisonnière (4) ou d'une polypose nasosinusienne.

Plus rarement, une rhinite croûteuse, des lésions granulomateuses semblables à celles de la maladie de Wegener et des perforations septales sont décrites. Ces perforations du septum nasal siègent préférentiellement au niveau du septum antérieur. L'histopathogénie de ces lésions cartilagineuses lytiques est inconnue. D'autres symptômes rhinologiques peuvent être

diversement observés. Des douleurs nasales à irradiation centrofaciale et des épistaxis sont retrouvées dans la littérature (48).

Les lésions histologiques de la muqueuse nasale (cornet nasal inférieur, polypes) sont caractérisées par la présence de micro-abcès tissulaires et de granulomes nécrotiques bordés d'un infiltrat d'histiocytes et d'éosinophiles. En revanche, aucune lésion spécifique de vascularite n'est retrouvée sur les biopsies de muqueuse nasale (49).

Les principales caractéristiques des patients atteints du SCS selon trois grandes cohortes récentes sont résumées dans Tableau XVII. Toutes les trois séries présentent un tableau clinique très similaire (49,50,51). L'âge moyen au moment du diagnostic est d'environ 50 ans sans prévalence de sexe.

Tableau XVII : Principales caractéristiques des patients atteints du SCS selon trois grandes séries

	Keogh et al(n=91) (49)	Sinico et al(n=93) (50)	Sablé-Fourtassou et al (n=112) (51)
Age moyen (année)	49	52	52
Sexe masculin(%)	56	42	49
Asthme(%)	99	96	100
Éosinophilie > 10%	97	95	100
Manifestations ORL : rhinite allergique, sinusite(%)	74	77	62
Affection pulmonaire(%)	58	51	65
Neuropathie Périphérique (%)	76	65	72
Affection cutanée(%)	57	53	52
Atteinte cardiaque(%)	21	16	35
Atteinte gastro intestinale(%)	31	22	32
Atteinte rénale(%)	25	27	16
Positivité ANCA(%)	73	38	38

Dans notre étude, 12 patients ont été retenus présentant une maladie de système avec des manifestations ORL dont un seul soit 8.3% atteint d'un syndrome de Churg Strauss. Il a été

révélé par une rhinite allergique chronique avec asthme à début tardif à l'âge de 36ans. Les manifestations ORL comprenaient une polypose naso-sinusienne avec atrophie des cornets, associées à une atteinte pulmonaire, neurologique et cardiaque. Une hyperéosinophilie à 1950/mm³ a été notée, les p-ANCA étaient négatifs.

2.5. Données paracliniques

L'hyperéosinophilie sanguine, l'élévation des IgE sériques et la présence d'ANCA constituent les trois principales anomalies biologiques du syndrome de Churg et Strauss. L'hyperéosinophilie sanguine est un des arguments diagnostiques majeurs.

Fluctuante mais quasi constante, supérieure à 1 500/mm³, elle peut atteindre des valeurs très élevées jusqu'à 50 000/mm³. L'hyperéosinophilie sanguine peut parfois régresser spontanément. L'élévation des IgE sériques totales est observée chez la plupart des patients (13).

Les ANCA, recherchés en immunofluorescence indirecte, sont présents chez un tiers des patients. Il s'agit principalement d'anti-MPO bien que des anti-PR3 puissent être observés.

Un syndrome inflammatoire marqué est présent dans la majorité des cas.

2.6. Critères diagnostics

Le diagnostic du SCS est problématique. Aucune des caractéristiques de la maladie n'est en soi pathognomonique. Il existe ainsi différents critères de classification pour l'angéite de Churg-Strauss :

Les critères diagnostiques du syndrome de Churg et Strauss selon l'American College of Rheumatology (1990) : Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 4 des critères suivants permet le classement comme syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 99,7 %.

1. Asthme
2. Eosinophilie sanguine > 10 %
3. Mono ou polyneuropathie
4. Infiltrats pulmonaires labiles

5. Douleur ou opacité sinusienne
6. Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie

Critères diagnostiques du SCS (Chapel Hill, 1994) :

1. Asthme
2. Éosinophilie sanguine
3. Vascularite nécrosante des petits et moyens vaisseaux
4. Inflammation de l'appareil respiratoire riche en éosinophiles
5. Inflammation de l'appareil respiratoire riche en granulomes

2.7. Traitement

Le traitement est basé sur l'utilisation de glucocorticoïdes (GC) et d'immunosuppresseurs. Le cyclophosphamide est généralement utilisé en association avec les GC pour les patients présentant des facteurs de mauvais pronostic.

L'azathioprine et le méthotrexate sont recommandés pour maintenir la rémission après induction avec du cyclophosphamide ou comme agent d'épargne GC. Toutes ces cures ont des effets indésirables nombreux et délétères.

a. Glucocorticoïdes (GC) systémiques

Les glucocorticoïdes sont la pierre angulaire du traitement initial du SCS. Ils agissent rapidement contre la vascularite et normalisent la valeur des éosinophiles périphériques en quelques jours de traitement. Étude rétrospective Amulticenter, réalisée par Cottin et al. (52) en 2016, ont montré que le traitement par GC systémique était associé à une diminution de l'éosinophilie périphérique.

La prise en charge initiale de l'EGPA comprend des doses élevées de GC, généralement 1 mg / kg / jour de prednisone ou son équivalent. Les bolus de méthylprednisolone (7,5 à 15 mg / kg par voie intraveineuse, répétées à 24 h d'intervalle, pendant 3 jours) peuvent être utilisées en présence de symptômes potentiellement mortels. Lorsque la réponse clinique est

obtenue et que les réactifs d'inflammation reviennent à des valeurs normales, généralement en 3 à 4 semaines, la GC peut être réduite progressivement à la dose minimale efficace ou, si possible, jusqu'au retrait. Cependant, la plupart des patients doivent maintenir une GC pour éviter les rechutes de manifestations systémiques et contrôler l'asthme. La dose minimale optimale doit être de 7,5 mg / jour pour limiter les effets secondaires induits par GC (53).

GC en monothérapie peut convenir à la plupart des patients EGPA. Dans une étude, qui a inclus 72 patients EGPA sans facteurs de mauvais pronostic, 93% ont obtenu une rémission avec la thérapie GC systémique seule (54,55). Cependant, une immunosuppression supplémentaire peut être envisagée pour les patients atteints d'une maladie menaçant le pronostic vital et / ou pour certains organes, lorsque la dose de prednisone ne peut pas être réduite à 7,5 mg / jour après 3 à 4 mois de traitement ou pour les patients présentant une maladie récurrente (55).

b. Immunosuppresseurs

b.1. Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est généralement utilisé en association avec la GC chez les patients présentant des manifestations de maladies menaçant le pronostic vital et / ou des organes (Cœur, atteinte gastro-intestinale, système nerveux central, neuropathie périphérique sévère, maladie oculaire grave, hémorragie alvéolaire et / ou glomérulonéphrite) (52).

Le cyclophosphamide peut être administré sous forme de thérapie orale continue ou de bolus intraveineux (IV). Les doses doivent être ajustées en fonction de l'âge et de la fonction rénale. Les bolus de cyclophosphamide sont généralement préférés à l'administration orale en raison de la dose cumulative inférieure. La fréquence des rechutes, cependant, peut-être plus élevée avec les bolus, et il a été démontré que la cyclophosphamide orale peut être efficace lorsque les bolus ont échoué (46).

Concernant la durée du traitement, Cohen et al. (56) ont mené un essai prospectif multicentrique pour comparer le traitement de première intention avec GC systémique et 6 ou 12 bolus de cyclophosphamide d'appoint pour le traitement de l'EGPA sévère. Quarante-huit

patients ont été inclus, 42 (87,5%) ont obtenu une rémission complète, 21 (91,3%) dans le régime à 6 impulsions et 21 (84%) dans le schéma à 12 impulsions. Les effets secondaires sévères étaient similaires dans les deux groupes. Cependant, une durée d'administration trop courte était associée à plus de rechutes, de sorte que les auteurs ont conclu qu'un régime à 12 bolus était préférable pour contrôler l'EGPA sévère qu'un régime à 6. D'autres immunosuppresseurs moins toxiques, comme l'azathioprine (AZA) ou le méthotrexate (MTX), n'ont pas été testés pour l'entretien, de sorte que des données supplémentaires sont nécessaires pour clarifier la durée optimale du traitement.

b.2. Azathioprine et méthotrexate

L'AZA et le MTX sont recommandés pour maintenir la rémission après l'induction par le cyclophosphamide ou comme agent d'épargne GC chez les patients nécessitant un traitement à long terme par prednisone à des doses > 10 mg / jour. Le traitement d'entretien avec un immunosuppresseur commence généralement 2 à 3 semaines après le dernier bolus de cyclophosphamide, ou quelques jours après CYC orale, et se poursuit pendant 12 à 18 mois (53).

b.3. Autres:

Chez les patients réfractaires ou en rechute fréquente, plusieurs thérapies alternatives ont été proposées. Parmi eux, les immunoglobulines intraveineuses, l'interféron alpha, les anti-TNF alpha et le rituximab ont été utilisés avec des résultats prometteurs(53).

Dans notre série, la patiente (cas n8) avait reçu initialement une corticothérapie à 1 mg/kg/j avec régression jusqu'à une valeur de 7.5mg/j, une supplémentation en calcium et en vitamine D a été associée. Par ailleurs une polypectomie naso-sinusienne a été réalisée devant la non amélioration de la symptomatologie avec entretien par une corticothérapie nasale à vie.

2.8. Rôle du spécialiste ORL dans le traitement de la maladie

La symptomatologie des rhinites allergiques ou croûteuses peut être contrôlée par des lavages pluriquotidiens au sérum physiologique associés à une corticothérapie locale en spray

(béclométasone à la dose de 150 µg par fosse nasale et par jour). Les antihistaminiques sont indiqués en cas de rhinorrhée ou de crises sternutatoires invalidantes.

Le problème posé par la prise en charge des polyposes naso-sinusiennes résistantes au traitement par corticothérapie locale seule est plus difficile. Effectivement Dans les polyposes naso-sinusiennes évoluées et invalidantes (obstruction nasale importante, surinfections fréquentes), en cas d'échec du traitement local ou de contre-indication à la corticothérapie en cure courte, la nasalisation ethmoïdale semble être la seule alternative au traitement médical. Cette indication chirurgicale doit être discutée en fonction des risques liés à l'état général souvent altéré de ces patients. (57)

3. La sarcoïdose

3.1. Définition

La sarcoïdose est une granulomatose systémique de cause inconnue caractérisée par la présence de granulomes immunitaires dans les organes atteints avec une prédominance pour le médiastin et les poumons.

La lésion élémentaire est le granulome épithélio-giganto-cellulaire sans nécrose caséuse mettant en jeu les monocytes-macrophages et les lymphocytes T. Le follicule central est riche en macrophages activés (cellules épithélioïdes) avec une couronne de lymphocytes T associés à des cellules géantes.

Les localisations ORL, et surtout nasales, sont relativement rares et ses manifestations cliniques peuvent à tort faire porter le diagnostic de rhinite en laissant évoluer la maladie et retarder la prise en charge thérapeutique qui doit être précoce (58).

3.2. Physiopathologie

La sarcoïdose est la conséquence d'une réponse immunitaire incontrôlée à des antigènes non encore identifiés. Cette réponse de type cellulaire, qui met en jeu des monocytesmacrophages et des lymphocytes T activés, aboutit à la formation de granulomes

typiques aux sites des lésions. Bien que l'étiologie de la sarcoïdose demeure inconnue, des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension de la pathogénie de cette affection. Ces progrès ont permis une meilleure connaissance du processus de formation des granulomes. Ils ont aussi permis une meilleure approche des facteurs liés à l'hôte ou environnementaux, susceptible d'être impliqués dans la survenue de la maladie (58).

La formation du granulome sarcoïdique peut être divisée en quatre étapes, chacune dépendant étroitement de la précédente.

a. L'initiation de la réponse granulomateuse

L'agent responsable du déclenchement de ce processus étant immunogène, des antigènes spécifiques (antigènes infectieux, antigènes organiques inhalés, antigènes du soi modifiés, etc.) sont internalisés par les macrophages aux sites des lésions. Ces antigènes sont partiellement dégradés et présentés à la surface des macrophages sous forme d'épitopes antigéniques en association avec les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMHII). Le complexe CMH II/antigène peut être présenté aux lymphocytes T CD4+ et la réaction immunitaire granulomateuse débute (59).

b. Recrutement des cellules inflammatoires au site de la réaction granulomateuse

L'activation des lymphocytes T qui résulte de cette réponse immunitaire joue un rôle principal dans la formation des granulomes. Elle stimule leur prolifération locale et leur accumulation par le biais de la production de facteurs chimiotactiques, de même qu'elle induit la sécrétion de médiateurs responsables du recrutement d'autres monocytes aux sites des lésions(59).

c. Réponse immunitaire faisant intervenir les lymphocytes T spécifiques

Les lymphocytes impliqués dans la sarcoïdose sont des lymphocytes T spécifiques portant essentiellement un récepteur T d'antigène de type alpha ou bêta. La détermination de deux grandes sous-populations lymphocytaires TCD4+ nommées TH1 et TH2 en fonction des

cytokines qu'elles secrètent, a permis de mieux comprendre la pathogénie de la sarcoïdose. Les lymphocytes TH1 secrètent l'interféron gamma, l'interleukine 2 et le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α). A l'inverse les lymphocytes TH2 produisent l'interleukine 4 et l'interleukine 5 mais pas l'interféron gamma ni l'interleukine 2 ni le TNF α .

Ces deux types de réponses sont fonctionnellement distincts puisque les cytokines TH1 sont particulièrement impliquées dans les réactions d'hypersensibilité retardée, tandis que les cytokines TH2 interviennent dans le recrutement des mastocytes, basophiles et éosinophiles et stimulent la réponse immunitaire humorale à immuno globulines E.

Habituellement, une réponse immunitaire débute par un profil TH0 caractérisé par la production concomitante de cytokines TH1 et TH2

Dans le cadre qui nous concerne, il a été établi que les granulomes sarcoïdiens exprimaient un profil TH1(59).

d. Modulation de la réponse immunitaire

Les macrophages activés libèrent des facteurs favorisant le recrutement de fibroblastes qui s'accumulent en périphérie du granulome, stimulent la croissance et la production de collagène (59).

3.3. Epidémiologie

L'incidence de la sarcoïdose varie selon les pays et l'origine ethnique. La première poussée de la maladie survient habituellement entre 20 et 40 ans (cas pédiatriques exceptionnels). On retrouve un deuxième pic de fréquence chez la femme après la ménopause et qui donne assez souvent des formes graves de la maladie (59).

Les anomalies radiographiques pulmonaires sont constatées dans 90 % des cas. Une atteinte médiastino-pulmonaire est observée dans 40 % des cas, une localisation extra médiastino-pulmonaire se retrouvant dans 10 à 20 % des cas et une atteinte combinée dans 40 % des cas. Les localisations extra thoraciques les plus fréquentes sont l'œil, la peau, les aires ganglionnaires et le foie (60).

L'âge moyen de nos patients était de 51.6 ans avec une prédominance féminine, ces résultats se rapprochent de ceux rapportés dans les séries de la littérature (tableauXVIII).

Les localisations naso-sinusiennes semblent également toucher plus volontiers les femmes, selon Mc Caffrey et al (61) mais le pic de fréquence se situerait en péri ménopause entre 40 et 60 ans (61).

Dans une étude effectuée au service d'ORL du CHU de rabat en 2012 sur la sarcoïdose naso-sinusienne (62), 16 patients ont été retenus dont 14 femmes et 2 hommes, l'âge allait de 27 à 70 ans avec une moyenne de 44 ans, dans une autre étude en Tunisie réalisée en 2018 par Khedher et al (63) de 2000 à 2017 sur 7 patients atteints d'une sarcoïdose avec des manifestations ORL révélatrices, l'âge moyen était de 44.3ans. Les résultats sont résumés dans le tableau18:

Tableau XVIII: Sexe et âge moyen au cours de l'atteinte ORL de la sarcoïdose d'après la littérature

Auteurs des études	Sexe masculin	Sexe féminin	Âge moyen
Mc Caffrey et al (61)	4	13	43ans
CHU de Rabat(62)	2	14	44ans
Khedher et al(63)	3	4	44.3ans
Notre série	1	2	51.6ans

3.4. Manifestations cliniques

Parmi les atteintes extra-thoraciques on décrit 10 à 15% de localisations ORL. Il s'agit habituellement d'une poly adénopathie, de localisations parotidiennes ou laryngées, notamment épiglottique, plus rarement d'atteintes pharyngées, thyroïdiennes ou auriculaires. On dénombre 1 à 6% de localisations nasales ; les localisations sinusiennes étant plus rares (64).

a. Atteinte rhinologique

Les symptômes rhino sinusiens (obstruction, croûte, épistaxis) sont aspécifiques, pouvant donner le change pour une banale rhinite chronique, mais ils doivent être évocateurs dans un contexte de sarcoïdose. La cloison et les cornets inférieurs sont particulièrement atteints (65).

L'obstruction nasale est le signe fonctionnel le plus fréquent [72–82%] (66), elle est assez constante et peut être révélatrice de la maladie. Elle est bilatérale et engendre souvent une respiration buccale nocturne. Cependant, la sarcoïdose naso-sinusienne peut se manifester, dans un ordre décroissant de fréquence de survenue, par un mouchage de croûtes, une rhinorrhée, une épistaxis, des algies faciales ou encore un trouble de l'odorat (hypo ou anosmie) (67).

La rhinoscopie peut objectiver des nodules (figure 22), un épaissement muqueux, une perforation septale, voire des synéchies septo-turbinales. Un effondrement de la pyramide nasale a été décrit dans certains cas (67).

A partir de ces signes cliniques, Krespi et al. (68) ont proposé une classification de cette localisation en trois stades tenant compte des éléments cliniques observés et de leur profil évolutif (Tableau XIX), dans le but de mieux définir leur stratégie thérapeutique, sur la base du caractère étendu et/ou invasif des lésions de sarcoïdose.

- Au **stade I** de rhinite hypertrophique et inflammatoire, les lésions nodulaires sont encore absentes.
- Au **stade II**, l'apparition de nodules granulomateux (Figure 22) permet des biopsies orientées avec un résultat fiable. Ces nodules doivent donc être recherchés à l'endoscopie nasale au niveau du septum et des cornets. Les atteintes sinusiennes isolées sont encore plus rares que les atteintes nasales.
- Le **stade III** est relativement rare et concerne les formes évoluées, invasives et destructrices. Dans ce cadre entre le lupus pernio.

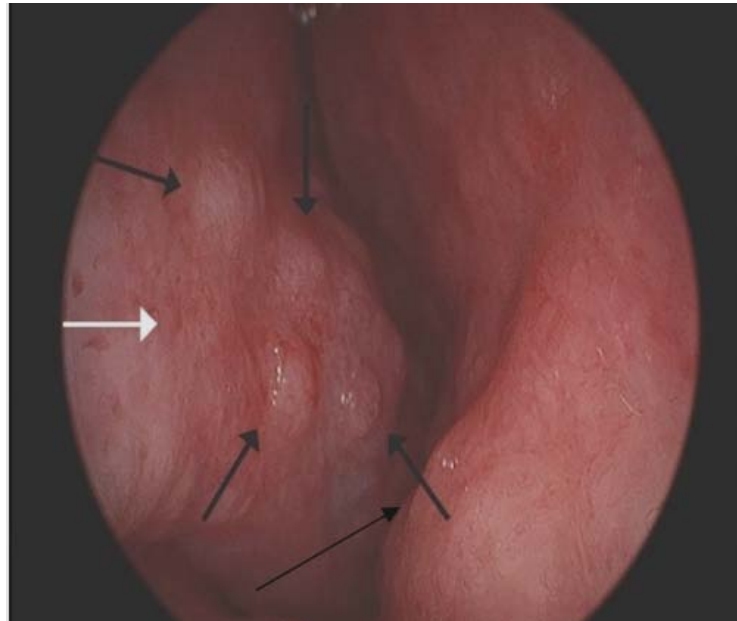


Figure 17 : Nodules sarcoïdosiques sur le cornet inférieur et le septum en vue endoscopique (62)

Tableau XIX : Classification en stades de la sarcoïdose naso-sinusienne selon Krespi (68)

Stades	Signes cliniques naso-sinusiens
I	Rhinite hypertrophique réversible Œdème-hypertrophie-obstruction Pas d'atteinte sinusienne Atteinte limitée+/- réversible
II	Granulations-synéchies limitées-croûtes-épistaxis Atteinte sinusienne unique et limitée Atteinte modérée mais réversible de la muqueuse nasale
III	Ulcérations-synéchies extensives-lyses-déformations Sténose-fistule-lupus pernio Atteintes sinusiennes multiples Atteinte sévère et irréversible de la muqueuse nasale

b. Atteinte laryngée

Une atteinte laryngée est observée dans moins de 1,5 % des cas. Cette faible incidence pourrait s'expliquer par le caractère aspécifique des symptômes, cette atteinte pouvant par ailleurs être totalement asymptomatique (67) . Les lésions concernent l'étage supra glottique avec en fibroscopie : une épiglote épaissie, pâle, œdématisée, siège de nodules de granulations ou d'ulcérations.

L'atteinte du plan glottique est exceptionnelle. Il existe cependant des cas rapportés de sténose supra glottique ayant nécessité une trachéotomie (69). Par ailleurs, une atteinte pharyngée a été également rapportée. Le diagnostic est histologique.

c. Autres

Les glandes salivaires sont atteintes fréquemment puisque 54 % des biopsies de glandes salivaires accessoires montrent la présence de granulome sarcoïdique (70). Une traduction clinique de cette atteinte n'est cependant notée que dans moins de 10 % des cas (59). On observe alors un syndrome sec ou une parotidomégalie souvent bilatérale et non inflammatoire.

Associée à une paralysie faciale périphérique bilatérale, une uvéite et de la fièvre, elle réalise le syndrome de Heerfordt. Une parotidomégalie bilatérale associée à une hypertrophie des glandes lacrymales doit aussi évoquer le syndrome de Mikulicz. Enfin, dans le cadre d'une atteinte des glandes exocrines, un syndrome sec oculaire doit être également recherché (test de Schirmer).

Dans notre série le cas n9 avait présenté le syndrome de Mikulicz fait d'une atteinte des glandes salivaires et lacrymales et d'un syndrome sec.

Les localisations cutanées de sarcoïdose sont fréquentes et lorsqu'elles siègent au niveau du visage peuvent provoquer un préjudice esthétique. Ces lésions cutanées de sarcoïdose ont une prédominance féminine et sont très variables d'un individu à l'autre : lupus pernio (figure 23); érythème noueux ; plaques psoriasiformes ; sarcoïdes cutanées superficielles ou profondes. Une atteinte des phanères et de la muqueuse buccale est également possible.



Figure 18 Atteinte endo nasale et cutanée à type de lupus pernio entrant dans le cadre d'une sarcoïdose(62)

Les principaux signes cliniques retrouvés lors d'une atteinte ORL au cours de la sarcoïdose, après revue de la littérature, sont regroupés dans le tableau XX

Tableau XX : Tableau récapitulatif des différents signes cliniques retrouvés lors d'une localisation ORL de la sarcoïdose, d'après 2 études et comparaison avec les résultats de notre série.

Signes ORL/ Auteurs	Mc caffrey et al (61) n=17	CHU de Rabat (62) n=16	Notre série n=3
Obstruction nasale	82%	87%	66.6%
Rhinorrhée	–	81%	66.6%
Croûte	65%	56%	66.6%
Épistaxis	23%	56%	33%
Trouble de l'odorat	6%	44%	33%
Lésions cutanées	29%	12.5%	33%
Dysphonie	–	–	33%

3.5. Données paracliniques

a. **Biologiques**

Aucun paramètre biologique n'est spécifique de la sarcoïdose. Ils sont soit l'expression biologique des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la formation de granulomes, soit l'expression de la souffrance des organes affectés (71).

La numération formule sanguine objective dans 40 % des cas une lymphopénie habituellement caractérisée par une diminution du taux de lymphocytes CD4, un taux normal de lymphocytes CD8 et un rapport CD4/CD8 diminué.

Une négativité des tests tuberculiniques est souvent associée à la lymphopénie.

Une anémie est présente dans 5 à 20 % des cas : elle peut être liée à un hypersplénisme ou à une granulomatose de la moelle osseuse, exceptionnellement à une hémolyse auto-immune.

Les marqueurs de l'inflammation (VS, CRP) ne sont retrouvés élevés que dans les formes aiguës et récentes.

Des anomalies biologiques hépatiques (augmentation des phosphatases alcalines, des transaminases) sont fréquentes.

Les anomalies du métabolisme phosphocalcique sont le reflet de la synthèse enzymatique par les macrophages des granulomes d'une alpha hydroxylase qui transforme la 25 hydroxy vitamine D3 (25 OH D3) en calcitriol (1-25 OH D3). Une hypercalciurie est retrouvée dans 30 à 50 % des cas, une hypercalcémie dans 10 % des cas.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est élevée dans 40 à 90 % des cas et son taux peut être considéré comme le reflet de la masse granulomateuse. Il est classique de retrouver un taux normal ou bas au cours des formes aiguës récentes (1).

Les différents résultats de notre série ainsi que de l'étude de Mc Caffrey et al sont notés dans le tableau XXI.

Tableau XXI : Répartition des résultats biologiques retrouvés en pourcentage selon des études en comparaison avec notre étude

	Nombre de patients	ECA élevée	Hypercalcémie	Lymphopénie	VS élevée
Mc Caffrey et al (61)	17	11.7%	0	–	–
CHU de Rabat(62)	16	68.7%	0	6.3%	100%
Notre série	3	100%	66.6%	66.6%	33.3%

b. Radiologiques

Un examen tomodensitométrique des sinus peut visualiser un épaissement de la muqueuse ou une lyse osseuse, ces lésions étant le plus souvent médiales.

Trois groupes d'anomalies peuvent être identifiés en imagerie TDM : les nodules, les hyperplasies et comblements, les lyses et atrophies (72). Les granulations ou nodules ne sont souvent visibles que pour un œil averti et constituent le signe d'appel le plus fréquent et le plus évocateur de la sarcoïdose (67) (figure 24).

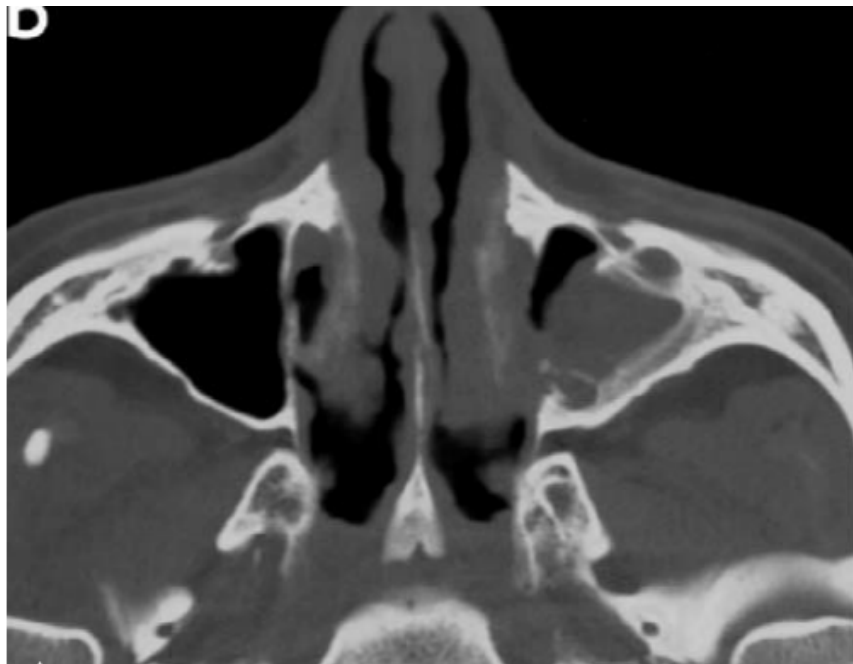


Figure 19 : Multiples nodules au niveau du septum et au niveau des cornets inférieurs associés à un comblement du sinus maxillaire gauche (67)

Dans l'étude de Khedher et al (63) la TDM du massif facial avait objectivé un épaissement des fosses nasales chez 5 malades. Une hypertrophie du cavum était décrite chez un malade, une lyse de l'os et de la cloison nasale chez un autre malade et épaissement muqueux des sinus chez un malade.

Dans notre série une lyse de la cloison nasale était retrouvée chez un patient, une hypertrophie polypoïde du sinus maxillaire chez un patient et des ADP latéro-cervicales dans un cas.

3.6. Critères diagnostics

Le diagnostic de la sarcoïdose repose sur 3 éléments dont aucun pris isolément n'est spécifique de la maladie et donc aucun n'est à la fois nécessaire et suffisant :

- ❖ Présentation clinico-radiographique évocatrice.
- ❖ Mise en évidence de lésions granulomateuses tuberculoïdes sans nécrose caséuse.
- ❖ Élimination des autres granulomatoses.

L'étude histologique est un élément indispensable à l'établissement du diagnostic de la sarcoïdose. Cette confirmation devient particulièrement indispensable lorsque le diagnostic de sarcoïdose est hésitant, lorsque la présentation de la maladie est peu spécifique, atypique ou grave et justifiant l'installation d'un traitement rapide.

Les sites de prélèvements biopsiques doivent être hiérarchisés selon leur caractère plus ou moins invasif, leur rentabilité diagnostique et les sites atteints (71) (Figure 25).

Les granulomes sarcoïdosiques peuvent être mis en évidence partout dans l'organisme. La sensibilité des biopsies dirigées sur un site cliniquement atteint est supérieure à 90% alors que la sensibilité moyenne des biopsies est de 69%. Néanmoins, il est admis qu'il n'est pas indispensable d'obtenir cette preuve histologique devant une présentation typique d'adénopathies hilaires bilatérales chez un sujet asymptomatique ou devant un syndrome de Löfgren (73).

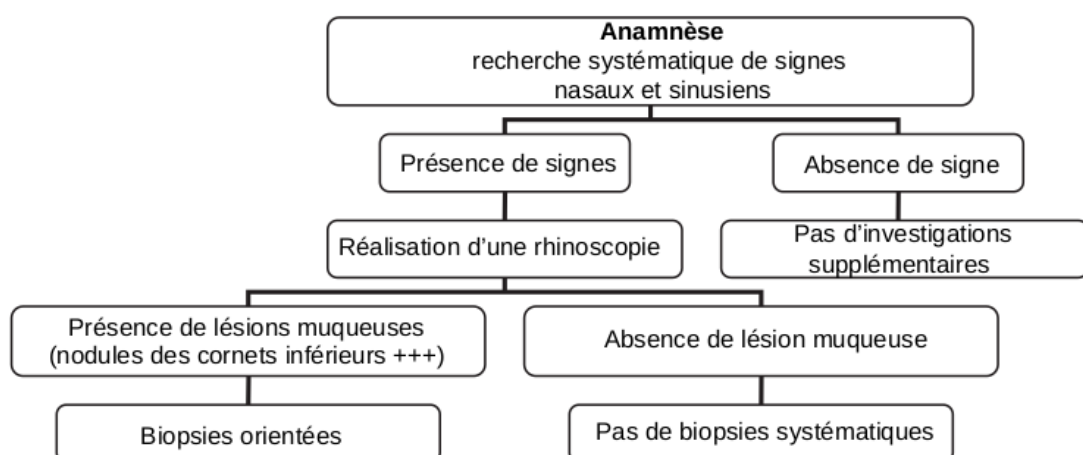


Figure 20 : Algorithme diagnostique de l'atteinte nasosinusienne liée à la sarcoïdose(71)

3.7. Traitement

Selon les cas, la sarcoïdose peut guérir sans traitement, dans environ 50 % des cas, ou bien nécessiter un traitement qui peut être définitivement efficace en 12 mois. Dans certains cas, la corticothérapie doit être prolongée au-delà de 12 mois, voire indéfiniment (74).

– L'indication du traitement général tient compte de (75) :

- L'ancienneté de la maladie
- L'importance du retentissement de l'atteinte pulmonaire
- Risque fonctionnel ou vital de certaines localisations extra-thoraciques

– Les atteintes extra-respiratoires suivantes motivent l'instauration d'un traitement général (75):

- Une atteinte laryngée ou naso-sinusienne
- Une atteinte du segment postérieur de l'œil (uvéite postérieure, atteinte rétinienne...)
- Une atteinte neurologique centrale
- Une atteinte cardiaque à expression clinique (anomalie ECG, insuffisance cardiaque)
- Une hypercalcémie franche
- Une atteinte rénale spécifique
- Une atteinte hépatique avec cholestase chronique marquée
- Une splénomégalie avec retentissement hématologique
- Une altération sévère de l'état général

Le traitement de référence demeure la prednisone (76). De nombreux autres traitements dont certains immunosuppresseurs, les antipaludéens de synthèse et la biothérapie anti-TNF- α (l'infliximab) ont prouvé leur efficacité et peuvent être prescrits dans certaines situations. Les traitements topiques et certains traitements spécifiques d'organe peuvent être d'un appoint précieux.

a. Les corticostéroïdes

La corticothérapie prolongée (>12 mois) est le traitement général de référence. Posologie initiale 0,5 mg/kg/j avec une efficacité en 6–12 semaines autorisant une décroissance progressive par paliers de 6–12 semaines jusqu'à 10–15 mg/j à 6 mois. Il faut associer les mesures préventives usuelles (limitation des apports sodés, etc...) mais l'apport de calcium et de vitamine D doit être évité afin de limiter le risque d'hypercalcémie (production extra rénale de 1–25-OH-vitamine D par les macrophages du granulome).

Concernant les atteintes endo nasales, la corticothérapie, bien que rapidement efficace sur l'inconfort nasal, ne doit être envisagée que pour des atteintes avancées correspondant au stade III de KRESPI (Tableau XIX) (68).

En effet, compte tenu de ses effets secondaires, ce traitement doit être épargné le plus longtemps possible, afin de le réserver en cas de survenue de localisations graves de la maladie où la mise en route précoce du traitement permettra de ralentir voire d'éviter l'évolution vers des formes irréversibles de fibrose (77).

L'utilisation de méthylprednisolone en bolus intraveineux peut être proposée dans quelques situations particulièrement sévères et urgentes mettant en péril une fonction vitale ou sensorielle (par exemple, une névrite optique ou une atteinte laryngée mal tolérée), voire en cas d'impasse thérapeutique (74).

Deux patients sur les 3 inclus dans notre série ont bénéficié d'une corticothérapie systémique en première intention, soit 66.6%.

b. Autres traitements systémiques

D'autres molécules peuvent être prescrites, en cas de contre-indication, échec ou mauvaise tolérance des corticoïdes ou bien à titre d'épargne cortisonique lorsque la dose seuil dépasse durablement 10 mg/j :

- Antipaludéens de synthèse : hydroxy chloroquine ; Ils sont surtout utilisés en cas d'atteinte cutanée extensive, non accessible à un traitement local (74). L'hydroxy chloroquine à la dose de 400 mg/j avec une surveillance ophtalmologique, tous les 6 à 12 mois, est habituellement préférée.

Dans notre série aucun patient n'a reçu d'antipaludéens de synthèse.

- Méthotrexate à faible posologie hebdomadaire : Le méthotrexate est souvent proposé comme alternative aux corticoïdes en cas d'inefficacité, de contre-indication ou d'effets secondaires sévères, l'adjonction d'acide folique améliore le confort des patients et permet de limiter certains effets indésirables en particulier les troubles digestifs.

Dans notre série, un traitement à base de méthotrexate a été instauré chez 1 patient devant l'atteinte articulaire.

- Azathioprine administrée à la dose de 2mg/kg/j a également montré son efficacité qui est superposable à celle du méthotrexate (78).

Dans certaines formes graves résistant à ces traitements, le cyclophosphamide et les antiTNF- α (infliximab ou adalimumab) peuvent être envisagés. D'autres traitements symptomatiques ou spécifiques d'organe peuvent être proposés : oxygénothérapie, bronchodilatateurs ; antihypertenseurs pulmonaires ; IEC, β -bloqueurs, antiarythmiques, diurétiques, entraînement électro-systolique, défibrillateur implantable, traitements substitutifs hormonaux, antiépileptiques, dérivation ventriculaire etc... La transplantation d'un organe (poumon, cœur, rein) est discutée en cas d'atteinte fonctionnelle terminale irréversible.

c. Les traitements locaux

Les topiques locaux : peuvent être prescrits dans certaines indications comme l'atteinte oculaire et cutanée.

La corticothérapie inhalée : seule peut soulager la toux chez certains patients.

Dans notre série nos patients ont été traités par corticothérapie orale 0.7mg/kg/j associée au traitement adjuvant (cas n 9), le cas n10 traité initialement par le méthotrexate devant l'atteinte articulaire contre indiquant la corticothérapie, associé à l'acide folique (Tableau X).

3.8. Rôle du spécialiste ORL dans le traitement de la maladie

En dehors des indications formelles de la corticothérapie, lorsque l'atteinte naso-sinusienne est modérée, et qu'il n'existe pas d'atteinte systémique ou sévère, un traitement par voie locale peut être préconisé. Lorsque la corticothérapie locale est instaurée, celle-ci doit impérativement être couplée à une hygiène nasale méticuleuse reposant sur des irrigations nasales à l'aide de solutions salées afin d'optimiser le traitement. Cette corticothérapie nasale semble d'autant plus efficace que sa mise en route est précoce, soit dès les premiers symptômes d'inconfort nasal. Selon KRESPI, ce traitement local seul peut dans les formes très limitées de la maladie apporter une nette amélioration à cet inconfort(68).

Dans notre série, 2 patients avaient reçu une corticothérapie nasale associée à une corticothérapie générale avec une bonne évolution de la symptomatologie.

Le traitement usuel de la sarcoïdose endonasale reste essentiellement médical. De plus la chirurgie nasale apparaît quasi contre-indiquée et ce pour plusieurs raisons (68) :

- La chirurgie sur sarcoïdose de la muqueuse nasale apparaît comme inefficace avec des résultats qui restent globalement médiocres en particulier à long terme.
- Cette chirurgie est pourvoyeuse de complications non négligeables avec notamment des croûtes postopératoires et des perforations septales
- Même les lésions à type de déformation nasale par atteinte cartilagineuse osseuse peuvent être résolutive sous traitement médical avant le stade de destruction

Par ailleurs, la chirurgie peut être utilisée à visée esthétique en présence d'un nodule cutané disgracieux ou lors de chirurgie réparatrice du nez, lors de grands délabrements.

L'emploi du LASER en chirurgie nasale a été expérimentée par certains ORL, à visée désobstructive devant une importante réaction granulomateuse de la muqueuse nasale, afin de lever les adhésions, avec un bon résultat clinique et symptomatologique à long terme.

Dans notre série, aucun traitement chirurgical ou par LASER à visée thérapeutique n'a été réalisé (Tableau XXII).

**Tableau XXII : Résumé du traitement utilisé dans notre série en comparaison
avec les données de l'étude du CHU de Rabat**

	CTC orale	CTC nasale	MTX	CYC	Anti paludien de synthèse	chirurgie
CHU de rabat n=16 (%)	81	81	18.7	aucun	12.5	aucun
Notre thèse n=3 (%)	66	66	33	33	aucun	aucun

III. Vascularites :

1. **Lagranulomatose avec polyangéite (Wegener) (voir ci-dessus)**
2. **Lagranulomatose éosinophilique avec polyangéite (voir ci-dessus)**
3. **Le Syndrome de Cogan**

3.1. Définition

Le syndrome de Cogan est une vascularite rare caractérisée par l'association d'une atteinte ophtalmologique et d'une atteinte cochléo vestibulaire (79). Cette affection débute généralement entre 20 et 30 ans. Différentes hypothèses étiopathogéniques ont été avancées, en particulier infectieuse. (80)

3.2. Physiopathologie

La cause du syndrome de Cogan est inconnue. Comme pour la plupart des maladies systémiques, une origine infectieuse est évoquée. Deux arguments plaident en faveur d'un déclenchement par un agent infectieux : analogie entre l'atteinte ophtalmologique du syndrome de Cogan et certaines maladies infectieuses oculaires ; fréquence des prodromes de type syndrome viral (rhinite, sinusite, otite, pharyngite). Néanmoins, aucune des études conduites pour identifier un agent infectieux (*Chlamydiae* sp., *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*,

parvovirus B19, cytomégalovirus, herpès virus, virus des hépatites B et C) ne s'est révélée concluante. Le caractère inflammatoire de la maladie est attesté par la présence de manifestations systémiques avec un syndrome inflammatoire biologique et par la réponse aux traitements corticoïdes et immunosuppresseurs, voire aux biothérapies anti-TNF- α ou anti-CD20 (81).

La nature auto-immune n'est pas démontrée. La recherche d'anticorps antinucléaire (ACAN) est négative et les dosages du complément normaux. Des auto-anticorps d'isotypes IgG ou IgM anti-labyrinthe ou anti-cornée ont été mis en évidence dans certaines études. De la même façon, des anticorps anti-Hsp70 ont été décrits au cours des surdités auto-immunes, parfois dans cadre du syndrome de Cogan. La recherche de ce type d'auto-anticorps ne se fait pas en pratique courante, pose des problèmes de standardisation et les résultats sont souvent discordants. Il est difficile de tirer des conclusions des études histologiques car les données anatomopathologiques sont rares, essentiellement post-mortem chez des patients à un stade avancé de la maladie et ayant déjà reçu des traitements corticoïdes et immunosuppresseurs.

Les mécanismes inflammatoires et ischémiques sont probablement au premier plan aboutissant à une labyrinthite aiguë puis atrophie des tissus de l'oreille interne, hydrops endolymphatique, développement d'un tissu fibreux. Certains modèles animaux de kératites ou labyrinthites induites, notamment chez le rat, confortent l'hypothèse immunologique avec un rôle central des lymphocytes T. Les études histologiques portant sur les atteintes aortiques confirment l'inflammation de la paroi vasculaire validant le concept de vascularite des gros vaisseaux (81).

3.3. Manifestations cliniques

a. Les manifestations ophtalmologiques

Elles sont généralement au premier plan et inaugurent souvent la maladie. Le tableau le plus caractéristique est la kératite interstitielle (figure 26) de survenue brutale avec oeil rouge et

douloureux, photophobie, vision trouble, diplopie, larmoiement, sensation de corps étranger. L'atteinte est le plus souvent bilatérale (notamment au cours de l'évolution de la maladie) .

Elle est rarement asymptomatique. L'examen à la lampe à fente fait le diagnostic en objectivant une infiltration granuleuse irrégulière de la cornée, notamment dans sa partie postérieure avec développement possible d'une néo-vascularisation. Les anomalies observées sont voisines de celles des kératites infectieuses, ce qui peut retarder le diagnostic. De nombreuses autres manifestations ophtalmologiques, isolées ou associées à la kératite interstitielle, ont été décrites dans la littérature. Elles sont à l'origine du concept de syndrome de Cogan atypique : uvéite antérieure ou postérieure, sclérite, épisclérite, ulcération cornéenne, kératite ulcérée périphérique, hémorragie conjonctivale et sous-conjonctivale, exophtalmie, oedème papillaire, occlusion artérielle rétinienne, hémorragie rétinienne, vascularite rétinienne, oedème maculaire cystoïde, paralysie oculomotrice, glaucome (81)



Figure 26 : Kératite interstitielle chez une patiente avec un syndrome de Cogan(81)

b. Manifestations audio-vestibulaires

Les signes cochléo-vestibulaires apparaissent le plus souvent après les signes ophtalmologiques, avec un intervalle atteignant parfois plusieurs mois (entre 3 et 6 mois habituellement). L'atteinte débute brusquement et associe une hypoacousie avec acouphènes à

des signes vestibulaires proches de ceux rencontrés au cours de la maladie de Ménière. La surdité étant souvent brutale, elle motive un traitement corticoïde, tel que proposé lors des surdités brusques. En général, il existe une réponse franche à ce traitement, avec récupération de l'audition au terme d'un traitement corticoïde de l'ordre d'une semaine. À l'arrêt de la corticothérapie, la surdité récidive habituellement en quelques jours, ce qui fait reprendre ce traitement. (81)

Les manifestations audio-vestibulaires résultent d'une atteinte de l'oreille interne souvent irréversible car elle est associée à une dégénérescence de l'organe sensoriel de Corti (82). Le mécanisme pathogénique de cette atteinte, et de la maladie de façon générale, fut récemment reconnu être une vascularite primitive diffuse faisant classer le syndrome de Cogan parmi les vascularites systémiques primitives (83).

L'audiométrie met en évidence une atteinte prédominante sur les fréquences basses et hautes ; les fréquences intermédiaires pouvant être épargnées . Les potentiels évoqués auditifs confirment l'atteinte cochléaire. L'évaluation de la fonction vestibulaire (vestibulométrie par épreuve calorique) objective des anomalies bilatérales dans 93 % des cas

L'IRM de l'oreille interne peut montrer, surtout à la phase aiguë, un aspect de labyrinthite, ou un hypersignal T1 des structures cochléo-vestibulaires renforcé par le gadolinium (84). Les autres manifestations systémiques sont présentes dans 70 % des syndromes de Cogan: polyarthralgies, synovites, manifestations neurologiques centrales, atteinte digestive ou cutanée ; elles signent le caractère systémique de cette affection et orientent le diagnostic (85).

c. Manifestations systémiques

Des signes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement) sont rapportés dans près de la moitié des cas dans les différentes séries de la littérature. Environ un tiers des patients a des manifestations rhumatologiques avec myalgies, arthralgies et parfois de véritables arthrites. Les céphalées sont également fréquentes. Un tableau de vascularite systémique se développe dans 15 à 20 % des cas, parfois de manière retardée, plusieurs années après le diagnostic . Il s'agit le

plus souvent d'une vascularite des vaisseaux de gros ou moyen calibre ; néanmoins, une atteinte des petits vaisseaux a également été rapportée (vascularite leucocytoclasique avec purpura et ulcérations cutanées) . Le tableau le plus classique est représenté par une aortite avec une atteinte de la crosse aortique et de possibles anévrysmes et sténoses, le plus souvent ostiales, des gros troncs artériels. Une dissection aortique peut aussi survenir.

Le tube digestif peut être touché avec une artérite mésentérique responsable de diarrhées, d'hémorragies digestives et de douleurs abdominales. Une atteinte rénale secondaire à une sténose de l'artère rénale ou à une glomérulonéphrite est possible. Certaines manifestations rapportées dans des cas cliniques isolés ou dans les séries de la littérature sont de signification indéterminée et plus anecdotique: adénopathies, phénomène de Raynaud, hépato-splénomégalie, pleurésie, chondrites, mononeuropathie multiple, encéphalopathie, méningite lymphocytaire, épilepsie, paralysie faciale, myélopathie, douleur testiculaire, rash cutané, aphtes buccaux, pyoderma gangrenosum, vascularite urticarienne (81).

3.4. Critères diagnostics

C'est l'association des 2 atteintes, oculaire et cochléo-vestibulaire, et la récurrence des signes auditifs à l'arrêt de la corticothérapie qui permettent le diagnostic du syndrome de Cogan. L'avis du médecin interniste est alors nécessaire, avec un double objectif, diagnostique et thérapeutique (81).

3.5. Traitement (Figure 27)

Le traitement rejoint celui de la maladie de Wegener et du sd de Churg Strauss il repose ainsi sur la corticothérapie au long cours et/ou les immunosuppresseurs. Le médecin interniste décidera des modalités : corticothérapie à la dose la plus faible possible, pour laquelle les symptômes, en particulier auditifs, sont contrôlés, à laquelle peuvent être ajoutés des immunosuppresseurs (métho-trexate et azathioprine). Cette association thérapeutique permet, dans un certain nombre de cas, de réduire la posologie des corticoïdes (81).

La corticothérapie au long cours justifie des thérapeutiques associées et une surveillance clinique et biologique (tension artérielle, poids, ionogramme sanguin, glycémie, etc.), d'où l'intérêt d'un suivi commun par le médecin interniste et l'ORL, afin de vérifier l'absence d'effets indésirables et la stabilité de l'audition (81).

Dans certains cas, malgré ces mesures thérapeutiques, l'évolution est marquée par une altération importante de l'audition, faisant discuter une implantation cochléaire. (86)

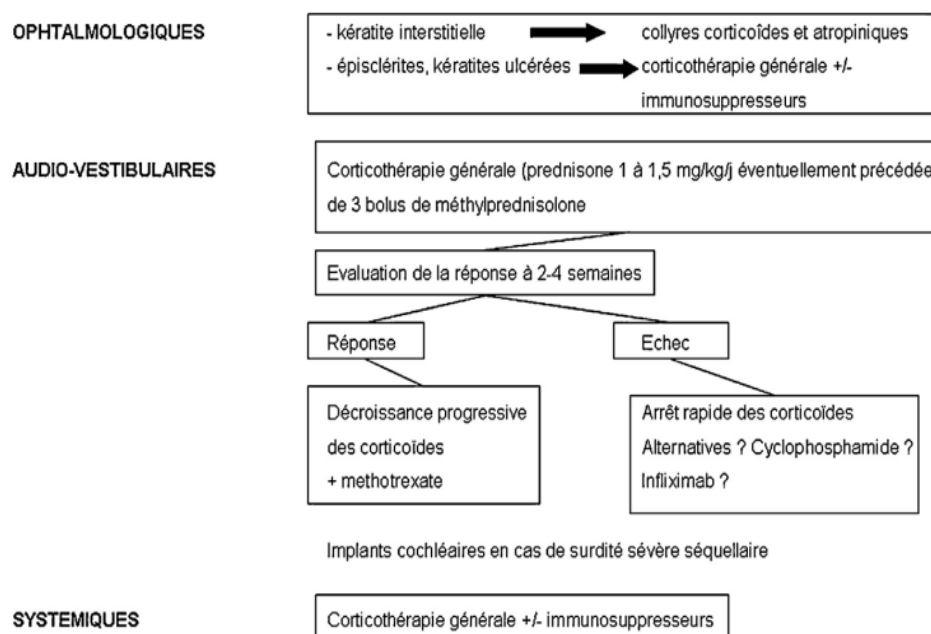


Figure 27 : Schéma thérapeutique proposé dans le syndrome de Cogan(81)

4. Le Syndrome de Susac

4.1. Définition

Le syndrome de Susac est une microangiopathie d'étiologie inconnue, rare, se caractérisant par une triple atteinte du cerveau, de la rétine et de l'oreille interne (87). Les caractéristiques principales de ce syndrome sont : une encéphalopathie subaiguë souvent précédée d'une migraine ophtalmique atypique ; une méningite biologique, une imagerie cérébrale évocatrice, une atteinte bilatérale des branches de l'artère centrale de la rétine avec des occlusions et une atteinte cochléo-vestibulaire (88,89).

4.2. Physiopathologie

La physiopathologie reste mal élucidée. Il s'agit probablement d'un processus auto-immun comme le prouve la relative efficacité des thérapeutiques immunosuppressives. Les biopsies cérébrales et musculaires présentent des similitudes avec la dermatomyosite. Elles retrouvent des micro-infarctus et des infiltrats inflammatoires périvasculaires des petits vaisseaux. Il s'agirait donc d'une endothéliopathie auto-immune où les anticorps anticellules endothéliales joueraient un rôle important entraînant la nécrose de ces cellules, sclérose de la média et de l'adventice des artérioles précapillaires de taille inférieure à 100µm à l'origine des micro-infarctus. Il est intéressant de souligner que les trois organes touchés ont des vaisseaux de structure similaire : des vaisseaux à endothélium à jonction serrée (90).

4.3. Manifestations cliniques

La symptomatologie cochléo-vestibulaire est souvent aiguë, bilatérale, asymétrique, avec une mauvaise discrimination verbale. Une hypoacousie brutale avec un grand vertige rotatoire, ataxie et nystagmus peut aussi réaliser un mode d'entrée dans la maladie (90).

L'audiogramme retrouve une surdité de perception caractéristique prédominant sur les fréquences basses, et plus rarement moyennes, qui serait cohérente avec une atteinte ischémique de la partie apicale de la cochlée (Figure 28).

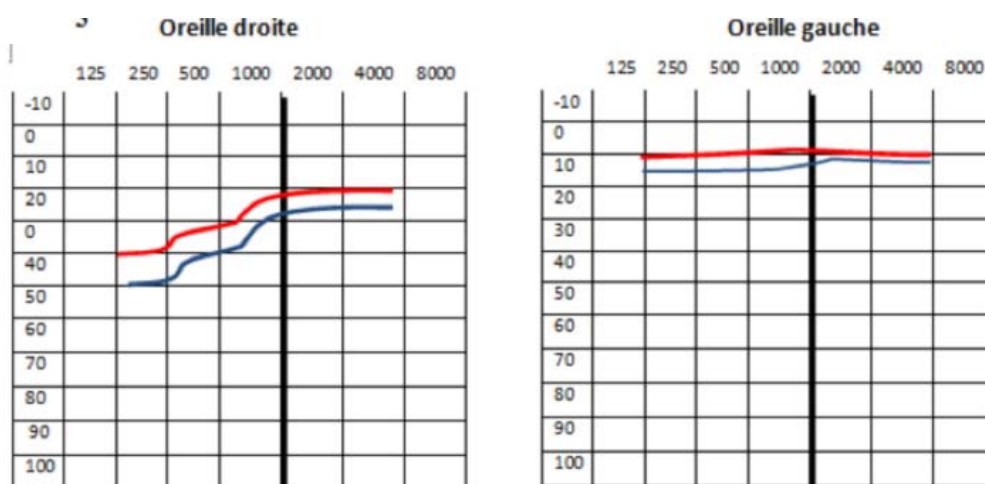


Figure 28 : Audiogramme: Surdité de perception droite prédominant sur les fréquences graves(90)

L'évolution est marquée par des poussées récurrentes qui peuvent toucher un ou plusieurs des trois organes.

Le syndrome de SUSAC évolue de trois manières différentes (91) :

- **L'évolution monocyclique** : c'est la majeure partie des cas. L'atteinte dure moins de deux ans durant lesquels l'intensité des symptômes peut fluctuer;
- **L'évolution polycyclique** : lors de cette évolution les symptômes évoluent sur plus de deux ans. Il existe des périodes de rémission entre les phases d'exacerbation;
- **L'évolution chronique** : il n'y a pas de période de rémission et les symptômes peuvent fluctuer sur une période de plus de deux ans.

Ultérieurement, l'évolution est dissociée : une rémission est obtenue dans la sphère céphalique et ORL. À ce niveau, les séquelles sont souvent modérées, permettant le retour à une vie normale dans la majorité des cas. Parfois, une prothèse auditive ou l'implantation cochléaire est nécessaire (92). Une cophose ou une démence sévère sont exceptionnelles (93).

4.4. Critères diagnostics

Le diagnostic repose sur le trépied de l'atteinte neurologique, ophtalmologique et ORL mais il peut être parfois difficile du fait de la chronologie d'apparition des symptômes.

4.5. Traitement

Le traitement de cette affection reste non codifié du fait de sa rareté. En 2007, Rennebohm et Susac ont proposé des axes thérapeutiques. Ces « recommandations » sont tirées de celle de dermatomyosite du fait de son apparenté physiopathologique (94).

Devant un cas d'encéphalopathie, il est souhaitable de débiter une corticothérapie intraveineuse avec un relais per os associée à une cure d'Ig mensuelle pendant six mois. Le cyclophosphamide et le mycophénolate de mofétil sont réservés aux cas sévères comme la plasmaphérèse. La décroissance de la corticothérapie se fera par paliers très progressifs. Pour les patients ne présentant pas de signe d'encéphalopathie, le traitement pourrait être moins

agressif. Devant l'impossibilité actuelle de prédire l'évolution vers une atteinte neurologique grave, il est préconisé un traitement initial associant corticothérapie et Ig. Les autres thérapeutiques (anti-agrégants, anticoagulants. . .) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité (94).

5. Autres vascularites

De nombreuses autres vascularites peuvent également s'accompagner d'une atteinte ORL. Un syndrome cochléo-vestibulaire brutal peut exceptionnellement inaugurer le tableau clinique de l'artérite temporale à cellules géantes (maladie de Horton) (95). Des cas exceptionnels de surdité brusque ont été aussi rapportés dans la maladie de Takayasu (96). Une surdité de perception est aussi rarement associée à la Polyartérite noueuse. Une otite séro-muqueuse, des atteintes sinusiennes ou buccales peuvent parfois précéder les autres symptômes de cette maladie.

L'atteinte ORL au cours de la maladie de Behçet semble loin d'être rare, mais est souvent négligée (97). Elle reste dominée par l'aphtose buccale ; toutefois une atteinte audio-vestibulaire tardive est rapportée dans quelques cas (97). Quand elle est recherchée systématiquement, cette atteinte audio-vestibulaire peut être retrouvée chez 15% des patients ayant la maladie de Behçet (98) ; elle rentre le plus souvent dans le cadre d'une atteinte neurologique plus grave définissant le neuro-Behçet et la névrite vestibulaire isolée peut être parfois le signe inaugural de cette vascularite (98)

L'atteinte des muqueuses oropharyngées ainsi qu'une poly adénopathie cervicale font partie des critères diagnostiques de la maladie de Kawasaki (99).

IV. Connectivites :

Les connectivites sont un ensemble de maladies auto-immunes, avec manifestations systémiques, pouvant toucher par définition plusieurs organes. Ces maladies étaient auparavant connues sous le terme de collagénose (100).

1. Polychondrite atrophiante

1.1. Définition

Cette maladie auto-immune (PCA) rare est responsable d'une inflammation progressive et récidivante des cartilages, à laquelle succède une destruction des cartilages élastiques des oreilles, du nez, du larynx, de la trachée et des bronches. Elle associe une atteinte des organes riches en protéoglycanes tels que les yeux, le cœur, les vaisseaux, le rein etc. Dans 30 % des cas, une maladie auto-immune, une vascularite, une affection dermatologique ou une hémopathie est associée (101).

Sa pathogénie reste inconnue et ne repose que sur des hypothèses. L'analyse de la littérature montre qu'aucune étiologie n'est actuellement admise. De nombreux auteurs évoquent cependant une origine dysimmunitaire (102). D'autres auteurs ont rapporté la présence d'anticorps anticollagène de type II dans près de 20 % des cas et la présence d'anticorps anti-cytoplasmes des polynucléaires (ANCA) (103).

Les localisations ORL de cette affection sont fréquentes, souvent révélatrices, et peuvent suffire à poser le diagnostic.

1.2. Physiopathologie

Les mécanismes conduisant à une inflammation du cartilage ne sont pas encore élucidés. Les biopsies cartilagineuses montrent un infiltrat mixte à prédominance lymphocytaire des zones périchondrales. Les poussées répétées de chondrite entraînent une déplétion en protéoglycanes, puis une dégénérescence fibreuse du cartilage, avec parfois des zones de calcifications. L'hypothèse avancée est celle d'une réaction auto-immune dirigée contre certains antigènes du cartilage, également exprimés par d'autres tissus habituellement touchés par le processus inflammatoire (yeux, parois vasculaires) (102).

On suppose à l'origine un traumatisme ou une infection, qui expose des antigènes cartilagineux habituellement à l'abri d'interactions avec le système immunitaire. En présence de facteurs de risques (predisposition génétique ou dérèglement auto-immun préexistant), le

patient développe une réponse immunitaire dirigée contre ces antigènes. En effet, des anticorps anti-collagène de type II, collagène de type IX, de type XI ou anti-matrilin-1 sont retrouvés chez 30% des patients avec PCA. Ils ne sont cependant ni sensibles (présents chez une minorité), ni spécifiques, puisqu'ils sont également retrouvés dans d'autres pathologies menant à une destruction du cartilage, comme la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose. Leur valeur pathogénique chez l'humain n'est pas établie. Il existe des modèles animaux avec induction d'inflammation récidivante du nez, des oreilles et de la trachée après immunisation avec une de ces protéines, la matrilin 1 ; L'hypothèse d'un mécanisme de «mimicry» moléculaire avec réaction immune initialement induite par un microorganisme, puis dirigée contre le cartilage, est entretenue par la démonstration de la présence de similitudes antigéniques entre les protéoglycanes cartilagineux, les peptidoglycanes de Streptocoques et des protéines dérivées de *Mycobacterium tuberculosis* (103).

1.3. Epidémiologie

Il s'agit d'une pathologie rare : près de 700 cas sont rapportés par la littérature (103).

On peut observer cette affection rare à tous les âges de la vie, mais elle prédomine chez l'adulte entre 30 et 50ans (104).

Dans notre série un seul cas de polychondrite atrophiante a été retrouvé de sexe masculin âgé de 60ans.

1.4. Manifestations cliniques et radiologiques

Les manifestations ORL sont fréquentes et souvent révélatrices : elles peuvent être otologiques, nasales ou laryngo-trachéo-bronchiques (104).

a. Les manifestations otologiques

La chondrite du pavillon survient dans près de 90 % des PCA. C'est une inflammation fluxionnaire, effaçant les reliefs, disparaissant spontanément en une à trois semaines. L'évolution se fait par poussées, avec une bilatéralisation de l'atteinte aboutissant à la déformation classique "en chou-fleur" (Figure 30).

L'hypoacousie survient dans 40 à 50 % des cas. Elle peut être de transmission dans 20 % des cas, par rétrécissement de la portion cartilagineuse du conduit auditif externe ou par obstruction tubaire responsable d'une otite séro-muqueuse. La surdité est neurosensorielle dans 80 % des cas et peut précéder de plusieurs mois les signes cliniques. Elle est d'apparition progressive ou brutale, uni ou bilatérale ; des cophoses ont été décrites (104).

b. Les manifestations nasales

Elles sont présentes dans 70 à 80 % des cas. L'atteinte la plus fréquente est celle du cartilage septal, qui induit la déformation progressive en selle avec un "coup de hache" en avant des os propres du nez (Figure 29). L'atteinte des cartilages triangulaires a été également rapportée dans la littérature.



Figure 29 : Déformation nasale "en coup de hache" avec un aspect en "chou- fleur" du pavillon de l'oreille(104)

c. Les manifestations laryngo-trachéales

L'atteinte laryngée est présente dans 40 % des cas : elle est responsable de dysphonie, de douleurs laryngées accentuées par la parole, la déglutition ou la palpation cervicale. La laryngoscopie directe montre un aspect inflammatoire et œdémateux de l'ensemble des structures laryngées, avec un rétrécissement glotto-sous-glottique. Le scanner révèle l'atteinte des cartilages laryngés, qui sont épaissis et calcifiés (Figure 30).

L'atteinte trachéobronchique survient dans 30 % des cas. Elle est responsable d'une dyspnée inspiratoire et expiratoire, avec une toux sèche. La bronchoscopie montre un aspect pseudo-œsophagien par disparition des structures cartilagineuses. Elle induit le risque de détresse respiratoire par collapsus (104).

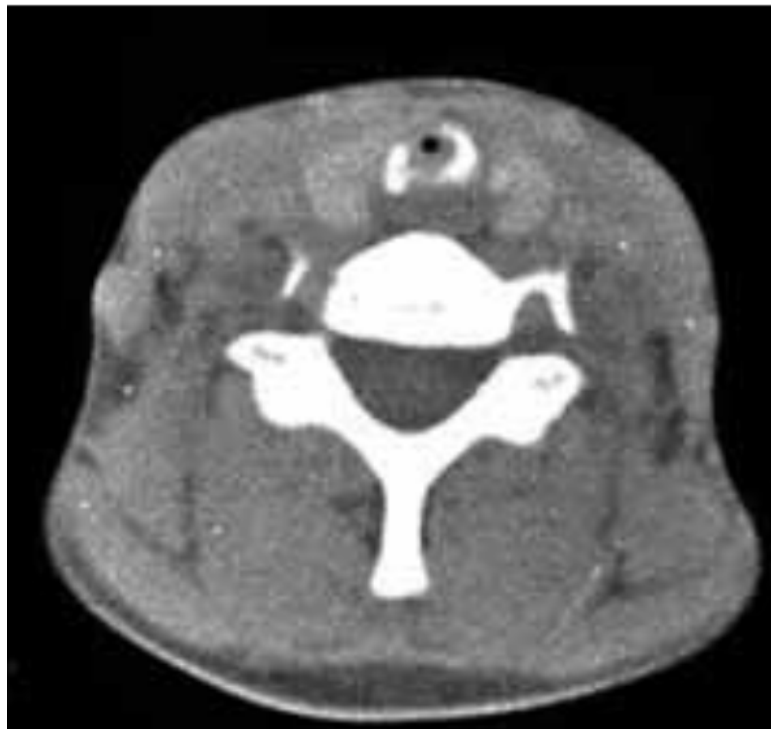


Figure30 : TDM montrant une sténose laryngo trachéale et une désorganisation des cartilages laryngés qui sont calcifiés chez une patiente âgée de 23ans atteinte de Polychondrite Atrophiante (104)

La maladie peut toucher d'autres organes et par conséquent avoir d'autres manifestations associées oculaires, rénales, cardiovasculaires et dermatologiques.

1.5. Critères diagnostics

La PCA est souvent tardivement diagnostiquée. Le délai moyen rapporté par les auteurs est de 2,9 ans, en raison de la méconnaissance de cette affection. En 1976, L.P. McAdam et al. (105) ont établi des critères pour affirmer le diagnostic positif de la PCA. La présence d'au moins trois de ces critères suffit au diagnostic.

La réponse au traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs ont été inclus en 1979 par J.M. Damiani et H.L. Levine (106).

*Critères de L.P. McAdam et al. (105) :

1. Chondrite laryngo trachéo-bronchique
2. Chondrite nasale
3. Chondrite auriculaire
4. Arthrite séronégative
5. Inflammation oculaire
6. Périchondrite histologique

1.6. Traitement

Des modalités thérapeutiques convergentes se dégagent de la littérature, mais aucun consensus n'est publié. Les moyens thérapeutiques de la PCA reposent avant tout sur la corticothérapie qui diminue la durée et la sévérité des poussées inflammatoires. À distance des périodes aiguës, la posologie est abaissée à une dose minimale. Les immunosuppresseurs sont souvent nécessaires dans l'évolution de la maladie. Ils sont indiqués dans les formes graves de la maladie, en cas de menace du pronostic vital ou en cas de vascularite associée. Ils sont aussi prescrits en cas de cortico résistance ou en cas d'effets indésirables cortico-induits.

Dans quelques cas graves, lorsque les traitements classiques sont inefficaces, les échanges plasmatiques peuvent apporter une amélioration transitoire. Le traitement spécifique des manifestations respiratoires obstructives liées aux atteintes cartilagineuses trachéobronchiques hautes a été modifié par le développement des endoprothèses placées par

voie de trachéobronchoscopie. Six cas ont été rapportés dans la littérature (107). Selon ces auteurs, le pronostic respiratoire pourrait être sensiblement amélioré.

***Éléments pronostiques**

Selon une étude portant sur 30 cas et publiée en 1999 (108), la médiane de survie est de 6 ans. La mortalité est de 30 % à 5 ans et de 45 % à 10 ans. Parmi les éléments pronostiques avancés :

- L'atteinte des voies aériennes supérieures est le principal. En effet, 38 % des décès sont liés aux complications laryngo trachéobronchiques. L'absence de lésions à ce niveau au cours de la première année d'évolution serait un élément de bon pronostic ;
- L'atteinte cardiovasculaire, qui aggrave le pronostic.

2. Lupus érythémateux systémique (LES)

2.1. Définition

Le LES est une connectivité caractérisée par une atteinte cutané-articulaire, viscérale et hématologique ainsi que la présence d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires et plus spécifiquement l'ADN natif.

2.2. Physiopathologie

Le LES est une maladie auto-immune, ce qui suggère un dérèglement du fonctionnement du système immunitaire. Globalement, on observe une hyperactivité du système immunitaire humoral et cellulaire qui se traduit par une cascade d'événements inflammatoires à l'origine de la production de différents autoanticorps et de diverses lésions tissulaires. Les phénomènes à l'origine de la plus grande fréquence de lésions de certains organes s'expliquent par différents mécanismes (109) :

- dépôts non spécifiques de complexes immuns circulants dans certains organes prédisposés (rein, peau, tissu synovial) ;

- formation « locale » de dépôts d'immuns complexes intratissulaires, dirigés contre des autoantigènes tissulaires spécifiques de certains organes (rein, peau, etc.)

Plusieurs facteurs étiologiques sont impliqués dans le lupus:

a. Facteurs génétiques

Différents facteurs génétiques ont été précisément décrits dans le lupus, en particulier les gènes des protéines du complément (C1Q, C2, C4), les gènes associés à l'haplotype A1 B8 DR3. Il existe vraisemblablement d'autres gènes intervenant dans la réaction immunitaire dont certains sont portés par le chromosome 1.

b. Facteurs immunologiques

Différents facteurs immunologiques favorisent le lupus. On citera notamment des anomalies de l'apoptose, avec un déficit de clairance des corps apoptotiques ; des anomalies de signalisation intracellulaire concernant les cellules T, avec une diminution de l'expression de la chaîne ζ du récepteur des cellules T et de la protéine kinase C ; ainsi que des anomalies du réseau cytokinique avec notamment une surexpression de l'interféron de type I et une diminution de la production d'interleukine 2. Plus récemment, les polynucléaires neutrophiles ont été impliqués. Le rôle de cellules dendritiques plasmacytoïdes et de leur production importante d'IFN alpha (de type I) dans la physiopathologie de l'inflammation lupique a été souligné depuis quelques années. Il s'agit de la signature interféron (109).

c. Facteurs d'environnement

Les facteurs d'environnement les plus influents dans cette maladie sont certainement les rayonnements ultraviolets (UV), capables d'induire des lésions cutanées mais également des poussées évolutives de la maladie. Les facteurs toxiques (tartrazine) ou des médicaments peuvent également avoir un rôle, mais ne sont responsables que d'une minorité (moins de 10 %) de maladies lupiques. Le rôle d'agents infectieux, en particulier viraux (rétrovirus), est suggéré par l'étude de modèles animaux et est toujours étudié.

d. Facteurs endocriniens

Ces facteurs sont particulièrement importants dans le lupus car la prise d'oestrogènes (pilule contraceptive, hormonothérapie substitutive) ou la grossesse peuvent déclencher une poussée de la maladie. Ces facteurs hormonaux expliquent aussi la gravité des lupus masculins survenant chez les patients atteints de syndrome de Klinefelter et le rôle bénéfique de l'hormono-modulation anti-oestrogénique (109).

2.3. Epidémiologie

C'est une affection relativement fréquente avec une nette prédominance féminine, et un âge de survenue moyen compris entre 18 et 50 ans. Les principales causes de décès sont les complications infectieuses, rénale à savoir l'insuffisance rénale chronique et les complications cardiovasculaires (110).

2.4. Manifestations cliniques

Parmi les manifestations ORL, la poly adénopathie cervicale peut être inaugurale et est fréquemment retrouvée le plus souvent de type réactionnel. Plus rarement, des adénopathies cervicales inflammatoires, le plus souvent localisées, sont en rapport avec une lymphadénite histiocytaire nécrosante de Kikuchi (111).

La symptomatologie nasale quant à elle est rare et en règle tardive, se traduit par une muqueuse nasale érythémateuse, œdématiée, atrophique, ulcérée et/ou croûteuse, avec ou sans perforation septale.

Des cas de perforation de la cloison nasale « lupique » ont été notés (110). Rahman et al, ont estimé la prévalence de cette complication à 4,6 % (112); ces perforations surviennent classiquement dans le cadre d'un LES sévère et évolutif.

En région pharyngolaryngée, une revue de la littérature retrouve un œdème laryngé dans 28 % des cas et une paralysie récurrentielle dans 11 % des cas (113).

2.5. Données paracliniques

L'hémogramme, les trois lignées peuvent être touchées (114)

Au moment des poussées, il est fréquent d'observer une augmentation presque constante de la vitesse de sédimentation (VS), une hyper gammaglobulinémie, une Hypo albuminémie et une hypo complémentémie CH50, C3 et C4.

Les anticorps antinucléaires (AAN) sont les marqueurs sériques les plus caractéristiques.

Ils sont le plus souvent détectés par immunofluorescence indirecte (IFI).

2.6. Critères diagnostiques

Critères de classification du LES de l'ACR en 1997 (115, 116) (Sensibilité et une spécificité de 96%) :

1. Eruption malaire en ailes de papillon
2. Eruption de lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées
5. Polyarthrite non érosive
6. Pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale : protéinurie $> 0,5\text{g}/24\text{h}$ ou cylindres urinaires
8. Atteinte neurologique : convulsions ou psychose en l'absence de cause médicamenteuse ou de désordre métabolique
9. Anomalies hématologiques : anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose ou
 - leucopénie $< 4000/\text{mm}^3$ retrouvée à au moins deux reprises ou
 - lymphopénie $< 1500/\text{mm}^3$ retrouvée à au moins deux reprises ou
 - thrombopénie $< 100\,000/\text{mm}^3$ en l'absence de cause médicamenteuse
10. Désordre immunologique : présence d'anticorps
 - anti-ADN natif
 - anti-Sm

- anti-phospholipides : taux élevé d'anti cardiolipines de type IgG ou IgM ou présence d'un anticoagulant circulant lupique ou sérologie syphilitique dissociée à deux reprises en 6 mois

11. Anticorps antinucléaires à taux anormal

La présence de plus ou égale à 4 critères = diagnostic de LES

2.7. Traitement

a. Le traitement de fond

Il repose sur l'utilisation d'hydroxy chloroquine (Plaquénil®), dont les propriétés anti-inflammatoires exercent un effet préventif sur les rechutes et permettent un contrôle de la maladie au long cours (117).

b. Le traitement des poussées

Le traitement des poussées doit être adapté à leur gravité et aux organes atteints. Il se base sur l'utilisation, seuls ou en association, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. Dans les cas réfractaires aux immunosuppresseurs, il est possible de recourir au rituximab (Mabthéra®). Un anticorps monoclonal a été récemment mis sur le marché, le bélimumab (Benlysta®), indiqué en association au traitement habituel chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée malgré un traitement standard. La maladie et la prise de traitements au long cours pouvant avoir des conséquences sur la vie au quotidien, le patient doit respecter une hygiène de vie stricte (régime alimentaire, arrêt du tabac, pratique d'une activité sportive dans les phases de rémission, protection vis-à-vis du soleil) (117).

3. Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS)

3.1. Définition

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) est une maladie auto-immune caractérisée par une dégénérescence progressive des glandes exocrines, aboutissant à une sécheresse des muqueuses et des conjonctives (syndrome sec). Histologiquement, ce syndrome est caractérisé par une infiltration lymphoïde des glandes exocrines, en particulier des glandes salivaires et lacrymales, et biologiquement par la production de nombreux autoanticorps (FAN, anti-SSA, anti-SSB, facteur rhumatoïde). Une vascularite peut être associée et l'infiltration lymphoïde intéresser d'autres organes. Si la maladie apparaît isolée, il s'agit d'un SGS primaire. S'il existe une maladie auto-immune associée (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé...), on parle alors de SGS secondaire (118).

3.2. Physiopathologie

Comme pour l'ensemble des maladies auto-immunes, l'origine du SGS est inconnue. Le *primum movens* de la maladie est probablement une anomalie des cellules épithéliales qui acquièrent toutes les caractéristiques pour attirer les cellules du système immunitaire. Ainsi, tous les épithéliums pourraient être atteints, d'où le nom d'épithélite auto-immune (118).

Cependant, le processus pathologique est généralement plus marqué dans les glandes salivaires et lacrymales, dont l'infiltration progressive par des cellules mononucléées entraîne une sclérose parfois complète. Les anomalies des cellules épithéliales seraient responsables de l'activité anormale des cellules lymphoïdes ; on distingue deux types de troubles immunitaires. Le premier serait une activité anormale de cellules du système immunitaire comme le montrent les infiltrats inflammatoires de cellules mononucléées trouvés dans les glandes salivaires des malades. Ces infiltrats sont surtout constitués de lymphocytes T activés, et parfois aussi de lymphocytes B activés. Ces infiltrats sont à l'origine des principaux signes cliniques du SGS, en particulier de la sécheresse des muqueuses et des conjonctives, de la néphrite interstitielle, de la pneumonie interstitielle et de la méningo-encéphalite. Le second type de trouble immunitaire est

l'activation oligoclonale des lymphocytes B. Il en résulte une hypergammaglobulinémie, des pics oligoclonaux à l'électrophorèse des protéines, et la production d'auto-anticorps. Parmi ceux-ci, on note le facteur rhumatoïde, les anti-SSA (anti-Ro) et les anti-SSB (anti-La) (118).

Une étiologie virale a aussi été suspectée dans le SGS comme dans toutes les maladies auto-immunes et plus encore dans ce cas du fait de la fréquence du portage viral dans la cavité buccale. Lors de la dernière décennie, l'attention s'est focalisée sur trois virus, le virus d'Epstein-Barr (EBV), les rétrovirus et le virus de l'hépatite C (HCV), sans que des conclusions définitives sur leur responsabilité puissent être établies.

Trois hypothèses physiopathogéniques peuvent alors être envisagées:

- les glandes salivaires sont une espèce de « poubelle » où l'on retrouve beaucoup de virus à l'état latent, ces virus sialotropes pouvant entraîner un syndrome sec sans auto-anticorps, différent du SGS auto-immun
- le SGS peut être considéré comme un vrai syndrome avec différentes étiologies dont les virus sialotropes qui détermineraient un phénotype un peu particulier de la maladie ;
- les virus pourraient avoir un rôle plus indirect : tout virus spécifique d'une cible qui était génétiquement prédisposée à développer une maladie auto-immune entraîne des modifications de cette cible favorisant l'apparition de la maladie auto-immune.

3.3. Épidémiologie

Le SGS primitif est la plus fréquente des connectivites après la polyarthrite rhumatoïde. Sa prévalence est estimée entre 0,1 et 0,6 % selon les critères de consensus américano européen. La maladie touche surtout les femmes (90 %) entre 30 et 40 ans. Un SGS secondaire est retrouvé chez 30 % des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde, 10 % des malades atteints de lupus érythémateux disséminé et environ 5 % des malades ayant une sclérodermie (118).

3.4. Manifestations cliniques

L'atteinte glandulaire est le principal mode de révélation de la maladie s'exprimant par une xérostomie (Figure 31) et/ou une xérophtalmie. Plus rarement, c'est une manifestation extra glandulaire qui est inaugurale (118).



Figure 31 : Sécheresse buccale au cours du syndrome sec(118)

L'atteinte ORL la plus fréquente est une tuméfaction parotidienne uni ou bilatérale, souvent indolore. La tuméfaction parotidienne peut avoir plusieurs aspects : le plus souvent d'installation progressive régressant en 2 à 6 semaines mais récidivante. L'atteinte est souvent bilatérale et symétrique réalisant le syndrome de Mikulicz. Cette pathologie salivaire chronique bénigne peut cependant se compliquer de surinfections (favorisées par l'hyposialie) et surtout de lymphomes malins non hodgkiniens. A cette parotidite chronique s'associe presque constamment une xérostomie (120).

Les patients peuvent également présenter un syndrome sec nasal (xérorhinie) avec sensation de nez sec, rhinite croûteuse et épistaxis. Des troubles de l'odorat ont également été rapportés.

Sur le plan otologique, on observe fréquemment une diminution de la sécrétion de cérumen. Le SGS peut se compliquer également d'une surdité neurosensorielle dont le mécanisme semble être dysimmunitaire faisant intervenir aussi bien la déposition d'auto-anticorps spécifiques de la maladie sur les antigènes des structures de l'oreille interne que l'infiltration de ces structures par des lymphocytes T auto-réactifs (121).

3.5. Données paracliniques

a. Anomalies biologiques

- Les leucopénies s'observent une fois sur deux avec une lymphopénie.
- Parfois une anémie hémolytique et une thrombopénie auto-immune.
- L'augmentation de la vitesse de sédimentation est fréquente liée à la présence d'une hyper gammaglobulinémie polyclonale présente dans 80% des cas (122).

b. Anomalies immunologiques

- Le facteur rhumatoïde est fréquent dans les SGS associés ou non à une polyarthrite rhumatoïde.
- Les anticorps antinucléaires dont le Ro/SS-A et le La/SS-B. L'anti-SS-B serait plus spécifique que l'anti-SS-A (122).
- Ils sont retrouvés par immunofluorescence dans plus d'un cas sur deux, que le SGS soit primaire ou secondaire.

c. Les examens explorant les glandes salivaires et lacrymales

- Le test de Shirmer permet d'objectiver une hyposécrétion lacrymale.

La biopsie des glandes salivaires accessoires représente l'examen déterminant tant pour le diagnostic du SGS que pour sa classification (123).

d. Classification histologique de CHISHOLM ET MASSON

Quatre grades sont à considérer pour l'infiltrat lympho-histiocytaire :

- GRADE 0 : Pas d'infiltrat inflammatoire
- GRADE I : Infiltrat inflammatoire diffus discret.
- GRADE II : Infiltrat inflammatoire diffus modéré ayant moins de 50 cellules par champ de 4 mm².
- GRADE III : Infiltrat inflammatoire nodulaire amas ayant plus de 50 cellules par champ de 4 mm².

- GRADE IV : Plusieurs infiltrats inflammatoires par champ de 4 mm²

Seuls les grades III et IV sont spécifiques du SGS.

3.6. Critères diagnostics

Critères européens modifiés 2002 du syndrome de Gougerot-Sjögren (124) :

1. Symptômes buccaux : réponse positive à au moins une des questions suivantes :
 - a. sensation quotidienne de sécheresse buccale pendant plus de 3 mois
 - b. gonflement persistant ou récurrent des glandes parotides chez l'adulte
 - c. nécessité de boire fréquemment des liquides pour permettre la déglutition des aliments
2. Signes oculaires
 - a. test de Schirmer pathologique : moins de 5 mm en 5 minutes (sans anesthésie)
 - b. test au Rose Bengale ou autre colorant pathologique (score supérieur ou égal 4 selon van Bijsterveld)
3. Signes histologiques :
 - a. Sialadénite lymphocytaire comportant au moins un foyer lymphocytaire pour 4 mm² de tissu glandulaire. Un foyer lymphocytaire est adjacent à une zone de muqueuse normale et doit comporter au moins 50 lymphocytes. Ceci correspond à un score de Chisholm supérieur ou égal à 3.
4. Atteinte objective des glandes salivaires, définie par au moins un test pathologique
 - a. flux salivaire non stimulé < 1,5 ml en 15 minutes
 - b. sialographie parotidienne montrant des atélectasies diffuses sans obstruction des canaux principaux.
 - c. retard de capture, ou faible concentration, ou retard de sécrétion du traceur sur la scintigraphie salivaire
5. Présence d'auto-anticorps anti-SSA ou anti-SSB ou les deux

Le SGS primitif est défini par : La présence de 4 des 6 critères dont le critère histologique ou le critère sérologique ou la présence d'au moins 3 des 4 critères objectifs (items 3, 4, 5 ou 6)

Le SGS secondaire est défini par : La présence du critère 1 ou 2, et deux des critères 3, 4 ou 5, chez un patient ayant une maladie associée (autre connectivite)

Le diagnostic de SGS est exclu en cas de :

- Irradiation cervico-faciale ;
- Hépatite C chronique ;
- SIDA ;
- Lymphome préexistant ;
- Sarcoïdose ;
- Réaction du greffon contre l'hôte ;
- Utilisation de médicaments anticholinergiques (après au moins 4 demi-vies).

3.7. Traitement

Le traitement est adapté à la sévérité des symptômes. Le tableau clinique est très variable allant d'un état asymptomatique à une forme très sévère. La plupart des patients ayant un SGS ne requièrent qu'un traitement local pour le syndrome sec.

D'une manière générale, les médicaments pouvant aggraver le syndrome sec sont à éviter (rétinoïdes, bêtabloquants, antihistaminiques...). Les patients doivent apprendre à reconnaître et à éviter les endroits ayant une faible humidité (magasins et bureaux avec l'air conditionné), l'exposition au vent, les endroits poussiéreux, les substances irritatives et la fumée de cigarette.

a. Traitement de la xérostomie

Le traitement topique de la xérostomie cherche à diminuer les symptômes de la sécheresse et prévenir les complications, c'est-à-dire les caries, la candidose ou les autres infections buccales, l'halitose et les lithiases salivaires. Ce traitement repose sur le

remplacement de la sécrétion manquante et la stimulation de la sécrétion résiduelle. Le remplacement de la sécrétion manquante peut être facilement obtenu en buvant fréquemment des gorgées d'eau.

Il existe plusieurs salives artificielles qui contiennent de la méthylcellulose ; certaines contiennent de la mucine d'origine animale pour diminuer la viscosité. Elles sont présentées sous différentes formes galéniques (liquide, pastille ou chewing-gum). On trouve également dans le commerce d'autres substituts salivaires comme l'oxyde de polyéthylène (125) ou des extraits de polysaccharides provenant de graines de lin (126).

Cependant seuls les médicaments agonistes des récepteurs muscariniques à action cholinergique augmentent réellement la sécrétion salivaire, et dans une moindre mesure la sécrétion lacrymale. Les principaux médicaments agonistes des récepteurs muscariniques sont le chlorhydrate de pilocarpine (Salagen®) et la cevimeline (Evoxac®) (127).

b. Traitement de la xérophtalmie

Le traitement du syndrome sec oculaire comporte essentiellement des collyres substitutifs à type de larmes artificielles. Les traitements généraux ne sont envisagés qu'en présence de manifestations systémiques. L'hydroxy chloroquine aurait une certaine efficacité sur les arthralgies, les myalgies et l'asthénie. La corticothérapie et, a fortiori, les immunosuppresseurs ne sont prescrits qu'en cas de complications graves (127).

c. Traitement de fond

Les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs n'ont pas d'efficacité sur le syndrome sec. Il n'y a pas d'étude cas-contrôle démontrant définitivement l'efficacité à long terme des traitements sur l'évolution des manifestations respiratoires du SGJ. Néanmoins, les études rétrospectives suggèrent fortement que les traitements par corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs apportent souvent une amélioration qui est inhabituelle spontanément. En cas de PID, le traitement préconisé est habituellement la corticothérapie donnée à la dose initiale de 0.50–1 mg/kg/24h d'équivalent prednisone. D'autres traitements sont également utilisés en

général en deuxième intention, notamment en cas d'inefficacité des corticoïdes : Azathioprine ou cyclophosphamide. Les lymphomes peuvent faire l'objet d'une chimiothérapie adaptée ou d'une abstention thérapeutique dans les formes non évolutives. Les formes de PID bien tolérées et non évolutives peuvent faire l'objet d'une simple surveillance. (128)

4. Polyarthrite rhumatoïde (PR)

4.1. Définition

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique fréquent (129). Elle atteint 0,8 % à 1% de la population générale (130).

C'est un rhumatisme destructeur, déformant et invalidant pouvant se compliquer par de nombreuses atteintes viscérales. La PR menace, alors, le pronostic fonctionnel par la destruction articulaire et par certaines atteintes extra articulaires.

4.2. Physiopathologie

La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques (prévalence estimée entre 0,3 et 0,8 % de la population adulte). L'âge moyen du début est 50 ans. La polyarthrite rhumatoïde est trois fois plus fréquente chez la femme à cet âge mais cette différence de sex-ratio s'atténue progressivement au-delà de 70 ans. La polyarthrite rhumatoïde est une affection multifactorielle relevant de facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, neuropsychologiques et immunologiques (131). La synovite inflammatoire est la lésion élémentaire responsable de la destruction articulaire. Elle est liée à des anomalies de l'immunité à médiation cellulaire, avec activation des lymphocytes T. Plusieurs phases caractérisent l'évolution de la synovite rhumatoïde: initiation, recrutement cellulaire et inflammation, prolifération synoviale, destruction de l'articulation et réparation. Elles peuvent être individualisées de manière schématique, mais sont en réalité très intriquées (figure 32)(131).

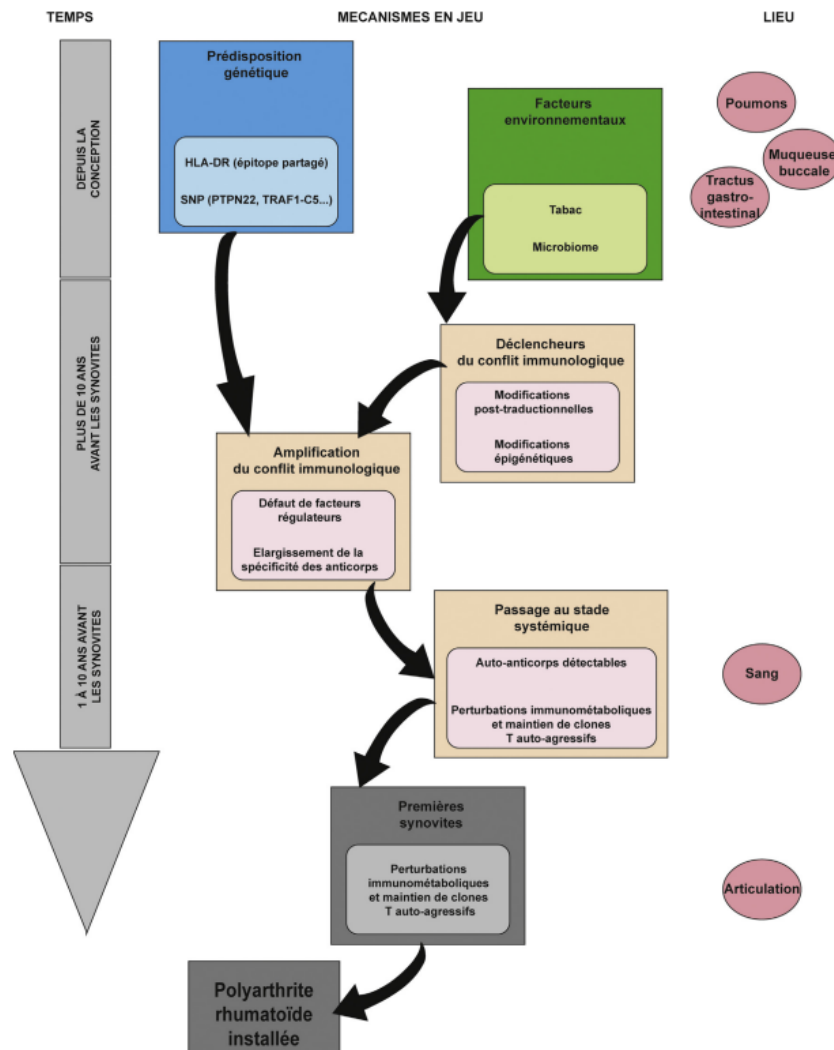


Figure 32 : Organisation temporelle des différents événements impliqués dans le développement de la PR (131).

4.3. Epidémiologie

La PR peut survenir à tout âge, surtout entre 40 et 60 ans avec une prédominance féminine et sex-ratio de 4 femmes pour un homme. Cette différence de sexe s'atténue progressivement quand l'âge est au-delà de 70 ans (131).

4.4. Manifestations cliniques

Les manifestations oto-rhino-laryngologiques (ORL) et notamment l'atteinte auditive sont, souvent mal connues, sous estimées, et très peu étudiée (132).

Malgré que plusieurs auteurs insistent sur la nature neurosensorielle de la perte auditive au cours de la PR, d'autres considèrent que l'atteinte de l'oreille moyenne est la cible primaire de la maladie. L'atteinte des articulations entre les osselets siégeant dans la caisse du tympan (marteau, enclume et étrier) et leur destruction par la prolifération synoviale et la formation de pannus, sont observées comme dans l'atteinte articulaire périphérique. Ainsi, la perte auditive est souvent bilatérale chez les patients atteints de PR (133). En effet, les articulations incudo-stapédiennes et incudo-malléaires sont des articulations synoviales et peuvent être prises par le processus rhumatoïde. La perte auditive est, alors, liée à l'altération de la transmission du signal sonore, due à la destruction des articulations entre les osselets : d'où son appellation surdité de transmission.

Dans une étude cas-témoin (134), l'atteinte auditive neurosensorielle était associée à la PR surtout aux fréquences élevées et la compliance tympano-ossiculaire dans l'oreille moyenne était altérée. Un suivi est alors proposé, comme pour l'atteinte articulaire périphérique.

4.5. Démarche diagnostic

Les critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1987 sont exposés ci-dessous. De nouveaux critères de classification plus adaptés aux formes débutantes de la maladie ont été plus récemment publiés conjointement par l'ACR et l'European League Against Rheumatism, mais sont encore peu utilisés (135).

Critères de classification de PR (ACR, 1987) : quatre critères sur sept avec critères 1 à 4 depuis au moins six semaines :

- Raideur matinale (durant au moins 1 heure).
- Arthrite d'au moins trois articulations.
- Arthrite touchant la main.
- Arthrite symétrique.
- Nodules rhumatoïdes.
- Présence de facteur rhumatoïde dans le sérum.

- Signes radiographiques (érosions osseuses avec ostéoporose périarticulaire).

4.6. Traitement

Dès le diagnostic établi, la PR doit faire l'objet d'une prise en charge rapide afin de ralentir l'évolution de la maladie. Le but est de préserver les articulations et de maintenir le patient dans un schéma de vie habituel, sans induire de profonds changements (arrêts de travail, immobilisations).

a. Traitement de fond

a.1. Méthotrexate

La posologie initiale recommandée est au minimum de 10 mg/semaine, à adapter selon l'indice de masse corporelle (IMC) et la fonction rénale. Une augmentation de dose doit être mise en œuvre en cas d'insuffisance de réponse thérapeutique évaluée par le calcul du score de DAS28 toutes les 4 à 8 semaines. La posologie maximale proposée est de 25 mg/semaine (accord professionnel)

F Le méthotrexate présente de nombreux effets indésirables. Ils doivent faire l'objet d'une surveillance médicale et pharmaceutique assez étroite en prévention de complications potentiellement graves (136).

a.2. Le léflunomide

Dérivé de l'isoxazole, le léflunomide est un immunomodulateur. La dihydro-orotate déshydrogénase (DHODH) est une enzyme qui participe à la synthèse de novo des pyrimidines, laquelle est essentielle à la synthèse de l'ADN. Or, le léflunomide, par son métabolite actif, se fixe à la DHODH et l'inhibe de façon marquée. Il inhibe donc la synthèse de novo des pyrimidines dans les lymphocytes activés, ainsi que leur activité pharmacocinétique. D'un point de vue pharmacologique, le léflunomide se caractérise par une demi-vie très longue, de l'ordre de 15 à 18 jours en moyenne. Afin d'atteindre plus rapidement l'état des concentrations, il est conseillé

d'effectuer une première dose de charge. Son efficacité à un an est comparable à celle du méthotrexate. (137)

a.3. La salazopyrine

Connue pour son activité anti-inflammatoire, la salazopyrine était initialement principalement utilisée dans des indications à visée intestinale (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). F Administrée sous forme de prodrogue, elle est métabolisée par les bactéries intestinales. Son efficacité est appréciée après un délai de 3 à 4 mois de traitement (138).

a.4. Les biothérapies

D'apparition plus récente, les biothérapies ont comme principal but de cibler très précisément les composantes immunologiques présentes dans la PR, à savoir les cytokines TNF α , l'interleukine IL-1, l'IL-6, ainsi que la coopération lymphocytaire B et T (figure 1). Leur introduction dans la thérapeutique s'effectue généralement lors d'un échappement thérapeutique aux traitements de fond habituels (méthotrexate, léflunomide...), c'est-à-dire lorsque la PR demeure sous forme active. Elles sont alors associées au traitement de fond afin d'avoir un effet synergique. Les biothérapies, en raison d'un nombre important d'effets indésirables, doivent être surveillées et un accent particulier doit être mis sur la pharmacovigilance par l'ensemble des professionnels de santé s'occupant de patients utilisant ces médicaments. (137)

b. Traitement de la crise

b.1. Antalgiques

Le paracétamol est la molécule qui doit être privilégiée à une dose maximale d'emblée.

b.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'ensemble des anti-inflammatoires peuvent être prescrits dans le traitement de la crise. Cependant, une attention particulière doit être portée à la préservation de la fonction rénale eu égard aux toxicités cumulatives de ces médicaments et des autres molécules du traitement de fond (méthotrexate par exemple)

b.3. AIS-glucocorticoïdes

Grâce à leurs diverses actions, les corticoïdes occupent une place de choix dans le traitement de la crise. En effet, ils diminuent la production de l'acide arachidonique et des prostaglandines inflammatoires, des leucotriènes et des cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α).

5. Maladie de Still de l'adulte

La maladie de Still de l'adulte est une affection systémique rare, évoluant par poussées, d'étiologie inconnue, associant une fièvre élevée et intermittente, une éruption cutanée fugace et une atteinte articulaire inflammatoire (139).

Elle touche le plus souvent l'adulte jeune (entre 16 et 35 ans) mais des formes tardives ont été décrites.

Sa prévalence est estimée à environ 0,16 pour 100 000 personnes en France. Elle reste cependant difficile à estimer étant donné la rareté de la pathologie, son hétérogénéité et la difficulté d'en faire le diagnostic. Le sexe ratio semble relativement équilibré.

Une pharyngite chronique symptomatique est observée chez plus de deux tiers des patients (139)

Les prélèvements de gorge à visée bactériologique sont généralement négatifs. La présence de cette pathologie pharyngée chronique dans un contexte fébrile avec polyarthrite est très évocatrice. Plus rarement, une atteinte des paires crâniennes peut être observée.

Critères diagnostiques de la maladie de Still de l'adulte (140) : quatre majeurs, ou trois majeurs + deux mineurs

- Critères majeurs : fièvre hectique supérieure à 39°C ; arthralgies ; érythème transitoire ; pharyngite ; taux sanguin de polynucléaires neutrophiles supérieures à 80 % ; pourcentage de ferritine glycosylée inférieur à 20 %.
- Critères mineurs : rash maculo-papulaire ; taux sanguin de leucocytes supérieur à 10 000/mm

V. L'amylose des VADS :

1. Définition

Les amyloses sont un groupe hétérogène de maladies liées à un dépôt extracellulaire de protéines capables d'adopter une conformation fibrillaire anormale. Cette affection est appelée amylose par Virchow en 1854 en raison de ses propriétés tinctoriales après coloration par l'iode et l'acide sulfurique (141).

Il existe différents types de protéines amyloïdes (AL, AA, b2-microglobuline, transthyrétine) dont les manifestations cliniques et le pronostic diffèrent. Certaines amyloses, telles que l'amylose AA, sont associées à des maladies inflammatoires chroniques (PR, maladie de Crohn) ou des tumeurs malignes (lymphome), tandis que l'amylose AL, si elle est parfois primitive, est souvent une complication des proliférations plasmocytaires monoclonales (myélome). Les principaux organes touchés sont le rein (syndrome néphrotique et insuffisance rénale), le tube digestif (troubles du transit, malabsorption, perforation), le cœur (insuffisance cardiaque globale) et le système nerveux périphérique (neuropathie amyloïde de l'amylose AL surtout) (141).

2. Physiopathologie

Les amyloses sont des maladies qui appartiennent aux maladies de surcharge et maladies du repliement protéique. Il existe 31 protéines qui peuvent être précurseur de la pathologie amyloïde. La maladie est caractérisée par des dépôts extracellulaires de protéines fibrillaires pathologiques devenues insolubles dans les organes et les tissus. Ces dépôts protéiques amyloïdes sont caractérisés par leur structure en feuillets β -plissés.

Les précurseurs les plus fréquemment identifiés sont (141) :

- les chaînes légères d'immunoglobulines à l'origine de l'amylose AL
- la protéine inflammatoire sérum amyloïde A à l'origine de l'amylose AA qu'on retrouve dans les pathologies inflammatoires chroniques
- la transthyrétine (ou pré-albumine) à l'origine de l'amylose ATTR (forme mutée) et de l'amylose sénile (forme non mutée de la transthyrétine).

La maladie peut être primitive ou secondaire, localisée ou systémique. La forme la plus fréquente d'amylose systémique est l'amylose AL, suivie de l'amylose à trans-thyrétine. Les amyloses localisées sont rares et représentent moins de 10% des amyloses (141).

Le caractère amyloïdogène d'une protéine est en rapport avec sa structure tridimensionnelle en feuillets bêta-plissés. Certaines protéines possèdent cette structure de façon intrinsèque (transthyrétine) et d'autres l'acquièrent ou la renforce suite à des mutations. La protéine précurseur va interagir avec différents composants pour former des dépôts fixés, inertes et inaccessibles à la protéolyse physiologique dans la matrice extra-cellulaire des tissus atteints. Ces dépôts vont progressivement perturber le fonctionnement des organes atteints (142).

3. Epidémiologie :

Les amyloses sont des maladies rares sous-estimées pour la plupart. Dans les amyloses laryngées par exemple Les hommes semblent être un peu plus touchés que les femmes (143),

mais Wu et al (144) qui ont étudié une grande cohorte de 118 patients retrouvent une majorité de femmes (62.7%). La tranche d'âge la plus touchée serait entre 40 et 60 ans (143). Wu et al. notent un âge moyen de 51.67 ans (26–87 ans) dans leur cohorte (144) (Tableau XXIII). Cependant, des formes juvéniles ou au contraire tardives ont été décrites.

Dans une autre étude menée par Send et al sur 14 cas de patients atteints d'amylose du tractus aérodigestif supérieur, la moyenne d'âge était de 53.9 ans avec une prédominance masculine de 57.1% (Tableau XXIII).

Dans notre série un seul cas d'amylose, amylose laryngée, a été noté de sexe masculin âgé de 44ans.

Tableau XXIII: pourcentage du sexe masculin et âge moyen au cours de L'amylose des VADS d'après la littérature

	Age moyen	Sexe masculin %
Wu et al (144)	51.6ans	37.3
Send et al(149)	53.9ans	57.1
Pribitkin et al (151)	49.8ans	56.2

4. Manifestations cliniques :

La présentation des patients atteints d'amylose dans le tractus aérodigestif supérieur comprend principalement des symptômes indéterminés et constitue un défi pour découvrir le diagnostic. Ainsi, les symptômes dépendent de la région anatomique et de la taille. Les manifestations dans le larynx ou la langue sont les plus courantes (145).

En effet l'atteinte laryngée est l'atteinte ORL la plus fréquente. On la retrouve souvent dans le cadre d'une amylose localisée, avec des dépôts dans la sous-muqueuse laryngée donnant un épaissement muqueux progressif responsable de dysphonie, voire de dyspnée (par sténose) (TableauXXIV) (146).

Tableau XXIV : Signes cliniques retrouvés dans les séries de la littérature

Symptome/Etude	Send et al n=14(149)	Pribitkin et al n=16(151)
dysphonie	78.6%	87.5%
dysphagie	7%	6.2%
dyspnée	0	6.2

Chez notre patient (cas n11), la symptomatologie était dominée par une dysphonie permanente avec apparition secondairement d'une dyspnée. La nasofibroscopie avait précisé la présence d'un épaissement sous glottique avec aspect de dédoublement des CV de couleur jaune chamois et friable.

La laryngoscopie directe permet de réaliser un bilan d'extension local et une biopsie qui confirme le diagnostic. La présentation peut être très variable ; les patients peuvent présenter une simple infiltration sous-muqueuse, des lésions œdémateuses, nodulaires, kystiques, voire pseudo-tumorales.

Ces lésions peuvent être localisées à tous les étages du larynx. Il peut s'agir de petites lésions peu symptomatiques ou au contraire de lésions volumineuses. Elles intéresseraient plus l'étage supra-glottique.

La figure 33 représente une photo d'un examen laryngoscopique chez une patiente présentant des dépôts amyloïdes nodulaires jaunâtres le long de la bande ventriculaire droite, de la commissure antérieure et du repli ary-épiglottique gauche chez une femme de 67 ans avec une amylose laryngée supra glottique (147).



Figure 33 : vue endoscopique du larynx montrant des lésions typiques d'amylose laryngée d'après Rudy et al(147)

Mais les lésions peuvent prendre des aspects tout à fait différents et trompeurs.

Par exemple, Muneeb et Gupta (148) ont présenté un cas de lésion pseudo tumorale chez un jeune patient de 31 ans consultant pour une dysphonie isolée évoluant depuis 4 ans. La naso-fibroscopie mettait en évidence une infiltration sous-muqueuse supra-glottique de la bande ventriculaire gauche s'étendant jusqu'au repli ary-épiglottique avec un aspect papillomateux (figure 34 à droite). L'IRM a révélé une masse de tissus mous mal définie, centrée sur la bande ventriculaire gauche et la graisse para-glottique, s'étendant jusqu'au pli vocal gauche, la commissure antérieure et le pli ary-épiglottique gauche (figure 34 à gauche).

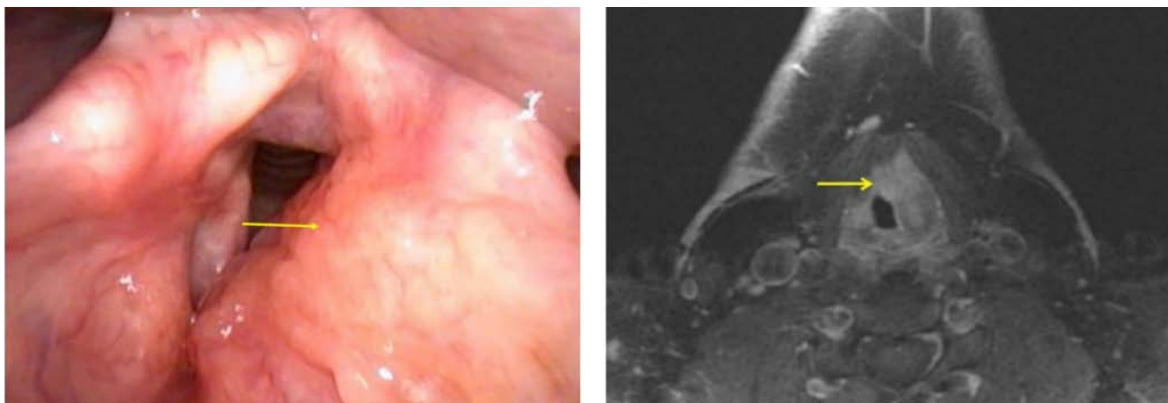


Figure 34 : Illustration du cas clinique décrit par Muneeb et Gupta (148).

A gauche : photographie de l'examen naso-fibroscopique.

A droite : coupe axiale T1 après injection de Gadolinium de l'IRM

Les amyloses peuvent également atteindre le nasopharynx (responsable d'épistaxis), l'oropharynx, le nez ou les sinus (149) le méat acoustique externe et le pavillon de l'oreille.

Les manifestations stomatologiques sont une macroglossie pouvant être très invalidante (amylose AL), une hypertrophie gingivale et une atteinte salivaire (syndrome sec, voire parfois hypertrophie des glandes salivaires)

Send et al (149) décrivent plusieurs atteintes typiques des VADS par l'amylose : au niveau supra-glottique (figure 35a), glottique (figure 35b), oropharyngé (figure 35c) et de macroglossie (figure 35d)

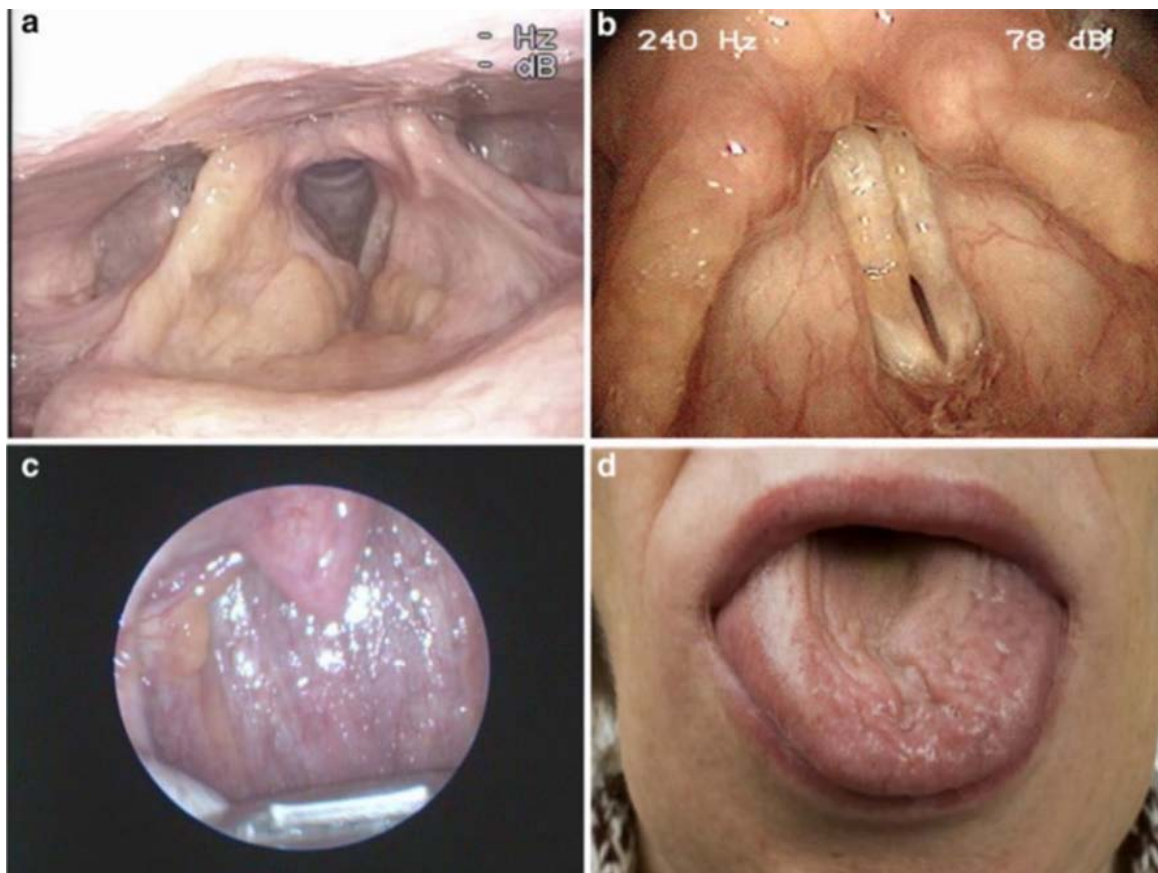


Figure 35 : Exemples d'atteintes des VADS par l'amylose AL (148)

5. Données paracliniques

L'imagerie a peu de place pour le diagnostic dans l'amylose laryngée. En cas de lésion volumineuse, un scanner cervical sans et avec injection de produit de contraste pourra permettre d'éliminer des arguments en faveur d'une lésion néoplasique (absence de prise de contraste, pas d'adénopathies...) ou de préciser la localisation et l'étendue d'une sténose trachéale.

L'IRM est plus spécifique de la maladie. Elle permet de visualiser les dépôts amyloïdes qui apparaissent en hyposignal en séquence T2 (151).

Un bilan de routine pour l'amylose est recommandé afin d'exclure une maladie systémique. Le bilan comprend un examen sanguin (électrolytes, bilirubine, créatinine, alcaline, phosphatase, recherche de protéines monoclonales, chaîne légère sans sérum tests, globules blancs, globules rouges, thrombocytes, hémoglobine), l'examen urinaire, y compris l'immunoélectrophorèse d'urine, la protéine Bence-Jones, l'étude de la système cardio-pulmonaire (ECG, échographie cardiaque, thorax radiographie), une évaluation de l'hépatosplénomégalie et une biopsie d'un autre site, en général le rectum ou le coussinet adipeux abdominal (151).

La TDM du larynx chez notre patient avait objectivé un épaississement sous glottique avec rétrécissement trachéal postérieur localisé. L'IRM n'a pas été réalisée.

Le bilan d'extension est revenu sans particularités à savoir le bilan biologique, l'ETT, le myélogramme et l'EPP avec dosage des protéines sériques.

6. Démarche diagnostic (Figure 36)

Le diagnostic de l'amylose est histologique. L'examen anatomopathologique va utiliser la coloration au rouge Congo avec laquelle les dépôts amyloïdes apparaissent biréfringents en lumière polarisée. Cet aspect est pathognomonique de la maladie. La coloration au rouge Congo est une coloration spécifique.

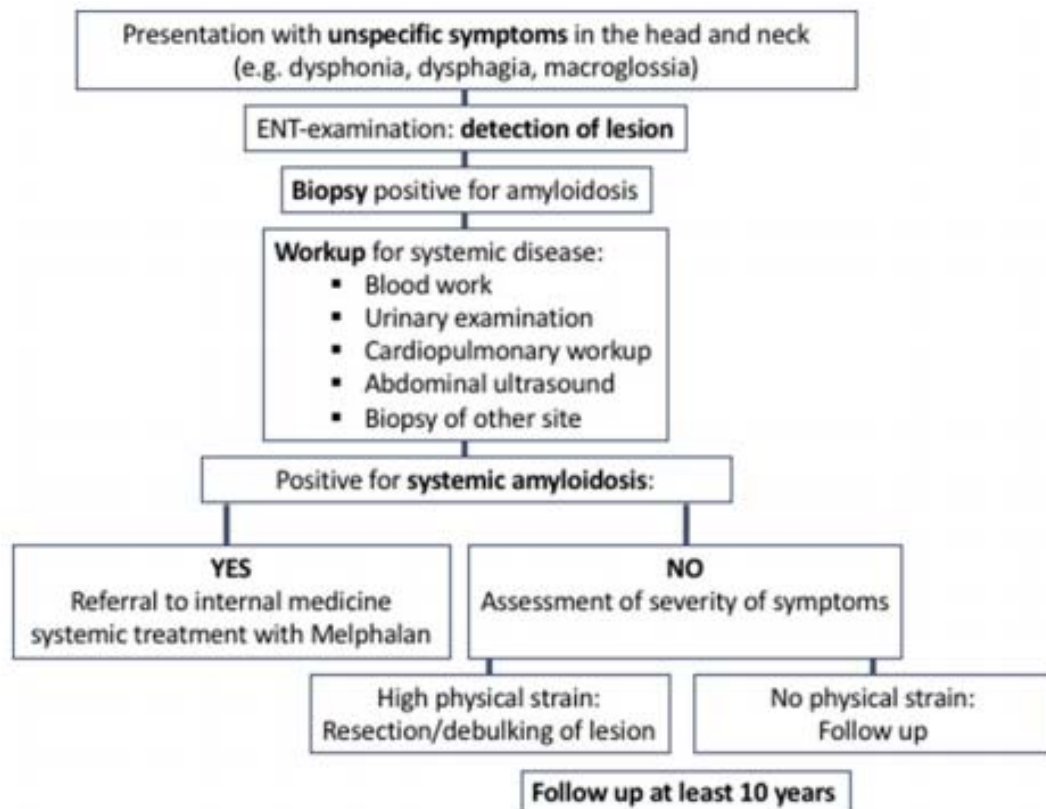


Figure 36 : Algorithmme en cas d'amylose localisée dans la région de la tête et du cou (152)

7. Traitement

Une grande partie du traitement des amyloses systémiques repose sur la prise en charge des différentes défaillances d'organe.

L'amylose AL est une maladie hématologique et ses traitements rejoignent ceux du myélome ou du lymphome et reposent sur une chimiothérapie ou une autogreffe de moelle osseuse. Le protocole de chimiothérapie « classique » inclut de la Dexaméthasone et du Melphalan. De nouveaux protocoles associent Cyclophosphamide et Dexaméthasone avec de bons résultats. L'efficacité du traitement est évaluée sur la réponse hématologique et sur l'évaluation de la réponse d'organe (153).

Enfin, des traitements à base d'anthracycline ou de doxycyclines sont proposés pour favoriser la dégradation des fibrilles amyloïdes composant les dépôts et permettre leur clairance.

Des immunothérapies sont en cours de développement pour induire une immunisation contre des structures de la transthyrétine et permettre la clairance des dépôts existants.

Pour l'amylose AA, le traitement vise aussi à réduire la quantité de précurseur disponible et à augmenter la clairance des dépôts formés. Le contrôle de la quantité de SAA (protéine inflammatoire sérum amyloïde A) se fait par le contrôle de la pathologie inflammatoire. Ce contrôle fait appel aux immunomodulateurs, aux immunosuppresseurs, aux biothérapies et aux antibiotiques dans les pathologies infectieuses chroniques. Des molécules visant à obtenir une clairance des dépôts formés sont en cours d'étude (153).

8. Rôle du spécialiste ORL dans le traitement de la maladie ; Amylose localisée

En général, l'amylose localisée est considérée comme une maladie bénigne, ne nécessitant pas nécessairement l'ablation des lésions. La prise en charge de l'amylose localisée dans le tractus aérodigestif supérieur dépend des symptômes que ressent chaque patient.

En effet la prise en charge est très différente pour l'amylose laryngée par rapport aux formes systémiques de mauvais pronostic. Ici, l'objectif thérapeutique sera de maintenir une bonne filière respiratoire et une bonne qualité vocale sans forcément stopper la maladie. (154)

Le traitement communément admis est l'exérèse chirurgicale des dépôts d'amyloïde. Il peut s'agir d'une simple exérèse par chirurgie endoscopique jusqu'à une laryngectomie supra glottique, voire une laryngectomie totale selon la sévérité de l'atteinte (en cas d'obstruction des voies aériennes).

Néanmoins, il s'agit d'une pathologie bénigne et à croissance lente, grevée d'un haut taux de récurrence (20–64% à cinq ans), observée jusqu'à quatorze ans après traitement. Cette dernière est probablement liée à la difficulté d'une exérèse complète respectant les tissus sains. La chirurgie endoscopique avec préservation fonctionnelle, même en tranches de sections positives, et le suivi clinique à long terme restent donc le traitement de choix.

L'exérèse de lésions amyloïdes laryngées doit être décidée en fonction de la symptomatologie du patient, selon la dysphonie et/ou dyspnée. Il n'y a pas d'indication à l'exérèse si le patient est asymptomatique.

Certains auteurs préconisent pour les atteintes glottiques une exérèse au bistouri froid, qui permet une meilleure conservation des structures. Pour les atteintes sus-glottiques, ils préconisent un complément par laser CO2 en raison des atteintes souvent plus extensives et donc à plus haut risque hémorragique. (154)

La chimiothérapie n'est pas recommandée dans les formes localisées d'une part à cause de ses effets secondaires, non justifiés face à cette pathologie bénigne, et d'autre part parce qu'elle ne serait pas efficace (155).

Des cas de traitement par radiothérapie sont décrits dans la littérature, mais cette modalité thérapeutique n'est pas recommandée à cause de ses effets secondaires et de son efficacité débattue (155). Par ailleurs, l'objectif thérapeutique est surtout symptomatique et la radiothérapie est pourvoyeuse de dysphonie.

Dans notre série, la prise en charge de notre patient a reposé sur une vaporisation au laser CO2 des lésions amyloïdes, avec un traitement par corticothérapie inhalée et orale.



I. Sémiologie des atteintes oto-rhino-laryngologiques :

Les atteintes ORL sont parmi les plus fréquentes des manifestations observées dans les maladies systémiques. Une grande variété de pathologies a été décrite telle que la polychondrite atrophiante, certaines vascularites et connectivites ou la sarcoïdose (6). Une surdité neurosensorielle bilatérale rapidement évolutive doit toujours faire évoquer une vascularite avec en particulier, chez un sujet jeune, un syndrome de Cogan (156). De même, une polypose naso-sinusienne résistante ou associée à un asthme sévère d'apparition tardive est en faveur d'un syndrome de Churg et Strauss. Une atteinte ostéolytique de la face doit faire évoquer toutes les causes de lésions granulomateuses destructrices, avec en première intention une granulomatose de Wegener (157).

L'atteinte ORL peut effectivement révéler une maladie systémique et il est utile de connaître la liste des maladies pouvant correspondre aux divers syndromes ORL. On distingue ainsi les manifestations rhinologiques, otologiques, laryngologiques, et salivaires (158) .

1. Manifestations rhinologiques :

Obstruction nasale traînante et rhinorrhée de tous types sont des symptômes dont la grande banalité oriente volontiers vers une rhino sinusite chronique. Mais derrière ce diagnostic de « routine » se cachent parfois des affections systémiques sévères qu'il faut savoir évoquer dès lors que ni la symptomatologie, ni le bilan, ni l'évolution ne répondent au schéma habituel d'une inflammation rhino-sinusienne bénigne (159).

Les manifestations rhinologiques que l'on retrouve dans certaines maladies de système sont résumées dans le tableau XXV.

Tableau XXV : Manifestations rhinologiques associées à des maladies de système (160)

Symptômes	Maladies à rechercher	
Ensellure nasale	Polychondrite atrophiante	
	Granulomatose avec poly angéite (Wegener)	
	Lupus	
	Sarcoïdose	
Nécrose de cloison, cornets, palais ou sinus	Granulomatose avec poly angéite (Wegener)	
Inflammation chronique de muqueuse	Granulomatose avec poly angéite (Wegener)	
	Sarcoïdose	
	Lupus	
Sécheresse nasale	Syndrome de Gougerot-Sjögren	
	Sclérodermie	
Masse inflammatoire faciale ostéolytique	Granulomatose avec poly angéite (Wegener)	
	Périartérite noueuse	
	Syndrome de Churg et Strauss	
	Histiocytose	
Polypose naso-sinusienne	Chez l'enfant	Mucoviscidose
		Dyskinésie ciliaire primitive
	Chez l'adulte	Dyskinésie ciliaire primitive
		Syndrome de Churg et Strauss
		Sarcoïdose
		Polyangéite microscopique
Goût	Syndrome de Gougerot-Sjögren	

2. Manifestations otologiques :

Les manifestations otologiques que l'on retrouve dans certaines maladies de système sont résumées dans le tableau XXVI.

Tableau XXVI : Manifestations otologiques présentes dans les maladies de système (160)

Symptômes	Maladies à rechercher
Chondrite du pavillon	Polychondrite atrophiante
	Granulomatose avec poly angéite (Wegener)
Surdité de perception bilatérale synchrone	Vascularites (sd de Cogan ++)
	Syndrome des anti phospholipides
Atteinte Cochléo vestibulaire aiguë	Syndrome de Cogan
	Syndrome de Susac

3. Manifestations laryngologiques :

Les manifestations laryngologiques que l'on retrouve dans certaines maladies de système sont résumées dans le tableau XXVII.

Tableau XXVII : Manifestations laryngologiques présentes dans certaines maladies de système (160)

Symptômes	Maladies à rechercher
Chondrite trachéale ou Laryngée	Polychondrite atrophiante
	Granulomatose avec poly angéite (Wegener)
Inflammation chronique du larynx	Granulomatose avec poly angéite (Wegener)
	Sarcoïdose
	Lupus
Sténose sous-glottique	Amylose
	Sarcoïdose
	Polychondrite atrophiante
	Granulomatose avec poly angéite (Wegener)
Dysfonction Cricoaryténoïdienne	Polyarthrite rhumatoïde
	Spondylarthrite ankylosante
	Maladie de Still de l'adulte

4. Manifestations salivaires :

Les manifestations salivaires que l'on retrouve dans certaines maladies de système sont résumées dans le tableau XXVIII.

Tableau XXVIII : Manifestations salivaires des maladies de système (160)

Symptômes	Maladies à rechercher
Tuméfaction parotidienne chronique	Sarcoïdose
	Amylose
Gonflement récurrent Parotidien	Sd de Gougerot-Sjögren
	Syndrome de Mickulicz



CONCLUSION



Les manifestations oto rhino laryngologiques dans les maladies de système sont très variables : otologiques, rhinologiques, laryngologiques et salivaires, elles peuvent dans beaucoup de cas révéler ou inaugurer la maladie de système. C'est le cas par exemple de la polychondrite atrophiante ou de certaines vascularites à ANCA comme la granulomatose avec polyangéite (Wegener) et le syndrome de Churg–Strauss.

Ces atteintes ORL restent mal connues, négligées et banalisées ce qui peut retarder le diagnostic et même conditionner le pronostic des patients.

Ainsi l'objectif principal de notre travail est d'attirer l'attention sur la fréquence de ces affections et de mettre le point sur le rôle du médecin ORL dans le diagnostic et la prise en charge de ces maladies quand ni la symptomatologie, ni le bilan, ni l'évolution ne répondent au schéma habituel d'une atteinte ORL bénigne.

La prise en charge est multidisciplinaire entre médecin otorhinolaryngologiste, interniste, radiologue et anatomopathologiste visant à poser le diagnostic et traiter la maladie et ces complications.

Le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et de la prise en charge.



ANNEXES



- Lésions cutanées/cartilagineuses
- Déformation nez/pavillon de l'oreille
- Autres

*Otoscopie :

- *Rhinoscopie :
- Normale
 - Aspect de la muqueuse nasale : inflammation/atrophie
 - Présence de croutes/pus/saignement
 - Aspect du septum nasal et des cornets :
 - Aspect de polypose nasale : oui /non

*Laryngoscopie indirecte :

- Aspect des cordes vocales :
- Mobilité des cordes vocales :
- Filière laryngée : normale/réduite

***Examen extra-ORL:**

- * Pulmonaire
- * Articulaire
- * Oculaire
- * Neurologique
- * Cardiaque

Examen paraclinique :

***Audiogramme :**

***Endoscopique :**

- Laryngoscopie directe :

***Radiologique :**

- TDM nasosinusienne :
- TDM cervicale :
- TDM des rochers :

***Anatomo-pathologique :**

***Biologique :**

- Standard
- Immunologique

Critères diagnostics :

Diagnostic retenu :

Traitement

***Traitement de l'atteinte ORL :**

- Traitement local médical:

- Traitement chirurgical :
- Trachéotomie :

***Traitement général :**

- | | | | |
|----------------------------------|-----|-----|------|
| - Traitement immunosuppresseur : | Oui | Non | Type |
|----------------------------------|-----|-----|------|

Evolution :

Bonne
Stationnaire
Aggravation
Décès



RESUMES



Résumé

Introduction : Les manifestations otorhinolaryngologiques sont parmi les plus fréquentes des manifestations observées dans les maladies systémiques ou auto-immunes, elles peuvent révéler ou inaugurer la maladie de système.

Objectif : Attirer l'attention sur la fréquence des affections ORL dans les maladies de système et mettre le point sur le rôle du médecin ORL dans le dépistage, le diagnostic et la prise en charge de ces maladies.

Matériels et méthodes : 12 patients ont été retenus parmi 181 dossiers étudiés soit 6.6%, présentant une maladie de système confirmée, et ayant exprimé une atteinte ORL prédominante ou révélatrice de la maladie.

La moyenne d'âge était de 50.6 ans avec des extrêmes allant de 38 à 64 ans

Sept patients soit 58% étaient de sexe féminin et cinq patients soit 42% était de sexe masculin.

La durée médiane entre le début de la symptomatologie ORL et le diagnostic de la maladie de système était de 37mois soit 3 ans avec des extrêmes allant de 3 à 120 mois.

Les maîtres symptômes étaient représentés par l'obstruction nasale et les rhinorrhées chroniques chez six patients suivie par l'épistaxis et la dysphonie chronique.

Un examen oto rhino larngologique complet a été réalisé chez tous nos patients, au décours de l'examen physique, 4 patients ont présenté successivement à l'inspection un aspect de cellulite cervico faciale avec hypertrophie parotidienne droite, des lésions cutanées à type de granulome médio facial, une ulcération de la pointe du nez et une tuméfaction de la racine du nez ont été retrouvé chez nos patients.

L'otoscopie était sans particularités chez 83.3% des patients, la rhinoscopie était normale chez 25% des patients tandis que ; 33% présentaient une muqueuse d'aspect inflammé dont un cas associé à une hypertrophie du cornet moyen des lésions croûteuses des fosses nasales étaient retrouvées chez 16.6% des patients une polypose nasale chez un patient soit 8.3%, et une perforation de la cloison nasale.

Tous les patients ont bénéficié d'une laryngoscopie indirecte

Différents examens paracliniques ont été effectués chez nos patients : audiométrique, scannographique, biologique et immunologique.

Les diagnostics de notre série de cas étaient retenus devant l'association de plusieurs critères cliniques et paracliniques. On note ainsi une prédominance de la granulomatose avec polyangeite ou maladie de Wegener retrouvée chez 6 patients soit 50% des cas suivie par la sarcoidose dans 17% des cas, une sarcoidose associée à une maladie de Wegener, polychondrite atrophiante, amylose laryngée et syndrome de Churg Strauss chacune dans 8% des cas.

La prise en charge thérapeutique couple le traitement de la maladie causale instaurée par le médecin interniste au traitement spécifique de chaque manifestation relevant du médecin spécialiste d'organe.

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement systémique

Quant au traitement spécifique de l'atteinte ORL, 58% des patients ont bénéficié d'un traitement médical contre 25% un traitement chirurgical, à type de polypectomie, nécrosectomie avec parotidectomie superficielle, et de vaporisation au laser CO₂ pour amylose laryngée

Tant dis que 2 patients soit 17% des cas avait présentée une dyspnée laryngée pour laquelle une trachéotomie a été indiquée en urgence.

L'évolution de nos patients était bonne dans 83% des cas, on note par ailleurs un état stationnaire chez un patient et un décès suite aux complications de la maladie chez un autre

Conclusion : L'évolution favorable chez la majorité de nos patients démontre l'importance d'un diagnostic précoce permettant un traitement rapide.

Le rôle de l'ORL dans le diagnostic est essentielle, les manifestations rhino-sinusales sont souvent précoces, et plus souvent, constantes. Il faudra savoir évoquer la maladie devant la persistance de certains signes et devant certaines localisations rares.

L'étroite collaboration entre spécialistes ORL, internistes est indispensable pour l'approche diagnostique et thérapeutique de ces patients.

Abstract

Introduction : The otorhinolaryngological manifestations are among the most frequent of the manifestations observed in the systemic or autoimmune diseases, they can reveal or inaugurate the disease of system.

Goal : To draw the attention on the frequency of the ENT affections in the systemic diseases and to underline the role of the ENT doctor in the screening, the diagnosis and the assumption of responsibility of these diseases.

Materials and Methods : 12 patients were selected among 181 files studied, i.e. 6.6%, with a confirmed systemic disease, and having expressed a predominant or revealing ENT involvement of the disease.

The average age was 50.6 years with extremes ranging from 38 to 64 years

Seven patients or 58% were female and five patients or 42% were male.

The median duration between the onset of ENT symptoms and the diagnosis of the systemic disease was 37 months or 3 years with extremes ranging from 3 to 120 months.

The main symptoms were nasal obstruction and chronic rhinorrhea in six patients followed by epistaxis and chronic dysphonia.

A complete oto rhino larngological examination was performed in all our patients, during the physical examination, 4 patients presented successively at the inspection an aspect of cervico facial cellulitis with right parotid hypertrophy, skin lesions such as medio facial granuloma, an ulceration of the tip of the nose and a swelling of the root of the nose were found in our patients.

Otoscopy was unremarkable in 83.3% of the patients, rhinoscopy was normal in 25% of the patients, while 33% had an inflamed mucosa, one of which was associated with hypertrophy of the middle concha. Crusty lesions of the nasal cavities were found in 16.6% of the patients, nasal polyposis in one patient (8.3%), and a perforation of the nasal septum.

All patients underwent indirect laryngoscopy

Various paraclinical examinations were performed in our patients: audiometric, scannographic, biological and immunological.

The diagnoses of our series of cases were retained in front of the association of several clinical and paraclinical criteria. We note a predominance of granulomatosis with polyangiitis or Wegener's disease found in 6 patients, that is to say 50% of the cases followed by sarcoidosis in 17% of cases, sarcoidosis associated with Wegener's disease, atrophic rhinitis, laryngeal amyloidosis and Churg Strauss syndrome in 8% of cases.

Therapeutic management combines treatment of the causative disease by the internist (corticosteroids, immunosuppressants) with specific treatment of each manifestation by the organ specialist.

All our patients have received systemic treatment.

As for the specific treatment of the ENT disease, 58% of the patients benefited from a medical treatment against 25% a surgical treatment, such as polypectomy, necrosectomy with superficial parotidectomy, and CO2 laser vaporization for amyloidosis.

The evolution of our patients was good in 83% of the cases, we note a stationary state in one patient and a death following the complications of the disease in another.

Conclusion : The favorable evolution of the majority of our patients demonstrates the importance of an early diagnosis allowing a rapid treatment.

The role of the ENT specialist in the diagnosis is essential, as the rhino-sinusal manifestations are often early and, more often, constant. The disease must be evoked when certain signs persist and when certain rare localizations occur.

Close collaboration between ENT specialists and internists is essential for the diagnostic and therapeutic approach of these patients.

ملخص

مقدمة : أمراض الأنف والأذن والحنجرة هي من بين المظاهر الأكثر شيوعا التي لوحظت في الأمراض

الجهازية أو المناعة الذاتية، فإنها يمكن أن تكشف عن هذه الأمراض الجهازية .

الهدف : لفت الانتباه إلى تواتر أمراض الأنف والأذن والحنجرة في الأمراض الجهازية والمتلازمات النظامية.

وتسليط الضوء على دور طبيب أمراض الأنف والأذن والحنجرة في فحص وتشخيص وإدارة هذه الأمراض

مواد و اساليب : تم اختيار 12 مريضا من بين 181 ملفا تمت دراستها أو 6.6٪، مما يمثل مرضا

مؤكدًا في النظام

وكان متوسط العمر 50.6 سنة تتراوح بين 38 و 64 سنة.

كان سبعة مرضى أو 58 في المائة من الإناث وخمسة مرضى أو 42 في المائة من الذكور.

كان متوسط الوقت بين بداية أمراض الأنف والأذن والحنجرة وتشخيص مرض النظام 37 شهرا أو 3

سنوات مع التطرف تتراوح بين 3 إلى 120 شهرا.

تمثلت الأعراض الرئيسية في انسداد الأنف وسيلان الأنف المزمن في ستة مرضى تليها الرعاف وخلل

النطق المزمن.

تم إجراء فحص كامل لجراحة الأذن والأنف والحنجرة لجميع مرضانا ، بعد الفحص البدني ، قدم 4

مرضى على التوالي عند الفحص جانبًا من التهاب النسيج الخلوي العنقي الوجهي مع تضخم الغدة النكفية الأيمن ،

والآفات الجلدية من نوع الورم في منتصف الوجه ، وتورم جذر الأنف في مرضانا.

كان تنظير الأذن غير ملحوظ في 83.3٪ من المرضى ، وكان تنظير الأنف طبيعياً في 25٪ من

المرضى بينما ؛ 33٪ أظهروا التهابًا في الأغشية المخاطية ، أحدها كان مصحوبًا بتضخم في المحارة الوسطى ،

آفات قشرية من التجويف الأنفي تم العثور عليها في 16.6٪ ، السلائل الأنفية في مريض واحد أي 8.3٪ ،

وانثقاب الحاجز الأنفي .

خضع جميع المرضى لتنظير الحنجرة غير المباشر.

تم إجراء العديد من الفحوصات السريرية للمرضى : قياس السمع والإشعاع والبيولوجيا والمناعة.
تم الإبقاء على التشخيصات أمام مجموعة من المعايير السريرية الإشعاعية والبيولوجية ، وبالتالي نلاحظ
غلبة مرض فيجنر في 6 مرضى أو 50٪ من الحالات يليه الساركويد في 17٪ من الحالات ، الساركويد المرتبط
بمرض فيجنر ، التهاب الغضروف الضموري polychondrite atrophiante والداء النشواني الحنجري
ومتلازمة شيرج ستروس في 8٪ من الحالات.

تجمع الإدارة العلاجية بين علاج المرض السببي الذي بدأه الطبيب الباطني (العلاج بالكورتيكوستيرويد ،
مثبطات المناعة) مع العلاج المحدد لكل مظهر تحت مسؤولية أخصائي الأعضاء.

استفاد جميع مرضانا من العلاج الجهازي

أما بالنسبة للعلاج النوعي لضعف الأنف والأذن والحنجرة ، فقد تلقى 58٪ من المرضى علاجاً طبياً
مقابل 25٪ علاج جراحي ، مثل استئصال السليلة ، واستئصال النخر مع استئصال الغدة النكفية السطحية ،
وتبخير ليزر ثاني أكسيد الكربون للداء النشواني الرقيق. مع ضيق التنفس الحنجري الذي من أجله تمت الإشارة
إلى فغر القصبة الهوائية بشكل عاجل.

كان تطور مرضانا جيداً في 83٪ من الحالات ، ونلاحظ أيضاً وجود حالة ثابتة لدى مريض وموت بعد
مضاعفات المرض لدى آخر.

استنتاج : يوضح التطور الإيجابي في غالبية مرضانا أهمية التشخيص المبكر الذي يسمح بالعلاج السريع.
مكان طبيب الأنف والأذن والحنجرة في التشخيص ضروري ، وغالباً ما تكون المظاهر مبكرة ، وفي
كثير من الأحيان ثابتة. سيكون من الضروري معرفة كيفية إثارة المرض أمام استمرار بعض العلامات وأمام
بعض المواقع النادرة.

يعد التعاون الوثيق بين أخصائيي الأنف والأذن والحنجرة والأطباء الداخليين ضرورياً للنهج التشخيصي
والعلاجي لهؤلاء المرضى.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Thomas V. McCaffrey MD,**
PhD Otolaryngol Pol (2009); Nasal manifestations of systemic diseases 63 (3): 228–235
2. **Guillevin L, Pagnoux C.**
Classification des vascularites systémiques. Presse Med 2007; 36:845–53.
3. **Rossert J, Boffa J, Verhelst D.**
Vascularites rénales. Rev Med Interne 2002; 23:549–550.
4. **ES-QALLI I.**
Rein et vascularites : Prévalence et Pronostic. Faculté de Médecine Marrakech ; thèse Med;2012 ; n°45.
5. **Cem Gabay,**
Alexander So Rev Med Suisse 2013; volume 9.539–540
6. **Halwani C, Trabelsi S, Zgolli C, Akkari Kh, Ben Mhamed R, Bouomrani S.**
Otolaryngological Manifestations of Systemic Diseases. Sch J Oto 1(3)–2018. SJO. MS.ID.000113
7. **Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, et al:**
L'épidémiologie de la granulomatose de Wegener. Estimations de la prévalence sur une période de cinq ans, de la mortalité annuelle et de la répartition géographique des maladies à partir de sources de données démographiques, Arthritis Rheum 39: 87–92, 1996.
8. **Felicetti, M., Cazzador, D., Padoan, R., Pendolino, A. L., Faccioli, C., Nardello, E., ... Schiavon, F. (2018).**
Ear, nose and throat involvement in granulomatosis with polyangiitis: how it presents and how it determines disease severity and long-term outcomes. Clinical Rheumatology, 37(4), 1075–1083.doi:10.1007/s10067-018-4019-0
9. **Abdelghani, K. B., Mahfoudhi, M., Ali, I. H., Barbouch, S., Boudabous, H., Turki, S., & Kheder, A. (2011).**
Atteinte ORL au cours de la granulomatose de Wegener. La Revue de Médecine Interne, 32, S113–S114
10. **Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al.**
Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 1983;98:76–85.

11. **Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al.**
Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992;116:488-98.
12. **Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CGM, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DGI, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R,**
Pour les recommandations de l'EULAR du Groupe d'étude petits et moyens vaisseaux. Ann Rheum Dis 68 (3): 310 - 317
13. **C. Comarmond, P.**
Cacoub, Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): Clinical aspects and treatment/Autoimmunity Reviews 13 (2014) 1121-1125
14. **Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, Ambrosch P, Noelle B, Both M, et al.**
Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? Ann Rheum Dis 2010;69:1934-9.
15. **Stone JH,**
Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. Arthritis Rheum 2003;48:2299-309.
16. **Jennings CR, Jones NS, Dugar J, Powell RJ, Lowe J (1998)**
Wegener ' granulomatose – une revue du diagnostic et du traitement chez 53 sujets. Rhinologie 36 (4): 188 - 191
17. **McDonald TJ,**
DeRemee RA (1993) Implication de la tête et du cou dans Wegener ' s granulomatose (WG). Adv Exp Med Biol 336: 309 -
18. **Pagnoux C.**
Granulomatose de Wegener. In: Guillevin L, Meyer O, Sibilia J, editors. Traité des maladies et syndromes systémiques. Paris: Flammarion; 2008. p. 674-94.
19. **Ann Rheum Dis 1999;**
Nasal manifestations of rheumatic diseases 58:589-590
20. **F. Rogister ,O. Kaye , M. Tebache , J.**
DaeleRev; QUAND LA RHINOSINUSITE RÉVÈLE UNE PATHOLOGIE SYSTÉMIQUE Med Liège 2015; 70 : 2 : 78-85

21. **Devaney KO, Travis WD, Hoffman G.**
Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol* 1990;14:555-64
22. **E.D. Papadimitraki et al.2004;**
Ear - nose - throat manifestations of autoimmune rheumatic diseases,22: 485-494
23. **Waxman J, Bose WJ.**
Laryngeal manifestations of Wegener's granulomatosis: case reports and review of the literature. *J Rheumatol* 1986;13:408-11.
24. **McDonald TJ, Neel HB, Deremee RA.**
Wegener's granulomatosis of the subglottis and the upper portion of the trachea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982;91:588-92.
25. **Ayache D, Cabane J.**
Maladies systémiques en ORL. In: Brasnu D, Hans S, Hartl D, Papon JF, editors. *Traité d'ORL*. Paris: Flammarion; 2008
26. **Liompart X, Aumaitre O, Kémény J-L, Mom T, Gilain L .**
Early otorhinolaryngological manifestations of Wegener's granulomatosis :Analysis of 21 patients. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*, 2002; 119, 6: 330-336
27. **Brooke RI.**
Wegener's granulomatosis involving the gingivae. *Br Dent J* 1969; 127 : 34 -36
28. **Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E.**
Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 2001;58:1215-21.
29. **Rowley AH, Duffy CE, Shulman ST.**
Prevention of giant coronary artery aneurysms in Kawasaki disease by intravenous gamma globulin therapy. *J Pediatr* 1988;113:290-4.
30. **Holle JU, Gross WL.**
Treatment of ANCA-associated vasculitides (AAV). *Autoimmun Rev* 2013;12:483-6.
31. **Langford CA, Klippel JH, Balow JE, James SP, Sneller MC.**
Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease. Part 1: rheumatologic and renal diseases.*Ann Intern Med* 1998; 128:1021-8.

32. **Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al.**
A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2187-98.
33. **Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P, et al.**
Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *Q J Med* 1997;90:401-9.
34. **Généreau T, Lortholary O, Leclercq P, Grenet D, Tubery M, Sicard D, et al.**
Treatment of systemic vasculitis with cyclophosphamide and steroids: daily oral low-dose cyclophosphamide administration after failure of a pulse intravenous high-dose regimen in four patients. *Br J Rheumatol* 1994;33:959-62.
35. **Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa J-J, Ruivard M, Ducroix J-P, et al.**
Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790-803
36. **Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadonienė J, et al.**
A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
37. **De Groot K, Muhler M, Reinhold-Keller E, Paulsen J, Gross WL.**
Induction of remission in Wegener's granulomatosis with low dose methotrexate. *J Rheumatol* 1998;25:492-5.
38. **De Groot K, Reinhold-Keller E, Tatsis E, Paulsen J, Heller M, Nolle B, et al.**
Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. Methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum* 1996;39:2052-61.
39. **Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC.**
A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis: induction of remission with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum* 1999;42: 2666-73.
40. **DeRemee RA.**
Trimethoprim-sulphamethoxazole for the treatment of Wegener's granulomatosis. *Rheumatol* 2003;42:396-7.

41. **Godeau B, Coutant-Perronne V, Le Thi Huong D, Guillevin L, Magadur G, De Bandt M, et al.**
Pneumocystis carinii pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. J Rheumatol 1994;21:246-51.
42. **Lhote F.**
Churg-Strauss syndrome. Presse Med. 2007;36(5 Pt2):875-89
43. **Olsen KD** Head Neck Surg 86:936-945, 1980.,
Neel HBI, DeRemee RA: Nasal manifestations of allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Otolaryngol
44. **Abril A, Calamia KT, Cohen MD.**
Le syndrome de Churg Strauss (angiite granulomateuse allergique): revue et mise à jour. Séminaire Arthritis Rheum 2003; 33: 106-14
45. **Lhote F, Cohen P, Guillevin L.**
Syndrome de Churg et Strauss. In: Guillevin L, Meyer O, Sibilia J, editors. Traité des maladies et syndromes systémiques. Paris: Flammarion; 2008. p. 652-73.
46. **Sinico, R. A., & Bottero, P. (2009).**
Churg-Strauss angiitis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 23(3), 355-366
47. **Guillevin L, Cohen P, Gayraud M.**
Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine 1999;78:26-37
48. **NALERIOM RM: Rhinite allergique.**
N Engl J Med 1991; 325: 860
49. **Keogh KA, syndrome de Specks U. Churg Strauss.**
Présentation clinique, anticorps cytoplasmiques antineutrophiles et leuco-antagonistes des récepteurs du triène. Am J Med 2003; 115: 284-90.
50. **Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al.**
Prévalence et signification clinique des anticorps cytoplasmiques antineutrophiles chez Syndrome de Churg-Strauss. Arthritis Rheum 2005; 52: 2926-36.
51. **Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al.**
Anticorps cytoplasmiques antineutrophiles et syndrome de Churg-Strauss. Ann Intern Med 2005; 143: 632-8.

52. **Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R.**
Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis(Churg–Strauss). The European Respiratory Journal. 2016;48:1429–1441
53. **Groh M, Pagnoux C, Baldini C,et al.**
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA) consensus task force recommendations for evaluation and management. European Journal of Internal Medicine. 2015;26:545–553
54. **Ribi C, Cohen P, Pagnoux C.**
Treatment of Churg–Strauss syndrome without poor-prognosis factors: A multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. Arthritis and Rheumatism. 2008;58:586–594
55. **Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Stern M.**
Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. Journal of Autoimmunity. 2013;43:60–69
56. **Cohen P, Pagnoux C, Mahr A,Aréne JP, Mouthon L, Le Guern V, et al.**
Churg–Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. Arthritis and Rheumatism. 2007;57:686–693
57. **P. Faulcon*, M. Raynal*, P. Bonfils.**
Manifestations nasales de la maladie de Churg et Strauss, La Lettre d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale – n° 237 – novembre 1998
58. **Fergie N, Jones NS, Havlat MF.**
The nasal manifestations of sarcoidosis : a review and report of eight cases. J Laryngol Otol 1999 ; 113 : 893–8.
59. **Valeyre D, Soler P, Pacheco Y. Sarcoïdose.**
In: Guillevin L, Meyer O,Sibilia J, editors. Traité des maladies et syndromes systémiques. Paris:Flammarion; 2008. p. 1264–94.
60. **Silbach LE.**
Course and prognosis of sarcoidosis around the world. AmJ Med 1974;57:847–52.
61. **MC. CAFFREY TV , MC DONALD TJ .**
Sarcoidosis of the nose and paranasal sinuses. Laryngoscope .1983;93:1281–4.

62. **Thèse n 201,**
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT, PROBLÉMATIQUE DE LA SARCOIDOSE NASOSINUSIENNE
63. **Khedher, M., Said, F., Hamzaoui, A., Khanfir, M., & Houman, M. H. (2018).**
L'atteinte ORL au cours de la sarcoïdose. La Revue de Médecine Interne, 39, A196
64. **Les atteintes naso–sinusiennes, une localisation peu connue de la sarcoïdose.**
Presse Medicale .2006; Tome 35, Cahier 2, N° 3
65. **Braun JJ, Gentine A, Pauli G.**
Sinonasal sarcoidosis: review and report of fifteen cases. Laryngoscope 2004;114:1960–3.
66. **HUBSCH G, BARRE P, SOLANS TH, MEROL J-CI, JAUSSAUD R, LABROUSSE M, CHAYS A**
Les localisations naso–sinusiennes de la sarcoïdose .Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 2005;122;6,281–286
67. **BRAUN J, BOURJAT P, OSTER J, PAULI G, QUOIX FE, GENETINE A.**
La sarcoïdose nasosinusienne : A propos de 13 cas. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac, 2001,118,238–244
68. **KRESPI YP, KURILOFF DB, ANER M.**
Sarcoidosis of the sinonasal tract: A new staging system. Otolaryngol Head and Neck Surg.1995; 112:221–7.
69. **(69)Bower JS, Belen JE, Dantzker DR.**
Manifestations and treatment of laryngeal sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 1980;122:325–32
70. **Chapelon C, Piette JC, Uzzan B, Coche E, Herson S, Ziza JM, et al.**
Rentabilité des prélèvements histologiques au cours de la sarcoïdose : analyse rétrospective multicentrique de 618 biopsies chez 416 malades. Rev Med Interne 1987;8:181–5.
71. **P.BOURJAT , JJ BRAUN .**
La sarcoïdose nasosinusienne: Apport de la Tomodensitométrie. J Radiol 2002 ;83:467–71
72. **Louafi SD.**
La sarcoïdose médiastino–pulmonaire : à propos de 55 cas. Faculté de Médecine Rabat 1997; thèse Med ; N° 264

73. **Youba C.**
Sarcoïdose Etude rétrospective de 26 cas. Faculté de Médecine Marrakech; thèse Med ; 2014 ; N° 19
74. **C. Londner, I. Zendah, O. Freynet, Z. Carton, G. Dion, H. Nunes, D.**
Valeyre, Traitement de la sarcoïdose. La Revue de médecine interne 32 (2011)109–113.
75. **COLLEGE DES ENSEIGNANTS DE PNEUMOLOGIE – 2017, SARCOIDOSE**
76. **PARAMOTHAYANS,JONES PW.**
Corticosteroid therapy in sarcoidosis: a systematic review. JAMA 2002;287:1301–7
77. **BERTRAND B .**
A Propos of ORL localisation of Besnier–Boeck–Shaumann disease. Acta Otorhinolaryngol Belg 1977; 31(3):227–240.
78. **BAUGHMAN RP, LOWER EE .**
Evidence–based therapy for cutaneous sarcoidosis.Clin Dermatol 2007;25:334–40
79. **Perdu J.**
Syndrome de Cogan : manifestations vasculaires et éléments du diagnostic. Sang Thrombose Vaisseaux 2000;12(2):111–4.
80. **Grasland A, Pouchot J, Hachulla E et al.**
Typical and atypical Cogan’s syndrome: 32 cases and review of the literature. Rheumatology (Oxford) 2004;43:1007–15
81. **Zenone, T. (2013).**
Syndrome de Cogan. La Presse Médicale, 42(6), 951–960.
82. **Balayre s, Gicquel J, Merci M, Dighiero P.**
Syndrome de Cogan atypique. J Fr Ophtalmol. 2003;26: 64–68.
83. **Holl–Ulrich K.**
Vasculitis: New nomenclature of the Chapel Hill consensus conference 2012. Z Rheumatol. 2014;73(9):823–33.
84. **Susac JO, Hardman JM, Selhorst JB.**
Microangiopathy of the brain and retina. Neurology. 1979;29:313–6

85. **Zenone T.**
Cogan syndrome. Presse Med. 2013;42(6 Pt 1):951–60
86. **D. Bouccara ;**
Cogan's syndrome: case report La Lettre d'ORL et de chirurgie cervico-faciale • n° 330 – juillet–août–septembre 2012
87. **Pfaffenbach DP, Hollenhorst RW.**
Microangiopathy of the retina. JAMA 1973;225:480—3.
88. **Aubart-Cohen F, Klein I, Alexandra JF, Bodaghi B, Doan S, Far-deau C et al.**
Long-term outcome in Susac syndrome. Medicine (Baltimore). 2007;86(2):93–102.
89. **Papo T, Klein I, Sacré K, Doan S, Bodaghi B, Aubart-Cohen F.**
Susac syndrome. Rev Med Interne. 2012;33(2):94–8
90. **Roeser MM, Driscoll CL, Shalloo JK, Gifford RH, Kasperbauer JL, Gluth MB.**
Susac syndrome—a report of cochlear implantation and review of otologic manifestations in twenty-three patients. OtolNeurotol. 2009;30(1):34–40.
91. **Rennebohm RM, Susac JO.**
Treatment of Susac's syndrome. JNS 2007;257:215—20
92. **Le Moigne F, Lamboley JL, Vitry T, El Chehab H, Guilloton L, Drouet A, et al.**
Susac syndrome, retinocochleocerebral microangiopathy: contribution of MRI. J Neuroradiol 2009;36(5):285—8
93. **Ballard E, Butzer JF, Donders J.**
Susac's syndrome: neuropsychological characteristics in a young man. Neurology. 1996;47:266–8.
94. **Rennebohm RM, Susac JO.**
Treatment of Susac's syndrome. JNS 2007;257:215—20.
95. **Imran TF, Helfgott S.**
Respiratory and otolaryngologic manifestations of giant cell arteritis. ClinExpRheumatol. 2015;33(2 Suppl 89):S-164–70.
96. **Maruyoshi H.**
Sensorial hearing loss combined with Takayushu's arteritis. Internal Med. 2005;44:124–8.

97. **Morales–Angulo C, VergaraPastrana S, Obeso–Agüera S, Acle L, González–Gay MÁ.**
Otorhinolaryngological manifestations in patients with Behçet disease. *ActaOtorrinolaringol Esp.* 2014;65(1):15–21.
98. **McCabe BF.**
Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann OtolRhinolLaryngol.* 1979;88:585–
99. **Bouomrani S, Nouma H, Chebbi S, Béji M.**
Atteinte laryngée révélatrice d'un lupus érythémateux systémique. *Pan Afr Med J.* 2015;21:181.
100. **Guillevin L, Maldini C.**
Polychondrite chronique atrophiante. In: Guillevin L, Meyer O, Sibilia J, editors. *Traité des maladies et syndromes systémiques.* Paris: Flammarion; 2008. p. 357–409.
101. **Dolan DL, Lemmon GB, Teitelbaum SL.**
Relapsing polychondritis, Analytical literature review and studies of pathogenesis. *Am J Med* 1966;41:285–99.
102. **Piette JC, El–Rassi R, Amoura Z.**
Antinuclear antibodies in relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis* 1999;17:541–4.
103. **Malard O, Hamidou M, Toquet C, Bordure PH,**
Beauvilain de Montreuil C Symptômes ORL révélateurs de polychondrite chronique atrophiante. Caractéristiques cliniques à propos de trois cas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2002;119:202–8.
104. **Les manifestations ORL de la polychondrite chronique atrophiante :**
A propos d'un cas – ENT manifestations of relapsing polychondritis: a case report
105. **McAdam LP, O Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM.**
Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55:193–215.
106. **Damiani JM, Levine HL.**
Relapsing polychondritis. *Laryngoscope* 1979;89:929–46.
107. **Faul John L, Kee Stephen T, Riz K, Norman W.**
Endobronchial stenting for severe airway obstruction in relapsing polychondritis. *Chest* 1999;116:825–7.

108. **Piette JC, El-Rassi R, Amoura Z.**
Antinuclear antibodies in relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis* 1999;17:541–4.
109. **COFER,**
Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides 2010 2011
110. **Vignes S, Chaillet M, Cabane J, Piette JC.**
Nasal septal perforation and systemic disease. *Rev Med Interne*. 2002;23(11):919–26.
111. **Adinolfi A, Valentini E, Calabresi E, Tesei G, Signorini V, Barsotti S et al.**
One year in review 2016: systemic lupus erythematosus. *ClinExpRheumatol*. 2016;34(4):569–74
112. **Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB.**
Nasal-septal perforation in systemic lupus erythematosus. Time for a closer look. *J Rheumatol*. 1999;26:1854–5
113. **Meyer O.**
Lupus érythémateux systémique. In: Guillevin L, Meyer O, Sibilia J, editors. *Traité des maladies et syndromes systémiques*. Paris:Flammarion; 2008. p. 123–299
114. **Meyer O.**
Lupus érythémateux systémique. *EMC* 2004; 14-244-A-10:l-24
115. **Collège des enseignants en Dermatologie de France.**
Lupus érythémateux disséminé : Syndrome des antiphospholipides. Dans *Dermatologie*. Lonrai : Elsevier Masson, 2008 :158–172.
116. **Amoura Z et Piette JC.**
Le lupus érythémateux systémique : aspects cliniques. *Médecine Thérapeutique* 2000; 6(7):547–553.
117. **Buxeraud, J. (2016).**
Le lupus érythémateux systémique. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(560), 45–47.
118. **Picone O, Alby C, Frydman R, Mariette X.**
Syndrome de GougerotSjögren en gynécologie obstétrique. *Revue de la littérature*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35:169–75.

119. **HACHULLA E, LABETTE P, HATRON PY.**
Le syndrome de Gougerot-Sjögren : Détecter les maladies systémiques autoimmunes.
Editeur Masson, 2000, Paris: 85-99
120. **Allen RKA, Sellars RE, Sandstrom PA.**
A prospective study of 32 patients with neurosarcoidosis. *SarcoidosisVasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:118-25
121. **Tucci M, Quatraro C, Silvestris F.**
Sjögren's syndrome: an autoimmune disorder with otolaryngological involvement.
ActaOtorhinolaryngol Ital. 2005;25(3):139-44
122. **HATRON PY, FAUCHAIS AL**
Syndrome de Gougerot-Sjögren et syndromes secs, plaquette réalisée par le service de Rhumatologie du CHU Bicêtre. *Rev. Prat.*, 2002; 51:159-169
123. **STEELE JC, DAWSON LJ, MOOTS RJ, FIELD EA.**
Congenital heart block associated with undiagnosed maternal primary Sjögren's syndrome – a case report and discussion. *Oral Diseases* 2005; 11:190-192.
124. **Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al**
Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group.
Ann Rheum Dis 2002; 61:554-8.
125. **Marks NJ, Roberts BJ.**
A proposed new method for the treatment of dry mouth. *Ann R Coll Surg Engl* 1983;65:191-3.
126. **Johansson G, Andersson G, Attstrom R, Glantz PO, Larsson K.**
The effect of Salinum on the symptoms of dry mouth: a pilot study. *Gerodontology* 1994;11:46-9.
127. **Strietzel FP, Martin-Granizo R, Fedele S, Lo Russo L, Mignogna M, Reichart PA, Wolff A.**
Electrostimulating device in the management of xerostomia. *Oral Dis* 2007;13:206-13.
128. **Hatron PY, Fauchais A.**
Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. *Rev Prat* 2001;51:159-64.
129. **Cotten A, Philippe P, Flipo RM.**
Chapitre 3 – Polyarthrite rhumatoïde. In: Cotten A, editor. *Imagerie Musculosquelettique : Pathologies Générales* 2^{eme} ed. Paris: Elsevier Masson; 2013. p. 97-136.

130. **Pillon F, Michiels Y.**
Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. Actualités Pharmaceutiques. 2013 ;52(531, Suppl):1–2
131. **Richez, C., Barnetche, T., Schaefferbeke, T., & Truchetet, M.–E. (2017).**
La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue ? Revue Du Rhumatisme Monographies, 84(4), 311–317. doi:10.1016/j.monrhu.2017.07.006 (102)Saraux A. Epidémiologie de la polyarthrite rhumatoïde. Rev Prat 2012; 62(8):1081–3. 8.
132. **Dalton DS, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Wiley TL, Nondahl DM.**
The impact of hearing loss on quality of life in older adults. Gerontologist. 2003;43: 661–8.
133. **Ozcan M, Karakus MF, Gunduz OH, Tuncel U, Sahin H.**
Hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2002;22: 16–19.
134. **A Ozturk, S Yalcin, IKaygusuz, S Sahin, et al.**
HighFrequencyHearingLoss and Middle EarInvolvement in RheumatoidArthritis. Am J Otolaryngol 2004; 25: 411–7.
135. **Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham 3 rd CO, et al. 2010**
Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62:2569–81
136. **Xavier Mariette (2002).**
Traitements actuels et potentiels du syndrome de Gougerot–Sjögren primitif. , 69(7), 697–701.
137. **Michiels, Y., & Pillon, F. (2013).**
Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. Actualités Pharmaceutiques, 52(531), 6–13.
138. **Jansen G, van der Heijden J, Oerlemans R et al.**
Sulfasalazine is a potent inhibitor of the reduced folate carrier: implications for combination therapies with methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2004;50:2130–9
139. **Pouchot J, Fautrel B. Maladie de Still de l'adulte. In: Guillevin L, Meyer O, Sibilia J, editors.**
Traité des maladies et syndromes systémiques. Paris: Flammarion; 2008. p. 1249–63.

140. **Fautrel B, Zing E, Golmard JL.**
Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medecine* 2002;81:194-200.
141. **Grateau G. Amyloses.** In: **Guillevin L, Meyer O, Sibilia J, editors.**
Traité des maladies et syndromes systémiques. Paris: Flammarion; 2008. p. 1191-212.
142. **G Palladini, G Merlini ;**
« Systemic amyloidoses : what an internist should know », *European Journal of internal medicine* 24 (2013) ; 729-739
143. **Nandapalan V, Jones TM, Morar P, Clark AH, Jones AS.**
Localized amyloidosis of the parotid gland: a case report and review of the localized amyloidosis of the head and neck. *Head Neck.* 1998;20(1):73-8. 17.
144. **Pang KP, Chee LW, Busmanis I.**
Amyloidoma of the nose in a pediatric patient: a case report. *Am J Otolaryngol.* 2004;22(2):138-41
145. **Kyle RA, Bayrd ED.**
Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine.* 1975;54(4):271-99
146. **Patel A, Pambuccian S, Maisel R.**
Nasopharyngeal amyloidosis. *Am J Otolaryngol* 2002;23:308-11.
147. **Rudy SF, Jeffery CC, Damrose EJ.**
Clinical characteristics of laryngeal versus nonlaryngeal amyloidosis. *Laryngoscope.* 2018;128(3):670-4
148. **A Muneeb, S Gupta ;**
« Isolated laryngeal amyloidosis mimicking laryngeal cancer », *Cureus* 10 (2018)
149. **T Send, J L Spiegel, G Schade, A Pantelis, A Olthoff, F Bootz, M Canis, M Jakob ;**
«Amyloidosis of the Upper Aerodigestive Tract: Management of a Rare Disease and Review of the Literature », *Dysphagia* 34 (2018), 179-191
150. **Pribitkin, E., Friedman, O., O???Hara, B., Cunnane, M. F., Levi, D., Rosen, M., ... Sataloff, R. T. (2003).**
Amyloidosis of the Upper Aerodigestive Tract. *The Laryngoscope*, 113(12), 2095-2101

151. **Hazenberg AJ, Hazenberg BP, Dikkers FG.**
Long-term follow-up after surgery in localized laryngeal amyloidosis. Eur Arch OtoRhino-Laryngol. 2016;273:2613–20.
152. **T. Send et al.:**
Amyloidosis of the Upper Aerodigestive Tract(2019) 34:179–191
153. **N Magy Bertrand ;**
« Actualités sur les amyloses », La revue de médecine interne 37 (2016), S29–S35
154. **Sophie Fries, Philippe Pasche,**
Christophe Brunel, Valérie Schweizer;Rev Med Suisse 2015; volume 11. 1796–1802
155. **N M Phillips, E Matthews, C Altmann, J Agnew, H Burns ;**
«Laryngeal amyloidosis: diagnosis, pathophysiology and management», The Journal of Laryngology & Otology (2017), 131 (Suppl. S2), S41–S47
156. **Kane BS, Ndongo S, Ndiaye AA, Djiba B, Niasse M, Diack N, Ndao AC, Fall BC, Gning S, Pouye A.**
Maladies systémiques en médecine interne «contexte africain»: aspects épidémiologiques et classification.
Rev Med Interne. 2016;37(Suppl1) :A37.
157. **Paulsen JI, Rudert H.**
Manifestations of primary vasculitis in the ENT region. Z Rheumatol. 2001;60(4):219–25.
158. **Pouchot, J., Moya-Plana, A., Bonfils, P., & Arlet, J.-B. (2013).**
Manifestations ORL et maladies systémiques. Revue Du Rhumatisme Monographies, 80(1), 15–19.
159. **Prokopakis E, Nikolaou V, Vardiounotis A, Jorissen M.**
Nasal manifestations of systemic diseases. B-ENT 2013 ; 9 : 171–84
160. **Moya-Plana, A., Pouchot, J., Laccourreye, O., & Bonfils, P. (2013).**
Manifestations oto-rhino-laryngologiques des maladies systémiques. EMC – Oto-Rhino-Laryngologie, 8(2), 1–10

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي،
نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أعراض أمراض الأذن و الأنف والحنجرة في الأمراض الجهازية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/04/14

من طرف

السيدة أميمة بوغت

المزودة في 1995/06/25 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

أمراض الأنف والأذن والحنجرة - الأمراض الجهازية -
التهاب الاوعية - الورم الحبيبي - التهاب الاتصال

اللجنة

الرئيس

ع. راجي

السيد

أستاذ في طب الأنف والأذن والحنجرة وجراحة العنق والوجه

المشرف

ح. عمار

السيد

أستاذ في طب الأنف والأذن والحنجرة وجراحة العنق والوجه

الحكم

ي. درواسي

السيد

أستاذ في طب الأنف والأذن والحنجرة وجراحة العنق والوجه