

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2007

N° 119

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en cardiologie et maladies vasculaires
par

Éric Rendu

né le 10 février 1977 à Maisons Laffitte (78)

Présentée et soutenue publiquement le 9 mai 2007

**ATTEINTES CARDIAQUES DU SYNDROME DE
CHURG ET STRAUSS :
UNE GRAVITE A NE PAS MECONNAITRE.**

Président : Monsieur le Professeur JN Trochu

Directeurs de thèse : Monsieur le Docteur JP Gueffet
Monsieur le Docteur C Agard

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	8
II. LE SYNDROME DE CHURG ET STRAUSS	10
2.1. Epidémiologie	10
2.2. Physiopathologie	11
2.3. Facteurs déclenchants	12
2.4. Coeur et SCS	14
2.4.1. Atteintes péricardiques	14
2.4.2. Atteintes myocardiques	17
2.4.3. Atteintes de l'endocarde	18
2.4.4. Atteintes des artères coronaires.....	18
2.4.5. Mort subite	20
2.4.6. Apports de l'électrocardiogramme	20
2.4.7. Apports de l'échographie cardiaque.....	20
2.4.8. Apports de l'IRM cardiaque.....	22
2.5. Manifestations cliniques extracardiaques du SCS	24
2.5.1. Signes généraux.....	25
2.5.2. Asthme	25
2.5.3. Opacités pulmonaires labiles.....	25
2.5.4. Autres manifestations pleuro-pulmonaires.....	26
2.5.5. Manifestations ORL	26
2.5.6. Manifestations neurologiques	27
2.5.7. Manifestations digestives	28
2.5.8. Manifestations rhumatologiques	28
2.5.9. Manifestations cutanées	29
2.5.10. Manifestations rénales.....	29
2.5.11. Manifestations ophtalmologiques	30
2.5.12. Manifestations urologiques	30
2.6. Anomalies biologiques	30
2.6.1. Hyperéosinophilie	30
2.6.2. Syndrome inflammatoire.....	31
2.6.3. ANCA.....	31
2.6.4. Autres anomalies biologiques	32
2.7. Constatations Anatomopathologiques	33
2.8. Classifications et critères diagnostiques	35
2.8.1. Critères de Churg et Strauss	35
2.8.2. Critères de Lanham	36
2.8.3. Classification de l'ACR	36
2.8.4. Conférence de consensus de Chapel Hill	38
2.9. Diagnostics différentiels du SCS avec atteinte cardiaque	39
2.9.1. Syndrome hyperéosinophilique essentiel	39
2.9.2. Infections parasitaires : helminthiases.....	40
2.9.3. Périartérite noueuse	41
2.9.4. Granulomatose de Wegener	42

2.9.5. Myocardite d'hypersensibilité.....	42
2.9.6. Autres diagnostics différentiels.....	43
2.10. Traitement du SCS.....	43
2.10.1. Le Five Factors Score.....	44
2.10.2. Corticothérapie.....	45
2.10.3. Cyclophosphamide.....	46
2.10.4. Autres traitements.....	47
2.11. Pronostic.....	47
III. PATIENTS ET METHODES.....	49
3.1. Recrutement.....	49
3.2. Critères d'inclusion et de classement.....	49
3.3. Manifestations cliniques, biologiques, anatomopathologiques et imagerie ...	50
3.3.1. Manifestations cliniques.....	50
3.3.2. ANCA.....	51
3.3.3. Troponine.....	51
3.3.4. Coronarographie.....	51
3.3.5. Examens anatomopathologiques.....	52
3.3.6. Suivi.....	52
3.4. Analyses statistiques.....	52
IV. RESULTATS.....	53
4.1 Résultats pour la cohorte des 23 patients atteints du SCS.....	53
4.1.1. Caractéristiques cliniques.....	53
4.1.2. Données biologiques.....	57
4.1.3. Electrocardiogrammes.....	58
4.1.4. Echographies cardiaques.....	58
4.1.5. Examens anatomopathologiques.....	59
4.1.6. Evolution.....	60
4.2. 11 observations détaillées de SCS avec atteinte cardiaque.....	60
Cas n° 1 : MYOCARDITE FULMINANTE AVEC ASSISTANCE CIRCULATOIRE.....	60
Cas n° 2 : MORT SUBITE REVELANT UNE MYOCARDITE FULMINANTE.	63
Cas n° 3 : MYOCARDITE FULMINANTE COMPLIQUEE DE TV SYNCOPALE	65
Cas n° 4 : CARDIOMYOPATHIE DILATEE EN BAS DEBIT.....	67
Cas n° 5 : CARDIOMYOPATHIE DILATEE.....	69
Cas n° 6 : CARDIOMYOPATHIE DILATEE GREFFEE DEPUIS 10 ANS.....	71
Cas n° 7 : MYOPERICARDITE.....	74
Cas n° 8 : TAMPONNADE RECIDIVANTE.....	75
Cas n° 9 : TAMPONNADE.....	78
Cas n° 10 : PERICARDITE.....	79
Cas n° 11 : PERICARDITE A L'OCCASION D'UNE RECHUTE.....	81
4.3. Synthèse des 11 patients avec atteinte cardiaque.....	83
4.3.1. Caractéristiques des atteintes cardiaques.....	83
4.3.2. Autres manifestations cliniques.....	85
4.3.3. Données biologiques.....	86
4.3.4. Electrocardiogrammes.....	86

4.3.5. Echographies cardiaques	87
4.3.6. Coronarographies	88
4.3.7. IRM cardiaques	88
4.3.8. Anatomopathologie	89
4.3.9. Evolution	90
V. DISCUSSION	91
5.1. Nombre de patients	91
5.2. Confirmation du diagnostic de SCS	92
5.3. Caractéristiques des patients.....	93
5.3.1. Asthme	93
5.3.2. Facteurs déclenchants.....	93
5.3.3. Fréquence des atteintes cardiaques	94
5.3.4. Gravité des atteintes cardiaques au cours du SCS.....	95
5.3.5. Association entre atteinte cardiaque et épanchements pleuraux	96
5.3.6. ANCA négatifs en cas d'atteinte cardiaque	96
5.3.7. Examens anatomopathologiques	98
5.4. Recherche systématique d'une atteinte cardiaque.....	99
5.4.1. L'examen clinique.....	99
5.4.2. Electrocardiogramme	99
5.4.3. Echocardiographie.....	100
5.4.4. Troponine	101
5.4.5. BNP	102
5.4.6. Coronarographie.....	102
5.4.7. IRM cardiaque.....	103
5.4.8. Bilan minimal à la recherche d'une atteinte myocardique.....	103
5.5. Prise en charge thérapeutique de l'atteinte cardiaque du SCS	104
5.5.1. Traitement spécifique de la vascularite.....	104
5.5.2. Assistance circulatoire.....	104
5.5.3. Traitements de l'insuffisance cardiaque en dehors des β -bloquants	104
5.5.4. Traitement β -bloquant	104
5.5.5. Greffe cardiaque	105
5.6. Pronostic de l'atteinte cardiaque	107
VI. CONCLUSION.....	108
VII. BIBLIOGRAPHIE	109
GLOSSAIRE.....	121

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Critères de Lanham.	36
Tableau 2. Présentation traditionnelle de la classification de L'ACR (American College of Rheumatology, 1990).	37
Tableau 3. Analyse univariée des caractéristiques démographiques et cliniques de 23 patients atteints d'un syndrome de Churg et Strauss avec et sans atteinte cardiaque.	54
Tableau 4. Analyse univariée des caractéristiques biologiques et anatomopathologiques de 23 patients atteints d'un syndrome de Churg et Strauss avec et sans atteinte cardiaque.	59
Tableau 5. Description et évolution des atteintes cardiaques.	85
Tableau 6. Manifestations cliniques et biologiques dans la série nantaise et dans les précédentes.	93
Tableau 7. Manifestations cliniques, lésions anatomopathologiques et mécanismes physiopathologiques selon le résultat de la recherche d'ANCA, ¹ d'après Sinico, ² d'après le groupe français d'étude des vascularites.	97

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Scanner thoracique, fenêtre médiastinale, de monsieur PA (cas n°8).	15
Figure 2. Liquide péricardique de monsieur PA (cas n°8), coloration de Papanicolaou, x 400.	16
Figure 3. Examen macroscopique du coeur de monsieur GG (cas n°2), prélevé lors de l'autopsie.	17
Figure 4. IRM cardiaque de CN (cas n°1). Coupe 4 cavités, en pondération T1, 10 min. après l'injection de gadolinium.	22
Figure 5. Radiographies thoraciques de madame AP (cas n°11). A J0 puis 7 jours après l'instauration du traitement.	26
Figure 6. Biopsie myocardique de monsieur GG (cas n°2), coloration HPS, x400.	33
Figure 7. Biopsie myocardique de monsieur GG (cas n°2), coloration HPS, x100.	34
Figure 8. Classification en arborescence de l'ACR, pour un patient porteur d'une vascularite systémique.	38
Figure 9. ECG à l'entrée de mademoiselle CN (cas n°1).....	61
Figure 10. IRM cardiaque de CN (cas n°1). Coupe petit axe en pondération T1, 10 min. après l'injection de gadolinium.	63
Figure 11. ECG à l'entrée de GG (cas n°2).....	64
Figure 12. ECG de JJG (cas n°6), 4 ans avant la transplantation cardiaque.	72
Figure 13. ECG de JMG (cas n°7).	75
Figure 14. Radiographie thoracique et échographie cardiaque, par voie sous costale de PA (cas n° 8).....	76
Figure 15. Biopsie péricardique de PA (cas n°8). Coloration HPS, x 100.....	77
Figure 16. ECG de JM (cas n°9).	78
Figure 17. Radiographie et TDM thoraciques, fenêtre parenchymateuse de AP (cas n°11). A J2 après l'instauration du traitement.	82
Figure 18. TDM thoracique, fenêtre médiastinale de AP (cas n°11).	83

Figure 19. Echographie cardiaque de CN (cas n°1), 15 jours après l’instauration du traitement, 6 jours après l’arrêt de l’assistance circulatoire. 88

Figure 20. 1^{ère} IRM cardiaque de mademoiselle CN (cas n°1). Coupe petit axe pondérée T1, 10 min. après l’injection de gadolinium..... 89

I. INTRODUCTION

Le SCS est une vascularite systémique au cours de laquelle les atteintes cardiaques sont fréquentes. Les principales manifestations cardiaques sont des myocardites, des cardiomyopathies dilatées et des péricardites pouvant évoluer vers la tamponnade. Les atteintes endocardiques et coronariennes sont plus rares. Dans plusieurs observations, le diagnostic de SCS a été fait en post mortem lors de l'autopsie après une mort subite. Les décès survenant la première année après le diagnostic de syndrome de Churg et Strauss (SCS) sont d'origine cardiaque dans 83% des cas [1]

Le SCS est une entité rare mais curable. Le pronostic des patients dépend de la rapidité d'instauration du traitement. Les manifestations cardiaques étant inaugurales et graves, le patient peut être hospitalisé dans un service de cardiologie au moment du diagnostic de la vascularite. Le cardiologue doit donc savoir évoquer ce syndrome rapidement devant la dyade : asthme et hyperéosinophilie, dans un contexte de vascularite (altération de l'état général, fièvre, douleurs abdominales, myalgies, arthralgies, neuropathie, purpura...) afin de débiter le traitement spécifique qui est une urgence.

Au cours de l'analyse de la littérature, nous avons retrouvé de nombreuses observations de cas isolés de SCS avec des atteintes cardiaques sévères. Deux études échocardiographiques ont été publiées, concernant respectivement 12 et 16 patients atteints du SCS, mais les patients de ces études n'avaient pas de symptomatologie cardiaque [2, 3]. Nous n'avons pas trouvé de séries étudiant précisément les manifestations cliniques, biologiques, les anomalies électrocardiographiques et échocardiographiques qui peuvent être constatées au cours du SCS. Or, une bonne connaissance des caractéristiques des manifestations cardiaques semble indispensable puisque le traitement est urgent et spécifique. En effet, lorsque le diagnostic de SCS est posé, dans un cas de péricardite il faut instaurer une corticothérapie en urgence alors que s'il existe une myocardite, il est conseillé d'y adjoindre un traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide.

Le premier objectif de ce travail est de mieux connaître les signes du syndrome de Churg et Strauss et de définir les moyens de dépistage de ses manifestations cardiaques (cliniques, biologiques, électrocardiographiques et d'imagerie).

Le second objectif de ce travail est de rechercher des caractéristiques qui sont propres au SCS avec atteinte cardiaque. En effet plusieurs études concluent que certaines caractéristiques de la maladie sont différentes lorsqu'il existe une atteinte cardiaque, notamment la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles [4].

Pour cela, nous avons mené une étude rétrospective, incluant les patients atteints du SCS hospitalisés entre 1996 et 2006 au CHU de Nantes. Les patients inclus ont été répartis en deux groupes selon l'existence d'une atteinte cardiaque ; puis les caractéristiques des deux groupes ont été comparées.

II. LE SYNDROME DE CHURG ET STRAUSS

Le syndrome de Churg et Strauss, encore appelé angéite granulomateuse allergique est une vascularite qui atteint les vaisseaux de petit et moyen calibres. Ce syndrome a été décrit par Jacob Churg et Lotte Strauss en 1949. La publication princeps, rapportée en 1951, comporte 13 observations, 9 femmes et 4 hommes dont 11 sont décédés et 10 ont été autopsiés [5]. Le SCS se caractérise par l'association d'un asthme, d'une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire associée à des manifestations viscérales diverses.

2.1. Epidémiologie

C'est une maladie rare ; sa fréquence varie de façon importante selon les études épidémiologiques et les pays. L'incidence annuelle est de 0.5 à 5 cas par million d'habitants et la prévalence varie de 2 à 13 cas par million d'habitants [6-9]. En France, une étude épidémiologique qui se voulait la plus exhaustive possible, puisqu'elle utilisait 3 sources de recueil d'informations (les médecins traitants, les services hospitaliers privés, publics et l'assurance maladie) a été menée en 2000 en Seine Saint Denis. En utilisant des algorithmes statistiques correctifs, elle a estimé la prévalence du syndrome de Churg et Strauss à 11 cas par million d'habitants [10]. Par ailleurs, elle a également permis de montrer que la maladie était deux fois plus fréquente chez les sujets caucasiens.

Même parmi les patients asthmatiques la survenue du SCS reste très rare. L'incidence du SCS a été évaluée à 34,6 cas par an et par million d'asthmatiques au cours d'une étude portant sur 184 667 patients asthmatiques traités de 1995 à 2000 [11].

Le SCS peut survenir à tous les âges ; le plus souvent, le diagnostic est porté entre 35 et 55 ans [12-17].

Le sexe ratio est équilibré [12-17].

2.2. Physiopathologie

La physiopathologie du SCS reste inconnue. Les constatations biologiques sont en faveur d'une participation des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et des polynucléaires éosinophiles (PNEo) dans la survenue de la maladie.

Au cours du SCS la présence d'ANCA est retrouvée dans 40 % des cas ; en général la fluorescence est périnucléaire et ils ont une spécificité anti-myéloperoxydase (MPO) [4]. Les ANCA jouent un rôle probable dans le développement des lésions observées. Leur toxicité a pu être mise en évidence en présence de cytokines telles que Tumor Necrosis Factor α (TNF α) [18]. Les ANCA favoriseraient l'activation et l'adhésion des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium. Ils stimuleraient également le stress oxydatif et la production d'enzymes lysosomiales responsables de lésions endothéliales [19]. L'administration d'anticorps anti MPO à des souris invalidées pour le gène RAG et dépourvues de lymphocytes B entraîne le développement de lésions de glomérulonéphrites nécrosantes [18]. Cette observation illustre la toxicité des ANCA anti-MPO notamment au niveau rénal ; d'ailleurs, dans la cohorte du Groupe français d'étude des vascularites, la positivité des ANCA est associée avec l'existence d'une atteinte rénale [4]. Le mécanisme de la production des ANCA reste inconnu.

Les PNEo jouent également un rôle ; à la fois par leur pouvoir cytotoxique direct et à la fois par le biais de la production de cytokines pro-inflammatoires. Le cytoplasme des PNEo contient des granules dans lesquelles 4 protéines cationiques ont été identifiées : la peroxydase, la protéine cationique de l'éosinophile (ECP), la neurotoxine dérivée des PNEo (NDE) et la Major Basic Protein (MBP). Le taux sérique de la protéine cationique [20] et l'élimination urinaire de la neurotoxine dérivée du PNEo [21] s'élèvent lors de la vascularite du SCS. La présence de ces deux protéines a également été retrouvée en grande quantité dans les lésions tissulaires du SCS [22]. Deux études sur le liquide broncho-alvéolaire et le sérum de patients porteurs du SCS ont mis en évidence une augmentation des concentrations des cytokines impliquées dans la maturation des PNEo (IL-3, IL-5 et GM-CSF) [23, 24] ; ces cytokines sont également produites par les PNEo eux-mêmes dans le cadre d'une boucle d'activation autocrine [25].

Une équipe japonaise a montré chez un patient de 71 ans atteint d'une myocardite de Churg et Strauss que le métabolisme des acides gras dans le myocarde était perturbé en l'absence d'anomalie de la perfusion. Six semaines après le début du traitement, ils ont réalisé un SPECT (single photon emission computed tomography) au ^{123}I BMIPP (acide methyl-iodophenyl pentadécanoïque) ; le métabolisme des acides gras était anormal dans l'ensemble du myocarde, sauf au niveau de l'apex. Parallèlement, ils ont réalisé une coronarographie et un SPECT au Tl (Thallium) qui montraient une bonne vascularisation tissulaire myocardique. Les taux des protéines des granules des PNEo (ECP, protéine X des éosinophiles et MBP) dosés dans le sang étaient restés élevés à 6 semaines du début du traitement. Ils en ont conclu que l'altération myocardique était secondaire aux cytokines et au relargage des protéines contenues dans les granules des éosinophiles qui entraîneraient une altération du métabolisme énergétique mitochondrial [26]. Dans une seconde observation de myocardite segmentaire, le SPECT au Tl (Thallium) montrait au contraire une hypoperfusion dans le territoire hypokinétique, alors que la coronarographie était normale [27]. Dans la première observation, il existait des lésions myocardiques en l'absence d'ischémie, alors que dans la seconde observation, l'atteinte du myocarde était secondaire à une ischémie tissulaire engendrée par la vascularite des petits vaisseaux. Au cours d'un SCS, l'altération myocardique peut donc résulter de deux mécanismes soit d'une toxicité directe des polynucléaires éosinophiles, soit d'une ischémie tissulaire secondaire à l'atteinte des vaisseaux.

Dans la littérature, on ne retrouve qu'une seule publication de SCS familial : 2 soeurs étaient atteintes [28]. Il n'existe aucun autre argument pour que des facteurs génétiques puissent influencer la susceptibilité à développer cette maladie. L'effet des facteurs environnementaux paraît prépondérant.

2.3. Facteurs déclenchants

Au sein de la population très abondante des patients asthmatiques, il n'existe aucun moyen de prédire lesquels d'entre eux évolueront vers un SCS [29], mais des facteurs déclenchants de la maladie ont été identifiés. Une stimulation antigénique (lors d'une vaccination ou d'une désensibilisation [14, 16]) et une interruption ou une réduction de dose de la corticothérapie (le plus souvent instaurée comme traitement de l'asthme instable) sont des facteurs déclenchants classiques de la maladie [30, 31].

Par ailleurs, l'instauration d'un traitement de l'asthme par antileucotriène (le seul commercialisé en France est le Montelukast, Singulair®) a également été évoquée comme facteur déclenchant devant l'observation de plusieurs cas déclarés après l'introduction de ces médicaments [29, 32-34]. Parmi 40 000 patients traités par antileucotriène, la prévalence du SCS a été estimée 4 fois plus importante [33]. Cependant, il existe un biais notable : fréquemment l'introduction de ce traitement permet de diminuer la corticothérapie, ce qui est en soit une cause reconnue dans le déclenchement de la maladie [12, 33]. Dans la seconde plus grande cohorte mondiale (91 patients), issue de la base de données de la Mayo Clinic, Keogh n'a pas retrouvé de rôle pathogénique des antileucotriènes [12]. Enfin une étude d'épidémiologie récente réalisée à grande échelle (elle couvrait une population de 13,9 millions de personnes) conclut également à l'absence d'association majeure entre antileucotriènes et survenue d'un SCS en analyse multivariée (prenant en compte les doses orales ou inhalées de corticoïdes et le nombre de classes thérapeutiques utilisées pour le traitement de l'asthme). Pour les auteurs, l'association constatée initialement entre antileucotriène et SCS ne traduisait que la sévérité de l'asthme au cours du SCS [35]. Les antileucotriènes n'entraînent probablement pas la survenue d'un SCS, mais la baisse de corticothérapie qu'ils permettent peut favoriser la survenue de la maladie chez des patients porteurs d'un asthme instable. Il faut donc activement surveiller le taux de PNEo et rechercher un SCS chez les patients qui présenteraient une altération de l'état général après instauration de ce traitement.

Un cas de SCS a été rapporté après inhalation de cocaïne [36]. L'exposition à la silice entraînerait un risque plus important de développer un SCS [36]. L'inhalation d'antigènes infectieux comme les spores d'*Actinomyces thermophilus* est rapportée comme facteur déclenchant devant l'observation de spores sur des biopsies pulmonaires d'un patient de 27 ans dont le SCS s'était réactivé lors de la réexposition à des pigeons porteurs de l'infection [37]. Contrairement à la périartérite noueuse, le SCS n'est pas associé à l'infection par le virus de l'hépatite B [16]. Plusieurs autres facteurs déclenchants médicamenteux ou infectieux ont été incriminés sans que leur imputabilité n'ait pu être prouvée [32, 38].

Trois observations de SCS en rapport avec la grossesse sont rapportées dans la littérature. Deux d'entre elles montrent l'association entre SCS, myocardite et grossesse [39, 40]. Dans le premier cas clinique, la vascularite a débuté avec une myocardite dans les mois suivant l'accouchement [40]. La seconde observation est celle d'une femme qui présentait des

rechutes du SCS à chacune de ses grossesses et qui est finalement décédée d'une myocardite fulminante lors de la cinquième grossesse. Une des patientes de la cohorte de Barcelone était en rémission lorsqu'elle est tombée enceinte une première fois. Elle a présenté une réactivation de l'asthme, une rhinite et un purpura qui ont évolué favorablement sans complication de la grossesse sous corticothérapie systémique. Après l'accouchement elle n'a pas présenté de rechute jusqu'à une seconde grossesse au cours de laquelle la réactivation du SCS a nécessité un traitement par cyclophosphamide et le fœtus est décédé à 28 semaines [17].

2.4. Coeur et SCS

Les atteintes cardiaques sont fréquentes et sévères ; elles constituent la première cause de mortalité imputable au SCS [14, 41, 42]. Parmi les observations rapportées dans la littérature, les trois manifestations cliniques les plus fréquentes sont l'insuffisance cardiaque, les douleurs thoraciques et la mort subite. La fréquence des formes cardiaques est très variable d'une série à l'autre : 15 à 85% des cas de SCS ont une atteinte cardiaque [5, 14, 16, 43]. Dans la publication princeps au cours de laquelle J. Churg et L. Strauss ont décrit la maladie chez 13 patients, l'insuffisance cardiaque était responsable de 3 des 11 décès. Le coeur était examiné de manière systématique lors de l'autopsie de 10 patients et la fréquence des atteintes cardiaques était de 90% [5]. Dans certains cas, le syndrome de Churg et Strauss peut s'exprimer sous la forme d'une atteinte cardiaque isolée chez un patient porteur d'un asthme et d'une hyperéosinophilie [44, 45].

Les lésions cardiaques résultent probablement de 2 mécanismes : une toxicité des PNEo infiltrés ou organisés en granulomes dans le milieu interstitiel et une ischémie secondaire à la destruction des artéioles coronaires par la vascularite. Les 3 tuniques du coeur peuvent être touchées, mais les atteintes les plus fréquentes sont les péricardites et les myocardites.

2.4.1. Atteintes péricardiques

Un épanchement péricardique est observé chez 8 à 32% des patients selon les plus grandes séries [12-17, 46]. Dans la publication princeps de Churg et Strauss, des granulomes étaient présents sur l'épicaire de 6 patients sur 10 [5]. Dans la série du GFEV (Groupe

Français d'Etude des Vascularites) publiée par L. Guillevin, un épanchement péricardique est retrouvé chez 22% des patients [16]. La péricardite est fréquemment inaugurale de la vascularite. Parfois, l'atteinte péricardique peut être la seule manifestation de la maladie (en dehors de l'asthme et des signes généraux) [47].

Fréquemment asymptomatiques et sous diagnostiquées, les atteintes péricardiques sont souvent bénignes. La péricardite peut se manifester par des douleurs ou peut être diagnostiquée de manière fortuite lors de la découverte d'un épanchement péricardique au cours d'un scanner thoracique ou d'une échographie cardiaque. Une étude au cours de laquelle une échocardiographie était réalisée de manière systématique chez 16 patients atteints de SCS (dont 12 seulement était en phase active de la maladie) a retrouvé un épanchement péricardique minime dans 37% des cas. Ces patients étaient tous asymptomatiques [2].

Dans certains cas, l'épanchement péricardique peut s'aggraver rapidement et évoluer jusqu'à la tamponnade [44, 48-51]. Il nécessite alors la réalisation d'un drainage péricardique percutané ou chirurgical.



Figure 1. Scanner thoracique, fenêtre médiastinale, de monsieur PA (cas n°8). Épanchement péricardique circonférentiel.

Enfin, dans de rares cas, la péricardite peut évoluer à bas bruit vers la constriction [52]. Au sein d'une ancienne série qui décrivait 16 patients atteints du SCS, 5 avaient une atteinte péricardique et 3 ont évolué vers la péricardite constrictive [49].

L'analyse du liquide péricardique retrouve parfois la présence de PNEo, mais ce n'est pas systématique [50, 51]. Trois observations d'épanchements péricardiques ont été rapportées par Davison ; deux ont nécessité un drainage : dans le liquide péricardique de l'un, il y avait des PNEo mais pas dans l'autre [51].

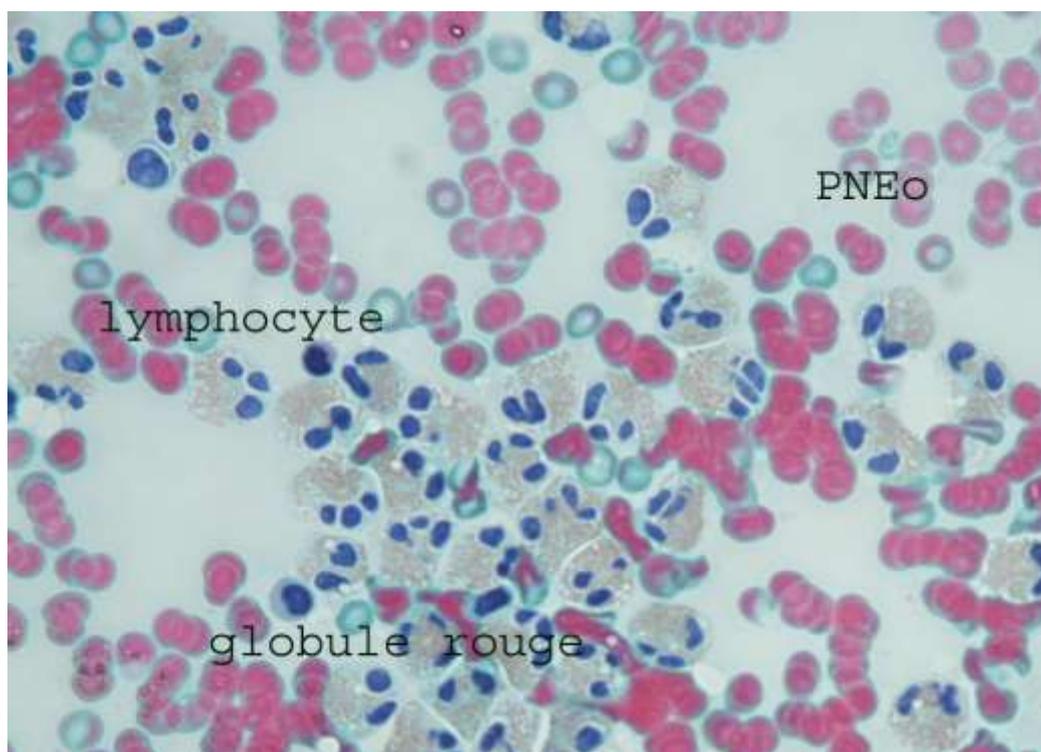


Figure 2. Liquide péricardique de monsieur PA (cas n°8), coloration de Papanicolaou, x 400.

Liquide péricardique inflammatoire, riche en polynucléaires éosinophiles.

L'examen anatomopathologique du péricarde lors d'une biopsie péricardique chirurgicale ou autopsique peut permettre de retrouver les 3 types de lésions anatomopathologiques évocatrices du SCS : lésions de vascularite nécrosante, infiltrats à PNEo et/ou granulome extravasculaires [50, 51, 53]. Dans 4 observations rapportées dans la littérature, la biopsie péricardique a été déterminante, puisqu'elle a retrouvé des lésions qui ont permis de dépister un SCS chez des patients pour qui le diagnostic de vascularite n'était pas évoqué [47, 53].

2.4.2. Atteintes myocardiques

Au sein de la série de 96 patients du GFEV, une atteinte myocardique est retrouvée dans 12,5% des cas [16]. Dans une étude échocardiographique systématique chez 12 patients atteints de SCS, 25% avaient une altération de la fonction ventriculaire gauche [3].

L'atteinte du myocarde résulte probablement de 2 mécanismes distincts : soit d'une vascularite des artéioles coronaires entraînant une ischémie, soit de l'infiltration du tissu myocardique par les polynucléaires éosinophiles dont la toxicité directe peut aboutir à une fibrose myocardique [54]. L'inflammation qui en résulte peut être focale [27] ou diffuse. L'évolution vers la fibrose dépend de la chronologie des poussées et de la précocité du traitement.



Figure 3. Examen macroscopique du cœur de monsieur GG (cas n°2), prélevé lors de l'autopsie.

Poids = 420 g. Couleur inhomogène avec présence d'un granité blanchâtre à la surface du cœur. Myocarde d'aspect lardacé et de consistance molle.

L'atteinte myocardique peut être bruyante et d'évolution très rapide. Il existe de nombreuses observations d'état de choc [40] ou de mort subite [55, 56] secondaire au développement rapide de myocardites fulminantes.

L'atteinte myocardique peut également être diagnostiquée au stade de cardiomyopathie dilatée [26] ou de cardiomyopathie restrictive [17]. Enfin dans certains cas elle est paucisymptomatique et sa découverte est fortuite.

Les deux ventricules sont souvent atteints même si la symptomatologie est plus souvent à type d'insuffisance cardiaque gauche [33, 54].

Dans la publication princeps de J. Churg et L. Strauss, l'anomalie anatomopathologique myocardique la plus fréquemment retrouvée était une infiltration à PNEo constatée chez 6 patients sur 10 [5].

La fonction cardiaque s'améliore fréquemment avec la mise en route du traitement ; dans plusieurs cas, une restitution ad integrum a été rapportée [57].

2.4.3. Atteintes de l'endocarde

Le SCS peut également se manifester dans de rares cas par une atteinte de l'endocarde qui peut se compliquer par la survenue de volumineux thrombi intracardiaques, nous n'avons retrouvé que 5 observations rapportées dans la littérature [5, 52, 58-60]. Ces atteintes sont proches de celles décrites dans le syndrome hyperéosinophilique essentiel (SHE). Au cours de ce syndrome, les atteintes de l'endocarde sont nommées : fibrose endomyocardique et anciennement endocardite à éosinophiles de Löffler. Le diagnostic différentiel entre SHE et SCS peut être difficile ; il existe en fait des formes intermédiaires entre ces deux pathologies [52, 58]. Ces atteintes de l'endocarde peuvent parfois nécessiter la réalisation d'une intervention chirurgicale pour l'exérèse d'un thrombus et éventuellement remplacer une valve. Dans les quelques observations de la littérature, la chirurgie a de bons résultats quand la vascularite est bien contrôlée par le traitement immunosuppresseur [58].

2.4.4. Atteintes des artères coronaires

Enfin, de rares cas d'atteintes coronaires ont été décrites, essentiellement lors de constatations autopsiques [60-62]. Dans la publication princeps de Churg et Strauss, une vascularite active des artères coronaires était présente dans 4 cas, des lésions cicatricielles dans 2 cas et une vascularite veineuse dans 2 cas sur 10 autopsies [5]. Des douleurs d'angine de poitrine ont été rapportées sous la forme d'angor de Prinzmetal. Cependant la survenue d'infarctus du myocarde est très rare [14, 63]. Certaines observations de la littérature sont rapportées avec le diagnostic d'infarctus sans que la coronarographie ne retrouve d'anomalie.

Ces atteintes étaient soit des myocardites aiguës (qui peuvent donner des signes électrocardiographiques d'infarctus à la phase aiguë) soit des occlusions d'artères très distales soit encore des spasmes coronaires (selon l'hypothèse des auteurs) [64]. Une IRM cardiaque aurait permis de distinguer ces diagnostics différentiels.

Il existe également de véritables observations d'infarctus. Chez une femme de 32 ans présentant tous les critères diagnostics du SCS, une coronarographie a été réalisée devant un tableau clinique, électrocardiographique et biologique d'infarctus apical. Cette angiographie coronaire a permis de montrer une occlusion brutale des 2 branches de divisions d'une artère marginale et une irrégularité du calibre sur plusieurs branches de la coronaire droite [63].

Certaines observations sont en faveur d'une association entre hyperéosinophilie, coronaropathie et endocardite chez des sujets jeunes ; cependant ces manifestations sont plus en faveur du diagnostic de syndrome hyperéosinophilique essentiel que du SCS [65]. La première observation publiée est celle d'une femme de 57 ans, ayant des antécédents allergiques marqués et une seule crise d'asthme, chez qui l'autopsie réalisée après une mort subite montrait une sténose à 75% de l'IVA proximale et en aval, une dissection touchant la média compliquée d'une occlusion sur 2,5 cm. Un infiltrat composé en grande partie de polynucléaires éosinophiles était retrouvé dans le tissu périadventiciel et dans la média. Cependant une hyperéosinophilie périphérique n'avait jamais été constatée chez elle et elle avait des facteurs de risques cardiovasculaires marqués (tabagisme important et obésité). Il n'y avait donc pas suffisamment de critères pour poser le diagnostic de SCS et les atteintes coronaires pouvaient être expliquées par une athérosclérose, même si les observations anatomopathologiques n'étaient pas classiques. On ne peut donc pas affirmer que c'est la présence des PNEo qui était responsable de la dissection et non pas l'inverse [66].

Lorsque la coronarographie est réalisée, des lésions sont rarement mises en évidence car les atteintes coronaires concernent des branches de trop petit calibre [50, 67, 68]. Cependant, des interruptions artérielles au niveau de bifurcations des artères marginales et des sténoses-dilatations en chapelet ont été retrouvées [63]. Les lésions coronaires peuvent régresser : certains vaisseaux dont l'occlusion avait été objectivée par une coronarographie se sont reperméabilisés [63, 69].

2.4.5. Mort subite

Plusieurs observations rapportent des cas où le diagnostic de SCS a été posé après une mort subite sur les constatations autopsiques [56]. Dans d'autres cas, l'arrêt cardiaque a été récupéré [64]. Le plus souvent, les morts subites sont secondaires à des myocardites [55, 56] ; mais il existe aussi une observation de décès brutal secondaire à une dissection coronaire [66, 70]. Enfin les 2 causes peuvent coexister chez un même patient, les lésions constatées étant mixtes : à type de myocardite associée à des plages de nécrose ischémique secondaire à la coronarite [45].

2.4.6. Apports de l'électrocardiogramme

Dans une série de 16 cas de SCS (dont 15 ont eu un ECG), les principales anomalies électrocardiographiques rapportées étaient [49] :

- Ondes T négatives dans 7 cas sur 15
- Microvoltage dans 4 cas sur 15
- Onde Q dans 2 cas sur 15

Plusieurs observations de myocardites aiguës rapportent un aspect électrocardiographique d'infarctus avec sus décalage du segment ST souvent dans le territoire antéro-septal [63, 68].

Parfois des troubles de conduction intraventriculaire à type de bloc de branche sont rapportés [17]. C'est le cas notamment chez un patient de 71 ans atteint d'une myocardite dont l'électrocardiogramme à l'entrée ne montrait pas de trouble de conduction, chez qui sont apparus en 24 heures un bloc de branche droit et un hémibloc antérieur gauche [26]. Une étude publiée en 2006 portait sur 16 patients atteints d'un SCS indemnes de signes cliniques cardiaques : 5 présentaient des troubles de la repolarisation non précisés et un avait un bloc de branche droit [2].

2.4.7. Apports de l'échographie cardiaque

La première étude échocardiographique dans le SCS a été menée en 1989 ; elle visait à comparer l'échographie cardiaque de 12 patients atteints d'un SCS à celle de 20 individus appariés en sexe et en âge [3]. Cette étude retrouve une fréquence importante de régurgitations mitrales (notée chez 6/12 patients). Ces fuites mitrales, recherchées en doppler continu, étaient le plus souvent jugées minimales. Cependant, chez 2 patients, elles étaient

suffisamment importantes pour poser l'indication d'un remplacement valvulaire. Le mécanisme des fuites n'était jamais une atteinte des valves mais soit une dilatation de l'anneau soit une restriction valvulaire attribuée à la fibrose des muscles papillaires. Enfin, les auteurs rapportent également une hyperéchogénicité myocardique systématique et indépendante d'une altération de la fonction ventriculaire gauche. Cette hyperéchogénicité est retrouvée dans d'autres observations de myocardites [27].

Une seconde étude échocardiographique, publiée en 2006, est construite de la même manière que la précédente [2]. Elle portait sur 16 patients (12 en phase active de la maladie et 4 en rémission) comparés à 20 sujets sains. Si les techniques échocardiographiques utilisées semblent de bonne qualité et exhaustives (avec exploration des 2 ventricules en doppler tissulaire), la sélection des patients porteurs du SCS ne permet pas de tirer de conclusion sur les caractéristiques échocardiographiques des cardiopathies du SCS car tous les patients étaient indemnes de signes cliniques d'atteinte cardiaque. L'étude retrouve des diamètres et des fonctions ventriculaires systoliques comparables dans les deux groupes. Cependant l'étude des vitesses des parois en doppler tissulaire montre des inégalités de contraction segmentaire. L'onde S en doppler tissulaire est significativement diminuée au niveau des parois postérieure et septale du ventricule gauche dans le groupe SCS. Cette observation est en faveur de l'existence d'une altération segmentaire du myocarde qui est d'ailleurs retrouvée dans d'autres observations [27]. Dans l'étude publiée en 2006, l'atteinte de la fonction diastolique ventriculaire à type de restriction (objectivée par doppler tissulaire) est significativement associée au SCS. Cette altération diastolique ne se complique pas d'une augmentation des pressions de remplissage et elle est plus marquée au niveau du ventricule droit. Une observation rapportée dans Chest retrouve également une atteinte de la fonction diastolique objectivée par échographie et cathétérisme cardiaque, mais le patient présentait également une altération de la fonction ventriculaire gauche (FEVG à 40%) et un épanchement péricardique [71]. Dans l'étude échocardiographique publiée en 2006, une insuffisance mitrale minimale était retrouvée chez 10 patients sur 16 dans le groupe SCS contre 5/20 dans le groupe contrôle. Cette différence n'est pas statistiquement significative et aucune fuite importante n'était retrouvée ce qui est discordant avec les résultats de la première étude. Par ailleurs, un décollement péricardique était retrouvé chez 6/16 des patients porteurs d'un SCS.

Au total, il n'existe pas d'anomalie échocardiographique spécifique ou particulièrement évocatrice du SCS. On peut cependant retenir que lorsque les patients sont asymptomatiques, une échographie doit malgré tout être réalisée. Cet examen permet de

dépister des épanchements péricardiques dans un tiers des cas et des atteintes myocardiques infracliniques se traduisant par une altération de la fonction diastolique. Ces atteintes de la fonction diastolique doivent être recherchées sur l'aspect du flux mitral en doppler pulsé et la diminution de l'onde Ea en doppler pulsé.

Chez les patients symptomatiques l'échographie peut confirmer le diagnostic de tamponnade et aider à poser l'indication du drainage [44]. Elle permet également de définir l'altération de la fonction ventriculaire gauche, mais également droite [54] et le degré de dilatation des cavités cardiaques.

2.4.8. Apports de l'IRM cardiaque

L'IRM cardiaque est l'examen le plus sensible pour diagnostiquer une atteinte cardiaque dans le cadre du SCS [72, 73]. Une étude au cours de laquelle une IRM était réalisée chez 5 patients porteurs de myocardite, de péricardite ou de myopéricardite spécifique du SCS a montré que cet examen permettait de diagnostiquer des anomalies alors que les autres examens dont l'échocardiographie étaient normaux [74].

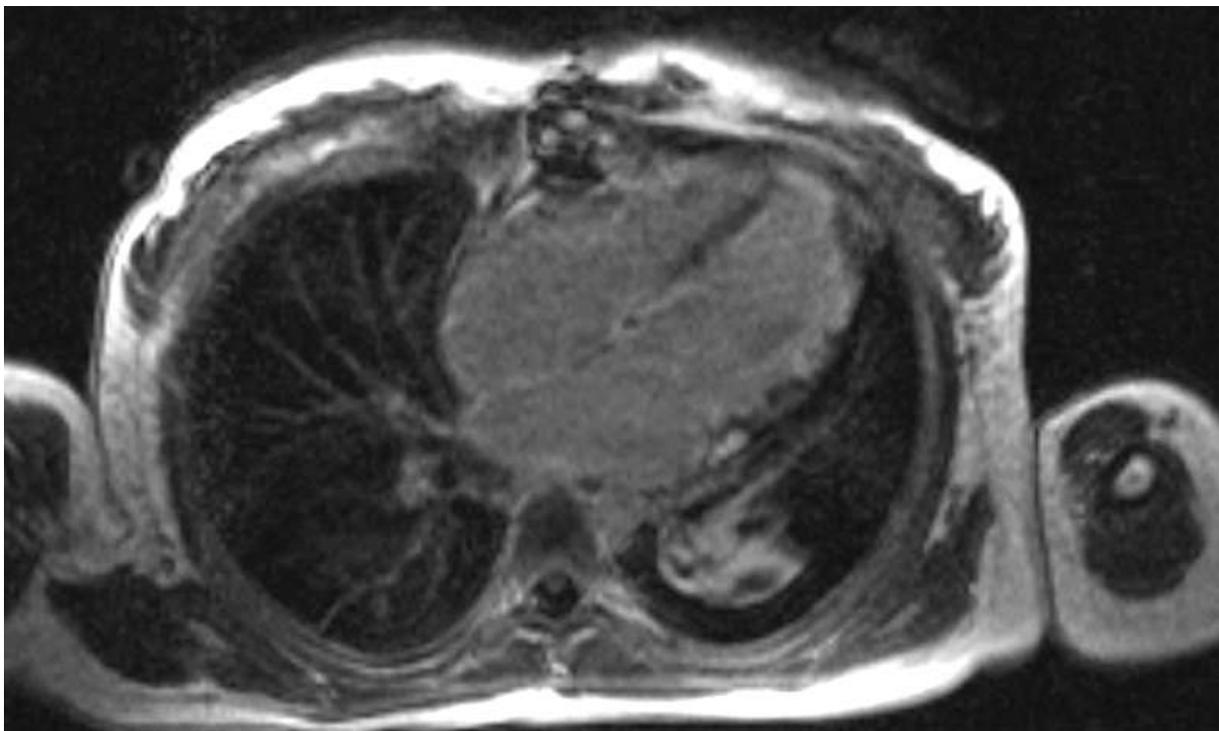


Figure 4. IRM cardiaque de CN (cas n°1). Coupe 4 cavités, en pondération T1, 10 min. après l'injection de gadolinium.

Réhaussement tardif sous endocardique diffus, « en mottes » ; le réhaussement est transmural au niveau de l'apex et du tiers distal de la paroi latérale. Réhaussement du péricarde pariétal qui est épaissi. Epanchement pleural gauche.

Dans cette étude, l'IRM permettait de montrer un épaississement du péricarde non diagnostiqué à l'échocardiographie chez 2 patients sur 5 [74]. C'est un examen qui permet de différencier un épaississement d'un épanchement péricardique et de caractériser l'atteinte du péricarde ; un réhaussement du signal après injection de gadolinium correspond à une inflammation. Le liquide d'épanchement péricardique est habituellement en hyposignal sur les séquences morphologiques pondérées T1 et un hypersignal franc sur les séquences en STIR (ou séquences pondérées T2 FAT SAT).

L'IRM permet de distinguer les péricardites pures des myopéricardites ; ce qui est capital pour la prise en charge car l'existence d'une atteinte myocardique nécessite d'associer un immunosuppresseur à la corticothérapie.

Pour un patient sur 5, bien que l'ensemble des examens dont l'échocardiographie étaient normaux, l'IRM a permis de montrer une atteinte myocardique. Cet examen est très sensible et permet de définir si l'atteinte du myocarde est transmurale, épimyocardique ou endomyocardique [72].

Au cours du SCS, les caractéristiques suivantes du signal doivent orienter vers le diagnostic de myocardite inflammatoire :

- Le réhaussement du signal du myocarde après injection de produit de contraste est focal, précoce, peu intense et non-systématisé [75].
- Le réhaussement du signal du myocarde après injection de produit de contraste a une distribution « en mottes ».
- Le réhaussement du signal du myocarde après injection de produit de contraste peut être localisé au contact d'un épaississement ou d'un réhaussement du signal du péricarde.
- Sur les séquences de perfusion, il n'y a pas d'anomalie de signal au niveau des segments du myocarde présentant un hypersignal après injection de gadolinium.
- Un hypersignal spontané sur les séquences STIR en sang noir est visible au niveau des segments dont le signal est réhaussé après injection de gadolinium

L'absence de signe en faveur d'une fibrose endomyocardique plaide contre le diagnostic différentiel de syndrome hyperéosinophilique [72]. L'inverse n'est pas vrai car de la fibrose endomyocardique peut être également retrouvée à l'IRM au cours du SCS [76, 77].

Au sein du myocarde, la rétention de gadolinium est retrouvée dans les zones qui sont le siège d'une inflammation, d'un oedème et/ou de fibrose. Ce sont les séquences pondérées T2 FAT SAT qui permettent de distinguer les lésions évolutives des séquelles ; mais ces séquences sont de réalisation difficile.

Si l'IRM est très sensible, son interprétation doit rester en accord avec la clinique car des images proches de celles citées précédemment peuvent être physiologiques ou secondaires à de la fibrose. Le stade d'inflammation du myocarde peut modifier l'intensité et la cinétique de réhaussement du signal du myocarde atteint.

L'IRM cardiaque pourrait aider à guider une éventuelle biopsie myocardique de manière à augmenter sa rentabilité dans les cas de myocardite segmentaire [72].

Chez 2 patients sur 5, alors que l'ECG était normal, l'IRM concluait à des atteintes coronaires infracliniques. Mais ces coronarites étaient diagnostiquées sur des signes indirects, puisqu'il n'avait pas été réalisé de séquence dédiée à l'étude des parois et de la lumière des artères coronaires. La constatation de défauts de perfusion sous-endocardiques, réversibles, non systématisés doit orienter vers une atteinte de la microcirculation. Cependant l'interprétation de telles constatations doit rester prudente car elles peuvent être physiologiques [78].

2.5. Manifestations cliniques extracardiaques du SCS

Schématiquement, le SCS évolue en 3 phases, mais la succession de ces différentes périodes n'est pas toujours respectée [14].

Pendant la phase prodromique on note un asthme allergique et fréquemment une sinusite.

Secondairement, il apparaît une hyperéosinophilie sanguine et une infiltration tissulaire par des PNEo. Souvent asymptomatique, l'invasion tissulaire par les PNEo peut parfois être responsable d'un tableau de pneumopathie avec des opacités pulmonaires mal limitées et labiles ou d'un tableau de gastro-entérite à éosinophiles. Cette seconde phase est de durée variable, de quelques jours à un an.

Enfin lors de la phase de vascularite, une altération marquée de l'état général s'installe, souvent accompagnée par de la fièvre [14, 31]. A ces signes généraux, s'associent des manifestations systémiques qui varient en fonction des organes atteints. Ces atteintes systémiques évoluent rapidement, parfois de manière fulgurante. Les organes principalement

impliqués sont outre le cœur, le système nerveux périphérique, les poumons et les voies aériennes supérieures.

2.5.1. Signes généraux

Les signes généraux sont fréquents, mais pas systématiques. Ils associent de la fièvre et une altération de l'état général marquée (asthénie, anorexie et amaigrissement jusqu'à 10% du poids corporel). Au sein de la série du GFEV, une fièvre persistante ($T^{\circ} > 38^{\circ}\text{C}$ pendant plus de 2 semaines) était retrouvée chez 58% des patients et un amaigrissement était noté dans 71% des cas ; en moyenne la perte de poids était de 5 Kg [16].

2.5.2. Asthme

Il existe de manière quasiment constante un asthme qui précède les autres manifestations cliniques. Cet asthme présente quelques particularités : il est d'apparition tardive (30 à 35 ans en moyenne), il est fréquemment sévère et cortico-dépendant [14]. Lorsque le délai entre le début de l'asthme et le début de la vascularite est court, le pronostic du SCS est moins bon [13]. Dans la méta-analyse de Lanham, les patients qui étaient morts dans l'année du diagnostic avaient effectivement un délai plus court que les autres : 4,2 ans versus 6,6 ans [14].

2.5.3. Opacités pulmonaires labiles

Fréquentes lors de la deuxième phase de la maladie, elles traduisent l'infiltration du parenchyme pulmonaire par les PNEo. Elles se manifestent par une dyspnée parfois sévère associée à des anomalies radiographiques. Ce sont des opacités alvéolaires non systématisées, uni ou bilatérales, généralement à type d'infiltrats, rarement nodulaires [79]. Sur le scanner thoracique, les principales anomalies constatées sont des plages d'opacités en verre dépoli, des opacités nodulaires centro-lobulaires et un épaississement des septa interlobulaires [80]. Ces anomalies sont décrites comme labiles car le plus souvent elles disparaissent, spontanément ou sous corticothérapie [14].



Figure 5. Radiographies thoraciques de madame AP (cas n°11). A J0 puis 7 jours après l'instauration du traitement.

Multiplés opacités pulmonaires non systématisées qui régressent complètement sous corticothérapie.

Le lavage broncho alvéolaire (LBA) permet souvent de retrouver une quantité anormale de PNEo [27, 33]. Le taux de PNEo dans le LBA est en moyenne à 30% contre 2 à 3% chez un asthmatique indemne de SCS [81, 82]. La biopsie transbronchique peut mettre en évidence un infiltrat à PNEo [33].

2.5.4. Autres manifestations pleuro-pulmonaires

Les épanchements pleuraux sont en règle générale peu abondants et peu symptomatiques. Dans la méta-analyse de Lanham la prévalence des épanchement pleuraux était de 29% [14] et dans la cohorte de Barcelone, elle était de 18,7% [17]. Le liquide pleural est constitué d'un exsudat acide, pauvre en glucose et riche en PNEo [14, 17, 27, 83]. L'inflammation pleurale a pu être objectivée par la présence d'une vascularite et d'un infiltrat à PNEo lors des ponctions biopsies pleurales [84]. La survenue d'hémorragies alvéolaires est rare, mais très grave.

2.5.5. Manifestations ORL

Une rhinite allergique est très fréquente à la phase initiale de la maladie ; elle se complique fréquemment de polypose nasale et de sinusite [85]. Dans la série du GFEV la

fréquence des atteintes des sinus paranasaux est de 61%, mais elle est probablement sous estimée (car des radiographies n'étaient pas réalisées de manière systématique chez les 24 premiers patients inclus) [16]. Parmi les 32 patients de la Mayo Clinic, 88% avaient une sinusite radiologique [86]. Les atteintes ORL au cours du SCS n'ont pas de caractère destructeur comme dans la granulomatose de Wegener, bien que des perforations septales aient aussi été décrites au cours du SCS [86]. Ces rhinites et sinusites sont responsables de douleurs, d'écoulements purulents ou sanglants qui sont souvent suffisamment invalidants pour nécessiter une prise en charge chirurgicale. Dans la série de Lanham, 9 patients sur 16 ont été opérés (le plus souvent d'une polypectomie nasale) [14]. Les otites moyennes séreuses ou purulentes, les pertes auditives et les paralysies faciales sont des manifestations plus rarement observées [85].

2.5.6. Manifestations neurologiques

Les atteintes neurologiques centrales sont rares mais graves. Dans la série du GFEV la fréquence des atteintes du système nerveux central (sous la forme d'AVC ou de troubles cognitifs) est de 8% [16]. Elles sont traditionnellement considérées comme un facteur de mauvais pronostic de la maladie car elles représentent une cause importante de mortalité par infarctus ou hémorragies cérébrales [87]. Une observation d'atteinte isolée du système nerveux central a été rapportée dans la littérature [88].

Les atteintes périphériques sont beaucoup plus fréquentes avec en premier lieu des mononévrites multiples touchant fréquemment les nerfs sciatique poplité externe ou interne aux membres inférieurs, ou les nerfs cubital, radial ou médian aux membres supérieurs. Les atteintes sont sensibles et motrices. Elles se manifestent par des douleurs, une hyperesthésie ou au contraire une anesthésie et une amyotrophie d'installation rapide. Alors que l'atteinte isolée d'un nerf est très évocatrice du diagnostic de SCS, les polynévrites (bilatérales, symétriques) et les polyradiculonévrites ressemblant au syndrome de Guillain Barré sont des manifestations plus rares. Les neuropathies périphériques résultent d'une vascularite des vasa nervorum. De manière imprévisible, les symptômes sont lentement réversibles avec le traitement ou le refroidissement de la poussée [31, 89]. Une étude récente, analysant les atteintes neurologiques périphériques dans les vascularites à ANCA comportait 26 patients atteints du SCS. 58% d'entre eux avaient une neuropathie périphérique. Ces patients recrutés

de 1999 à 2006 ont bénéficié du traitement optimal et l'évolution était favorable quasiment pour tous les patients, un seul a présenté une rechute [90].

2.5.7. Manifestations digestives

Des douleurs abdominales intenses sont très fréquemment rapportées par les patients ; 33% des cas dans la série du groupe français d'étude des vascularites [16], 13 à 59% des cas dans les autres grandes séries [12-15, 17]. La gastro-entérite à éosinophiles peut précéder ou accompagner la phase de la vascularite [14]. L'atteinte du tractus digestif est de mauvais pronostic avec les risques d'hémorragies et de perforation [60] qui représentent une part importante de la mortalité spécifique au SCS [91]. L'infiltration des parois digestives peut aboutir au développement sous muqueux de masses nodulaires occlusives ou d'une entérite à éosinophiles se manifestant par des diarrhées, des saignements et des troubles de l'absorption responsables d'anémies carencielles et de stéatorrhées [92]. Les lésions peuvent siéger tout le long du tractus digestif, de l'estomac au rectum [93]. Le péritoine peut aussi être concerné avec la production d'une ascite riche en PNEo [49]. Des cholécystites et des appendicites ont également été rapportées [16, 31] ainsi qu'une hépatite cholestatique [94]. Il a été décrit, chez un patient atteint d'un véritable SCS, un cas unique de cholestase aspécifique : lors de la cholécystectomie, les auteurs ont constaté que l'obstruction des voies biliaires était finalement due à la présence d'ascaris [95]. Les recherches parasitaires effectuées devant l'hyperéosinophilie étaient pourtant restées négatives. Cette observation illustre la nécessité de rechercher la présence de parasites et de répéter ces recherches sur plusieurs jours.

2.5.8. Manifestations rhumatologiques

Des arthralgies, souvent migratrices, sont fréquentes. Dans la série du GFEV, 41% des patients rapportaient des arthralgies [16]. Elles peuvent être secondaires à des arthrites dans 50% des cas. Ces atteintes ne sont pas destructrices [31].

Des myalgies sont également fréquemment rapportées par les patients, elles sont rarement en rapport avec une myosite avérée [14]. Dans la série du GFEV, 54% des patients rapportaient des myalgies [16].

2.5.9. Manifestations cutanées

Elles sont très fréquentes au cours du SCS, 70% des patients avaient présenté des lésions cutanées dans la méta-analyse de Lanham [14] ; selon les séries, la fréquence des atteintes cutanées varie de 50 à 81% des cas [12-17].

Il existe 2 types de lésions cutanées, celles liées à la vascularite et celles liées aux granulomes extravasculaires. La vascularite entraîne le développement d'un purpura vasculaire dans près de la moitié des cas [14]. Elle peut être également responsable de lésions urticariennes, de syndrome de Raynaud ou de lésions ulcéro-nécrotiques. Des nodules sous-cutanés sont rapportés chez un tiers des patients : ils sont érythémateux, parfois douloureux et mesurent de 2 à 20 mm de diamètre. Leur biopsie peut permettre de mettre en évidence la lésion granulomateuse [31].

2.5.10. Manifestations rénales

L'atteinte rénale, au cours du SCS est relativement fréquente, elle est retrouvée dans 25 à 60% des cas selon les séries [12-17, 96]. Dans une grande série de 116 patients inclus dans 4 centres hospitaliers régionaux en Italie entre 1985 et 2004, une atteinte rénale était présente dans 26,7% des cas [96]. Elle est souvent sans gravité. Les anomalies histologiques les plus fréquentes sont des formes segmentaires et focales de glomérulonéphrites nécrosantes à croissants ; plus rarement une artérite ou un infiltrat à PNEo sont retrouvés [96]. Ces constatations anatomopathologiques sont du même type que celles de la polyangéite microscopique ou de la granulomatose de Wegener, mais l'évolution est la plupart du temps bénigne ce qui distingue le SCS des autres vascularites [14]. Parmi les 30 patients de la Mayo Clinic, un seul a développé une insuffisance rénale [13]. Plusieurs cas d'insuffisance rénale rapidement progressive ont cependant été rapportés [97] et l'étude menée sur 116 patients en Italie retrouvait 13,8% d'insuffisance rénale rapidement progressive [96]. Une atteinte glomérulaire se manifestant par une insuffisance rénale avec une créatininémie supérieure à 140 $\mu\text{mol/l}$ et ou une protéinurie supérieure à 1g/j doit être considérée comme un facteur de mauvais pronostic du SCS [87, 96]. Cependant lorsque le traitement est précoce et qu'il associe du cyclophosphamide à la corticothérapie les rechutes sont rares et le pronostic est bon [96]. Contrairement à la périartérite noueuse l'angiographie rénale ne retrouve pas de micro-anévrysmes des artères rénales [16].

2.5.11. Manifestations ophtalmologiques

Le SCS peut toucher tous les segments de l'œil, mais ce sont des atteintes marginales. Dans la série du GFEV, 3% des patients avaient une atteinte oculaire : une exophtalmie observée à la phase aiguë de la maladie et deux épisclérites [16]. Quelques cas de cécités monoculaires brutales sont rapportés dans la littérature en rapport avec une thrombose de l'artère centrale de la rétine, parfois associée à une thrombose de la veine [98].

1 5.12. Manifestations urologiques

Les manifestations urologiques au cours du SCS sont très marginales. Un cas de prostatite à éosinophiles à été rapporté [99]. Sinico a retrouvé 3 cas d'uropathies obstructives sur 116 patients [96].

2.6. Anomalies biologiques

2.6.1. Hyperéosinophilie

Indispensable au diagnostic, l'hyperéosinophilie est la plupart du temps très marquée, supérieure à 1 500 PNEo /mm³. Dans les 4 plus grandes séries mondiales, plus de 80% des patients avaient un taux de polynucléaires éosinophiles supérieur à 1 500 /mm³. Ainsi, dans plus de 90% des cas, le pourcentage d'éosinophiles était supérieur à 10% du nombre de leucocytes [12, 14, 16, 17]. Le groupe français d'étude des vascularites retrouvait un taux moyen de 7 200 PNEo /mm³ [16].

En dehors du syndrome de Churg et Strauss, une augmentation du taux de polynucléaires éosinophiles est classique chez les patients asthmatiques ou atopiques ; cependant ce taux reste en général inférieur à 800 /mm³ [100].

L'hyperéosinophilie peut être moins marquée, voire absente lorsqu'une corticothérapie a été instaurée avant le diagnostic (pour traiter une déstabilisation de l'asthme par exemple). Le taux d'éosinophiles est corrélé à l'activité de la maladie : en effet, une normalisation du taux d'éosinophiles traduit l'efficacité du traitement et une réascension doit faire suspecter

une rechute de la vascularite. D'après Lanham, le taux de PNEo est le meilleur paramètre pour contrôler la réponse au traitement [14].

Lorsqu'une biopsie ostéomédullaire est pratiquée, elle met souvent en évidence une hyperplasie de la lignée des polynucléaires éosinophiles sans autre anomalie [14, 49].

2.6.2. *Syndrome inflammatoire*

Il existe souvent un syndrome inflammatoire marqué au cours du SCS, il peut être objectivé par l'accélération de la VS (vitesse de sédimentation) ou l'augmentation de la CRP (Protéine C Réactive). Dans la série du groupe français d'étude des vascularites, un syndrome inflammatoire était présent dans 81% des cas [16]. La VS était constamment supérieure à 50 mm à la première heure dans une série de 32 patients [17]. La CRP et la VS ne paraissent pas être des bons indicateurs de l'activité de la maladie d'après une étude portant sur une faible cohorte [101].

2.6.3. *ANCA*

Le SCS, au même titre que la granulomatose de Wegener et la polyangéite microscopique fait partie des vascularites associées aux ANCA (anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles). Cependant, contrairement à la granulomatose de Wegener, la présence d'ANCA est loin d'être systématique dans le SCS. Dans la série du groupe français d'étude des vascularite publiée en 2005 (112 patients testés), la recherche d'ANCA était positive chez 38% des patients atteints du SCS [4]. Dans la seconde grande cohorte de patients testés (116 patients dont 102 ont été testés), la recherche d'ANCA était positive dans 39,2% des cas [96]. Selon les séries, la recherche d'ANCA est positive dans 38 à 78% des cas [4, 12, 15-17, 96].

La présence d'ANCA est recherchée par immunofluorescence ; la fluorescence est en général retrouvée autour des noyaux. Ils sont alors appelés pANCA par opposition aux cANCA retrouvés en position cytoplasmique dans la granulomatose de Wegener. Les pANCA peuvent être également présents dans la polyangéite microscopique ; ils correspondent souvent aux anticorps anti-MPO (antimyéloperoxydase) mis en évidence par technique ELISA. Leur taux semble corrélé à l'activité de la maladie, cette observation est confirmée dans les 2 plus grandes séries de la littérature [12, 102].

Deux études retrouvent des différences cliniques entre les patients porteurs d'ANCA et ceux chez qui la recherche reste négative. La première étude sur une grande cohorte de 112 patients montre que les patients chez qui il n'est pas retrouvé d'ANCA ont plus souvent des atteintes cardiaques, alors que les patients porteurs d'ANCA ont plus de manifestations rénales, neurologiques périphériques et de vascularites prouvées histologiquement [4]. L'autre étude menée sur 91 patients (dont 74 ont eu une recherche d'ANCA) trouve que la présence d'ANCA est significativement corrélée avec la survenue de manifestations neurologiques centrales [12].

2.6.4. Autres anomalies biologiques

Le taux sérique d'Immunoglobuline E est fréquemment élevé. Dans la série du groupe français d'étude des vascularites, les IgE étaient élevées dans 75% des cas [16]. Leur taux semble corrélé à l'activité de la maladie [17]. Cependant c'est un marqueur peu spécifique du SCS, il reflète l'atopie [31].

Le facteur rhumatoïde est retrouvé dans une proportion faible de cas, sa fréquence varie beaucoup d'une étude à l'autre. La recherche était positive dans 50% des cas dans la méta-analyse de Lanham [14].

La recherche de Facteur anti-nucléaire est la plupart du temps négative [14].

La recherche de complexes immuns circulant est négative chez la majorité des patients [14].

Certaines équipes dosent la protéine cationique éosinophilique (ECP), présente dans les granules des PNEo ; son taux sérique est un marqueur d'activation des PNEo. Le dosage sanguin de l'ECP pourrait avoir un intérêt pour prédire les rechutes [103].

Le SCS n'est pas associé à la présence d'antigène Hbs, contrairement à la périarthrite noueuse dans laquelle une infection par l'hépatite B est retrouvée dans 71% des cas [14].

2.7. Constatations Anatomopathologiques

Il existe 3 types de lésions, dont la coexistence est rare et n'est pas indispensable pour le diagnostic [14] :

1. un infiltrat à polynucléaires éosinophiles
2. des granulomes extravasculaires à cellules épithélioïdes et à cellules géantes
3. des lésions de vascularite nécrosante touchant les artères et les veines de petit calibre.

Ces anomalies ne sont pas pathognomoniques du SCS [14].

L'infiltrat à PNEo et les granulomes peuvent être retrouvés dans tous les tissus.

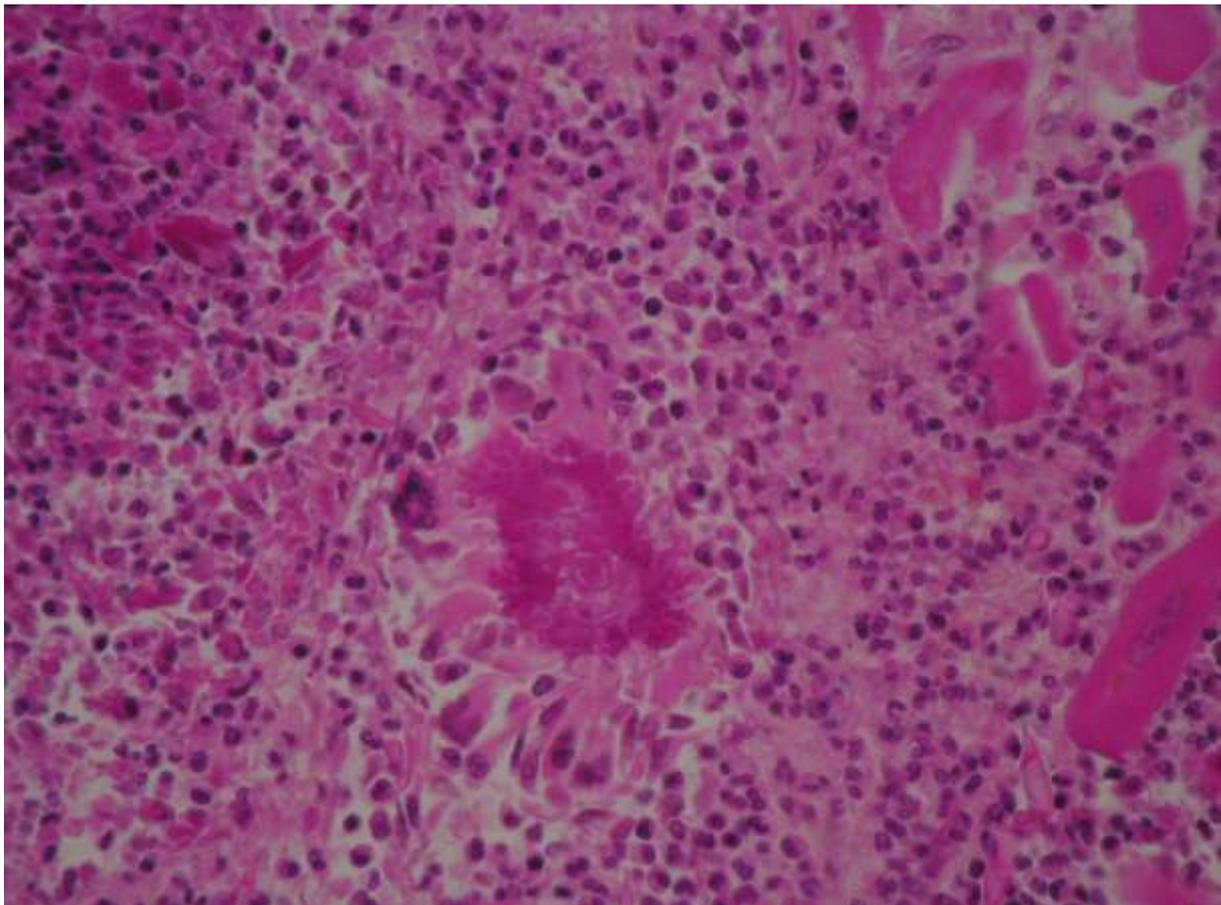


Figure 6. Biopsie myocardique de monsieur GG (cas n°2), coloration HPS, x400. Granulome extravasculaire et infiltrat à polynucléaires éosinophiles.

Les granulomes mesurent entre 50 μ m et 4 mm. Ils comportent une nécrose éosinophile centrale de liquéfaction, infiltrée de PNEo nécrosés, entourée d'une couronne de macrophages disposés en palissade se différenciant en cellules épithélioïdes ou fusionnant en cellules géantes [31].

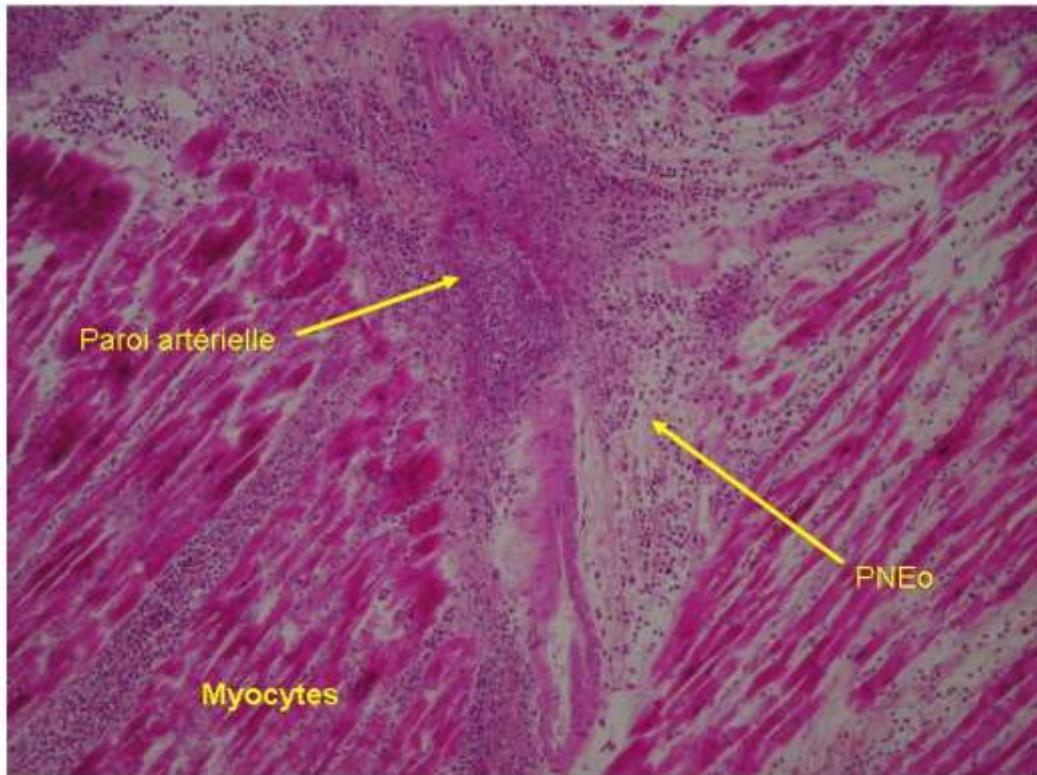


Figure 7. Biopsie myocardique de monsieur GG (cas n°2), coloration HPS, x100.

Lésions d'angéite nécrosante et granulomateuse touchant un vaisseau de moyen calibre. Les myocytes sont dissociés par l'oedème et par un infiltrat riche en polynucléaires éosinophiles.

Les atteintes vasculaires du SCS touchent les artères et les veines de petit calibre. Les lésions sont segmentaires et transmurales. Elles siègent préférentiellement au niveau des bifurcations. A la phase aiguë, on retrouve une nécrose fibrinoïde de la média et un infiltrat cellulaire pleïomorphe dans les parois et à la périphérie des vaisseaux atteints. Les parois vasculaires peuvent être détruites dans toute leur épaisseur avec formation de thrombus intraluminaux ou d'anévrysmes. Lorsque les biopsies sont réalisées à distance de la poussée inflammatoire, on observe des lésions cicatricielles des artères dont la lumière est oblitérée

par de la fibrose. Une des caractéristiques du SCS est l'atteinte quasi constante des vaisseaux pulmonaires, mais tous les autres organes peuvent également être impliqués [31]

2.8. Classifications et critères diagnostiques

Le diagnostic de syndrome de Churg et Strauss est complexe ; il nécessite l'association de signes cliniques, d'anomalies biologiques, radiologiques et anatomopathologiques. Pour aider au diagnostic et tenter de standardiser la définition du SCS, 4 classifications ont été proposées successivement. Les critères de Churg et Strauss et la classification de Chapel Hill sont basés uniquement sur des constatations anatomopathologiques. La classification de l'ACR et celle de Lanham sont les plus couramment utilisées car elles prennent également en compte des critères cliniques, biologiques et radiologiques. Chacune de ces classifications reste insuffisamment sensible et spécifique. Ces différentes définitions ont été faites pour tenter de classer les vascularites essentiellement dans le cadre des études. Leur objectif initial n'est pas d'aider le clinicien à faire le diagnostic de SCS. Il ne faut donc pas attendre de réunir l'ensemble des critères des classifications, notamment les résultats anatomopathologiques, avant de mettre en route le traitement qui est une urgence [81].

2.8.1. Critères de Churg et Strauss

A partir de l'étude autopsique de 11 patients, parmi les 13 observations de la publication princeps, J. Churg et L. Strauss ont décrit 3 types de lésions anatomopathologiques [5] chez des patients porteurs d'un asthme :

- vascularite nécrosante touchant les artères de petits et moyens calibres et les veines
- infiltration tissulaire et périvasculaire par les polynucléaires éosinophiles
- granulomes extravasculaires

Lanham a montré que ces 3 lésions ne co-existaient que chez une minorité de patients et qu'il n'étaient pas pathognomoniques du SCS [14]. Il a donc proposé une nouvelle classification incluant des critères cliniques et biologiques.

2.8.2. Critères de Lanham

En 1984, les équipes des services de rhumatologie et de néphrologie de l'hôpital Hammersmith à Londres ont utilisé l'association de 3 critères pour valider le diagnostic de SCS dans une méta-analyse regroupant 138 patients [14].

- Asthme
- Taux de PNEo > 1,5 x 10⁹/L
- Vasculite systémique atteignant au moins 2 organes extra-pulmonaires

Tableau 1. Critères de Lanham [14].

Lorsque ces 3 critères sont présents, le diagnostic de syndrome de Churg et Strauss pourrait être posé avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 95% [31]. Cependant, cette définition simple ne permet pas de retenir le diagnostic chez les patients chez qui l'asthme apparaît dans un second temps ou chez les patients qui n'ont plus d'hyperéosinophilie (notamment après corticothérapie). Le second défaut de ces critères est le retard au diagnostic qu'ils entraînent s'il faut attendre de constater une seconde atteinte extra-pulmonaire pour poser le diagnostic ; alors que le traitement est une urgence. Il existe plusieurs observations dans lesquelles le diagnostic de SCS n'aurait pas pu être retenu alors que les patients avaient une atteinte cardiaque grave menaçant le pronostic vital, sans autre manifestation extra-pulmonaire [59, 64, 66, 104].

2.8.3. Classification de l'ACR

En 1990, l'American College of Rheumatology a réalisé une grande étude à la recherche des critères les plus discriminants pour classer et différencier sept vascularites [105]. Pour trouver les critères les plus discriminants en faveur du diagnostic de SCS, ils ont comparé 20 patients atteints d'un SCS avéré à 787 cas contrôles atteints d'autres vascularites. Pour ces 807 patients, ils ont collecté puis comparé 25 paramètres cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques. Cette étude a permis d'isoler 6 critères qui avaient la

meilleure spécificité et la meilleure sensibilité pour classer la vascularite dans le SCS [106]. Les 6 critères, rapportés dans le tableau 2, constituent ce que les auteurs ont appelé la présentation traditionnelle de la classification. L'association de 4 des 6 critères chez un patient présentant des signes de vascularite permet de poser le diagnostic de SCS avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 99,7% [106]. Les auteurs ont proposé une seconde classification dont la sensibilité est meilleure puisqu'elle atteint 95% et dont la spécificité reste très bonne : 99,2%. Cette seconde classification, représentée à la figure 1, a été appelée classification en arborescence [106].

Chez un patient porteur d'une vascularite, la présence de 4 des 6 critères suivants permet de poser le diagnostic de Syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 99,7% :

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Asthme- Eosinophilie > 10%- Infiltrats pulmonaires labiles- Sinusite paranasale- Infiltrats à éosinophiles extravasculaires sur la biopsie- Neuropathie : mononevrite multiple ou polynévrite |
|---|

Tableau 2. Présentation traditionnelle de la classification de L'ACR (American College of Rheumatology, 1990) [106].

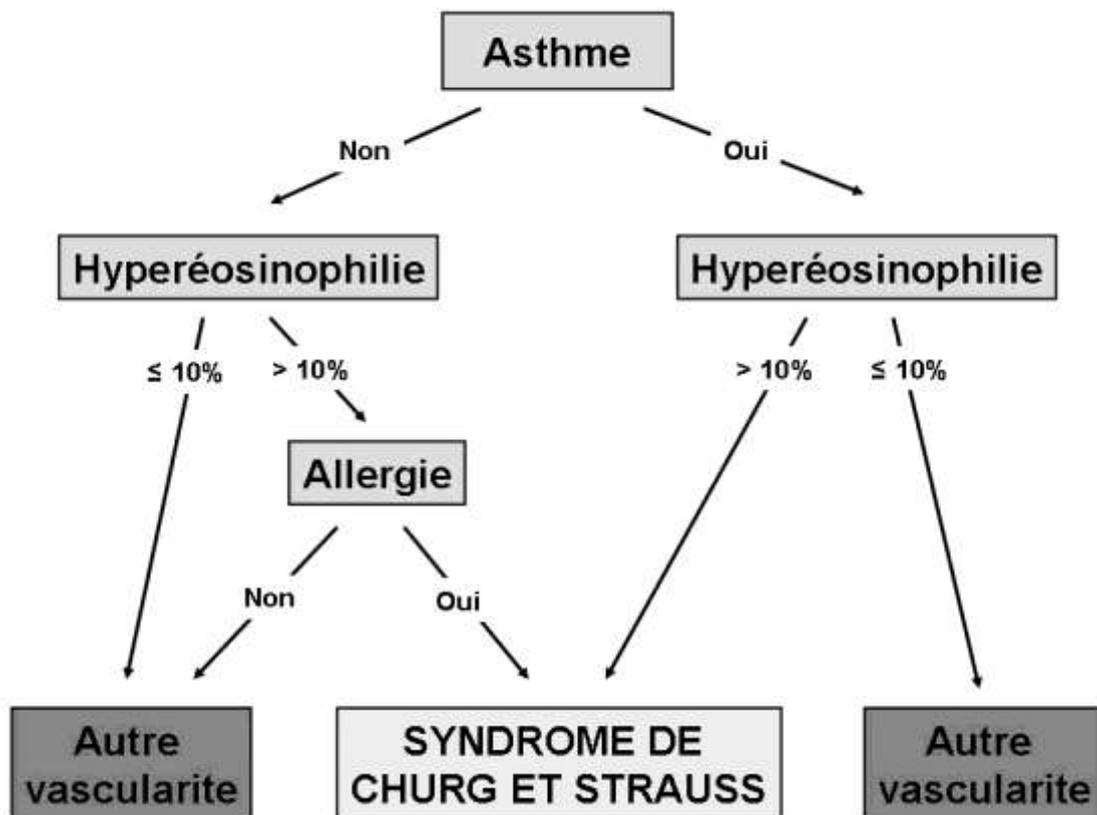


Figure 8. Classification en arborescence de l'ACR, pour un patient porteur d'une vascularite systémique [106].

Chez un patient atteint de vascularite systémique, cet arbre diagnostique permet d'affirmer l'existence d'un syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 99,2%.

N.B : l'allergie doit être soit saisonnière, soit déclenchée par un allergène documenté non médicamenteux.

2.8.4. Conférence de consensus de Chapel Hill

La conférence de Chapel Hill visait à établir une nomenclature des vascularites systémiques [107, 108]. Le SCS était défini comme une vascularite primitive des petits vaisseaux caractérisée par une inflammation de l'appareil respiratoire riche en PNEo et en granulomes associée à un asthme et une hyperéosinophilie :

- Asthme
- Hyperéosinophilie sanguine
- Vascularite nécrosante des vaisseaux de petits et moyens calibre
- Inflammation riche en PNEo de l'appareil respiratoire
- Inflammation riche en granulome de l'appareil respiratoire

Cependant ces critères sont peu sensibles car la présence de granulome est rarement retrouvée dans l'appareil respiratoire. Parmi les 99 patients de la Mayo Clinic, seuls 74% satisfaisaient à tous les critères de la conférence de consensus de Chapel Hill [12].

2.9. Diagnostics différentiels du SCS avec atteinte cardiaque

Les principaux diagnostics différentiels des formes cardiaques du syndrome de Churg et Strauss sont le syndrome hyperéosinophilique essentiel, les helminthiases, les autres vascularites systémiques (périartérite noueuse et granulomatose de Wegener principalement) et les myocardites d'hypersensibilité.

2.9.1. Syndrome hyperéosinophilique essentiel

Le syndrome hyperéosinophilique essentiel (SHE) ou syndrome hyperéosinophilique idiopathique est un diagnostic d'élimination qui ne peut être posé qu'après exclusion de toutes les autres causes d'hyperéosinophilie [109]. Le cadre des syndromes hyperéosinophiliques essentiels, définis par Chusid en 1975 [110], comporte [65]:

- une hyperéosinophilie prolongée (taux de PNEo > 1 500 /mm³ pendant plus de 3 mois)
- des lésions viscérales
- en l'absence d'autre cause d'hyperéosinophilie (causes infectieuses, parasitaires, allergiques, tumorales ou générales).

Cette entité a récemment été démembrée selon les deux mécanismes physiopathologiques qui soutendent la prolifération des PNEo [111]. L'hyperéosinophilie est, soit induite par une population monoclonale de lymphocytes T produisant des cytokines actives sur les PNEo (par exemple l'IL-5), soit secondaire à un syndrome myéloprolifératif lié à une tyrosine kinase résultant de la fusion entre deux gènes (*FIP1L1-PDGFRA*). Cette tyrosine kinase constitue la cible thérapeutique de l'inatimib (Glivec®).

Les manifestations cardiaques sont fréquentes et constituent avec les atteintes neurologiques la gravité du SHE [65]. Elles seraient plus fréquentes au cours du SHE « myéloprolifératif ». Initialement appelée endocardite fibroblastique puis fibrose endomyocardique, la cardiopathie se développe schématiquement selon 3 phases. La première correspond à une myocardite ; elle correspond à la nécrose de l'endocarde et à l'infiltration du

myocarde par des micro-abcès à PNEo et des lymphocytes. Très brève, cette phase survient pendant les 5 premiers mois de la maladie et passe le plus souvent inaperçue si une biopsie endomyocardique n'est pas réalisée. La seconde phase survient en moyenne après 10 mois d'évolution ; elle se caractérise par la formation de thrombi intraventriculaires le long de l'endocarde lésé. Ceux-ci rendent compte des embolies artérielles fréquentes, en particulier rétinienne, neurologiques ou pulmonaires [112]. La phase tardive fibrosante survient en moyenne après 24 mois ; elle est caractérisée par une fibrose de l'endocarde s'enfonçant dans le myocarde. Elle se manifeste sous la forme d'une cardiopathie restrictive compliquée de régurgitations valvulaires [109].

Il existe des observations de myocardites nécrosantes à éosinophiles qui évoluent sur un mode fulminant [113]. Lorsqu'elle n'est pas dépistée rapidement, l'atteinte cardiaque évolue vers une cardiomyopathie restrictive avec adiaastolie. Le plus souvent, les signes d'insuffisance cardiaque droite prédominent. Dans d'autres cas, l'insuffisance cardiaque gauche est au premier plan.

L'existence d'un asthme oriente vers le diagnostic de SCS mais ne suffit pas à faire le diagnostic différentiel. En effet, des manifestations asthmatiques peuvent être observées au cours du SHE. De même une atopie et une élévation du taux des IgE sont présentes au cours du variant lymphocytaire du SHE [114, 115]. Le diagnostic différentiel se fait essentiellement sur le type d'atteinte cardiaque (le SHE touche essentiellement l'endocarde) et la mise en évidence de lésions de vascularites qui orientent vers le diagnostic de SCS. Il faut également rechercher la présence du gène de fusion *FIPILI-PDGFR*A qui est en faveur d'un SHE « myéloprolifératif » [111].

Il existe un continuum entre SCS et SHE : ces formes incluent l'asthme hyperéosinophilique, la pneumopathie chronique idiopathique à éosinophiles (syndrome de Carrington) et la gastro-entérite à éosinophiles [65, 115, 116].

2.9.2. Infections parasitaires : helminthiases

Il existe une hyperéosinophilie au cours des infections à helminthes [117].

Le syndrome du poumon éosinophilique tropical est une complication des filarioses lymphatiques (*Wuchereria bancrofti* ou *Brugia malayi*). Elle s'observe en Asie (en Inde, en Chine et en Corée), en Afrique, à Madagascar et en Amérique tropicale. La dyspnée siffilante paroxystique à prédominance nocturne (période au cours de laquelle la densité de filaires dans le sang est maximale), peut simuler un asthme. L'autre filariose : la loase, transmise à

l'homme par un taon, en Afrique équatoriale, peut se compliquer d'endocardite fibroblastique de Löffler [117].

Le syndrome de Löffler, lié à l'infection par *Ascaris lumbricoïdes*, est caractérisé par de la fièvre à 38°C et une toux sèche, quinteuse et vespérale. Il traduit le passage pulmonaire des larves qui, de la lumière intestinale, franchissent la paroi intestinale et gagnent le sang veineux puis le poumon [117].

Le syndrome de Larva migrans s'observe surtout chez les enfants jouant sur des terrains de jeux souillés par les chiens en zone urbaine. Il se manifeste par de la toux, des sibilants et des infiltrats pulmonaires à la radiographie pulmonaire [117].

L'anguillulose acquise par le passage de *Strongyloïdes stercoralis* à travers la peau peut également mimer certains symptômes du SCS : hyperéosinophilie, syndrome de Löffler, toux et urticaire lors de la phase de migration, diarrhées et syndrome dyspeptique lors de la phase de parasitisme intestinal [117].

Enfin, des atteintes myocardiques peuvent être observées au cours de la trichinose. C'est une helminthiase due à *Trichinella spiralis*, elle est cosmopolite et l'homme s'infecte par ingestion de viande contaminée crue ou insuffisamment cuite [117].

Si une parasitose est évoquée assez facilement chez un patient revenant d'un séjour récent en zone d'endémie, en revanche la maladie parasitaire peut se démasquer plusieurs mois, ou années après le retour. Il faut donc réaliser et répéter les prélèvements à la recherche de parasites dans tous les cas d'hyperéosinophilie.

2.9.3. Périartérite noueuse

La périartérite noueuse (PAN) est une vascularite systémique qui se caractérise par une atteinte des vaisseaux de moyen calibre essentiellement [107, 108]. Le SCS n'a été individualisé de cette vascularite qu'en 1951. Plusieurs manifestations systémiques sont communes à la PAN et au SCS (multinévrite, atteinte digestive, arthralgies, myalgies) et une insuffisance cardiaque est relativement fréquente dans la PAN (28% des cas dans une série publiée en 1980). Cependant chez ces patients, beaucoup ont finalement un SCS et l'insuffisance cardiaque n'est pas toujours liée à une atteinte myocardique. En effet, elle peut être secondaire à l'hypertension artérielle ou à une insuffisance rénale [118]. Les manifestations cutanées sont plus fréquentes au cours du SCS. L'hyperéosinophilie presque constante au cours du SCS est beaucoup plus rare au cours de la PAN et moins marquée.

Lorsque les manifestations cliniques de la PAN sont associées à un asthme, une atteinte ORL ou à une hyperéosinophilie, le diagnostic de SCS est à évoquer en premier.

2.9.4. Granulomatose de Wegener

La granulomatose de Wegener est également une vascularite systémique. Comme le SCS, elle appartient au groupe des vascularites associées aux ANCA et se caractérise par une atteinte des vaisseaux de « calibre divers » (petit et moyen calibres) et la présence de granulome [107, 108]. Une atteinte cardiaque est retrouvée dans 6 à 44% des cas selon les séries ; comme dans le SCS, les trois tuniques du coeur et les artères coronaires peuvent être atteintes. Cependant elles sont souvent peu symptomatiques, ce qui se traduit par une fréquence rapportée bien plus importante dans les études autopsiques que dans les séries cliniques [119].

L'asthme, la rhinite allergique et le terrain atopique caractérisent le SCS. Il existe des manifestations ORL dans les deux vascularites ; mais l'atteinte des voies aériennes supérieures au cours du Wegener a la particularité d'être destructrice. Contrairement au SCS, l'atteinte rénale au cours de la granulomatose de Wegener est souvent grave et domine le pronostic de cette affection. L'asthme, qu'il faut différencier de la dyspnée causée par une sténose trachéale, est la plupart du temps absent. Les multinévrites et l'hyperéosinophilie sont peu fréquentes au cours de la granulomatose de Wegener. La présence d'ANCA est plus fréquemment retrouvée (80% des cas) et ce sont la plupart du temps des c-ANCA correspondant à des anticorps anti-protéinase 3 qui sont spécifiques de cette affection [119]. L'évolution après traitement est également différente ; en effet, les rechutes (50% des cas) et les séquelles sont plus fréquentes dans la granulomatose de Wegener que dans le SCS.

2.9.5. Myocardite d'hypersensibilité

Lors de la mise en évidence d'un infiltrat myocardique à polynucléaires éosinophiles à l'occasion d'une biopsie endomyocardique, il faut évoquer une origine allergique, notamment médicamenteuse. La myocardite d'hypersensibilité ou myocardite immuno-allergique peut être associée à des manifestations viscérales telle qu'une urticaire, une cytolyse hépatique, de la fièvre ou une atteinte rénale dans un contexte d'hyperéosinophilie. C'est une réaction allergique généralisée dont le pronostic est sévère. Elle a été décrite après exposition à différents traitements : antibiotiques [120, 121], anti-épileptiques [122], anti-hypertenseurs

(Méthylodopa, Aldomet®) [123], diurétiques (furosémide, hydrochlorothiazide) [124], inotropes positifs (digoxine, dobutamine) [125] et antidépresseurs tricycliques.

La prise en charge consiste essentiellement en l'éviction définitive du produit incriminé associée à une corticothérapie.

2.9.6. Autres diagnostics différentiels

La sarcoïdose est une granulomatose qui peut parfois s'accompagner d'une hyperéosinophilie sanguine et qui peut dans de rares cas se compliquer d'une vascularite. La péricardite et la myocardite granulomateuse sont des manifestations qu'elle partage avec le SCS. Bien que l'atteinte pulmonaire soit souvent au premier plan dans cette pathologie, la présence d'un asthme est rare et peut servir à la distinguer du SCS. A contrario, un taux d'enzyme de conversion élevé orientera vers le diagnostic de sarcoïdose [14].

L'altération de l'état général, la fièvre et le syndrome inflammatoire sont communs au SCS et à la tuberculose ; il peut parfois exister une hyperéosinophilie sanguine au cours de la tuberculose qui peut se compliquer d'atteinte péricardique. L'asthme et l'allergie sont en faveur du SCS, mais ce sont des pathologies suffisamment fréquentes pour être présentes de manière fortuite chez un patient infecté par le bacille de Koch.

2.10. Traitement du SCS

L'évolution du SCS en l'absence de traitement était presque constamment fatale. Le pronostic de la PAN (qui incluait le SCS avant que cette entité ne soit individualisée) a été considérablement amélioré par l'utilisation des corticoïdes, qui ont permis de faire passer le taux de survie à 5 ans de 10 à 55% [126]. Puis les immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide ont permis de passer de 55 à 82% de survie à 5 ans [127].

Les études prospectives réalisées par L. Guillevin dans le cadre du groupe français d'étude des vascularites (GFEV) ont permis de préciser les modalités de prise en charge des vascularites. Le traitement du SCS doit être plus ou moins agressif selon les manifestations de la vascularite. La première étape de la prise en charge est donc d'estimer le pronostic du patient. Pour cela, le Professeur L. Guillevin propose de calculer le five factors score (FFS).

2.10.1. Le Five Factors Score

Ce score a été développé à partir d'une étude prospective sur 342 patients atteints de vascularites : 82 d'entre eux avaient un syndrome de Churg et Strauss, les 260 autres avaient une périartérite noueuse ou une polyangéite microscopique [87]. Cette étude avait pour objectif de déterminer les paramètres cliniques, biologiques, immunologiques et thérapeutiques influençant le pronostic de la maladie.

Cinq facteurs étaient associés à un pronostic plus péjoratif :

1. atteinte digestive sévère
2. insuffisance rénale avec créatininémie $> 140 \mu\text{mol/l}$
3. protéinurie $> 1 \text{ g/24h}$
4. atteinte myocardique
5. atteinte du système nerveux central

L'atteinte du tractus digestif, la protéinurie et l'insuffisance rénale étaient significativement associées à une surmortalité (alors que l'association n'était pas significative pour l'atteinte myocardique et les manifestations neurologiques centrales). En analyse multivariée, seules la protéinurie et l'atteinte du tractus digestif ressortaient comme facteurs indépendants de mauvais pronostic.

Par la suite, une nouvelle étude de L. Guillevin majoritairement prospective a été menée sur 96 patients tous atteints d'un SCS. Elle a permis de montrer de manière significative que l'atteinte cardiaque ($p < 0,05$) et de manière plus marquée l'atteinte myocardique ($p < 0,01$) était associée avec une évolution péjorative au même titre que la présence d'une protéinurie supérieure à 1 g/24h , d'une atteinte digestive sévère et un délai court entre le début de l'asthme et la vascularite [16].

La présence de chacun de ces 5 facteurs compte pour 1 point dans le calcul du FFS. Ce FFS permet de classer les patients en trois groupes de pronostics différents :

- FFS = 0 : 12% de mortalité à 5 ans
- FFS = 1 : 26% de mortalité à 5 ans
- FFS = 2 : 46% de mortalité à 5 ans

Le groupe français d'étude des vascularites propose les stratégies thérapeutiques suivantes selon le score FFS :

- FFS = 0 : Corticothérapie seule [30], l'introduction d'un immunosuppresseur n'est réalisée qu'en cas d'échec de la corticothérapie ou de rechute.
- FFS ≥ 1 : Corticothérapie + Immunosuppresseur (cyclophosphamide)

2.10.2. Corticothérapie

La corticothérapie à forte dose est la base du traitement du SCS [31].

En France, le traitement est souvent débuté par bolus intraveineux de méthylprednisolone (Solumédrol®) à la posologie de 15 mg/kg/j pendant 3 jours consécutifs.

Puis un relais par voie orale doit être fait, classiquement par prednisone (Cortancyl®) à la dose de 1 mg/kg/j. La prednisolone (solupred®) peut également être utilisée aux mêmes doses.

La durée du traitement d'attaque est à adapter à la réponse clinique. En moyenne, 1 mois à 1 mois et demi de prednisone à 1 mg/kg/j sont nécessaires avant de commencer à diminuer la dose.

La décroissance de la corticothérapie doit être progressive pour arriver à la dose de 10 mg/j à un an du début du traitement. Cette décroissance doit être très prudente ; en cas de reprise évolutive de la vascularite il faut revenir à la dose précédente.

Le GFEV propose de:

- diminuer la posologie de 5 mg tous les 10 jours jusqu'à la moitié de la dose initiale
- maintenir la moitié de la dose initiale pendant 3 semaines
- diminuer la posologie de 2,5 mg tous les 10 jours jusqu'à 15 mg/j
- diminuer la posologie de 1 mg tous les 10 jours jusqu'au sevrage

Cependant la réapparition d'un asthme lors de la diminution de la corticothérapie impose en général le maintien de faibles doses de prednisone au long cours. C'était le cas pour 82% des patients suivis dans le cadre du GFEV qui ont conservé une corticothérapie au long cours à la dose moyenne de 9 mg par jour [16].

Pendant toute la durée du traitement, il faut surveiller et prévenir les complications classiques de la corticothérapie.

Au début du traitement, il faut procéder au déparasitage des patients susceptibles d'être porteurs d'anguillules (*Strongyloïdes stercoralis*) de par leur origine ou après un séjour

(même ancien) dans les régions tropicales. Il faut d'autant plus penser à ce diagnostic que l'anguillulose peut mimer certains symptômes du SCS comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent [117].

L'ostéoporose cortisonique doit être prévenue par une activité physique régulière, une alimentation riche en calcium, une supplémentation en calcium et en vitamine D, la prescription d'un bisphosphonate et un éventuel traitement hormonal substitutif [16].

2.10.3. Cyclophosphamide

L'analyse des résultats des 4 derniers essais cliniques prospectifs ayant inclus 278 patients atteints de vascularites dont 64 avaient un syndrome de Churg et Strauss a permis de montrer que l'adjonction du cyclophosphamide à la corticothérapie améliorait la survie des patients du groupe FFS ≥ 2 de manière significative. Il n'existait qu'une tendance à l'amélioration de la survie pour les patients du groupe FFS ≥ 1 . Par contre, il n'y avait pas de bénéfice pour les patients dont le FFS = 0 [128].

Le GFEV recommande que le cyclophosphamide soit administré à la dose de 0,6 g/m² de surface corporelle en perfusions répétées :

- toutes les 2 semaines pendant 1 mois.
- Puis tous les mois pendant 6 à 12 mois.

La principale voie d'élimination est rénale ; la posologie doit donc être adaptée à la fonction rénale. La complication la plus grave de l'administration du cyclophosphamide est la survenue d'hémopathies (leucémie aiguë, lymphome), dont la fréquence est diminuée par des durées de traitement raccourcies.

Le traitement peut également se compliquer de cystites hémorragiques ou de cancers de la vessie. Pour les prévenir, il faut associer une hyperhydratation et un traitement par Mesna (Uromitexan®) aux bolus de cyclophosphamide.

Les complications infectieuses notamment virales (zona) sont à surveiller. Un traitement prophylactique de la pneumocystose : triméthoprime/sulfaméthoxazole (Bactrim forte® 1 comprimé 3 fois par semaine), doit être donné en cas de lymphopénie (L. Guillevin conseille de surveiller systématiquement le taux de lymphocytes CD4 +) [16].

Le cyclophosphamide peut être responsable d'alopecie réversible, de nausées, d'hépatite et de pneumopathies toxiques.

Enfin, la prise de cyclophosphamide peut entraîner une stérilité, souvent réversible chez l'homme, dépendant de la dose totale cumulée chez la femme. Chez la femme, la toxicité ovarienne pourrait être prévenue par une oestrogénothérapie continue à 50 µg/j. Chez l'homme, il faut proposer un prélèvement et une conservation du sperme [16].

2.10.4. Autres traitements

En traitement d'attaque, l'azathioprine (Imurel®) semble moins efficace que le cyclophosphamide ; il est utilisé dans le but de diminuer les doses de corticoïdes chez les patients avec un FFS = 0. Il peut également être introduit en relais des bolus de cyclophosphamide chez les patients ayant un FFS ≥ 1. La posologie habituelle est de 1,5 à 3 mg/kg/J.

D'autres immunosuppresseurs comme le methotrexate ont été utilisés pour réduire les doses de corticothérapie, mais leur efficacité reste à démontrer par de plus grands essais cliniques. Les premières études sont en faveur d'une réduction de la corticothérapie mais au prix d'un taux de rechute important [129].

La ciclosporine a également été utilisée et s'est montrée efficace notamment chez une patiente de 31 ans atteinte d'une neuropathie et d'un rash cutané cortico-dépendant. La corticothérapie était compliquée d'un syndrome de Cushing et les traitements par azathioprine puis par cyclophosphamide s'étaient soldés par des rechutes [130].

Les échanges plasmatiques et les immunoglobulines intraveineuses ne doivent pas être proposées en première intention. Ce sont des prises en charge qu'il faut réserver chez les patients réfractaires aux corticoïdes [131].

2.11. Pronostic

L'évolution naturelle du SCS en l'absence de traitement était presque constamment fatale. Le pronostic a été considérablement amélioré depuis l'instauration de la corticothérapie puis du traitement immunosuppresseur avec en première place le cyclophosphamide.

Parmi les 94 patients qui ont pu être suivis dans la série du GFEV, la rémission a été obtenue chez 91,5% des patients et le taux de rechute est de 25,6%. Seuls 3% des patients ont fait plus d'une rechute. La survie est de 72,3% à 6 ans et demi de suivi. L'atteinte cardiaque est la principale cause de mortalité : 5,3% des patients sont décédés d'insuffisance cardiaque

réfractaire et 4,5% sont décédés de mort subite. Même plusieurs années après la rémission, 71% des patients restent dépendants d'une corticothérapie orale à faible dose pour contrôler l'asthme [16]. Dans la série de 32 patients, rapportée par R. Solans, la survie était de 94% à 1 an et de 90% à 5 ans [17].

Le pronostic des patients âgés ne semble pas plus mauvais [87, 132].

Pour les cohortes les plus récentes, le pronostic du syndrome de Churg et Strauss est meilleur que celui des autres vascularites ; toutes les séries arrivent à cette conclusion [17, 133].

Les atteintes cardiaques ont également un bon pronostic depuis l'instauration du traitement par cyclophosphamide dès qu'il existe une atteinte myocardique [17].

III. PATIENTS ET METHODES

3.1. Recrutement

C'est une étude rétrospective des observations de SCS au CHU de Nantes de 1996 à 2006. Le recrutement des patients a été réalisé en utilisant 3 sources d'informations : une requête informatique à partir du codage PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'information), une requête dans la base de données informatique du service d'anatomopathologie et enfin une enquête faisant appel à la mémoire de chacun des praticiens hospitaliers des services de médecine interne, de cardiologie, de pneumologie et de néphrologie du CHU de Nantes.

Les données concernant chaque cas ont été obtenues rétrospectivement à partir des dossiers médicaux et de l'interrogatoire des patients.

3.2. Critères d'inclusion et de classement

Pour être inclus dans l'étude, chaque patient devait remplir les conditions suivantes :

1. Le diagnostic de SCS devait être confirmé par au moins 3 praticiens dont deux médecins internistes experts dans les vascularites.
2. Le patient devait avoir été hospitalisé entre 1996 et 2006 au CHU de Nantes.
3. Il devait avoir les signes cliniques et paracliniques suivants selon la conférence de consensus européenne 2006 de classification des vascularites à ANCA [134]:
 - ≥ 4 critères de la classification classique de l'ACR (voir tableau 3.) [106]
 - Soit remplir l'arbre diagnostique de la classification en arborescence de l'ACR (voir figure 1.) [106]
 - Soit les 3 critères de la classification de Lanham [14].

Les patients étaient ensuite répartis en 2 groupes selon l'existence ou non d'une atteinte cardiaque.

L'atteinte cardiaque, myocardique ou péricardique devait être confirmée par une échocardiographie et/ou une IRM et/ou une coronarographie. Pour être attribuées au SCS, les anomalies mises en évidence ne devaient pas pouvoir être secondaires à une autre étiologie

(absence de cardiopathie valvulaire, ischémique, hypertensive ou toxique préexistante) ou alors les lésions anatomopathologiques propres au SCS devaient être prouvées par une biopsie ou lors d'une autopsie. L'absence d'atteinte cardiaque devait être objectivée par un électrocardiogramme et si possible une échocardiographie.

L'ensemble des constatations cliniques, biologiques, électrocardiographiques ou d'imageries ont été recueillies au moment du diagnostic du SCS ou au moment du diagnostic de l'atteinte cardiaque pour les patients porteurs d'un SCS avec manifestations cardiaques.

3.3. Manifestations cliniques, biologiques, anatomopathologiques et imagerie

3.3.1. Manifestations cliniques

Le diagnostic de myocardite était retenu soit quand il existait une preuve histologique, soit lorsque la coronarographie ne montrait pas d'anomalie alors qu'au moins 3 des critères suivants étaient présents : douleurs thoraciques, modifications électrocardiographiques (sus-décalage du segment ST ou négativation des ondes T), élévation des enzymes cardiaques, troubles de la cinétique segmentaire du myocarde ou épanchement péricardique. Ces critères ont déjà été utilisés dans des études précédentes sur le myocardites [135, 136].

Parmi les manifestations cliniques extracardiaques, l'atteinte du tractus digestif était retenue en présence de saignements digestifs, de perforations digestives, d'une cholécystite ou de douleurs abdominales inexplicées.

Le diagnostic d'atteinte des sinus était retenu en présence d'anomalies radiographiques, scanographiques ou lorsqu'un drainage ou une polypectomie chirurgicaux avaient été réalisés.

L'atteinte rénale était définie par la présence d'une protéinurie $\geq 0,5$ g/24h, d'une hématurie microscopique, d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min.) et/ou d'anomalies anatomopathologiques caractéristiques sur une biopsie.

L'atteinte neurologique périphérique consistait en une mononévrite multiple ou une polynevrite confirmée par un neurologue après réalisation d'un électromyogramme.

3.3.2. ANCA

La recherche d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles a été réalisée de manière standardisée et centralisée au niveau du laboratoire d'immunologie du CHU de Nantes. La recherche et la caractérisation des ANCA étaient faites par une technique d'immunofluorescence.

La recherche d'anticorps dirigés contre la myéloperoxidase ou la protéinase 3 par technique ELISA était réalisée systématiquement lorsque les ANCA étaient positifs.

3.3.3. Troponine

Le dosage de troponine a été réalisé de manière standardisée et centralisée au niveau du laboratoire de biochimie du CHU de Nantes. La troponine dosée était la troponine Ic de 2^{ème} génération (AccuTnI) sur Access® de Beckman et Coulter® jusqu'en février 2006 ; puis la troponine Tc de 4^{ème} génération (TroponinT STAT) sur Elecsys®2010 de Roche Diagnostics® par la suite. Nous avons donc rapporté le résultat du dosage de troponine Ic ou Tc à la valeur seuil pour le diagnostic d'infarctus. En accord avec les résultats d'une étude publiée en 2005, sur la sensibilité et la spécificité de chacune des deux méthodes de dosage, cette valeur seuil a été fixée à 0,10 ng/µl [137].

Pour les patients du groupe avec atteinte cardiaque, le taux de troponine retenu était celui au moment du diagnostic de l'atteinte cardiaque. Pour les patients du groupe sans atteinte cardiaque, le taux de troponine retenu était le résultat le plus élevé. Pour deux patients, le dosage a été réalisé rétrospectivement sur du plasma frais congelé.

3.3.4. Coronarographie

Les angiographies des artères coronaires ont été ré-analysées à posteriori avec un praticien spécialisé en hémodynamique cardiovasculaire.

3.3.5. Examens anatomopathologiques

Pour chaque patient, les biopsies étaient effectuées quand elles étaient nécessaires au diagnostic. L'analyse des prélèvements a été réalisée par différents spécialistes du service d'anatomopathologie du CHU.

3.3.6. Suivi

Le suivi des patients a été clinique et téléphonique. Les patients étaient considérés en rémission quand les manifestations cliniques du SCS, en dehors de l'asthme ou de l'hyperéosinophilie, avaient disparu pendant au moins 6 mois consécutifs. Une rechute était définie par la survenue ou la récurrence de manifestations cliniques du SCS après une période de rémission. La persistance d'un asthme ou d'une augmentation isolée du taux de PNEo n'était pas considérée comme des rechutes.

3.4. Analyses statistiques

Pour les analyses statistiques, j'ai utilisé le logiciel Sigmapstat® version 2.0. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm déviation standard. Pour la comparaison de variables quantitatives, j'ai utilisé le test T de Student lorsque la distribution était normale et le test U de Mann-Whitney lorsque la distribution n'était pas normale et l'effectif trop faible. Pour la comparaison de variables qualitatives, j'ai utilisé le test de χ^2 et le test exact de Fisher lorsqu'un des effectifs était trop petit.

IV. RESULTATS

En utilisant les 3 sources d'informations précédemment décrites, j'ai colligé rétrospectivement 25 patients qui ont été hospitalisés entre 1996 et 2006 au CHU de Nantes, avec le diagnostic final retenu de SCS.

J'ai exclu de l'étude 2 patients qui n'avaient pas les critères diagnostiques pour au moins l'une des 2 classifications requises pour l'inclusion. L'étude porte donc sur 23 patients.

4.1 Résultats pour la cohorte des 23 patients atteints du SCS

La présence d'au moins 4 critères de l'American College of Rheumatology (ACR) est retrouvée chez 19 d'entre eux (soit 82,6%). Parmi les 4 patients ne présentant que 3 critères de l'ACR, un patient valide l'arbre diagnostique de l'ACR et les 3 autres valident les critères de la classification de Lanham.

Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques sont rapportées dans le tableau 3. Les données biologiques des patients sont présentées dans le tableau 4.

4.1.1. Caractéristiques cliniques

La moyenne d'âge au diagnostic est de $49,3 \pm 17,7$ ans avec des extrêmes allant de 16 à 84 ans. Le sexe ratio est équilibré avec 12 femmes (52,2%) et 11 hommes (47,8%).

➤ Antécédents

Un milieu de vie rural est retrouvé chez 66,7% des patients (14/21).

Un terrain atopique personnel est présent avant le diagnostic chez 65,0% des patients (13/20) et un tiers d'entre eux ont un terrain familial atopique. En général, l'allergie précédait les manifestations de la vascularite ; mais dans un cas, une allergie à l'aspirine et à de nombreux aliments est apparue au moment du diagnostic du SCS. Des allergies médicamenteuses avérées sont rapportées chez 3 patients (2 à la pénicilline et un à l'aspirine dans le cadre d'un syndrome de Widal). Une exposition professionnelle à des toxiques est rapportée par 27,8% des patients (5/18) et 16,7% ont été exposés à la silice (3/18) : deux

maçons et un jardinier qui ont travaillé dans le bâtiment. Trois patients (13,0%) ont reçu un traitement par antileucotriènes dans l'année précédent le diagnostic.

	Ensemble des patients n = 23	Patients avec atteinte cardiaque n = 11 (47,8%)	Patients sans atteinte cardiaque n = 12 (52,2%)	Comparaison statistique valeur de p
Caractéristiques démographiques				
Age moyen \pm DS, années	49,3 \pm 17,7	45,0 \pm 15,0	53,2 \pm 19,7	0,279
Sexe ratio Homme/Femme, n/n	11/23	8/3	3/9	0,039 ¹
Manifestations cliniques				
	n (%)	n (%)	n (%)	
Antécédent d'asthme	21 (91,3)	10 (90,9)	11 (91,7)	1,000 ¹
Délai avant le diagnostic \pm DS, année	8,0 \pm 9,5	7,0 \pm 7,2	9,0 \pm 11,6	0,705
Système nerveux périphérique (polynévrite ou mononévrites multiple)	14 (58,3)	4 (36,4)	10 (83,3)	0,036 ¹
Système nerveux central	0	0	0	
Rhumatologiques (arthralgies or myalgies)	12 (52,2)	5 (45,4)	7 (58,3)	0,684 ¹
Dermatologiques	7 (30,4)	4 (36,4)	3 (25)	0,667 ¹
Purpura vasculaire	4	2	2	
Nodules sous cutanés	2	1	1	
Urticaire	1	1	0	
Pustulose	1	1	0	
Fièvre	12 (52,2)	6 (54,5)	6 (50,0)	0,842
Perte de poids	14 (60,9)	8 (72,7)	6 (50,0)	0,400 ¹
Sinusite	16 (69,6)	9 (81,8)	7 (58,3)	0,371 ¹
Infiltrat pulmonaire	12 (52,2)	7 (63,6)	5 (41,7)	0,414 ¹
Epanchement pleural	5 (21,7)	5 (45,4)	0	0,014 ¹
Hémorragie alvéolaire	0	0	0	
Gastro-intestinales	9 (39,1)	7 (63,6)	2 (16,7)	0,036 ¹
Douleurs abdominales	9	7	2	
Ascites à PNEo	1	1	0	
Néphrologiques	6 (26,1)	0	6 (50,0)	0,014 ¹
Protéinurie > 1g/24h	6	0	6	
Insuffisance rénale	2	0	2	
Glomérulonéphrite	2	0	2	
Ophtalmologiques	4 (17,4)	3 (27,3)	1 (8,3)	0,317 ¹
Episclérite	3	3	0	
OACR	1	0	1	

¹Test exact de Fisher, DS: déviation standard, OACR: occlusion de l'artère centrale de la rétine

Tableau 3. Analyse univariée des caractéristiques démographiques et cliniques de 23 patients atteints d'un syndrome de Churg et Strauss avec et sans atteinte cardiaque.

Un facteur déclenchant de la maladie semble évident chez 34,8% des patients (8/23). Une modification de corticothérapie (diminution de dose ou arrêt) est retrouvée chez 5 patients. Chez 3 patients, le SCS est survenu après une stimulation antigénique : vaccination

anti-pneumococcique, piqûre d'hyménoptère et griffure de chat. Chez une patiente, le SCS s'est déclaré après une grossesse (3 semaines après la délivrance).

➤ **Manifestations cliniques**

L'asthme est la manifestation la plus fréquente. Le plus souvent, la symptomatologie est apparue tardivement, en moyenne à $40,1 \pm 17,6$ ans. Un antécédent asthmatique est retrouvé chez 91,3% des patients (21/23). Deux patients n'ont pas d'asthme. Le premier a un terrain atopique (antécédent d'oedème de Quincke après piqûre d'hyménoptère) et remplit les critères diagnostiques de la classification en arborescence de l'ACR ; le second présente les 5 autres critères de l'ACR permettant de retenir le diagnostic par ailleurs.

Le délai moyen entre le début de l'asthme et le début de la vascularite est de $8,0 \pm 9,5$ ans. Dans tous les cas, les manifestations asthmatiques précèdent celles de la vascularite.

Des signes généraux sont présents dans les mois précédents le diagnostic. Dans plus de la moitié des cas, les patients rapportent une asthénie, une anorexie et une fébricule. Des épisodes fébriles sont notés chez 52,2% des patients (12/23) et une perte de poids chez 60,9% (14/23).

Les manifestations cliniques du SCS sont très diverses. Le système nerveux périphérique et les sinus sont les organes le plus fréquemment atteints.

Alors qu'aucun patient n'a eu d'atteinte du système nerveux central, une atteinte du système nerveux périphérique est notée chez 58,3% des patients (14/23). Les manifestations sont principalement sensitives sous la forme d'un déficit sensitif parfois douloureux. Un déficit moteur est moins souvent observé. Les membres inférieurs sont le plus fréquemment touchés (chez 9 patients), la plupart du temps au niveau du nerf sciatique poplité externe entraînant un déficit sensitif du bord externe de la jambe et un déficit moteur à type de steppage, de parésie de l'extension des orteils et de la rotation externe du pied. Les nerfs des membres supérieurs sont atteints chez 5 patients. Une patiente a eu une paralysie faciale périphérique. Après avis spécialisés, les diagnostics retenus étaient : 11 mononévrites multiples et 3 polynévrites. Chez la plupart des patients, l'évolution s'est faite vers une récupération incomplète. Trois patients ont rechuté avec une atteinte neurologique au premier

plan. Dans 28,6% des cas (4/14), les signes cliniques ont complètement régressé après 3 semaines de corticothérapie.

Les atteintes des sinus paranasaux sont fréquentes : 69,6% des patients (16/23). Les principales manifestations cliniques sont des douleurs, des rhinorrhées chroniques abondantes mais aucune lésion destructrice des cloisons osseuses n'est constatée. Les sinusites sont sévères. Huit patients (34,8%) ont eu une intervention chirurgicale, polypectomie et/ou méatotomie pour drainage. Un neuvième patient aurait dû être opéré mais il a refusé la chirurgie. Souvent cette intervention a eu lieu dans les 6 mois précédents le diagnostic. La symptomatologie ORL régressait toujours après instauration du traitement. Chez un patient, les sinusites ont récidivé secondairement et restent invalidantes.

Au niveau pulmonaire, en dehors de l'asthme, une symptomatologie de bronchite est rapportée par les patients dans les semaines et parfois jusqu'à un an avant le diagnostic de SCS. Des opacités pulmonaires peuvent être observées sur les radiographies thoraciques de 52,2% des patients (12/23), elles ont disparu spontanément ou sous corticothérapie. Chez 4 patients, un lavage broncho alvéolaire a été réalisé lors d'une fibroscopie bronchique : la présence de PNEo a été retrouvée en quantité anormale dans tous les cas. Des épanchements pleuraux étaient visibles sur la radiographie thoracique de 21,7% des patients (5/23). Ces épanchements étaient en général de faible abondance et ne permettaient pas la réalisation d'une ponction. Aucune hémorragie alvéolaire n'a été diagnostiquée.

Des manifestations rhumatologiques à type d'arthralgies et de myalgies sont rapportées par 52,2% des patients (12/23). Ces manifestations ont rapidement régressé sous corticothérapie, sans laisser de séquelle.

Des lésions cutanées ont été observées chez 30,4% des patients : 4 purpura vasculaires, 2 nodules sous cutanés, une urticaire et une pustulose. Ces manifestations ont régressé sous corticothérapie ; les purpuras ont laissé des cicatrices qui ont disparu secondairement. Une patiente a eu une récurrence avec des manifestations cutanées et respiratoires.

Les atteintes du tractus digestif, essentiellement à type de douleurs abdominales intenses accompagnées de nausées et de diarrhées sans autre cause que le SCS sont retrouvées

chez 39,1% des patients (9/23). Une ascite riche en PNEo a pu être documentée chez un patient. Aucun patient n'a eu de perforation digestive nécessitant un traitement chirurgical en urgence.

Les manifestations rénales liées au SCS sont rares (26,1% des patients) : 6 cas de protéinurie > 1g/24H, 2 cas d'insuffisance rénale, 4 cas d'hématuries et 2 glomérulonéphrites. Un patient transplanté cardiaque a développé une insuffisance rénale modérée mais elle était secondaire au traitement par ciclosporine. Aucun patient n'est arrivé au stade d'insuffisance rénale terminale nécessitant des épurations extra-rénales au long cours.

Une atteinte oculaire n'est retrouvée que dans 17,3% des cas : 3 épisclérites et 1 oblitération de l'artère centrale de la rétine ont été constatées.

4.1.2. Données biologiques

L'hyperéosinophilie est retrouvée chez tous les patients au moment du diagnostic de SCS ou au moment de l'atteinte cardiaque. Le taux de PNEo est particulièrement élevé : $10\,000 \pm 6\,100$ PNEo /mm³ en moyenne, avec des extrémités allant de 2 500 à 22 000 PNEo par mm³.

Un syndrome inflammatoire est présent chez tous les patients avec une CRP en moyenne à $95,7 \pm 70,8$ mg/l.

La recherche d'ANCA est positive dans 30,4% des cas (7/23), à chaque fois la fluorescence est périnucléaire (pANCA) et la recherche d'anticorps anti MPO par technique ELISA est positive. Dans un cas, nous avons retrouvé à la fois des anti MPO et des anti protéinase 3.

Le facteur rhumatoïde est mis en évidence chez 26,7% des patients (4/15).

La recherche de facteur antinucléaire a été réalisée chez 21 patients, ils n'ont été retrouvés que chez 14,3% des patients (dilutions 1/640, 1/160 et 1/80).

Le dosage des IgE a été réalisé chez 11 patients : le taux d'IgE était supérieur à la normal dans 72,7% des cas (8/11).

La sérologie hépatite B recherchée chez 15 patients était constamment négative.

La troponine a été dosée chez 16 patients. Elle est augmentée, supérieure au seuil d'infarctus chez 43,7% des patients (7/16).

Le BNP ou le NT-pro BNP ont été dosés chez 5 patient : le taux est supérieur au seuil retenu pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque chez 3 patients.

4.1.3. Electrocardiogrammes

Sur les 23 patients, 22 ont eu un ECG (électrocardiogramme). Onze ECG présentaient des anomalies. Huit ECG étaient anormaux dans le groupe avec atteinte cardiaque, nous en avons détaillés les modifications dans le chapitre suivant.

Trois ECG dans le groupe sans atteinte cardiaque présentaient des anomalies. Pour une patiente, l'ECG s'inscrivait en flutter auriculaire atypique. Ce trouble du rythme n'était pas lié au SCS ; il était survenu avant le déclenchement de la vascularite chez une patiente de 78 ans porteuse d'une valve mitrale mécanique mise en place 6 ans avant les premières manifestations de la vascularite. Une seconde patiente de 83 ans était en tachysystolie, probablement secondaire à une thyroïdite objectivée par une hyperthyroïdie biologique et par la présence d'anticorps anti-thyroglobuline, anti-thyropéroxydase et anti-récepteur à la TSH. La troisième patiente, âgée de 22 ans était en tachycardie sinusale 3 semaines après un accouchement.

4.1.4. Echographies cardiaques

Sur les 23 patients, 19 ont eu une échographie cardiaque : 9 patients sur 12 du groupe sans atteinte cardiaque et 10 patients sur 11 au sein du groupe avec atteinte cardiaque. Les anomalies constatées chez les patients avec atteintes cardiaques seront détaillées au chapitre suivant.

Parmi les patients sans atteinte cardiaque, une seule échocardiographie était pathologique : chez une patiente de 83 ans, diabétique, hypertendue, l'échographie retrouvait

une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique, une discrète altération de la fonction systolique du ventricule gauche et une insuffisance mitrale grade 2/4 avec des calcifications valvulaires mitrales et aortiques modérées.

4.1.5. Examens anatomopathologiques

Des prélèvements à visée anatomopathologique ont été réalisés chez 21 patients sur 23 vivants. Parmi les 34 biopsies réalisées, 19 retrouvent des lésions spécifiques. Parmi celles-ci, 10 sont discriminantes pour établir le diagnostic de SCS selon les critères de l'ACR. Les biopsies les plus fréquentes sont : 13 biopsies musculaires dont 6 positives, 8 biopsies cutanées dont 4 positives, 3 biopsies endomyocardiques positives et 3 biopsies de polypes nasosinusiens dont 2 sont positives.

	Ensemble des patients n = 23	Patients avec atteinte cardiaque n = 11 (47,8%)	Patients sans atteinte cardiaque n = 12 (52,2%)	Comparaison statistique valeur de p
Anomalies biologiques				
Eosinophilie périphérique, x10 ⁹ /L, moyenne ± DS	10,0 ± 6,1	9,2 ± 5,7	10,8 ± 6,6	0,553
p-ANCA positif, n (%)	7 (30,4)	0	7 (58,3)	0,005 ¹
Facteur rhumatoïde positif, n (%)	4/15 (26,7)	1/9 (11,1)	3/6 (50,0)	0,235 ¹
CRP, mg/L	95,7 ± 70,8	62,5 ± 38,7	122,2 ± 80,8	0,045
Troponine I or T > seuil d'infarctus	7/16 (43,7)	6/9 (66,7)	1/7 (14,3)	0,060 ¹
Anatomo-pathologie	n positives / n total (%)	n positives / n total (%)	n positives / n total (%)	
Biopsies	19/32 (59,4)	7/17 (41,2)	12/15 (80)	0,036 ¹
Musculaires	6/13 (46,2)	0/7	6/6	0,001 ¹
Neuromusculaires	2/2 (100)	0	2/2 (100)	*
Cutanées	4/8 (50,0)	0/4	4/4	0,029 ¹
Endomyocardique	3/3 (100)	3/3 (100)	0	*
Nasales or sinusiennes	2/3 (66,7)	2/3 (66,7)	0	*
Autres (péricardiques, des artères temporales...)	2/3	1/1	0/3	*

¹Test exact de Fisher, DS: déviation standard, * : effectifs trop réduits pour réaliser un calcul statistique.

Tableau 4. Analyse univariée des caractéristiques biologiques et anatomopathologiques de 23 patients atteints d'un syndrome de Churg et Strauss avec et sans atteinte cardiaque.

4.1.6. Evolution

Le recul moyen par rapport au diagnostic est de 5 ans et 3 mois. Deux patients sont décédés, un patient de 41 ans a fait une mort subite dans un contexte de myocardite de Churg et Strauss et une patiente de 79 ans est décédée en réanimation d'une pneumopathie à CMV compliquant le traitement immunosuppresseur instauré 3 mois auparavant. La rémission a été obtenue chez tous les autres patients après instauration du traitement. Le recul minimum par rapport au diagnostic est de un an. Une rechute a été constatée chez 7 patients (30,4%).

4.2. 11 observations détaillées de SCS avec atteinte cardiaque

Cas n° 1 : MYOCARDITE FULMINANTE AVEC ASSISTANCE CIRCULATOIRE

Mademoiselle CN, jeune femme de 16 ans a été hospitalisée dans un tableau d'état de choc cardiogénique avec hyperéosinophilie à 13 000 /mm³.

Elle était asthmatique depuis l'âge de 2 ans, avec un terrain atopique familial ; l'asthme était sévère et traité par antileucotriène depuis 3 ans. Elle avait comme autre antécédent, une polypose sinusienne ayant nécessité une ablation chirurgicale 5 mois auparavant.

L'asthme s'était aggravé, il était devenu cortico-dépendant depuis l'opération des sinus 5 mois auparavant. Elle présentait une altération de l'état général évoluant depuis 15 jours, d'aggravation progressive associée à une fièvre à 38,7°C et des douleurs abdominales accompagnées de vomissements.

Elle a été hospitalisée en urgence devant l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque globale.

L'électrocardiogramme s'inscrivait en tachycardie sinusale à 180/min. avec un microvoltage diffus, une déviation axiale gauche et un aspect QS dans le territoire antéro-septal.

L'échocardiographie initiale retrouvait un ventricule gauche de taille normale, siège d'une hypokinésie inhomogène prédominant au niveau du septum responsable d'une altération de la FEVG (fraction d'éjection du ventricule gauche) estimée à 35- 40%. Les pressions de remplissage étaient élevées avec une hypertension artérielle pulmonaire (PAPS

mesurée à 45 mmHg sur le flux de régurgitation tricuspide). Il était noté un épanchement péricardique de moyenne abondance.

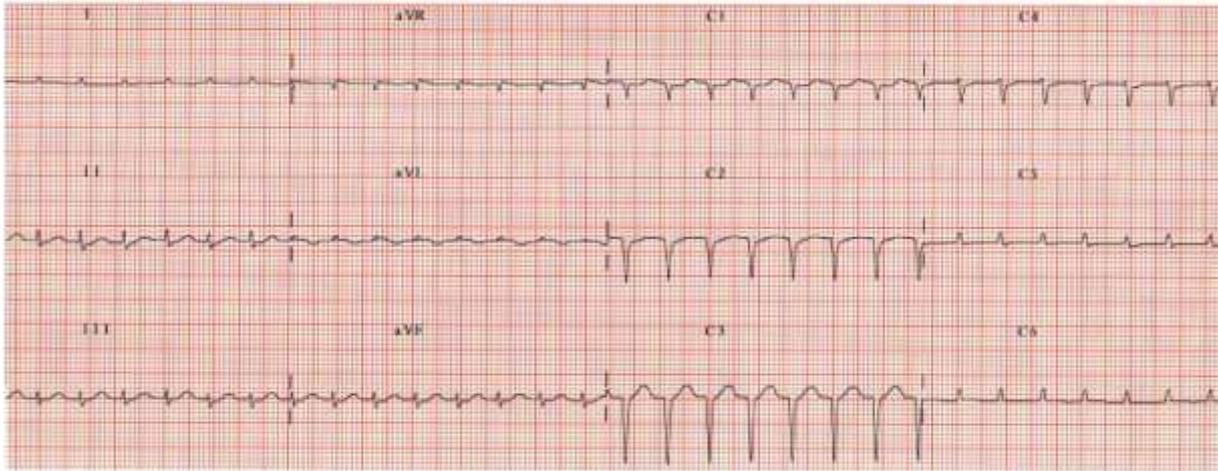


Figure 9. ECG à l'entrée de mademoiselle CN (cas n°1)

Tachycardie sinusale à 185/min. Microvoltage dans les dérivations standard et rhabdomyolysis des ondes R dans le territoire antéroseptal.

La troponine Ic était augmentée à 5,9 µg/l, le BNP augmenté à 1067 pg/ml, la C-Reactive protéine était à 56 mg/l, l'hyperéosinophilie était très marquée à 13.000 /mm³, la fonction rénale était normale sans protéinurie.

Pendant les 2 premiers jours de son hospitalisation, la fonction cardiaque s'est rapidement altérée avec l'apparition d'une akinésie des parois antéro-septale et latérale (FEVG inférieure à 25%) et d'une insuffisance mitrale grade ³/₄.

L'aggravation de l'état de choc cardiogénique avec signes de bas débit à type de ralentissement idéomoteur, extrémités froides et oligurie a nécessité l'introduction d'un traitement inotrope par dobutamine rapidement associé à l'enoximone.

Devant ce tableau de myocardite fulminante à éosinophiles, sans prise médicamenteuse imputable en faveur d'une myocardite d'hypersensibilité, une biopsie endomyocardique, un myélogramme, pour éliminer une hémopathie maligne, des prélèvements à visée bactériologique, virologique et parasitaire ont été réalisés en urgence avant de débiter une corticothérapie.

Le troisième jour, devant l'aggravation des signes d'état de choc et de la fonction ventriculaire gauche (FEVG inférieure à 10%) une assistance circulatoire par ECMO (BIOMEDICUS) a dû être mise en place avec canulation de l'oreillette droite et de l'aorte par voie chirurgicale.

La corticothérapie a été débutée par 3 bolus quotidiens de 1 g de méthylprédnisolone par voie intraveineuse permettant une normalisation du taux de polynucléaires éosinophiles et des paramètres inflammatoires.

Une échographie réalisée pour explorer des douleurs abdominales retrouvait un épanchement péritonéal et des signes de souffrance de la vésicule biliaire.

L'état hémodynamique s'est lentement amélioré permettant un sevrage de l'assistance circulatoire au 9^{ème} jour.

La fonction ventriculaire gauche a partiellement récupéré avec persistance d'une akinésie du septum proximal et moyen et de la paroi latérale haute responsable d'une altération de la FEVG objectivée à 40% par gamma-angiographie.

La recherche d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles par immunofluorescence et par ELISA était négative.

L'examen anatomopathologique des biopsies myocardiques et du liquide péricardique a retrouvé un important infiltrat à polynucléaires éosinophiles prédominant au niveau de l'endocarde et au pourtour des vaisseaux, mais il n'a pas été mis en évidence de granulome ni de signe de vascularite nécrosante. L'immunomarquage à CD 117 (marqueur retrouvé dans le syndrome de Chusid) était négatif.

Une PCR parvovirus B19 a retrouvé la présence de ce virus sur les biopsies myocardiques.

L'IRM cardiaque retrouvait une akinésie des segments antéro-septal, postéro-septal basaux et du segment antérolatéral moyen. Dix minutes après l'injection de gadolinium, il existait de multiples rehaussements tardifs transmuraux, sans topographie vasculaire, dans les segments hypokinétiques.

Le diagnostic de Churg et Strauss avec myocardite a finalement été retenu. Une corticothérapie orale a été poursuivie associée à 3 cures le premier mois puis 3 cures mensuelles de cyclophosphamide relayée par l'azathioprine.

Il n'a pas été noté de récurrence et la patiente ne conserve qu'une dyspnée stade I de la NYHA et une altération de la fonction ventriculaire gauche stable à 40% de FEVG à 2 ans de suivi.

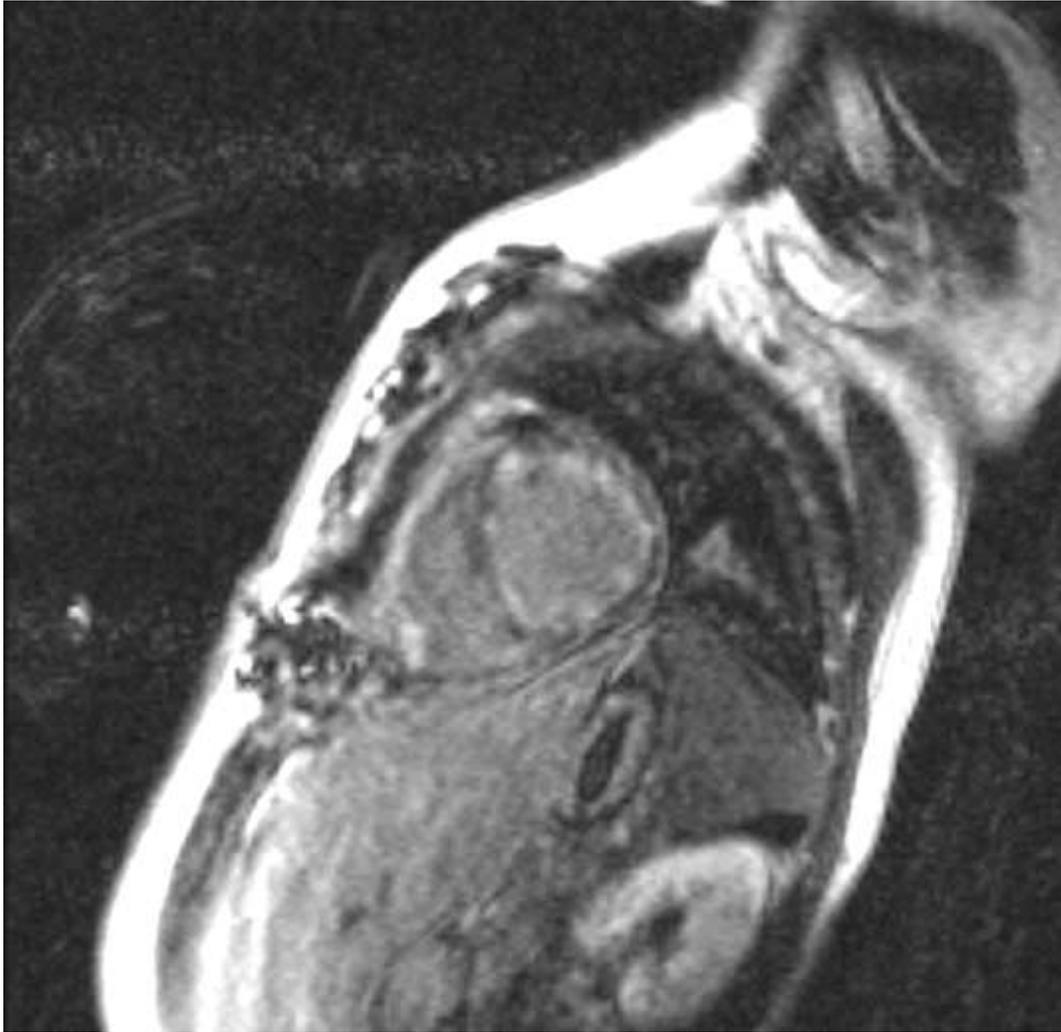


Figure 10. IRM cardiaque de CN (cas n°1). Coupe petit axe en pondération T1, 10 min. après l'injection de gadolinium.
Hyperfixations tardives multiples, sans topographie vasculaire au sein des parois ventriculaires gauches et droites.

Cas n° 2 : MORT SUBITE REVELANT UNE MYOCARDITE FULMINANTE

Monsieur GG, 41 ans était hospitalisé pour des douleurs abdominales épigastriques intenses associées à des arthralgies d'horaire inflammatoire des membres supérieurs évoluant depuis 5 jours.

Dans ses antécédents on retrouvait : un asthme apparu à 25 ans, récemment exacerbé, un terrain atopique et une polypose nasale compliquée de sinusite chronique ayant nécessité 2 exérèses chirurgicales.

Il avait fait un voyage à la Réunion 1 mois plus tôt. Il ressentait depuis 3 jours des arthralgies d'horaire inflammatoire, des douleurs abdominales diffuses associées à une

constipation. Pendant l'hospitalisation, il s'est plaint de douleurs thoraciques irradiant dans le bras gauche.

Sur le plan biologique, il existait une hyperéosinophilie à 9 680 / mm³, la CRP était à 37 mg/l. La recherche d'ANCA était négative. La coproculture et les sérologies parasitaires étaient négatives.

L'électrocardiogramme montrait des QRS peu voltés dans les dérivations standard, une déviation axiale gauche et un rabotage des ondes R en antérieur.

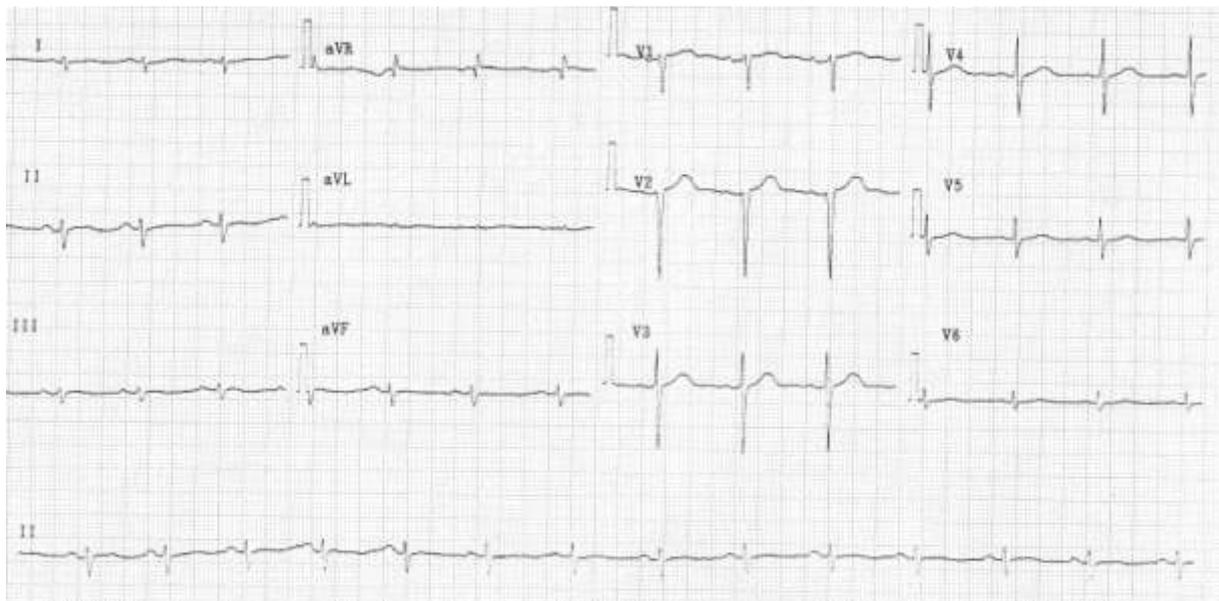


Figure 11. ECG à l'entrée de GG (cas n°2).

Rythme sinusal régulier à 75/min, déviation axiale G, rabotage des ondes R en antérieur, QRS peu voltés dans les dérivations précordiales, ondes T plates dans le territoire inférieur.

Le troisième jour d'hospitalisation, le patient a fait une mort subite. L'électrocardiogramme per réanimation objectivait une fibrillation ventriculaire qui n'a pas pu être récupérée.

Le diagnostic de myocardite dans le cadre d'un syndrome de Churg et Strauss a été confirmé par l'autopsie qui a retrouvé un infiltrat à polynucléaires éosinophiles dans l'endocarde, le myocarde et le péricarde ; associé à des plages de nécroses entourées par des granulomes à cellules géantes et de nombreuses lésions d'angéite nécrosante touchant les artères de petit et surtout moyen calibre. A côté de l'atteinte cardiaque particulièrement diffuse et intense il existait des lésions d'angéite nécrosante granulomateuse et un infiltrat à polynucléaires neutrophiles sur le foie et les poumons.

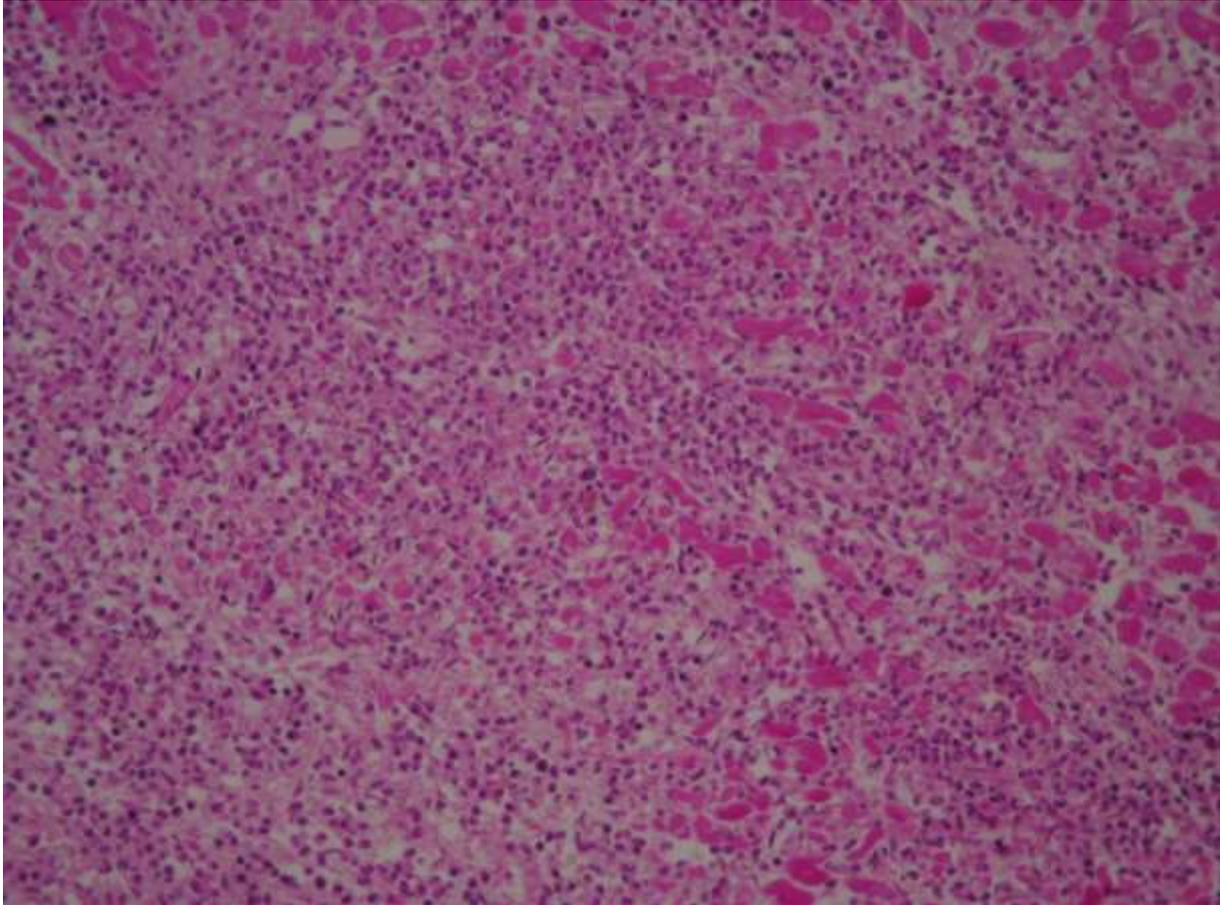


Figure 11. Examen microscopique du myocarde de monsieur GG (cas n°2), coloration HPS, x200.

Les myocytes sont dissociés par un infiltrat riche en polynucléaires éosinophiles.

Cas n° 3 : MYOCARDITE FULMINANTE COMPLIQUEE DE TV SYNCOPALE

Monsieur RB, âgé de 49 ans a été hospitalisé en urgence aux soins intensifs de cardiologie pour une hyperexcitabilité ventriculaire compliquant une myocardite.

Ses antécédents médicaux se résument à des polyarthralgies inflammatoires, une épisclérite et un œdème de Quincke après une piqûre d'hyménoptère. Il ne rapportait ni asthme, ni allergie.

Il présentait un tableau d'altération de l'état général avec bronchite et fièvre jusqu'à 39°C évoluant depuis un mois et demi.

Il était hospitalisé initialement pour l'exploration de cette altération de l'état général d'aggravation progressive avec apparition récente de douleurs abdominales et basithoraciques gauches. Les examens biologiques montraient une hyperéosinophilie majeure à 20 000/mm³ et une augmentation de la troponine Ic à 19,6 µg/l.

Alors que la première échocardiographie était normale, après 4 jours d'hospitalisation, une nouvelle échographie montrait une altération de la fonction ventriculaire gauche à 50%. L'électrocardiogramme retrouvait un rabotage des ondes R et un courant de lésion sous endocardique dans le territoire apico-latéral.

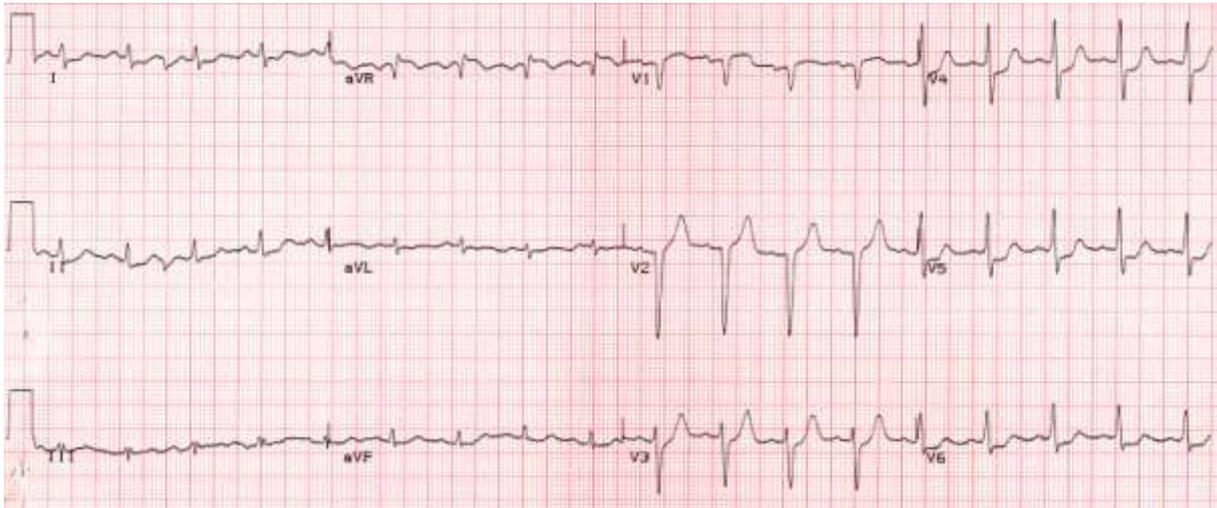


Figure 12. ECG de RB (cas n°3) à l'entrée.

Tachycardie sinusale à 105 /min. Microvoltage dans les dérivations standard. Rabotage des ondes R en antéroseptal. Courant de lésion sous endocardique dans le territoire apicolatéral.

Le 5^{ème} jour, la surveillance scopée a enregistré la survenue d'une salve de tachycardie ventriculaire. Les douleurs thoraciques persistaient et l'état hémodynamique a commencé à se détériorer avec apparition de signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive globale. L'échocardiographie montrait une aggravation de l'altération de la fonction ventriculaire gauche évaluée à 25 – 30% secondaire à une hypokinésie sévère touchant toutes les parois sauf la paroi latérale avec une dilatation du VG à 60 mm avec contraste spontané intraventriculaire. Il était également retrouvé un épanchement péricardique minime et des épanchements pleuraux bilatéraux. Un traitement inotrope positif par dobutamine avait alors été débuté à la dose de 5 µg /Kg /min. puis le patient a été transféré dans un centre à proximité du service de chirurgie cardiaque dans l'éventualité de la nécessité d'une assistance circulatoire.

Le bilan infectieux avec recherche parasitaire dans les selles et sérologies (toxoplasmose, ankylostomiase et toxocarose) réalisé en urgence, s'est avéré négatif. L'ensemble du bilan à la recherche de stigmate d'auto-immunité comprenant notamment la recherche d'ANCA était également négatif. Les radiographies des sinus de la face montraient un épaississement des parois maxillaires en faveur d'une sinusite maxillaire chronique.

Une biopsie endomyocardique a permis de mettre en évidence un infiltrat à polynucléaires éosinophiles sans granulome, ni signe de vascularite.

Une corticothérapie forte dose en bolus a été débutée en urgence ne permettant qu'une régression transitoire de l'hyperéosinophilie. Comme il existait une atteinte myocardique un immunosuppresseur a été ajouté et c'est seulement après la première cure de cyclophosphamide que le taux de PNEo s'est normalisé.

Alors que sous ce traitement, l'état hémodynamique s'était progressivement amélioré permettant un sevrage du traitement inotrope positif, il a fait une tachycardie ventriculaire syncopale récupérée par un choc électrique externe.

L'hyperexcitabilité ventriculaire a finalement été stabilisée avec succès par une bithérapie antiarythmique associant β -bloqueur et amiodarone.

La fonction systolique du ventricule gauche s'est améliorée progressivement : FEVG, évaluée à 48% par gamma angiographie après 2 semaines de traitement.

Avec un recul de 2,5 ans, monsieur RB n'a pas présenté de rechute, sous 50 mg d'Azathioprine et 5 mg de prednisone qui est en cours d'arrêt. Il ne se plaint d'aucune limitation fonctionnelle et l'échocardiographie montre la persistance d'une altération minimale de la fonction ventriculaire gauche (FEVG = 50%). Une IRM cardiaque réalisée 4 ans après le diagnostic a montré la persistance d'une altération de la FEVG évaluée à 40% et d'une prise de contraste tardive du tiers proximal de la paroi antérolatérale et de la distalité du septum, séquellaires.

Cas n° 4 : CARDIOMYOPATHIE DILATÉE EN BAS DÉBIT

Monsieur AR, 56 ans était hospitalisé pour le bilan étiologique d'une cardiopathie dilatée.

Dans ses antécédents, on retrouvait une rhinite chronique depuis l'enfance sans notion d'atopie familiale, un asthme, une neuropathie des membres inférieurs en cours d'exploration, des myalgies, une hyperéosinophilie récidivante, un purpura vasculaire déclenché par la vaccination contre le pneumocoque et une opacité pulmonaire ayant régressé sous corticothérapie. L'asthme présentait quelques atypies : de début tardif à 40 ans, d'emblée sévère, cortico-dépendant, sans notion d'atopie familiale retrouvée.

Deux mois plus tôt, monsieur R avait été hospitalisé pour une première décompensation cardiaque d'évolution transitoirement favorable sous diurétiques ;

l'échographie cardiaque retrouvait un ventricule gauche modérément dilaté à fonction très altérée (FEVG= 20%).

A l'arrivée dans le service, monsieur R présentait une altération majeure de l'état général avec des signes de bas débit périphérique (hypotension à 90/50 mmHg, tachycardie, genoux frais, oligurie). On notait des lésions cutanées nodulaires érythémateuses du dos des mains et des séquelles croûteuses de purpura.

L'électrocardiogramme s'inscrivait en rythme sinusal régulier avec une déviation axiale gauche et un rabotage des ondes R dans les dérivations précordiales droites.

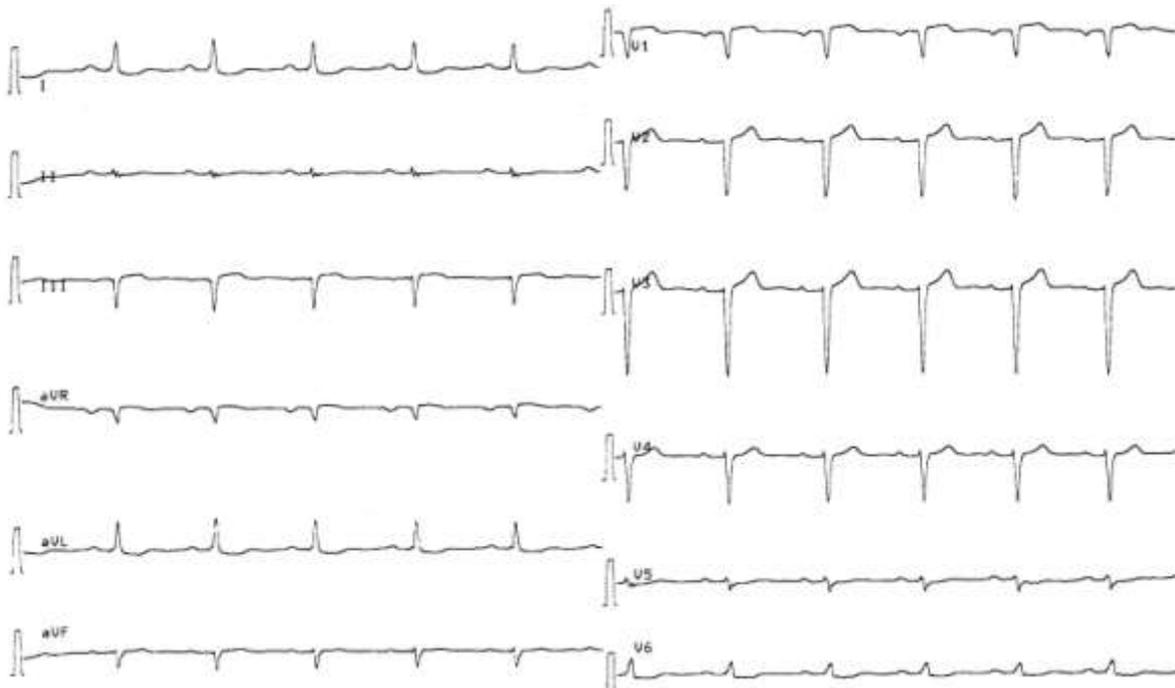


Figure 13. ECG de AR (cas n°4).

Rythme sinusal régulier. Déviation axiale gauche. Rabotage des ondes R en antéro-septo-apical. Courant de lésion sous endocardique latéral.

Le NT Pro BNP était très élevé à 13 289 ng/l, la CRP à 105 mg/l. Il existait une hyperéosinophilie à 3 730 / mm³, une cytolyse hépatique importante. La recherche d'ANCA était négative.

L'échographie cardiaque retrouvait un ventricule gauche très dilaté (DTDVG = 70 mm) à fonction systolique très altérée (FEVG=11%). La coronarographie montrait des coronaires saines et le cathétérisme droit a permis de réaliser une biopsie myocardique.

Sur les 2 parcelles biopsiques on ne retrouvait qu'un minime infiltrat à polynucléaires éosinophiles mais pas de vascularite ni de granulome. Une biopsie musculaire a été effectuée

10 jours après le début du traitement, elle montrait des signes indirects d'une agression vasculaire inflammatoire sans image spécifique du fait du retard au prélèvement.

Un traitement par bolus de Methylprédnisolone relayé par une corticothérapie orale associée à des bolus de cyclophosphamide a permis une régression du syndrome inflammatoire, de l'hyperéosinophilie et des signes d'insuffisance cardiaque permettant un sevrage de la dobutamine à J 12.

La fonction cardiaque s'est progressivement améliorée. Il persiste une dyspnée classe 2 faible de la NYHA. Il n'a pas présenté de nouvelle décompensation cardiaque ni de récurrence asthmatique sous β bloquant et corticothérapie orale, avec un recul de 30 mois. A l'échocardiographie, le ventricule gauche reste dilaté (DTDVG à 63mm) avec une altération de la fonction ventriculaire gauche (FEVG à 40%) secondaire à une hypokinésie de la paroi inférieure et de l'apex, le reste du ventricule gauche ayant une contractilité normale.

Cas n° 5 : CARDIOMYOPATHIE DILATÉE

Monsieur ZE, âgé de 45 ans a été hospitalisé pour pneumopathie récidivante conduisant à la découverte fortuite d'une cardiomyopathie dilatée.

Il avait pour principaux antécédents un ulcère du bulbe gastrique et une rhinite allergique sans terrain atopique familial retrouvé.

Un an avant le diagnostic, il avait présenté un syndrome pseudo-grippal avec une bronchite inaugurant le déclenchement d'un asthme instable puis il avait été hospitalisé pour une pneumopathie compliquée d'une insuffisance respiratoire avec syndrome obstructif. La radiographie du thorax permettait de visualiser des opacités des 2 hiles pulmonaires. L'évolution avait été favorable, avec disparition de la dyspnée et des images pulmonaires sous antibiothérapie et corticothérapie. Ce traitement avait rapidement été interrompu.

La dyspnée associée à une toux productive est réapparue accompagnée de douleurs abdominales, basithoraciques, d'arthralgies et d'une altération marquée de l'état général (perte de 5 Kg) avec des accès de fièvre. Les examens biologiques montraient une hyperéosinophilie à 6 930 /mm³, un syndrome inflammatoire avec une CRP à 70 mg/l, la Troponine Ic était augmentée à 4,5 μ g/l. La recherche d'ANCA était négative.

La radiographie thoracique montrait une récurrence des opacités pulmonaires et un émoussement des culs de sac pleuraux. Le scanner thoracique objectivait des plages de verre dépoli des lobes pulmonaires supérieur droit, inférieur gauche et du culmen ainsi que des

épanchements pleuraux minimes et un épanchement péricardique circonférentiel de moyenne abondance. L'électrocardiogramme montrait une déviation axiale gauche à -45° , un sous décalage du segment ST dans toutes les dérivations précordiales et les ondes T étaient négatives en DII, DIII et aVF. L'échographie cardiaque confirmait l'existence d'un épanchement péricardique circonférentiel et montrait une dilatation du ventricule gauche (DTDVG à 65 mm) qui était globalement hypokinétique (FEVG à 35%). La coronarographie ne montrait pas d'anomalie sur les coronaires principales ; mais une occlusion distale d'une branche de l'artère marginale de la circonflexe. Les explorations digestives étaient normales.

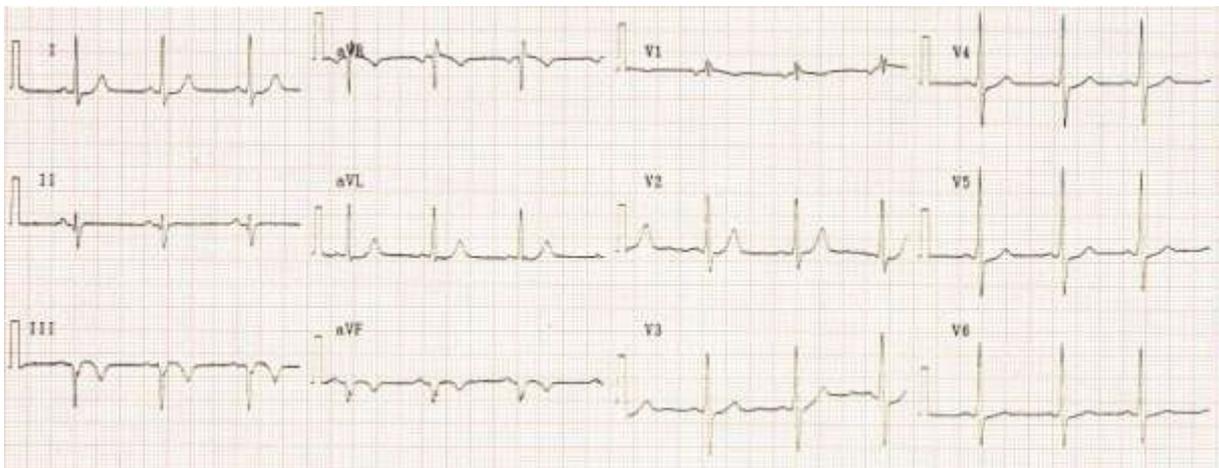


Figure 14. ECG de ZE (cas n° 5).

Rythme sinusal. Déviation axiale gauche. Ischémie sous épicaudique inférieure.

Le diagnostic de SCS a été posé et traité par de nouveaux bolus de solumédrol relayés par une corticothérapie orale. Dans un premier temps l'évolution a été favorable puisque la dyspnée et les opacités pulmonaire avaient régressé, le taux d'éosinophiles s'était normalisé et la fonction cardiaque s'était un peu améliorée (FEVG à 40%).

Un an après le diagnostic, alors que la corticothérapie avait été baissée à 6mg/j, monsieur Z a fait une nouvelle poussée de vascularite avec réapparition d'une altération de l'état général, d'une dyspnée, d'arthralgies des genoux et d'une réascension des polynucléaires éosinophiles à 1 000 /mm³. L'échographie cardiaque montrait une aggravation de l'altération de la fonction contractile du ventricule gauche : FEVG à 35% secondaire au développement d'un anévrysme en regard de la portion proximale de la paroi latérale. La corticothérapie avait alors été augmentée permettant une régression des symptômes, mais avec persistance d'une dyspnée stade 2 de la NYHA.

Une troisième poussée de vascularite est survenue 3 ans après le diagnostic, sous 6 mg de corticoïde ; elle se manifestait par une récurrence de l'asthme et d'une réascension du taux de PNEo à 1 400/mm³. Devant cette corticodépendance, un traitement immunosuppresseur par azathioprine a été introduit puis rapidement remplacé par le cyclophosphamide devant la survenue d'une réaction d'hypersensibilité.

Depuis il n'a pas présenté de nouvelle poussée de vascularite avec un recul de 6 ans, le traitement immunosuppresseur a été interrompu depuis 4 ans. Il n'a pas eu de nouvelle crise d'asthme malgré la prescription de faibles doses de β -bloqueur avec un recul de 4 ans. Sur le plan cardiologique monsieur Z décrit une dyspnée stade II de la NYHA qui est stable et le ventricule gauche reste très dilaté (DTDVG à 80 mm) avec un anévrysme se développant au dépend de la paroi inférieure et une hypokinésie globale responsables d'une altération de la fonction ventriculaire gauche (FEVG à 35%).

Cas n° 6 : CARDIOMYOPATHIE DILATÉE GREFFÉE DEPUIS 10 ANS

Monsieur JJG, âgé de 58 ans a été greffé du cœur en juillet 1996 pour une cardiomyopathie dilatée suivie depuis 1992 dans le cadre d'un syndrome de Churg et Strauss diagnostiqué en 1985.

Au moment du diagnostic du SCS, le patient avait des antécédents de rhinite allergique chronique, d'asthme, d'opacité pulmonaire labile, de syndrome de Raynaud et de tassement vertébral de L5. L'asthme avait commencé 18 mois avant la vascularite. Il avait été hospitalisé 5 mois plus tôt pour une altération de l'état général avec une hyperéosinophilie à plus de 5 000 /mm³ et un infiltrat du lobe supérieur droit attribué à un syndrome de Löffler traité par corticoïde (½ mg/kg). Ce traitement avait permis une régression des symptômes pendant 5 mois.

Sous 5 mg de prednisolone par jour, il présentait à nouveau une altération de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement (perte de 5 kg) et des accès de fièvre à 39°C. Il se plaignait de douleurs abdominales avec diarrhées et de douleurs thoraciques augmentées à l'inspiration profonde. L'examen clinique retrouvait une multinévrite douloureuse touchant le nerf ulnaire gauche et les nerfs cutanés latéraux des 2 cuisses, un purpura des membres inférieurs, une ascite et un épanchement pleural.

Il existait un syndrome inflammatoire avec une V.S. à 93 mm à la première heure, le taux d'éosinophiles était revenu à la normale sous corticoïdes. Les recherches d'ANCA et de

FAN étaient négatives (sous corticoïde). Les recherches de complexes immuns circulants et du facteur rhumatoïde étaient positives. Les fractions C3, C4 et CH50 du complément étaient diminuées. Les sérologies distomatoses, Larva migrans, hydatidoses, ascaridiose, aspergillose, hépatites A, B, C, les examens parasitologiques et bactériologiques des selles étaient négatifs.

Les biopsies musculaires, des artères temporales et de la peau (réalisées tardivement sous corticoïde) n'étaient pas contributives. Le liquide d'ascite était anormalement riche en PNEo. La BOM mettait en évidence une forte éosinophilie.

Sur la radiographie du thorax l'opacité pulmonaire avait disparu. L'artériographie rénale ne retrouvait pas de microanévrisme.

L'échographie cardiaque montrait un ventricule gauche discrètement dilaté (DTDVG à 61 mm) et une fonction systolique modérément altérée.

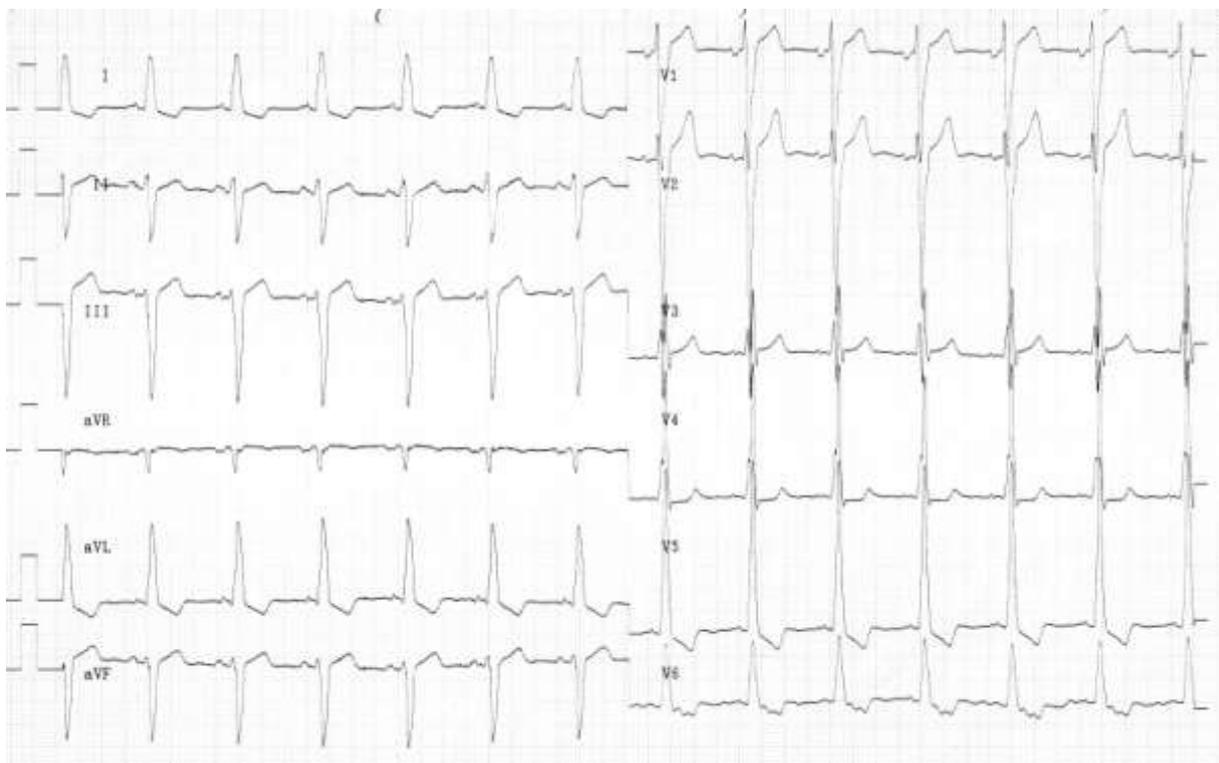


Figure 12. ECG de JJG (cas n°6), 4 ans avant la transplantation cardiaque.

Rythme sinusal régulier, hypertrophie ventriculaire gauche électrique, bloc de branche gauche et déviation axiale gauche.

L'état général et l'ensemble des signes cliniques digestifs, neurologiques et l'éosinophilie se sont rapidement améliorés avec une corticothérapie à 1 mg/kg/j associée à des plasmaphérèses.

L'évolution a été marquée par des rechutes fréquentes se manifestant essentiellement par une altération de l'état général avec réascension du taux de PNEo (jusqu'à 3 000 /mm³).

Les rechutes ont été traitées par augmentations transitoires des doses de corticoïdes. Devant la corticodépendance à 30 mg/Kg, il a finalement reçu du cyclophosphamide, 2 ans après le diagnostic.

Insidieusement, une cardiomyopathie dilatée s'est installée, révélée par une dyspnée stade II de la NYHA, 9 ans après le début de la vascularite. L'échocardiographie montrait une dilatation du ventricule gauche (DTDVG à 76mm) et une altération de la FEVG à 27%. L'ECG était sinusal avec bloc de branche gauche complet. La coronarographie et la biopsie endomyocardique ne mettaient pas en évidence d'anomalie.

La fonction cardiaque a continué à se dégrader et il a finalement bénéficié d'une transplantation cardiaque après 4 ans de suivi.

L'examen anatomopathologique du cœur explanté retrouvait des fibres myocardiques hypertrophiées anysocaryocytaires et dissociées par une importante fibrose interstitielle associée à une fibrose endomyocardique plus discrète. Les lésions étaient inhomogènes, elles prédominaient sur le ventricule gauche au niveau du septum.

Le traitement immunosuppresseur pour la greffe était standard, comprenant de la ciclosporine à 175 mg/j (avec des objectifs de ciclosporinémie entre 80 et 120 mg/j) et de la prednisolone à 10 mg/j. Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) a été introduit en 2002 afin de diminuer la dose de ciclosporine qui était responsable d'une altération de la fonction rénale.

Avec un recul de 10 ans après la greffe, monsieur G n'a pas fait de rechute, il rapporte une dyspnée stade II de la NYHA secondaire à un asthme persistant. Les échocardiographies et les gamma angiographies régulières retrouvent une bonne fonction cardiaque (FEVG = 71% et FEVD= 40%). Les biopsies myocardiques annuelles n'ont pas mis en évidence de récurrence de la vascularite sur le greffon.

Cas n° 7 : MYOPERICARDITE

Monsieur JMG, âgé de 41 ans a été hospitalisé aux soins intensifs de cardiologie pour suspicion de syndrome coronarien aigu devant des douleurs thoraciques associées à des troubles de la repolarisation variables sur l'électrocardiogramme.

Le patient avait un antécédent d'asthme étiqueté professionnel aux isocyanates (carrossier exposé à des composants de peinture) depuis 5 ans. Il avait eu une éruption cutanée et un prurit au niveau de la face et du thorax un mois auparavant.

L'électrocardiogramme mettait en évidence des modifications électriques diffuses variables dans le temps à type d'ischémie sous épocardique dans tout le précordium.

Les examens biologiques retrouvaient une hyperéosinophilie à $17\ 160 /\text{mm}^3$. Les enzymes cardiaques étaient discrètement augmentées avec une troponine Ic à $0,6 \text{ ng/l}$. Les sérologies, prélèvements bactériologiques et parasitologiques étaient négatifs. La recherche d'ANCA était négative.

Sur la radiographie thoracique, il existait des épanchements pleuraux bilatéraux de faible abondance. L'échocardiographie montrait un épanchement péricardique minime sans trouble cinétique ni altération de la fonction ventriculaire gauche. Une coronarographie a été réalisée, les artères coronaires étaient angiographiquement saines.

Un traitement par 3 bolus de Methylprédnisolone relayés par une corticothérapie orale a permis de faire disparaître les signes cliniques et de normaliser le taux d'éosinophiles en 24 heures. La corticothérapie a été rapidement diminuée. Il n'y a pas eu de rechute et le patient reste asymptomatique avec un recul de 7 ans. La fonction cardiaque est restée stable.

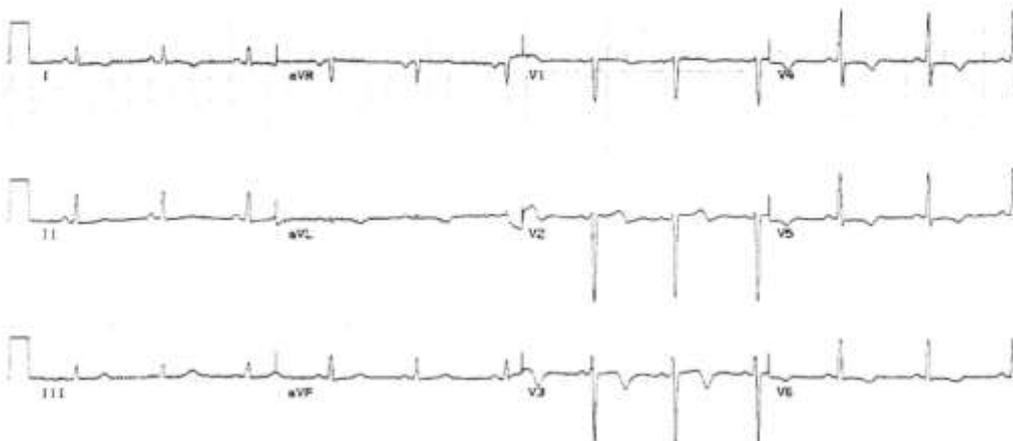
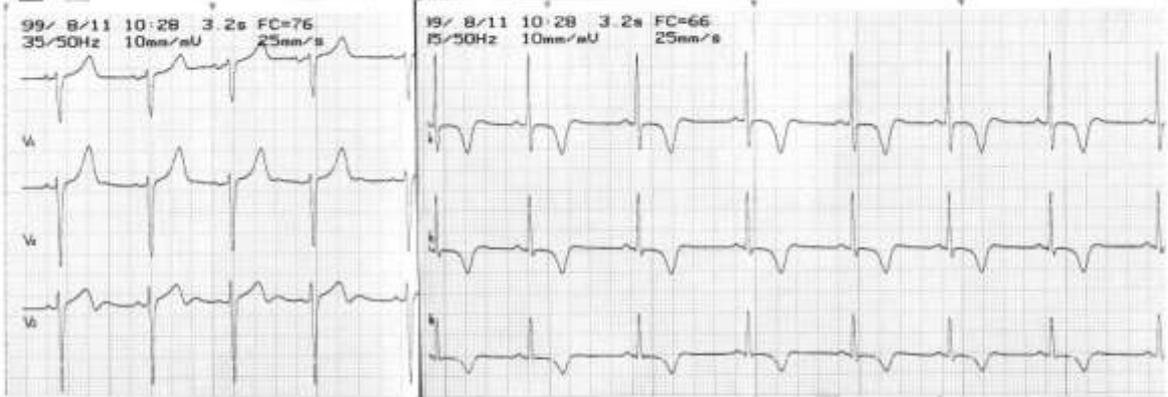
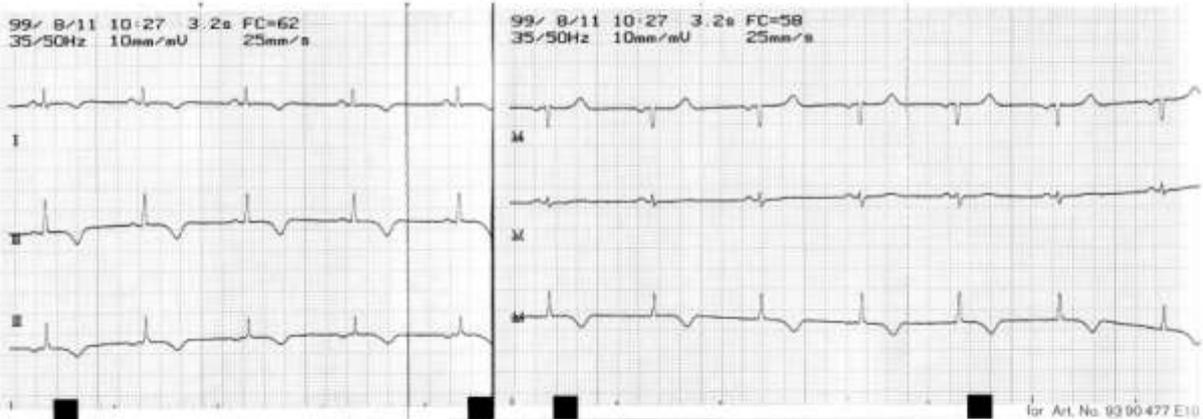
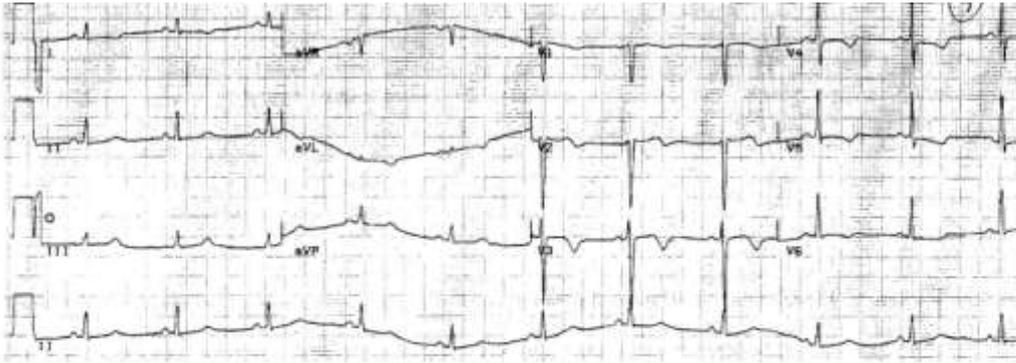


Figure 13. ECG de JMG (cas n°7).

Cas n° 8 : TAMPONNADE RECIDIVANTE

Monsieur PA, âgé de 66 ans, a été hospitalisé pour une péricardite.

Il avait des antécédents de sinusite chronique, d'asthme et de rhinite allergique traitée par désensibilisation 10 ans plus tôt.

Cette péricardite survenait dans un contexte de fébricule et d'asthénie évoluant depuis 2 mois. L'examen clinique notait un frottement péricardique et une turgescence jugulaire. Il n'y avait pas de majoration de son asthme. L'ECG montrait un microvoltage diffus.

Les examens biologiques retrouvaient une hyperéosinophilie sanguine à $2\,500/\text{mm}^3$, et un syndrome inflammatoire (CRP à 120 mg/l). Les enzymes cardiaques étaient normales. La fonction rénale était normale. Il n'y avait pas de protéinurie ni d'hématurie. La recherche d'ANCA était négative.

L'échographie cardiaque visualisait un épanchement péricardique circonférentiel de 11 mm prédominant en regard du ventricule droit.

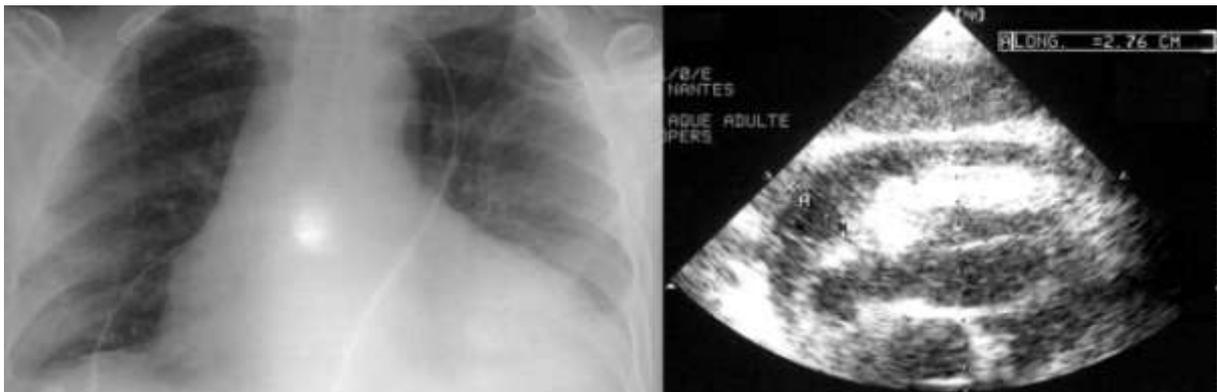


Figure 14. Radiographie thoracique et échographie cardiaque, par voie sous costale de PA (cas n° 8).

Epanchement péricardique circonférentiel. Epanchement pleural prédominant à gauche.

Malgré un repos strict et un traitement par aspirine pendant 4 jours, des signes cliniques et échographiques d'adiastolie sont apparus conduisant au diagnostic de tamponnade. L'épanchement a dû être drainé par voie percutanée, ce qui a permis de ramener 500 ml d'un liquide séro-hémorragique stérile riche en polynucléaires éosinophiles.

Malgré la ponction, l'état clinique de monsieur PA a continué à se dégrader. Le taux d'éosinophiles et le syndrome inflammatoire ont progressé (PNEo = $15\,000 / \text{mm}^3$ et CRP = 100 mg/l). L'épanchement compressif s'est reconstitué et étendu à la plèvre. Il a alors été décidé de réaliser un drainage chirurgical avec biopsie péricardique.

L'analyse anatomopathologique de la biopsie péricardique a confirmé le diagnostic de SCS en montrant une vascularite nécrosante des vaisseaux de petits et moyens calibres, des lésions granulomateuses péri-vasculaires et une infiltration à polynucléaires éosinophiles.

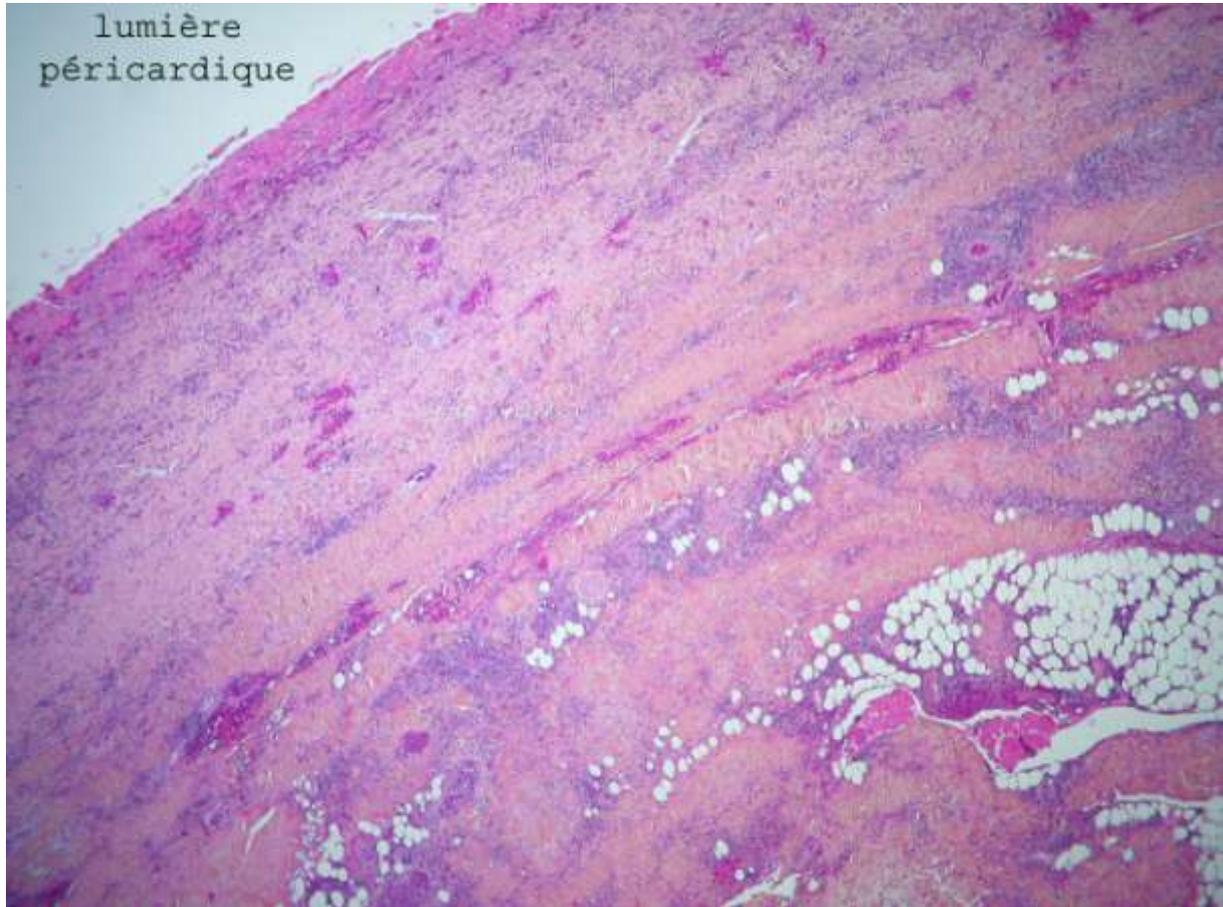


Figure 15. Biopsie péricardique de PA (cas n°8). Coloration HPS, x 100.

Péricarde épaissi par une fibrose collagène (en orange) et un infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires éosinophiles.

En urgence, trois bolus de methyl-prednisolone ont été injectés par voie intraveineuse ; secondairement relayés par une corticothérapie par voie orale. Ce traitement a permis d'obtenir une rémission sans rechute avec un recul de 4 ans.

Cas n° 9 : TAMPONNADE

Monsieur JM, âgé de 64 ans a été hospitalisé en cardiologie pour une tamponnade diagnostiquée lors d'un bilan préopératoire.

Il a des antécédents de carcinome épidermoïde infiltrant de la lèvre, de sarcoïdose pulmonaire (non prouvée histologiquement traitée par corticothérapie pendant un an à l'âge de 30 ans) et d'adénome de prostate.

Depuis un an, il présentait une altération marquée de l'état général (perte de 6 kg le dernier mois). Depuis 6 mois, il faisait des crises d'asthme. Il rapportait une diarrhée chronique pour laquelle une coloscopie était programmée. C'est dans le cadre du bilan préopératoire pour cette coloscopie qu'une échographie cardiaque a mis en évidence un épanchement péricardique circonférentiel comprimant les cavités cardiaques.

Il se plaignait d'une dyspnée stade III de la NYHA et de douleurs épigastriques majorées par l'inspiration profonde depuis 3 jours. L'examen clinique retrouvait un frottement péricardique et des signes d'insuffisance cardiaque droite à type de turgescence jugulaire expansive à l'inspiration associée à une hépatomégalie sensible.

L'électrocardiogramme était microvolté.

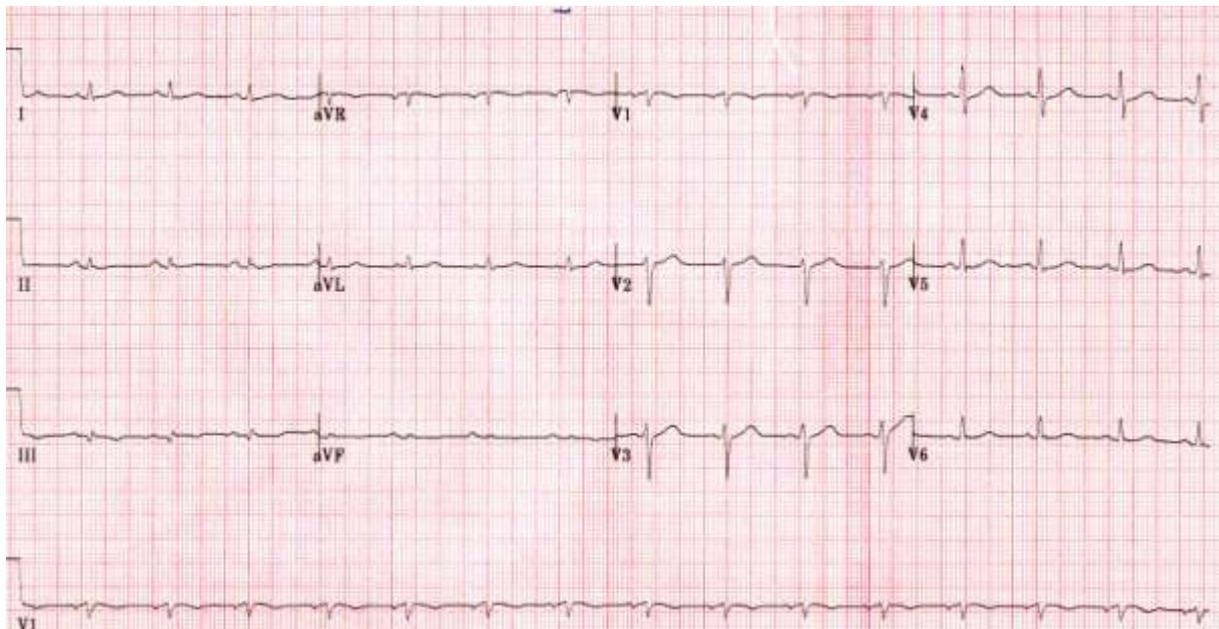


Figure 16. ECG de JM (cas n°9).

Rythme sinusal régulier. Microvoltage. Ischémie sous endocardique inférieure.

L'échographie cardiaque retrouvait un épanchement péricardique circonférentiel comprimant les cavités cardiaques droites retentissant sur le débit cardiaque.

Un drainage percutané a été réalisé en urgence permettant d'évacuer 500 ml d'un liquide citrin, un exsudat riche en polynucléaires éosinophiles.

Les examens biologiques retrouvaient une hyperéosinophilie à 3 300 /mm³. Les explorations à la recherche d'une origine infectieuse (examen parasitologique des selles, coproculture, sérologies distomatose, toxocarose, anguillulose, hépatite B, hépatite C, BK crachats) étaient normales. La CRP était à 24,5 mg/l. Les recherches d'ANCA et de FAN étaient négatives. La recherche du facteur rhumatoïde était discrètement positive à 33 UI/ml. Le taux d'IgE était augmenté à 750 UI/ml.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien ne retrouvait pas d'anomalie pouvant évoquer une étiologie néoplasique.

Une biopsie musculaire n'a pas mis en évidence d'anomalie.

L'épanchement péricardique est réapparu quelques jours après le drainage. Le diagnostic d'atteinte péricardique dans le cadre d'un syndrome de Churg et Strauss a été posé et une corticothérapie per os à la dose de 1 mg/kg/j a été débutée. Ce traitement a permis une régression de l'épanchement péricardique, de l'altération de l'état général et une normalisation du taux de polynucléaires éosinophiles. L'échocardiographie à distance ne retrouvait pas d'anomalie en dehors d'une fuite mitrale minime.

Les doses de corticoïdes ont été progressivement diminuées et il n'a pas été noté de rechute de la maladie ni de l'asthme avec un recul d'un an.

Cas n° 10 : PERICARDITE

Madame DS, âgée de 22 ans a été hospitalisée aux soins intensifs de pneumologie pour une crise d'asthme sévère conduisant au diagnostic fortuit de péricardite.

Cette patiente a comme antécédent un asthme apparu à l'âge de 8 ans puis en rémission jusqu'à l'âge de 20 ans, récidivant sur un mode instable, cortico-dépendant. Elle avait été hospitalisée un an auparavant pour un infiltrat pulmonaire labile du sommet pulmonaire droit qui avait régressé sous corticothérapie, associé à une altération de l'état général et une hyperéosinophilie à 900 /mm³. Sur le plan ORL, elle avait été traitée pour une otite et opérée d'une polypose naso-sinusienne 3 mois auparavant.

Elle présentait une altération de l'état général avec de la fièvre apparue une semaine avant l'hospitalisation et une dyspnée d'aggravation progressive. L'auscultation pulmonaire retrouvait des ronchi bilatéraux. Il n'y avait pas de signe d'insuffisance cardiaque. L'examen neurologique retrouvait une hypoesthésie douloureuse de la face antéro-interne de la jambe gauche. Il était également noté des lésions pustuleuses érythémateuses, prurigineuses palmo-plantaires, un nodule sous cutané douloureux en regard du radius gauche et une arthrite du poignet gauche.

La radiographie thoracique montrait une cardiomégalie. L'électrocardiogramme s'inscrivait en tachycardie sinusale à 130/min avec une négativation des ondes T de manière diffuse.

Les examens biologiques montraient, une hypoxémie à 8,8 kPa, un syndrome inflammatoire avec une vitesse de sédimentation à 90 mm la première heure, une hyperéosinophilie à 6 570 /mm³ et une hématurie microscopique. La recherche d'ANCA était négative.

L'échocardiographie réalisée devant une cardiomégalie sur la radiographie thoracique montrait un épanchement péricardique circonférentiel de moyenne abondance non compressif sur les cavité droites.

Une biopsie de la muqueuse nasale retrouvait la présence d'un infiltrat à PNEo, de granulomes extravasculaires et d'une vascularite nécrosante. La biopsie du nodule sous cutanée était négative.

Le diagnostic de SCS étant posé, elle a été traitée par bolus de méthylprednisolone relayés par corticothérapie orale associé au cyclophosphamide. Ce traitement a permis une normalisation de la dyspnée, du taux d'éosinophiles, de l'électrocardiogramme et une régression de l'épanchement péricardique.

L'évolution a été marquée par la récurrence de poussées de la maladie, la première un an après le diagnostic sous la forme d'une décompensation respiratoire avec récurrence de l'opacité pulmonaire labile. La polyposse naso-sinusienne relativement invalidante a nécessité une seconde intervention chirurgicale.

Le cyclophosphamide a été remplacé par du méthothrexate 3 ans après le diagnostic. Le méthothrexate a pu être interrompu devant l'absence de récurrence avec un recul de 4 ans. Par contre la persistance d'un asthme cortico-dépendant nécessite la poursuite du traitement par 10 à 20 mg de prednisone.

Sur le plan cardiaque, l'épanchement péricardique n'a pas récidivé et la fonction cardiaque est restée conservée avec un recul de 16 ans.

Cas n° 11 : PERICARDITE A L'OCCASION D'UNE RECHUTE

Madame AP, âgée de 47 ans a été hospitalisée pour des douleurs du membre inférieur gauche et de la main droite en rapport avec une mononévrite multiple.

Elle avait débuté un asthme dans l'enfance et alors qu'elle n'avait pas eu de manifestation depuis l'adolescence, les crises avaient récidivé depuis 2 mois. Par ailleurs, elle avait des antécédents de polypes des sinus invalidants (une intervention chirurgicale était prévue), de syndrome de Widal (allergie à l'aspirine) et d'hémi thyroïdectomie droite (pour un nodule froid).

Les douleurs, localisées initialement au pied gauche puis remontant au tiers inférieur de jambe puis s'étendant au pied droit et à la main gauche étaient secondaires à une mononévrite multiple. L'examen clinique objectivait une hypoesthésie dans le territoire de la douleur, un déficit moteur coté à 3/5 du releveur du gros orteil et 4/5 des péroniers latéraux gauches. Il existait une abolition du reflex achilléen gauche. Le reste de l'examen clinique était sans particularité.

Les examens biologiques montraient un syndrome inflammatoire (avec VS à 17 mm à la première heure, CRP à 19 mg/l) et une hyperéosinophilie supérieure à 12 000 /mm³. La recherche d'ANCA et de FAN est négative. Le TP était à 70% et le TCA, allongé à 1,20 (allongement secondaire à un déficit en facteur VII). Les sérologies parasitaires distomatose, hydatidose, toxocarose et trichinose étaient négatives. La coproculture et l'examen parasitologique des selles étaient négatifs.

L'ECG était normal. La radio montrait un émoussement des culs de sacs costo-diaphragmatiques. Le scanner thoraco-abdominal était normal.

Une biopsie musculaire a été réalisée avant corticothérapie (les troubles de la coagulation ne permettait pas de faire une biopsie neuromusculaire) : elle n'a pas mis en évidence d'anomalie évocatrice de vascularite.

Le diagnostic de SCS a été posé et un mois et demi après le début des symptômes, elle a été traitée par un bolus de 800mg de methyl-prednisolone relayé par une corticothérapie orale à 1 mg/kg ce qui a permis une régression des douleurs et une amélioration de la sensibilité.

Le taux d'éosinophiles et le TCA se sont normalisés et la patiente a complètement récupéré de sa neuropathie en dehors de la persistance d'une abolition du reflex achilléen après 4 mois. Devant l'apparition d'un syndrome cushingoïde, la corticothérapie a été baissée plus rapidement. Sous 10 mg de prednisone, le taux d'éosinophiles est remonté à 1 500 /mm³ au 8^{ème} mois, les paresthésies des membres inférieurs et l'obstruction nasale accompagnée de rhinorrhées sont réapparues traduisant une première rechute nécessitant une augmentation de la dose de corticoïde.

Une polypectomie nasale et sinusienne ont été réalisées. L'examen anatomopathologique des pièces opératoires montrait un infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles.

L'asthme a récidivé dans un contexte d'infection ORL 18 mois après le diagnostic. Après instauration d'un traitement de fond, les crises n'ont pas récidivé.

Une seconde rechute est survenue 6 ans après le diagnostic sous la forme d'une récurrence de la neuropathie avec une opacité pulmonaire labile et une péricardite.

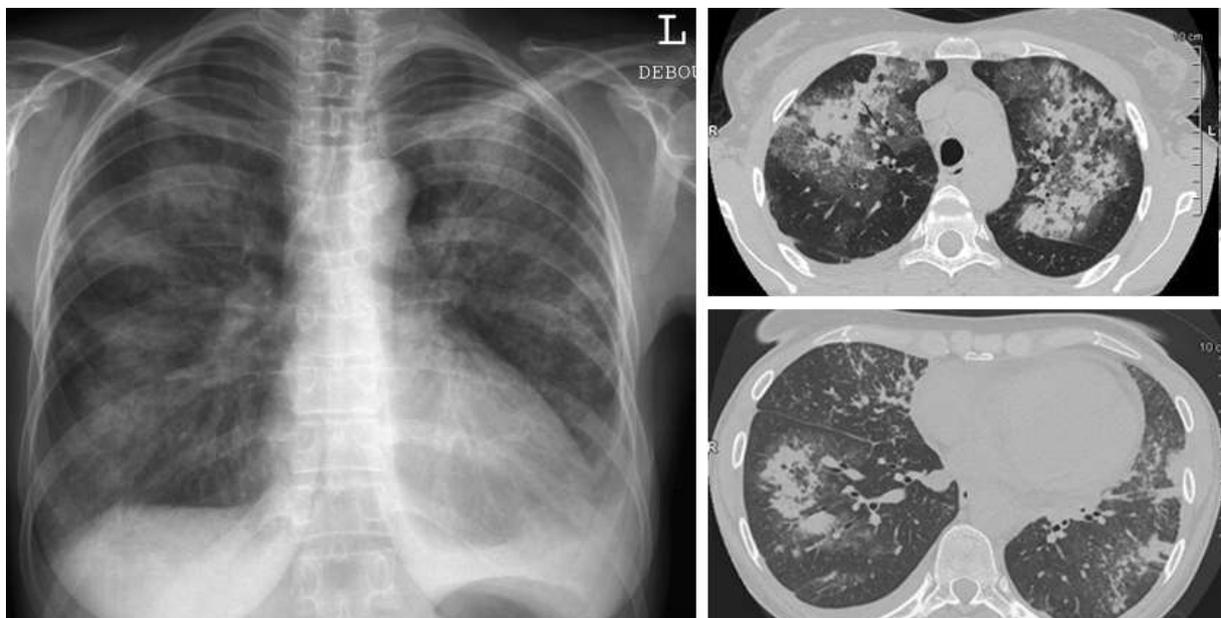


Figure 17. Radiographie et TDM thoraciques, fenêtrage parenchymateux de AP (cas n°11). A J2 après l'instauration du traitement. Multiples opacités pulmonaires non systématisées.



Figure 18. TDM thoracique, fenêtre médiastinale de AP (cas n°11).

Epanchement péricardique de moyenne abondance (apparaît en gris) associé à des épanchements pleuraux minimes.

Elle n'a pas fait de nouvelle rechute avec un recul de 2 ans mais elle reste corticodépendante à 10 mg de prednisone. L'asthme reste latent.

4.3. Synthèse des 11 patients avec atteinte cardiaque

La fréquence des atteintes cardiaques est de 47,8% (11 patients sur 23).

Dans le groupe avec atteinte cardiaque, les patients semblent plus jeunes : l'âge moyen au diagnostic est de $45,0 \pm 15,0$ ans lorsqu'il existe une atteinte cardiaque versus $53,2 \pm 19,7$ ans lorsque le SCS ne touche pas le cœur ($p = 0,279$).

Il existe une différence significative du sex ratio entre le groupe avec atteinte cardiaque et celui sans. Les hommes ont plus fréquemment des manifestations cardiaques que les femmes ($p = 0,039$).

4.3.1. Caractéristiques des atteintes cardiaques

Pour 9 patients, les manifestations cardiaques sont au premier plan et constituent les premiers signes de la vascularite. Ils ont été hospitalisés dans le service de cardiologie. Pour

les 2 autres patients, l'atteinte cardiaque est survenue lors d'une rechute de la maladie alors que le diagnostic de SCS était déjà connu. Dans le cas n°6, la cardiomyopathie dilatée a été diagnostiquée 5 mois après le diagnostic et dans le cas n°11, la péricardite est survenue 6 ans après le début de la vascularite.

L'examen clinique initial est souvent trompeur car les patients sont fréquemment pauci symptomatiques. Dans le cas des myocardites, les patients présentent le plus souvent un tableau de bas débit avec des genoux frais, des douleurs abdominales, une hypotension et une oligurie. Les douleurs thoraciques sont rarement au premier plan et on ne retrouve quasiment jamais de signe clinique d'insuffisance cardiaque congestive. Les épanchements péricardiques sont paucisymptomatiques et leur découverte est fortuite dans 3 cas sur 8.

Pour un quart des patients (cas n°1, n°2 et n°3), l'atteinte cardiaque est plus grave et semble isolée dans le sens où il n'y a pas de signe clinique en faveur d'une seconde localisation de la vascularite. Il n'est pas retrouvé de lésion dermatologique ou de neuropathie. Seuls sont constatés des symptômes peu spécifiques tels que l'asthme, l'atteinte sinusienne, des signes généraux et des douleurs abdominales probablement en rapport avec l'insuffisance cardiaque (sans que l'on puisse affirmer avec certitude l'absence de localisation digestive de la vascularite).

Une atteinte myocardique est présente dans 7 cas sur les 23 patients, soit une fréquence de 30,4% au cours du syndrome de Churg et Strauss.

Une atteinte péricardique est retrouvée dans 9 cas sur les 23 patients, soit une fréquence de 39,1% au cours du syndrome de Churg et Strauss. L'atteinte est mixte (myocardique et péricardique) dans 5 cas.

Deux patients avaient des atteintes de l'endocarde, mais elles n'ont été constatées qu'à l'examen anatomopathologique du coeur. Lors de l'autopsie du cas n°2, il existait une infiltration de l'endocarde par des PNEo et lors de l'examen du coeur explanté dans l'observation n° 6, l'endocarde était le siège de fibrose.

Une atteinte coronarienne sous la forme d'une occlusion distale d'une branche de l'artère marginale de la circonflexe a été retrouvée dans l'observation n°5.

Les atteintes cardiaques sont graves et l'évolution péjorative peut être rapide comme on le voit sur le tableau ci-dessous. Le pronostic vital est menacé à court terme par un état de choc cardiogénique, une mort subite ou une tamponnade rapidement récidivante, pour 6 patients sur 11 (54,5%).

	DIAGNOSTIC	COMPLICATIONS	DELAI D'INSTALLATION	TRAITEMENT CARDIOLOGIQUE	EVOLUTION CARDIAQUE
1	Myocardite fulminante	Etat de choc (FEVG=10%)	4 jours	Assistance circulatoire chirurgicale	Récupération partielle (FEVG=40%)
2	Myocardite fulminante	Mort subite sur F.V.¹	3 jours	Echec de la réanimation	Décès
3	Myocardite fulminante	Etat de choc (FEVG=25%) T.V.² syncopale	5 jours	Dobutamine T.V. réduite par C.E.E. ⁶	Récupération partielle (FEVG=48%)
4	CMD³	Etat de choc (FEVG=11%)	2 mois	Dobutamine	Récupération partielle (FEVG=40%)
5	CMD³	Décompensation cardiaque (DTDVG ⁴ =60mm, FEVG=35%)	3 ans	Diurétiques, β-bloqueur, antialdostérone, IEC ⁵	2 rechutes (DTDVG=80 mm, FEVG=35%)
6	CMD³	Décompensation cardiaque (DTDVG=76mm, FEVG=27%)	9 ans	Grefe cardiaque	Pas de récurrence sur le greffon avec 10 ans de recul
7	Myopéricardite	0 (FEVG=60%)	6 jours	antalgique	Pas de rechute (FEVG=60%)
8	Tamponnade récidivante	Adiastolie	4 jours	Drainage percutané Drainage chirurgical	Pas de rechute (FEVG=65%)
9	Tamponnade	Adiastolie	3 jours	Drainage percutané	Pas de rechute (FEVG=60%)
10	Péricardite	0	7 jours	antalgique	Pas de rechute (FEVG=65%)
11	Péricardite aiguë	0	7 jours	antalgique	Pas de rechute (FEVG=65%)

¹Fibrillation Ventriculaire, ²Tachycardie ventriculaire, ³Cardiomyopathie dilatée, ⁴Diamètre télédiastolique du ventricule gauche, ⁵Inhibiteur de l'enzyme de conversion, ⁶ Choc électrique externe,

Tableau 5. Description et évolution des atteintes cardiaques.

4.3.2. Autres manifestations cliniques

Le délai entre le début de l'asthme et le déclenchement de la vascularite n'est pas significativement différent selon qu'il existe ou non une atteinte cardiaque ($p = 0,51$).

Les polynévrites et les mononévrites multiples sont significativement moins fréquentes lorsqu'il existe une atteinte cardiaque ($p = 0,036$).

Un épanchement pleural est plus souvent noté lorsqu'il existe une atteinte cardiaque ($p = 0,014$).

L'atteinte du tractus digestif se manifestant essentiellement par des douleurs abdominales est également plus fréquemment rapportée par les patients avec une atteinte cardiaque ($p = 0,036$).

Par contre, l'atteinte rénale n'est retrouvée que chez les patients indemnes d'atteinte cardiaque ($p = 0,014$).

4.3.3. Données biologiques

L'hyperéosinophilie est aussi marquée dans le groupe avec atteinte cardiaque que dans le reste de la cohorte, $9\ 200 /\text{mm}^3$ versus $10\ 800 /\text{mm}^3$ ($p = 0,553$).

La CRP est moins élevée dans le groupe avec atteinte cardiaque, $62,5 \text{ mg/l}$ versus $122,2 \text{ mg/l}$ ($p = 0,045$).

La recherche d'ANCA est constamment négative chez les patients qui ont des manifestations cardiaques alors qu'elle est positive chez $58,3\%$ du reste de la série. Cette différence est nettement significative ($p = 0,005$).

Le taux de troponine Tc ou Ic mesuré au moment du diagnostic de l'atteinte cardiaque est plus fréquemment supérieur au seuil chez les patients avec atteinte cardiaque que le taux le plus élevé de troponine dosé chez les patients sans atteinte cardiaque ($p = 0,06$). De manière encore plus significative, la troponine est plus souvent anormalement élevée chez les patients porteurs d'une atteinte myocardique ($p = 0,001$).

Le BNP ou le NT-proBNP ont été dosés chez 5 patients (3 dans le groupe avec atteinte cardiaque et 2 dans le groupe sans atteinte cardiaque). Le BNP et son précurseur le NT-proBNP sont très élevés dans les 2 cas de myocardites sévères où ils ont été dosés (NT-proBNP à 8605 ng/l en moyenne). Il est également très élevé dans l'observation n°4 rapportant une cardiomyopathie dilatée. Par contre, le taux de NT-proBNP est inférieur au seuil limite pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque chez 2 patients indemnes d'atteinte cardiaque.

4.3.4. Electrocardiogrammes

L'électrocardiogramme au moment du diagnostic est anormal chez 8 patients sur 11 présentant des manifestations cardiaques ($72,7\%$).

Lorsqu'il existe une atteinte myocardique, l'électrocardiogramme est constamment modifié. L'anomalie la plus fréquente est une négativation de l'onde T localisée ou diffuse, pour 6 patients sur 7 porteurs d'atteintes myocardiques ($85,7\%$). Un rabetage des ondes R dans les dérivations précordiales antérieures est présent chez 5 patients sur 7 ($71,4\%$). L'axe est dévié de plus de 30° vers la gauche chez 4 patients sur 7 ($57,1\%$). Il existe un

microvoltage chez 3 patients sur 7 (42,9%). Un sous décalage significatif du segment ST est présent chez 3 patients sur 7 (42,9%).

Pour les atteintes péricardiques, la principale anomalie est une négativation diffuse des ondes T chez 3 patients sur 6 (50%).

4.3.5. Echographies cardiaques

Parmi les 11 patients avec atteinte cardiaque, 10 ont eu une échocardiographie. Tous les examens ont mis en évidence des anomalies.

Parmi les 7 patients avec atteinte myocardique, 6 ont eu une échographie.

La fonction ventriculaire était nettement altérée pour 5 patients (cas n°1, 3, 4, 5, 6), la FEVG minimale était mesurée à 22% en moyenne. Après le traitement, la fonction cardiaque s'est améliorée pour 3 patients sur 5. Pour les deux autres, elle est restée stable. Pour les 5 patients qui avaient une fonction ventriculaire gauche altérée, avec le traitement, la FEVG est passée de 22% à 38% en moyenne. Le ventricule gauche était dilaté chez 4 patients. Cette dilatation est restée stable chez 2 patients, elle s'est améliorée chez un patient et s'est aggravée chez le patient du cas n°5 (la DTDVG est passée de 60 à 80 mm, en 3 ans, avec le développement d'un anévrisme de la paroi inférieure du ventricule gauche).

Une insuffisance mitrale était présente chez 5 patients sur 10 ; dans 4 cas elle était minime (cotée 1/4 à 2/4). Pour la patiente du cas n°1, il existait une régurgitation mitrale significative (cotée 3/4). Cette fuite a régressé avec l'amélioration de la fonction systolique du ventricule gauche après instauration du traitement.

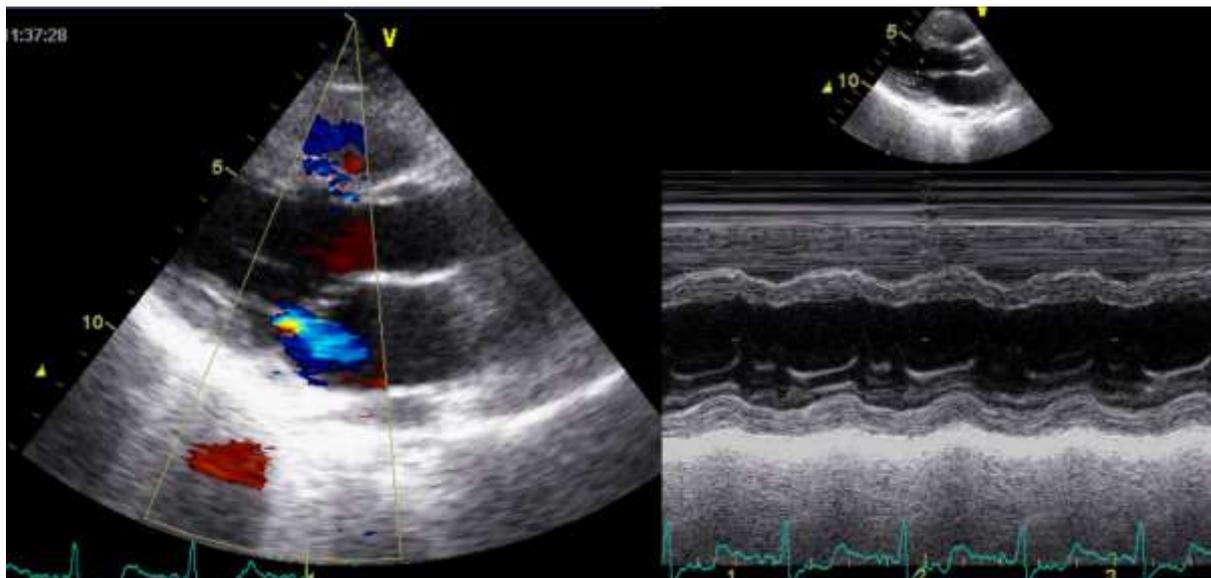


Figure 19 : Echographie cardiaque de CN (cas n°1), 15 jours après l'instauration du traitement, 6 jours après l'arrêt de l'assistance circulatoire.

L'insuffisance mitrale, initialement grade 3/4 a régressé et la fonction systolique du ventricule gauche s'est améliorée (la FEVG est passée de 10 à 40%). Mais il persiste une dyskinésie du septum proximal.

Un épanchement péricardique était retrouvé chez 8 patients sur 10 et il existait des signes de tamponnade chez 2 patients.

4.3.6. Coronarographies

Cinq coronarographies ont été réalisées chez 4 patients avec atteintes cardiaques. Les artères coronaires étaient angiographiquement saines dans tous les cas. Cependant lors de la relecture des examens, une occlusion d'une branche d'une artère marginale de la circonflexe a été notée chez le patient du cas n°5. Cette anomalie est proche des lésions qui sont retrouvées dans la maladie du greffon cardiaque chez les patients transplantés.

4.3.7. IRM cardiaques

Deux patients du groupe avec atteinte cardiaque ont eu trois IRM.

La patiente du cas n°1 a eu deux IRM cardiaques. Le premier examen a été réalisé 3 semaines après le début des symptômes. Il montrait un oedème myocardique et des prises de contraste tardives multiples, sans systématisation vasculaire, plus marquées au niveau des parois latérales, antérolatérales du ventricule gauche et hétérogène, « en mottes », au niveau

du septum interventriculaire. Une seconde IRM cardiaque a été réalisée un an plus tard ; elle retrouvait la persistance de ces lésions, mais avec une régression de l'oedème.

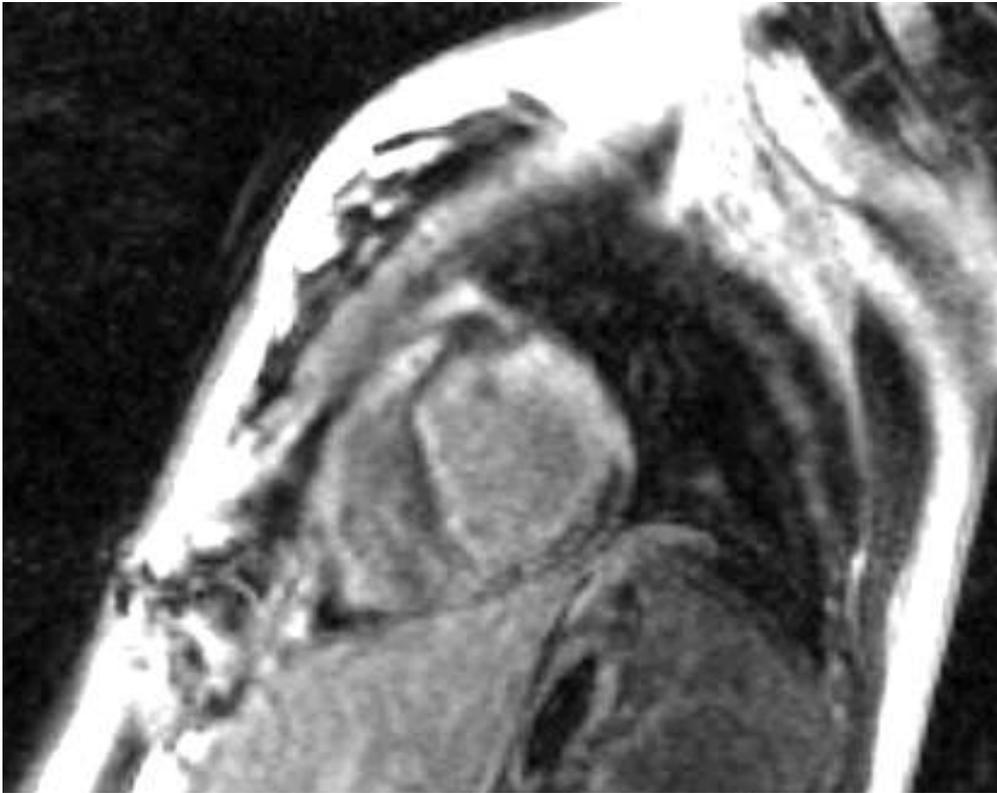


Figure 20. 1^{ère} IRM cardiaque de mademoiselle CN (cas n°1). Coupe petit axe pondérée T1, 10 min. après l'injection de gadolinium.

Réhaussement tardif sous endocardique circonferentiel ; au niveau de la paroi apico-latérale, il existe une large zone où le rehaussement est transmural.

Pour le patient du cas n°3, atteint d'une myocardite fulminante, une IRM cardiaque a été réalisée 4 ans après le diagnostic. Alors que l'échographie cardiaque était en faveur d'une normalisation de la fonction cardiaque, l'IRM a montré la persistance d'une altération de la FEVG évaluée à 40%. Les séquences en T2 FAT SAT ne retrouvaient pas d'oedème ; il persistait cependant une prise de contraste tardive du tiers proximal de la paroi antérolatérale et de la distalité du septum, sur les séquences T1 après injection de Gadolinium.

4.3.8. Anatomopathologie

Chez les 11 patients avec atteinte cardiaque, 19 biopsies ont été réalisées. Des lésions spécifiques du SCS sont retrouvées sur 7 biopsies (37%) et elles sont discriminantes pour le diagnostic de SCS chez 4 patients. Sept biopsies musculaires et 4 biopsies cutanées ont été

réalisées et s'avèrent non contributives alors que les 4 biopsies cutanées, les 6 biopsies musculaires et les 2 biopsies neuromusculaires réalisées chez les patients sans atteinte cardiaque retrouvent des lésions spécifiques.

Les biopsies endomyocardiques réalisées à la phase aiguë chez 3 patients avec atteinte myocardique s'avèrent contributives et indispensables aux diagnostics de SCS et de myocardite. L'anomalie retrouvée est une infiltration du tissu myocardique par les polynucléaires éosinophiles. Une autopsie a été réalisée chez le patient qui avait fait une mort subite ; elle montre une atteinte de l'endocarde, du myocarde et du péricarde et les 3 types d'anomalies caractéristiques du SCS : un infiltrat à polynucléaires éosinophiles du péricarde et du myocarde, des lésions granulomateuses et des lésions d'angéite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre. L'examen microscopique du cœur explanté chez le patient transplanté cardiaque ne retrouve pas de lésion spécifique du SCS après plusieurs années de corticothérapie, mais une fibrose touchant l'endocarde et le myocarde.

L'analyse cytologique de liquides biologiques retrouve constamment la présence anormale de polynucléaires éosinophiles : dans le liquide d'épanchement péricardique de 2 patients, dans l'épanchement pleural chez un patient, dans le liquide du lavage broncho alvéolaire d'un patient et l'ascite d'un patient.

4.3.9. Evolution

Le recul moyen par rapport au diagnostic n'est pas comparable dans les deux groupes : il est de 6 ans et 8 mois dans le groupe avec atteinte cardiaque et de 4 ans dans le reste de la cohorte. Un patient de chacun des groupes est décédé. Dans le groupe avec atteinte cardiaque, un patient de 41 ans était atteint d'une myocardite fulminante, il a fait une mort subite par trouble du rythme ventriculaire avant que le traitement du SCS n'ait pu être débuté. Dans l'autre groupe, la patiente de 79 ans est décédée d'une complication infectieuse du traitement immunosuppresseur instauré 3 mois auparavant. Une rechute a été constatée chez 4 patients du groupe avec atteinte cardiaque et 3 du reste de la cohorte.

V. DISCUSSION

5.1. Nombre de patients

Cette étude a inclus 23 patients, ce qui paraît être un faible nombre. Cependant, comme je l'ai rapporté dans le premier chapitre, le SCS est une maladie très rare. L'incidence est estimée entre 0,5 et 5 cas par millions d'habitants ; il y a donc entre 30 à 300 cas dépistés chaque année en France et parmi eux, seule une minorité des patients présente l'ensemble des caractéristiques que nous avons requises avant l'inclusion.

De plus, un de nos objectifs est de comparer les patients qui présentent une atteinte cardiaque à ceux qui n'en ont pas ; il faut donc que l'ensemble des patients ait bénéficié des explorations biologiques et d'imagerie comparables les plus récentes. C'est pour cette raison que je n'ai inclus que les patients hospitalisés sur les 10 dernières années.

Cette étude est monocentrique ce qui permet de limiter le biais de sélection. En effet, le recrutement des patients est le plus exhaustif possible et le classement dans les 2 groupes, plus précis, de manière à ce que l'estimation de la fréquence des atteintes cardiaques soit plus juste. Le dernier avantage d'une étude monocentrique sur une durée courte est de limiter les biais de mesure : les examens ont été réalisés de manière standardisée. Par exemple, toutes les recherches d'ANCA par immunofluorescence ont été réalisées par le même laboratoire, ce qui n'est pas le cas de la plupart des études publiées dans la littérature.

La plus grande étude mondiale de patients atteints du SCS comporte 138 patients sous la forme d'une méta-analyse exhaustive des cas rapportés dans la littérature, en langue anglaise, avant 1984 ; la véritable cohorte suivie par Lanham ne compte que 16 patients [14]. La plus grande cohorte a été publiée en 2006 et comporte 116 patients inclus dans 4 hôpitaux généraux du nord de l'Italie entre 1985 et 2004 [96]. Le Professeur Guillevin a rapporté la seconde grande série de la littérature en 1999 ; elle rassemblait 96 patients recrutés sur une période de 32 ans entre 1963 et 1995 sur tout le territoire français dans le cadre du Groupe Français d'étude des vascularites [16]. Depuis, d'autres patients ont été recrutés, (notamment en Belgique, au Royaume-Uni et en Lettonie) et la cohorte comporte 112 patients [4]. La troisième série est celle de l'équipe de Keogh ; elle compte 91 patients inclus dans la base de données de la Mayo Clinic entre 1990 et 2000 [12]. Enfin la quatrième série est celle de

Solans, c'est la plus grande étude monocentrique, avec 32 cas recrutés au centre hospitalier de Barcelone, mais le recrutement a été fait sur une période de 22 ans, de 1977 à 1999 [17].

Un effectif de 23 patients pour une étude monocentrique réalisée sur 10 ans est donc dans les limites supérieures des possibilités de recrutement pour cette pathologie très rare.

5.2. Confirmation du diagnostic de SCS

Le diagnostic de SCS n'est pas simple et doit reposer sur un ensemble d'arguments cliniques que nous avons vus précédemment, avec des résultats biologiques complétés par des examens anatomopathologiques. Nos critères d'inclusion utilisant la validation des critères de l'ACR ou de Lanham ont été validés en 2006, à l'occasion de la conférence de consensus européenne de classification des vascularites associées aux ANCA ; ces critères permettaient de classer correctement 95,4% des patients atteints du SCS [134]. Les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) ont été instaurés pour aider au classement des vascularites. La présence d'au moins 4 sur les 6 critères, chez un patient atteint de vascularite, permet de poser le diagnostic de SCS avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 99,7% [106]. Certains patients porteurs d'un SCS peuvent ne pas remplir 4 critères de l'ACR. Keogh, au sein de sa série de 99 patients, retrouvait 8 patients qui ne remplissaient les paramètres d'aucune des 3 classifications utilisées [12]. Dans la première grande série mondiale, publiée par L. Guillevin dans le cadre du groupe français d'étude des vascularites, 20,8% des patients avaient moins de 4 critères de l'ACR [16].

Dans notre série, nous retrouvons 17,4% (4/23) des patients qui présentent moins de 4 critères de l'ACR. Ils ont été inclus car ils remplissaient soit l'arbre diagnostique de l'ACR (sensibilité 95% et spécificité de 99,2% pour le diagnostic de SCS chez un patient porteur d'une vascularite [106]) soit les critères de la classification de Lanham (sensibilité et spécificité supérieures à 95% pour le diagnostic de SCS) [14]. Par contre, 2 autres patients porteurs d'un SCS avéré ne remplissaient les critères d'aucune des classifications, ils n'ont donc pas été inclus dans notre étude.

Le tableau ci-dessous montre que les caractéristiques cliniques et biologiques des patients de notre série nantaise sont globalement comparables à celles retrouvées dans les études précédentes.

	Série nantaise 1996-2006 (n=23)	Keogh 1990-2000 (n= 91)	Chumbley 1950-1974 (n=30)	Lanham 1976-1982 (n=138)	Reid 1982-1995 (n=23)	Guillevin 1963-1995 (n=96)	Solans 1977-1999 (n=32)
	Moyenne \pm DS, Nombre (%)						
Caractéristiques							
Age au diagnostic	49 \pm 17	49 \pm 16	47	38	57	48 \pm 14	43
Nbre d'hommes	11 (48)	51 (56)	21 (70)	76 (55)	15 (65)	44 (46)	9 (28)
Asthme	22 (91,3)	90 (99)	30 (100)	138 (100)	22 (96)	96 (100)	32 (100)
Tx de PNEo > 10% > 1500 /mm ³	23 (100) 23 (100)	88 (97) 81 (89)	30 (100) NR	NR 138 (100)	21 (91) 21 (91)	87 (91) 80 (83)	32 (100) 32 (100)
Atteintes cliniques							
Sinus	16 (69)	67 (74)	NR	97 (70)	12 (52)	59 (61)	NR
Système nerveux périphérique	14 (58)	69 (76)	NR	91 (66)	16 (70)	75 (78)	23 (72)
Cutanée	7 (30)	52 (57)	20 (67)	97 (70)	14 (61)	49 (51)	26 (81)
Pulmonaire	17 (74)	53 (58)	8 (27)	99 (72)	11 (48)	36 (38)	20 (63)
Rhumatologique	12 (52)	27 (30)	6 (20)	70 (51)	13 (57)	40 (42)	6 (19)
Rénale	6 (26)	23 (25)	6-9 (20-30)	80 (58)	13 (57)	25 (26)	NR
Gastro-intestinale	9 (39)	28 (31)	10 (33)	81 (59)	10 (43)	32 (33)	4 (13)
Endo et myocardique	7 (30)	12 (13)	NR	65 (47)	4 (17)	14 (14)	14 (44)
Pericardique	9 (39)	7 (8)	NR	44 (32)	6 (26)	22 (23)	9 (28)
Système nerveux central	0 (0)	10 (11)	NR	37 (27)	9 (39)	8 (8)	2 (6)

NR : non renseigné

Tableau 6. Manifestations cliniques et biologiques dans la série nantaise et dans les précédentes.

5.3. Caractéristiques des patients

5.3.1. Asthme

Le délai moyen entre le début de l'asthme et l'apparition de la vascularite est de 9,1 ans ce qui est comparable au délai retrouvé dans le groupe français d'étude des vascularites (9 \pm 10 ans) mais supérieur aux délais rapportés dans les autres séries de la littérature (3 ans en moyenne). Le délai entre le début de l'asthme et l'apparition de la vascularite serait corrélé avec l'activité de la maladie [13].

5.3.2. Facteurs déclenchants

Une patiente a débuté un SCS quelques mois après l'accouchement. Une telle observation a déjà été rapportée dans la littérature avec une myocardite [40] ; il faut donc rechercher un asthme et considérer le taux de PNEo dans les cas de myocardite du post-

partum afin de ne pas négliger le diagnostic de SCS qui nécessiterait une corticothérapie. Par ailleurs, la grossesse reste un évènement à haut risque chez une patiente atteinte de SCS comme l'illustrent 2 observations. Dans la première, la patiente présentait une rechute à l'occasion de chacune de ses 2 grossesses avec la mort d'un fœtus à 28 semaines [17]. La seconde patiente qui présentait également des rechutes à chacune de ses grossesses est décédée d'une myocardite fulminante pendant la cinquième grossesse [39].

5.3.3. Fréquence des atteintes cardiaques

La fréquence des atteintes cardiaques est de 47,8% (11 patients sur 23). Dans la description initiale de J. Churg et L. Strauss, une atteinte cardiaque est retrouvée dans 90% des cas [5]. Dans les plus grandes séries de SCS publiées, la fréquence varie de 16 à 58% [12-17]. Le groupe français d'étude des vascularites retrouve 29,2% d'atteintes cardiaques parmi les 96 patients étudiés. Or cette évaluation sous-estime peut être la fréquence des manifestations cardiaques car, comme dans la plupart des grandes séries, les patients ont été recrutés au sein des services de médecine interne, de pneumologie, de neurologie, de dermatologie et de néphrologie mais pas de cardiologie [16]. De plus, le recrutement a débuté en 1963 : il est probable que les premiers patients inclus n'ont pas pu bénéficier d'échographie cardiaque, ce qui limite les possibilités de diagnostic pour les patients peu symptomatiques. Lanham retrouve 52% d'atteinte cardiaque dans une revue exhaustive de la littérature de langue anglaise en 1984. A contrario, on peut supposer que cette étude surestime la fréquence des atteintes cardiaques car les cas qui sont publiés sont les plus marquants et les plus graves. Il est donc probable que les cas de SCS avec atteinte cardiaque soient plus souvent rapportés que les autres [14]. Keogh, dans la base de données de la Mayo Clinic regroupant 91 patients retrouve 15% d'atteinte cardiaque [12]. Dans la plus grande série monocentrique européenne, comportant 32 patients, l'équipe de Barcelone retrouve 37,5% d'atteintes cardiaques [17].

Dans notre série cardiologique, la fréquence des atteintes cardiaques est probablement surestimée par un biais de sélection, d'une part parce que les patients devaient être hospitalisés pour être inclus, ce qui sélectionne des patients plus graves, d'autre part parce que le recrutement a probablement été plus exhaustif dans le service de cardiologie. J'ai tenté de réduire ce biais de recrutement en réalisant des requêtes informatiques dans la base de données du codage PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'information), dans

la base de données du service d'anatomopathologie et en contactant les praticiens hospitaliers des autres spécialités impliquées dans le SCS.

La fréquence des atteintes cardiaques dans le syndrome de Churg et Strauss est donc probablement entre 20 et 40%.

5.3.4. Gravité des atteintes cardiaques au cours du SCS

Les cas rapportés sont résumés dans le tableau 5. Ces observations témoignent de la gravité et de la rapidité d'aggravation des atteintes cardiaques au cours du SCS. Pour 6 patients sur 11, le pronostic vital était menacé à court terme par 3 états de choc cardiogéniques, une mort subite ou 2 tamponnades.

Un état de choc cardiogénique (cas n°1) était réfractaire à tous les traitements inotropes et a nécessité une assistance circulatoire temporaire, les 2 autres ont été traités médicalement.

Parfois l'atteinte cardiaque est latente ou de dépistage difficile. Pour les 6 patients atteints d'insuffisance cardiaque, il n'existait pas de signe clinique d'insuffisance cardiaque congestive, mais seulement des signes de bas débit : douleurs abdominales, ralentissement idiomoteur, extrémités froides... L'origine cardiologique de ces signes cliniques généraux est difficile à établir. Il faut donc systématiquement éliminer une atteinte cardiologique devant toute suspicion de SCS.

Des troubles du rythme ventriculaire soutenus sont survenus chez deux patients (cas n°2 et 3) sur 4 atteints de myocardites aiguës. Ces tachycardies ventriculaires sont responsables dans un cas, de syncope récupérée avec un choc électrique externe et dans l'autre cas du décès du patient. Ces 2 observations montrent le caractère arythmogène de ces myocardites qu'il faut dépister le plus précocement possible pour qu'elles bénéficient d'une surveillance scopée adaptée. Il existe plusieurs observations de diagnostics autopsiques de SCS après des morts subites chez des patients sans aucun antécédent autre que l'asthme [45, 56].

Les atteintes cardiaques au cours du SCS sont fréquemment graves ; le diagnostic étiologique doit donc être évoqué rapidement afin de mettre en route une surveillance adaptée et de débiter la corticothérapie en urgence.

5.3.5. Association entre atteinte cardiaque et épanchements pleuraux

Nous retrouvons plus d'épanchements pleuraux dans le groupe avec atteinte cardiaque que dans le groupe sans atteinte cardiaque ; cette différence est statistiquement significative ($p= 0,014$). Cette observation est concordante avec les résultats du groupe français d'étude des vascularites [4]. Cette observation traduit davantage la conséquence de l'insuffisance cardiaque gauche qui entraîne la formation d'un transsudat que l'existence d'une association entre l'atteinte cardiaque et l'atteinte spécifique de la plèvre qui entraînerait la production d'un exsudat riche en polynucléaires éosinophiles. Pour documenter cette hypothèse, il eut fallu réaliser des ponctions pleurales, mais les épanchements étaient trop peu abondants pour permettre cet examen.

Il existe cependant au moins une observation dans la littérature, d'atteinte cardiaque, péricardique avec une atteinte pleurale spécifique associée, prouvée par biopsie pleurale et péricardique [51].

5.3.6. ANCA négatifs en cas d'atteinte cardiaque

Dans notre série la recherche d'ANCA est constamment négative chez les patients qui ont des manifestations cardiaques alors qu'elle est positive chez 58,3% des autres patients. Cette différence est nettement significative ($p = 0,005$), même si ces résultats statistiques doivent être analysés avec précaution du fait du faible effectif. Ce résultat est concordant avec les observations rapportées dans la littérature [51, 75] et les grandes séries sur les ANCA [4, 96].

Il semble exister des différences marquées dans les manifestations du SCS selon que la recherche d'ANCA soit négative ou positive ; certains auteurs proposent de classer les SCS selon la présence ou non d'ANCA [96]. Dans la cohorte italienne (116 patients), les patients ANCA positifs ont davantage de glomérulonéphrites nécrosantes, de purpuras, d'hémorragies alvéolaires et de mononévrites multiples; les lésions anatomopathologiques de vascularites des petits vaisseaux sont plus souvent retrouvées et le mécanisme physiopathologique principal serait la toxicité des ANCA. A contrario, les patients ANCA négatifs ont davantage de cardiomyopathies, d'infiltrats pulmonaires, de mononévrites multiples et d'atteintes gastro-intestinales ; les anomalies anatomopathologiques les plus fréquentes sont une infiltration tissulaire par les PNEo et le mécanisme physiopathologique prédominant serait la toxicité des polynucléaires éosinophiles [96]. Dans la cohorte du groupe français d'étude des vascularites, les résultats sont comparables, en dehors des hémorragies alvéolaires et des infiltrats

pulmonaires dont la fréquence est identique quelque soit le statut des ANCA ; l'atteinte gastro-intestinale, à contrario, est plus fréquente dans le groupe ANCA positif [4].

Cette nouvelle distinction est en partie confirmée par des observations fondamentales chez l'animal qui montrent que la toxicité des ANCA agit préférentiellement sur le rein. En effet, comme nous l'avons vu dans le chapitre sur le physiopathologie du SCS, l'administration d'anticorps anti MPO à des souris entraîne le développement de glomérulonéphrites nécrosantes [18].

Statut des ANCA	SCS ANCA-	SCS ANCA+
Manifestations cliniques	Atteintes cardiaques ^{1,2} Gastro-entérite à éosinophiles ¹ Infiltrat pulmonaire ¹	Atteintes rénales ^{1,2} Purpura ^{1,2} Hémorragies alvéolaires ¹ Neuropathie périphérique ² Mononévrite multiple ¹
Lésions anatomopathologiques	Infiltration tissulaire par les PNEo ¹	Vascularite des petits vaisseaux ^{1,2}
Mécanisme physiopathologique	Toxicité des PNEo ¹ Médiée par lymphocytes Th2 ²	Toxicité des ANCA ² Médiée par lymphocytes Th1 ²

Tableau 7. Manifestations cliniques, lésions anatomopathologiques et mécanismes physiopathologiques selon le résultat de la recherche d'ANCA, ¹ d'après Sinico [18], ² d'après le groupe français d'étude des vascularites [4].

Dans notre série, nous retrouvons significativement moins d'atteintes neurologiques dans le groupe avec atteinte cardiaque ($p = 0,036$). Cette constatation est concordante avec les résultats de la cohorte de 112 patients du groupe français d'étude des vascularites. Dans l'étude publiée en 2005, il existait une plus grande fréquence d'atteinte du système nerveux périphérique chez les patients ANCA+ alors que les atteintes cardiaques étaient présentes chez les patients ANCA- [4].

Nous observons une plus faible fréquence des atteintes rénales dans le groupe avec atteinte cardiaque ($p = 0,036$). Cette constatation est concordante avec les résultats de la cohorte du groupe français d'étude des vascularites et de la cohorte italienne [4, 96].

Nous retrouvons davantage d'atteintes du tractus digestif dans le groupe avec atteinte cardiaque ($p = 0,036$), ce qui est concordant avec les observations et la nouvelle classification du SCS proposée par R. A. Sinico et coll. dans le tableau ci-dessus [96].

Notons que sur le plan biologique, la CRP est moins élevée dans le groupe avec atteinte cardiaque, 62,5 mg/l versus 122,2 mg/l ($p = 0,045$), il est possible que les formes cardiaques ou ANCA négatifs soient moins inflammatoires, les résultats de la V.S. sont

concordants avec cette hypothèse. Concernant les autres données biologiques, aucune différence significative n'est mise en évidence entre les deux groupes.

Au total, les résultats observés dans notre série confirment que l'expression du SCS peut différer selon le statut des ANCA. Lorsque la recherche d'ANCA est négative, l'atteinte cardiaque est fréquente et la maladie se rapproche du SHE ; alors que lorsque les ANCA sont négatifs, il existe plus fréquemment des atteintes rénales et neurologiques et la maladie se rapproche des autres vascularites ANCA positives. Il ne faut donc surtout pas remettre en cause le diagnostic de SCS en fonction des ANCA, chez un patient atteint d'une myocardite ou d'une tamponnade

5.3.7. Examens anatomopathologiques

La présence de lésions histologiques caractéristiques est retrouvée chez 16 patients mais elles n'étaient indispensables pour poser le diagnostic de SCS que chez 9 patients. Cette observation illustre que la documentation histologique n'est pas toujours indispensable au diagnostic et ne doit en aucun cas retarder la mise en place d'un traitement urgent, d'autant plus que l'absence de preuve histologique ne semble pas péjorative comme l'a démontré l'étude rétrospective d'une série de 20 patients [81].

Les biopsies musculaires et cutanées semblent non contributives lorsqu'il existe une atteinte cardiaque. Cependant, chez 3 patients sur 10, ces prélèvements ont été réalisés tardivement (5 jours ou plus après le début de la corticothérapie). La moindre rentabilité des biopsies chez les patients ANCA négatifs (donc plus fréquemment porteurs d'atteintes cardiaques) a déjà été retrouvée dans la cohorte du groupe français d'étude des vascularites. Chez les patients sans ANCA, les lésions de vascularites étaient moins souvent retrouvées, 39% versus 79% ; l'infiltration tissulaire par les PNEo était également moins fréquente 48% versus 59% ; les granulomes étaient aussi rarement mis en évidence dans chacun des deux groupes, ils étaient retrouvés sur 18% des prélèvements [4].

Toutes les biopsies réalisées plus de 5 jours après le début de la corticothérapie sont négatives. Il faut donc réaliser les prélèvements le plus tôt possible sans retarder la corticothérapie qui est une urgence thérapeutique. Dans les atteintes cardiaques, les biopsies cutanées et musculaires doivent être réalisées lorsqu'il existe un point d'appel clinique ou lorsqu'on manque d'argument pour affirmer le diagnostic.

Trois biopsies endomyocardiques (BEM) ont été réalisées ; elles étaient toutes anormales orientant vers le diagnostic de SCS. Comme nous l'avons vu précédemment, les myocardites fulminantes peuvent être isolées dans le cadre de formes frustres du SCS et seule la BEM peut alors permettre d'orienter et de confirmer le diagnostic. Dans une observation de CMD grave, isolée, chez un patient de 38 ans, asthmatique, le taux de PNEo était normal (car il était traité par corticoïde), c'est la BEM qui a permis de trouver un infiltrat à PNEo qui a fait évoquer le diagnostic de SCS [104].

Le traitement de la myocardite de SCS étant spécifique et efficace, nous pensons que cela justifie la réalisation d'une BEM dans les cas de myocardites avec signes de gravité, d'autant plus que cet examen n'a pas entraîné de iatrogénie dans notre série.

5.4. Recherche systématique d'une atteinte cardiaque

5.4.1. L'examen clinique

L'examen clinique est la première étape, il est relativement sensible pour dépister des signes de tamponnade. Il faut rechercher une turgescence ou un reflux hépato-jugulaire, un pouls paradoxal. Par contre, l'examen clinique est moins fiable pour dépister une atteinte myocardique car comme nous l'avons vu précédemment, les signes cliniques sont rarement congestifs, mais la présentation est plus souvent sous la forme d'un bas débit périphérique avec tachycardie, genoux frais, douleurs abdominales post prandiales et oligo-anurie. Ce mode de présentation est probablement secondaire à une installation progressive de l'insuffisance cardiaque. Les examens paracliniques sont alors capitaux pour aider au diagnostic.

5.4.2. Electrocardiogramme

Même s'il n'existe pas de signe électrique spécifique du SCS, l'ECG semble être un bon examen de dépistage puisque dans notre série, tous les patients porteurs d'atteintes myocardiques présentaient des anomalies sur l'électrocardiogramme initial. Les principales anomalies à rechercher, qui doivent orienter vers l'existence d'une atteinte cardiaque myocardique sont :

- Onde T négative localisée ou diffuse (85,7% des cas).
- Rabotage des ondes R dans les dérivations précordiales antérieures (71,4% des cas).
- Axe électrique dévié de plus de 30 ° vers la gauche (57,1% des cas).
- Microvoltage (42,9% des cas).
- Segment ST sous décalé (42,9% des cas).

Si aucune de ces anomalies n'est constatée, l'existence d'une atteinte myocardique sévère est peu probable. Par contre, les atteintes péricardiques pouvant évoluer vers la tamponnade peuvent exister en l'absence d'anomalie électrique nette.

5.4.3. Echocardiographie

Nous avons retrouvé 5 régurgitations mitrales au cours des 19 échographies (39,1%). Un seul patient avait une fuite significative à la phase aiguë et elle a régressé avec l'amélioration de la fonction cardiaque après traitement (cas n°1). Nos résultats sont intermédiaires entre ceux des deux études échocardiographiques publiées. L'étude la plus ancienne menée chez 12 patients atteints d'un SCS, retrouvaient 6 régurgitations mitrales dont 4 minimales et 2 importantes [3]. La série échocardiographique plus récente ne retrouve aucune fuite mitrale massive [2]. Dans l'étude publiée en 1989, le diagnostic de régurgitation mitrale était fait par doppler continu ; la qualité des appareils d'échocardiographie actuels (notamment avec le doppler couleur) permet plus facilement d'évaluer l'importance des fuites : il est probable que les fuites aient été surestimées. La fréquence des fuites mitrales n'est probablement pas accrue au cours du SCS et lorsqu'elle existe, la plupart du temps, elle n'est pas liée à une atteinte spécifique de la valve mais elle est plutôt secondaire à l'altération de la fonction contractile du ventricule gauche et/ou à la dilatation de l'anneau.

Nous n'avons pas non plus retrouvé d'hyperéchogénicité du myocarde, ce qui avait été noté dans l'étude publiée en 1989 [3], mais l'échogénicité est une caractéristique très subjective et dépendante des réglages des gains de l'appareil.

L'observation n° 6 montre qu'une cardiomyopathie dilatée peut se développer à bas bruit alors que la vascularite ne semble pas très active. Ce type d'évolution est rapporté par d'autres observations dans la littérature [51]. On reconnaît aujourd'hui l'intérêt de prendre en charge le plus en amont possible (avant l'apparition des signes cliniques) les potentiels insuffisants cardiaques de manière à leur faire bénéficier de traitement visant à lutter contre le

remodelage ventriculaire. Il faut donc poursuivre une surveillance échocardiographie régulière chez les patients chez qui le diagnostic de SCS a été posé de manière à dépister précocement la survenue d'une altération de la fonction cardiaque.

5.4.4. Troponine

Lorsque le dosage de la troponine (Ic ou Tc) a été réalisé, le taux était significativement plus souvent anormal parmi les patients porteurs d'une atteinte myocardique que parmi les patients sans atteinte myocardique ($p \leq 0,001$). Bien que les taux de la troponine Tc et de la troponine Ic ne soient pas corrélés [137], si on compare la moyenne de tous les résultats de taux de troponine (Ic ou Tc) dans les 2 groupes, la différence est très significative : 4,02 $\mu\text{g/l}$ versus 0,02 $\mu\text{g/l}$ ($p = 0,002$). Pour le diagnostic d'atteinte myocardique, dans notre cohorte, le dosage de la troponine a une sensibilité de 100% et une spécificité de 90% lorsque le seuil est fixé à 0,10 $\mu\text{g/l}$. Le taux de troponine est constamment inférieur à 1 $\mu\text{g/l}$ chez les patients qui ne développent pas d'altération nette de la fonction ventriculaire gauche. Dans un cas, il existait une élévation anormale de la troponine à 0,24 $\mu\text{g/l}$ en l'absence d'atteinte cardiaque. Cette élévation de la troponine était rapportée à un sepsis sévère [138, 139]. L'absence d'atteinte myocardique a été affirmée par une IRM cardiaque normale ; avec un an de recul, le patient n'a pas développé d'altération de la fonction cardiaque.

Plusieurs observations de la littérature rapportent une élévation des enzymes cardiaques lors d'atteintes myocardiques au cours du SCS [26, 63, 64, 68, 75, 140, 141]. Dans la plupart des autres observations publiées, le taux de troponine n'est pas rapporté. A contrario, P. Guilpain a retrouvé que le dosage de troponine était le plus souvent normal (8 fois sur 10) parmi une série de patients avec atteinte cardiaque sévère [142]. Il est possible que les dosages aient été réalisés tardivement par rapport au diagnostic et on ne sait pas quels seuils ont été utilisés pour définir que le taux de troponine était normal. Nous n'avons trouvé aucune autre observation d'atteinte myocardique au cours de laquelle le taux des enzymes cardiaques était rapporté et n'était pas augmenté.

Le dosage de la troponine devrait donc être réalisé de manière systématique dans tous les cas où un SCS est suspecté de manière à dépister une éventuelle myocardite latente. Cependant, il existe un défaut de sensibilité de la troponine qui peut être normale dans 20 à 30% des myocardites lorsque le prélèvement est réalisé dans une période inflammatoire et non

pas cytolitique de l'atteinte myocardique [135]. La troponine a une bonne valeur prédictive positive, mais sa normalité ne permet pas d'exclure une atteinte myocardique. Lorsque la troponine est supérieure à 1 µg/l, l'existence d'une myocardite sous jacente avec altération de la fonction cardiaque est très probable. Le diagnostic de myocardite doit alors rapidement être confirmé car il constitue un facteur de gravité qui nécessite une surveillance scopée ainsi qu'un traitement immunosuppresseur plus agressif.

5.4.5. BNP

De même que la troponine, le BNP et son précurseur le NT-proBNP sont très élevés dans les 2 cas de myocardite sévère où ils ont été dosés (NT-proBNP à 8605 ng/l en moyenne). Le NT-proBNP est également très élevé dans un cas de cardiomyopathie dilatée. Par contre il est normal chez 2 patients indemnes d'atteinte cardiaque.

Cet examen biologique est donc probablement sensible pour dépister les atteintes myocardiques et pourrait être dosé de manière systématique chez tous les patients suspects de SCS.

5.4.6. Coronarographie

La coronarographie ne montrait pas d'anomalie chez 3 des 4 patients qui ont eu cet examen. L'angiographie coronaire ne permet pas de diagnostiquer les atteintes coronaires qui sont le plus souvent trop distales [50, 68, 72]. Cependant cet examen doit être réalisé chaque fois qu'il existe des signes cliniques, biologiques, électrocardiographiques et échocardiographiques en faveur d'un infarctus. Dans certains cas, l'angiographie permet de mettre en évidence des anomalies distales, sur les petites branches de bifurcations coronaires comme dans le cas n° 5. Ces lésions ressemblent à celles constatées dans la maladie du greffon cardiaque chez les patients transplantés. Les anomalies mises en évidence sont discrètes et aspécifiques. Elles ont déjà été décrites dans une observation publiée en 1995 dans le journal *Chest* : l'auteur rapportait l'occlusion de 2 branches de l'artère circonflexe, l'absence de « blush myocardique » dans le territoire de ces artères et un « slow flow » dans les artères dont les branches étaient occluses [63].

5.4.7. IRM cardiaque

Il n'existe pas d'anomalie spécifique du SCS à l'IRM, mais cet examen permet de diagnostiquer avec une sensibilité supérieure à l'échocardiographie, les atteintes myocardiques et péricardiques [74, 75]. Cependant les lésions observées à l'IRM peuvent manquer de spécificité et on ne peut probablement pas se baser uniquement sur la constatation d'un réhaussement du myocarde après injection de gadolinium sans anomalie de la cinétique visible à l'échocardiographie pour décider de l'association d'un immunosuppresseur à la corticothérapie. Par contre, l'IRM cardiaque, en montrant la persistance d'une fibrose myocardique comme dans le cas n°3 peut motiver la prescription d'un traitement inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone au long cours.

L'IRM cardiaque pourrait permettre également de préciser le mécanisme de l'atteinte myocardique : ischémique par le biais d'une atteinte des petits vaisseaux ou toxique secondaire à l'infiltration par les PNEo.

Dans notre cohorte, une IRM cardiaque réalisée devant une augmentation des enzymes cardiaques (Troponine Tc à 0,24 µg/l) chez un patient de 36 ans atteint du SCS hospitalisé pour un sepsis à point de départ pulmonaire avec crise d'asthme sévère était normale. Sur le résultat de cet examen, l'existence d'une atteinte myocardique a été réfutée et l'augmentation de la troponine attribuée au sepsis [143-145]. Avec un an de recul, le patient n'a présenté aucun signe clinique ni échocardiographique d'atteinte cardiaque. L'IRM semble avoir une bonne valeur prédictive négative pour éliminer l'existence d'une myocardite infraclinique [146].

5.4.8. Bilan minimal à la recherche d'une atteinte myocardique

Nous avons vu que l'atteinte myocardique au cours du syndrome de Churg et Strauss est un facteur de gravité (en raison des complications rythmiques et hémodynamiques) qui nécessite une surveillance et un traitement spécifique à mettre en œuvre en urgence.

Devant toute suspicion de SCS, nous proposons de réaliser systématiquement en urgence :

- un électrocardiogramme
- un dosage de la troponine
- un dosage du BNP.

Si l'ECG, les taux de troponine et de BNP sont normaux, l'échocardiographie pourra être réalisée sans urgence.

Si l'ECG, le taux de troponine ou le BNP sont anormaux, il faut que le patient bénéficie d'une surveillance par télémétrie en attendant de confirmer le diagnostic de myocardite par échocardiographie ou de l'éliminer par une IRM cardiaque.

5.5. Prise en charge thérapeutique de l'atteinte cardiaque du SCS

5.5.1. Traitement spécifique de la vascularite en urgence

Dès que le diagnostic de SCS est posé, le traitement par corticoïde est une urgence d'autant plus grande qu'il existe une atteinte cardiaque. Dans le cas précis d'une atteinte du myocarde, un immunosuppresseur doit être associé, en premier lieu le cyclophosphamide.

5.5.2. Assistance circulatoire

Lorsque l'état de choc cardiogénique est réfractaire à tous les traitements inotropes, ce qui était le cas dans l'observation n°1, il y a une indication à la mise en route d'une assistance circulatoire temporaire. En effet, l'atteinte cardiaque est fréquemment réversible et la greffe cardiaque n'est pas formellement contre-indiquée. Il faut donc envisager un transfert urgent dans un centre compétent pour l'assistance circulatoire dans tous les cas de myocardites aiguës de SCS.

5.5.3. Traitements de l'insuffisance cardiaque en dehors des β -bloquants

C'est le traitement classique de toute insuffisance cardiaque à fonction systolique altérée.

5.5.4. Traitement β -bloquant

Les β -bloqueurs sont classiquement contre-indiqués dans le SCS du fait de l'asthme. Cependant, dans notre série, 4 patients atteints de myocardites sont toujours traités par β -bloqueurs. Ils reçoivent entre 1,25 et 5 mg de bisoprolol quotidiennement, au maximum

depuis 4 ans sans que ce traitement entraîne de déstabilisation de l'asthme. Lanham avait déjà utilisé cette classe médicamenteuse chez trois patients pour contrôler la tension artérielle et ce traitement avait été bien toléré [14].

Une hyperactivité du système sympathique contribue à la progression de l'insuffisance cardiaque [147]. Trois grands essais cliniques multicentriques ont démontré une diminution significative de la mortalité par mort subite et par insuffisance cardiaque sous β -bloqueurs chez les patients porteurs d'une dyspnée classe II ou III de la NYHA [148]. Dans l'étude CIBIS, sous bisoprolol, la réduction de la mortalité était plus marquée pour les patients atteints de cardiomyopathies dilatées que pour les autres [149]. Il faut donc autant que possible essayer d'introduire ce traitement chez les patients porteurs d'une CMD ou d'une myocardite lorsque l'état hémodynamique le permet. Les β -bloqueurs sont d'autant plus indiqués que notre étude montre le caractère arythmogène de la myocardite dans le SCS (le patient de l'observation n°2 a fait une mort subite par trouble du rythme ventriculaire et le patient du cas n°3 a fait un épisode de tachycardie ventriculaire syncopale réduite par choc électrique externe).

Parmi les 9 patients avec atteinte cardiaque, survivants et pour lesquels nous avons plus de 12 mois de recul, un tiers n'a pas refait de crise, un tiers a récidivé avec un asthme stable sous traitement et un tiers a récidivé sous la forme d'un asthme instable. Dans ce dernier tiers, les β -bloqueurs restent contre-indiqués. Cependant les premières récurrences de l'asthme sont survenues un an après le diagnostic (lorsque les doses de corticothérapie étaient plus faibles). Les patients atteints de myocardite pourraient donc tous bénéficier d'un traitement β -bloqueur au moins pendant la première année. C'est à la phase aiguë que le risque rythmique est le plus important et l'effet sur le remodelage myocardique le plus marqué.

5.5.5. Greffe cardiaque

Une des manifestations du SCS est la cardiomyopathie dilatée, dans les cas où la corticothérapie et le cyclophosphamide n'ont pas été débutés suffisamment précocement ou dans les rares cas de résistance au traitement immunosuppresseur. La nécrose et la fibrose myocardiques peuvent être suffisamment étendues et irréversibles pour être responsables d'une insuffisance cardiaque réfractaire à tout traitement faisant discuter l'indication d'une greffe cardiaque.

Le SCS est une contre indication relative à la greffe cardiaque basée sur un cas de SCS greffé chez qui la vascularite a récidivé de manière fatale sur le greffon après 4 ans et demi de suivi [62, 150]. Il existe également une observation de transplantation cardio-pulmonaire sans récurrence de la vascularite sur le greffon mais compliquée d'un sepsis grave ayant abouti au décès du patient trois ans après l'intervention chirurgicale [151]. Depuis, une observation de greffe cardiaque pour CMD de SCS a été publiée, mais le recul après la greffe n'est que de quelques mois [104].

Le patient du cas n°6 a eu une transplantation cardiaque pour une cardiomyopathie dilatée de Churg et Strauss. Avec 10 ans de recul, la vascularite n'a pas récidivé sur le greffon ; la surveillance par biopsie endomyocardique est annuelle. Ce recul de 10 ans par rapport à la greffe est supérieur à la durée de vie moyenne des patients adultes transplantés du cœur qui est de 9,6 ans, sur la courbe de survie de Kaplan-Meier [152]. Cette observation et les données récentes sur le bon pronostic et le faible taux de récurrence de cette maladie montre que le SCS ne doit pas être considéré comme une contre-indication à la greffe cardiaque. Le traitement immunosuppresseur utilisé après la greffe était standard, associant ciclosporine (175 mg/j avec des objectifs de ciclosporinémie entre 80 et 120 mg/j) et prednisolone à 10 mg/j. Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) a été introduit 6 ans après la greffe afin de diminuer la dose de ciclosporine qui était responsable d'une altération modérée de la fonction rénale.

La ciclosporine utilisée à but immunosuppresseur dans la greffe cardiaque entraînerait un blocage de la transcription de plusieurs cytokines impliquées dans l'activation des polynucléaires éosinophiles dont l'IL-5. Son efficacité dans la granulomatose de Wegener est mieux documentée que dans le SCS. Même si le patient greffé cardiaque qui est décédé d'une récurrence du SCS sur le greffon avait reçu de la ciclosporine [62, 150], ce traitement semble efficace sur la vascularite comme en témoignent plusieurs observations. La ciclosporine a été utilisée et s'est montré efficace chez une patiente de 31 ans atteinte d'une neuropathie et d'un rash cutané cortico-dépendant. La corticothérapie était compliquée d'un syndrome de Cushing et les traitements par azathioprine puis par cyclophosphamide s'étaient soldés par des rechutes [130].

Il existe une observation de transplantation hépatique avec succès chez un patient atteint d'un SCS et d'une infection chronique au virus de l'hépatite C [153]. Ce patient a été traité par interféron alpha pegylé, ce traitement semble être efficace sur le SCS [154-156].

5.6. Pronostic de l'atteinte cardiaque

Les deux groupes ne sont pas comparables car le recul par rapport au diagnostic est plus long dans le groupe avec atteinte cardiaque. Pour l'ensemble des patients, le recul minimum par rapport au diagnostic est de un an. On ne peut donc comparer que la survie à un an ; elle est équivalente dans les 2 groupes. On peut cependant remarquer que le patient dont la cause de décès est spécifique au SCS avait une atteinte myocardique. La patiente appartenant au groupe sans atteinte cardiaque est décédée d'une complication infectieuse du traitement immunosuppresseur (pneumopathie à CMV). Une étude sur la mortalité précoce dans les vascularites a montré que 83% de la mortalité dans la première année suivant le diagnostic de SCS était secondaire à une atteinte cardiaque [1]. La majorité des études trouvent que l'atteinte myocardique est un des principaux facteurs de mauvais pronostic.

La plupart des décès précoces surviennent avant que le traitement n'ait pu être débuté. Dans notre série, la rémission a pu être obtenue chez tous les patients traités. Trente pour cent des patients ont fait des rechutes transitoires, mais un seul a rechuté après traitement par cyclophosphamide. Le nombre de rechute est identique dans les deux groupes. La fréquence des rechutes est comparable à celle rapportée par L. Guillevin dans la série du groupe français d'étude des vascularites (25,6%) [16].

VI. CONCLUSION

Cette série de 23 patients atteints du syndrome de Churg et Strauss est une des 10 plus grandes de la littérature. C'est le premier travail qui étudie les caractéristiques spécifiques aux formes cardiaques du SCS.

Le SCS doit être évoqué devant l'association d'un asthme et d'une hyperéosinophilie dans un contexte de vascularite. L'atteinte cardiaque n'est pas rare (48% dans notre série) et potentiellement grave en l'absence de traitement spécifique (pronostic vital engagé dans la moitié des cas de notre série). Des lésions des trois tuniques du coeur et des artères coronaires ont été retrouvées, mais le plus souvent c'est le myocarde et/ou le péricarde qui sont atteints.

Afin de dépister précocement les atteintes myocardiques, nous proposons de réaliser, en urgence, les examens suivants chez tous les patients suspects d'un SCS : un ECG, un dosage de la troponine et du BNP. Si l'un de ces examens est anormal, une échographie cardiaque doit être réalisée en urgence pour confirmer le diagnostic de myocardite. Si l'échographie cardiaque est normale, l'IRM cardiaque semble avoir une bonne valeur prédictive négative pour éliminer l'existence de lésions myocardiques.

Les myocardites aiguës du SCS sont à fort risque rythmique et justifient une surveillance scopée. L'atteinte du myocarde est traditionnellement considérée comme un facteur de mauvais pronostic et requiert l'association du cyclophosphamide à la corticothérapie. Lorsque le traitement est précoce et adapté, le pronostic est bon et les rechutes rares.

En cas de cardiomyopathies dilatées symptomatiques, comme chez tous les insuffisants cardiaques, il faut essayer d'introduire un traitement β -bloqueur ; l'asthme souvent sévère ne doit pas constituer une contre-indication formelle à ce traitement puisque fréquemment l'hyper-réactivité bronchique s'atténue avec la corticothérapie.

Enfin, au stade d'insuffisance cardiaque réfractaire, la transplantation cardiaque n'est pas contre-indiquée.

Par ailleurs, ce travail montre qu'il ne faut pas remettre en cause le diagnostic de SCS sur la négativité des ANCA chez un patient atteint de péricardite, de myocardite ou de cardiomyopathie dilatée car dans les formes cardiaques, la recherche d'ANCA est le plus souvent négative.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Bourgarit, A., et al., *Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients*. *Medicine (Baltimore)*, 2005. **84**(5): p. 323-30.
2. Pela, G., et al., *Cardiac involvement in the Churg-Strauss syndrome*. *Am J Cardiol*, 2006. **97**(10): p. 1519-24.
3. Morgan, J.M., L. Raposo, and D.G. Gibson, *Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome shown by echocardiography*. *Br Heart J*, 1989. **62**(6): p. 462-6.
4. Sable-Fourtassou, R., et al., *Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome*. *Ann Intern Med*, 2005. **143**(9): p. 632-8.
5. Churg, J. and L. Strauss, *Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa*. *Am J Pathol*, 1951. **27**(2): p. 277-301.
6. Martin, R.M., L.V. Wilton, and R.D. Mann, *Prevalence of Churg-Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 1999. **8**(3): p. 179-89.
7. Watts, R.A., D.M. Carruthers, and D.G. Scott, *Epidemiology of systemic vasculitis: changing incidence or definition?* *Semin Arthritis Rheum*, 1995. **25**(1): p. 28-34.
8. Watts, R.A., et al., *Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe*. *Ann Rheum Dis*, 2001. **60**(2): p. 170-2.
9. Watts, R.A., D.G. Scott, and S.E. Lane, *Epidemiology of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome*. *Cleve Clin J Med*, 2002. **69 Suppl 2**: p. SII84-6.
10. Mahr, A., et al., *Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate*. *Arthritis Rheum*, 2004. **51**(1): p. 92-9.
11. Harrold, L.R., et al., *Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective*. *J Rheumatol*, 2005. **32**(6): p. 1076-80.

12. Keogh, K.A. and U. Specks, *Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists*. Am J Med, 2003. **115**(4): p. 284-90.
13. Chumbley, L.C., E.G. Harrison, Jr., and R.A. DeRemee, *Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases*. Mayo Clin Proc, 1977. **52**(8): p. 477-84.
14. Lanham, J.G., et al., *Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome*. Medicine (Baltimore), 1984. **63**(2): p. 65-81.
15. Reid, A.J., et al., *Churg-Strauss syndrome in a district hospital*. Qjm, 1998. **91**(3): p. 219-29.
16. Guillevin, L., et al., *Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients*. Medicine (Baltimore), 1999. **78**(1): p. 26-37.
17. Solans, R., et al., *Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients*. Rheumatology (Oxford), 2001. **40**(7): p. 763-71.
18. Huugen, D., et al., *Aggravation of anti-myeloperoxidase antibody-induced glomerulonephritis by bacterial lipopolysaccharide: role of tumor necrosis factor-alpha*. Am J Pathol, 2005. **167**(1): p. 47-58.
19. Gross, W.L. and E. Reinhold-Keller, *[ANCA-associated vasculitis (Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis). 1. Systemic aspects, pathogenesis and clinical aspects]*. Z Rheumatol, 1995. **54**(5): p. 279-90.
20. Schmitt, W.H., et al., *Churg-Strauss syndrome: serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(3): p. 445-52.
21. Cottin, V., et al., *Urinary eosinophil-derived neurotoxin in Churg-Strauss syndrome*. J Allergy Clin Immunol, 1995. **96**(2): p. 261-4.
22. Peen, E., et al., *Churg-Strauss syndrome: localization of eosinophil major basic protein in damaged tissues*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(8): p. 1897-900.
23. Tsukadaira, A., et al., *Eosinophil active cytokines and surface analysis of eosinophils in Churg-Strauss syndrome*. Allergy Asthma Proc, 1999. **20**(1): p. 39-44.
24. Schonermarck, U., et al., *Circulating cytokines and soluble CD23, CD26 and CD30 in ANCA-associated vasculitides*. Clin Exp Rheumatol, 2000. **18**(4): p. 457-63.
25. Simon, H.U., et al., *Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia*. N Engl J Med, 1999. **341**(15): p. 1112-20.

26. Shikama, N., et al., *Assessment of myocardial perfusion and fatty acid metabolism in a patient with Churg-Strauss syndrome associated with eosinophilic heart disease*. *Circ J*, 2004. **68**(6): p. 595-8.
27. Cohen, A., et al., [*Segmental myocarditis in Churg-Strauss syndrome. Review of the literature apropos of a case*]. *Rev Med Interne*, 1995. **16**(1): p. 58-62.
28. Tsurikisawa, N., et al., *Familial Churg-Strauss syndrome in two sisters*. *Chest*, 2007. **131**(2): p. 592-4.
29. Weller, P.F., et al., *The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report*. *J Allergy Clin Immunol*, 2001. **108**(2): p. 175-83.
30. Gayraud, M., et al., *Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides*. *Br J Rheumatol*, 1997. **36**(12): p. 1290-7.
31. Kahn, M.F.L., F. Guillevin, L., *Syndrome de Churg et Strauss*, in *Maladies et Syndromes systémiques*, Médecine-Sciences, Editor. 2001, Flammarion: Paris. p. 725-741.
32. DuMouchel, W., et al., *Association of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of postmarketing surveillance data*. *Clin Ther*, 2004. **26**(7): p. 1092-1104.
33. Wechsler, M.E., et al., *Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast*. *Jama*, 1998. **279**(6): p. 455-7.
34. Cuchacovich, R., M. Justiniano, and L.R. Espinoza, *Churg-Strauss syndrome associated with leukotriene receptor antagonists (LTRA)*. *Clin Rheumatol*, 2007.
35. Harrold, L.R., et al., *Asthma drug use and the development of Churg-Strauss syndrome (CSS)*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2006.
36. Lane, S.E., et al., *Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(3): p. 814-23.
37. Guillevin, L., et al., *Churg-Strauss angiitis. Arguments favoring the responsibility of inhaled antigens*. *Chest*, 1991. **100**(5): p. 1472-3.
38. Le Gall, C., et al., *Inhaled corticosteroids and Churg-Strauss syndrome: a report of five cases*. *Eur Respir J*, 2000. **15**(5): p. 978-81.
39. Connolly, J.O., J.G. Lanham, and M.R. Partridge, *Fulminant pregnancy-related Churg-Strauss syndrome*. *Br J Rheumatol*, 1994. **33**(8): p. 776-7.

40. Renaldini, E., et al., *Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: a follow-up of three cases*. Eur Heart J, 1993. **14**(12): p. 1712-6.
41. Guillevin, L., et al., *Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: a study in 165 patients*. Br J Rheumatol, 1988. **27**(4): p. 258-64.
42. Fortin, P.R., et al., *Prognostic factors in systemic necrotizing vasculitis of the polyarteritis nodosa group--a review of 45 cases*. J Rheumatol, 1995. **22**(1): p. 78-84.
43. Haas, C., et al., [*Allergic angiitis with granulomatosis: Churg-Strauss syndrome. Retrospective study of 16 cases*]. Ann Med Interne (Paris), 1991. **142**(5): p. 335-42.
44. Agard, C., E. Rendu, and L. Guillevin, *Churg-Strauss syndrome revealed by granulomatous acute pericarditis; two case reports and a review of the literature*. Semin Arthritis Rheum, 2007. (publication en cours).
45. Lie, J.T. and R.J. Bayardo, *Isolated eosinophilic coronary arteritis and eosinophilic myocarditis. A limited form of Churg-Strauss syndrome*. Arch Pathol Lab Med, 1989. **113**(2): p. 199-201.
46. Choi, Y.H., et al., *Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome: radiologic and clinical findings*. Chest, 2000. **117**(1): p. 117-24.
47. Agard, C., et al., *Churg-Strauss Syndrome Revealed by Granulomatous Acute Pericarditis: Two Case Reports and a Review of the Literature*. Semin Arthritis Rheum, 2007. **publication en cours**.
48. Caballero, J., et al., [*Churg-Strauss syndrome with pericardial and myocardial involvement*]. Rev Esp Cardiol, 1999. **52**(9): p. 745-7.
49. Harkavy, J., *Vascular allergy*. J Allergy 1943; **14**: 507. J Allergy, 1943. **14**: p. 507.
50. Hasley, P.B., W.P. Follansbee, and J.L. Coulehan, *Cardiac manifestations of Churg-Strauss syndrome: report of a case and review of the literature*. Am Heart J, 1990. **120**(4): p. 996-9.
51. Davison, A.G., et al., *Prominent pericardial and myocardial lesions in the Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis)*. Thorax, 1983. **38**(10): p. 793-5.
52. Lanham, J.G., et al., *Endomyocardial complications of the Churg-Strauss syndrome*. Postgrad Med J, 1985. **61**(714): p. 341-4.
53. Sharma, A., B. De Varennes, and A.D. Sniderman, *Churg-Strauss syndrome presenting with marked eosinophilia and pericardial effusion*. Can J Cardiol, 1993. **9**(4): p. 329-30.

54. Uren, N.G. and P.J. Hammond, *Myopericarditis in Churg-Strauss syndrome*. Tex Heart Inst J, 1991. **18**(2): p. 127-31.
55. Rabusin, M., et al., *A child with severe asthma*. Lancet, 1998. **351**(9095): p. 32.
56. Val-Bernal, J.F., et al., *Churg-Strauss syndrome and sudden cardiac death*. Cardiovasc Pathol, 2003. **12**(2): p. 94-7.
57. Azzopardi, C., S. Montefort, and C. Mallia, *Cardiac involvement and left ventricular failure in a patient with the Churg-Strauss syndrome*. Adv Exp Med Biol, 1999. **455**: p. 547-9.
58. McGavin, C.R., A.J. Marshall, and C.T. Lewis, *Churg-Strauss syndrome with critical endomyocardial fibrosis: 10 year survival after combined surgical and medical management*. Heart, 2002. **87**(5): p. E5.
59. Heger, M., et al., [*Left ventricular dysfunction in Churg-Strauss syndrome*]. Z Kardiol, 2003. **92**(8): p. 677-81.
60. Rosenberg, T.F., et al., *Allergic granulomatous angiitis (Churg-Strauss syndrome)*. J Allergy Clin Immunol, 1975. **55**(1): p. 56-67.
61. Lee, P.C., et al., *47-year-old woman with six-week history of lower extremity weakness and eosinophilia*. West J Med, 1992. **156**(5): p. 517-22.
62. Thomson, D., H. Chamsi-Pasha, and P. Hasleton, *Heart transplantation for Churg-Strauss syndrome*. Br Heart J, 1989. **62**(5): p. 409-10.
63. Kozak, M., E.A. Gill, and L.S. Green, *The Churg-Strauss syndrome. A case report with angiographically documented coronary involvement and a review of the literature*. Chest, 1995. **107**(2): p. 578-80.
64. Suzuki, N., et al., [*Acute myocardial injury and repeated angina pectoris-like attacks in a young patient with Churg-Strauss syndrome*]. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1991. **29**(12): p. 1630-7.
65. Fauci, A.S., et al., *NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations*. Ann Intern Med, 1982. **97**(1): p. 78-92.
66. Hunsaker, J.C., 3rd, W.N. O'Connor, and J.T. Lie, *Spontaneous coronary arterial dissection and isolated eosinophilic coronary arteritis: sudden cardiac death in a patient with a limited variant of Churg-Strauss syndrome*. Mayo Clin Proc, 1992. **67**(8): p. 761-6.
67. Leung, W.H., et al., *Myocardial involvement in Churg-Strauss syndrome: the role of endomyocardial biopsy*. J Rheumatol, 1989. **16**(6): p. 828-31.

68. Shanks, M., et al., *Churg-Strauss syndrome with myocarditis manifesting as acute myocardial infarction with cardiogenic shock: case report and review of the literature*. Can J Cardiol, 2003. **19**(10): p. 1184-8.
69. Hellemans, S., J. Dens, and D. Knockaert, *Coronary involvement in the Churg-Strauss syndrome*. Heart, 1997. **77**(6): p. 576-8.
70. Hunsaker, J.C., 3rd, W.N. O'Connor, and J.T. Lie, *Is spontaneous dissection of the coronary artery with eosinophilia a limited form of Churg-Strauss syndrome?* Arch Pathol Lab Med, 1994. **118**(9): p. 863-4.
71. Frustaci, A., et al., *Necrotizing myocardial vasculitis in Churg-Strauss syndrome: clinicohistologic evaluation of steroids and immunosuppressive therapy*. Chest, 1998. **114**(5): p. 1484-9.
72. Vignaux, O., et al., *[Cardiac imaging in ANCA-associated vasculitis.]*. Presse Med, 2007.
73. Smedema, J.P., et al., *Cardiac involvement of Churg Strauss syndrome demonstrated by magnetic resonance imaging*. Clin Exp Rheumatol, 2004. **22**(6 Suppl 36): p. S75-8.
74. Momdjian D., V.O., *Apport de l'IRM cardiaque dans le Syndrome de Churg et Strauss*. 2005, Reims Champagne-Ardenne: Reims.
75. Petersen, S.E., A. Kardos, and S. Neubauer, *Subendocardial and papillary muscle involvement in a patient with Churg-Strauss syndrome, detected by contrast enhanced cardiovascular magnetic resonance*. Heart, 2005. **91**(1): p. e9.
76. Alter, P. and B. Maisch, *Endomyocardial fibrosis in Churg-Strauss syndrome assessed by cardiac magnetic resonance imaging*. Int J Cardiol, 2006. **108**(1): p. 112-3.
77. Mukherjee, B., et al., *Endomyocardial fibrosis in Churg-Strauss syndrome*. Clin Cardiol, 2004. **27**(1): p. 21.
78. Muehling, O.M., et al., *Regional heterogeneity of myocardial perfusion in healthy human myocardium: assessment with magnetic resonance perfusion imaging*. J Cardiovasc Magn Reson, 2004. **6**(2): p. 499-507.
79. Mayberry, J.P., S.L. Primack, and N.L. Muller, *Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution CT findings*. Radiographics, 2000. **20**(6): p. 1623-35.
80. Silva, C.I., et al., *Churg-Strauss syndrome: high resolution CT and pathologic findings*. J Thorac Imaging, 2005. **20**(2): p. 74-80.
81. Haas, C., et al., *[Churg-Strauss syndrome. Retrospective study of 20 cases]*. Bull Acad Natl Med, 2001. **185**(6): p. 1113-30; discussion 1130-3.

82. Newinger, G., et al., [*Systemic manifestations of angiitis with asthma and hypereosinophilia. Study of 10 cases*]. Rev Med Interne, 1984. **5**(2): p. 165-71.
83. Erzurum, S.C., et al., *Pleural effusion in Churg-Strauss syndrome*. Chest, 1989. **95**(6): p. 1357-9.
84. Hirasaki, S., et al., *Churg-Strauss Syndrome with pleural involvement*. Intern Med, 2000. **39**(11): p. 976-8.
85. Bacciu, A., et al., *Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome*. Acta Otolaryngol, 2006. **126**(5): p. 503-9.
86. Olsen, K.D., et al., *Nasal manifestations of allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome)*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1980. **88**(1): p. 85-9.
87. Guillevin, L., et al., *Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients*. Medicine (Baltimore), 1996. **75**(1): p. 17-28.
88. Sommerville, R.B., et al., *Eosinophilic vasculitis in an isolated central nervous system distribution*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(1): p. 85-8.
89. Nagashima, T., et al., *Clinicopathological studies of peripheral neuropathy in Churg-Strauss syndrome*. Neuropathology, 2002. **22**(4): p. 299-307.
90. Cattaneo, L., et al., *Peripheral neuropathy in Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007.
91. Vega, S.J. and H.J. Duclos, [*Late reactivation of Churg-Strauss syndrome*]. Rev Med Chil, 2006. **134**(1): p. 79-84.
92. Modigliani, R., et al., *Allergic granulomatous vasculitis (Churg-Strauss Syndrome). Report of a case with widespread digestive involvement*. Dig Dis Sci, 1981. **26**(3): p. 264-70.
93. Mir, O., et al., *Esophageal involvement as an initial manifestation of Churg-Strauss syndrome*. Presse Med, 2007. **36**(1 Pt 1): p. 57-60.
94. Tieulie, N., et al., [*Cholestatic hepatitis: an uncommon presentation of Churg-Strauss syndrome*]. Gastroenterol Clin Biol, 2006. **30**(8-9): p. 1093-5.
95. Chauhan, A., et al., *Churg-Strauss vasculitis and ascariis infection*. Ann Rheum Dis, 1990. **49**(5): p. 320-2.
96. Sinico, R.A., et al., *Renal involvement in Churg-Strauss syndrome*. Am J Kidney Dis, 2006. **47**(5): p. 770-9.
97. Olowu, W.A., *Nephropathy, polyneuropathy, and gastroenteritis in a child with Churg-Strauss syndrome*. Clin Rheumatol, 2006.

98. Hamann, S. and S. Johansen, *Combined central retinal artery and vein occlusion in Churg-Strauss syndrome: case report*. Acta Ophthalmol Scand, 2006. **84**(5): p. 703-6.
99. Kiyokawa, H., M. Koyama, and H. Kato, *Churg-Strauss syndrome presenting with eosinophilic prostatitis*. Int J Urol, 2006. **13**(6): p. 838-40.
100. Crofton, J.A. and A. Douglas, *Respiratory diseases*. Vol. 2nd Edition. 1975, Oxford: Black-well Scientific Publications. 444.
101. Della Rossa, A., et al., *Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre*. Rheumatology (Oxford), 2002. **41**(11): p. 1286-94.
102. Cohen, P., et al., *Persistence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in asymptomatic patients with systemic polyarteritis nodosa or Churg-Strauss syndrome: follow-up of 53 patients*. Clin Exp Rheumatol, 1995. **13**(2): p. 193-8.
103. Guilpain, P., L. Guillevin, and L. Mouthon, [*Eosinophil granule cationic proteins: eosinophil activation markers*]. Rev Med Interne, 2006. **27**(5): p. 406-8.
104. Rosenberg, M., et al., *Rapid progressive eosinophilic cardiomyopathy in a patient with Churg-Strauss syndrome (CSS)*. Clin Res Cardiol, 2006. **95**(5): p. 289-94.
105. Bloch, D.A., et al., *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods*. Arthritis Rheum, 1990. **33**(8): p. 1068-73.
106. Masi, A.T., et al., *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis)*. Arthritis Rheum, 1990. **33**(8): p. 1094-100.
107. Jennette, J.C. and R.J. Falk, *Clinical and pathological classification of ANCA-associated vasculitis: what are the controversies?* Clin Exp Immunol, 1995. **101 Suppl 1**: p. 18-22.
108. Jennette, J.C., et al., *Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference*. Arthritis Rheum, 1994. **37**(2): p. 187-92.
109. Blanc, A.S. and O. Bletry, [*Idiopathic hypereosinophilic syndrome*]. Rev Prat, 2000. **50**(6): p. 616-21.
110. Chusid, M.J., et al., *The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature*. Medicine (Baltimore), 1975. **54**(1): p. 1-27.
111. Fletcher, S. and B. Bain, *Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes*. Curr Opin Hematol, 2007. **14**(1): p. 37-42.

112. Shah, R. and K. Ananthasubramaniam, *Evaluation of cardiac involvement in hypereosinophilic syndrome: complementary roles of transthoracic, transesophageal, and contrast echocardiography*. *Echocardiography*, 2006. **23**(8): p. 689-91.
113. Corradi, D., et al., *Eosinophilic myocarditis in a patient with idiopathic hypereosinophilic syndrome: insights into mechanisms of myocardial cell death*. *Hum Pathol*, 2004. **35**(9): p. 1160-3.
114. Cordier, J.F., [*Hypereosinophilic asthma*]. *Rev Prat*, 2006. **56**(4): p. 353-8.
115. Marchand, E. and J.F. Cordier, *Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia*. *Semin Respir Crit Care Med*, 2006. **27**(2): p. 134-41.
116. Cunningham, K., et al., *Pathologic quiz case: a young woman with eosinophilia and heart failure. Primary hypereosinophilic syndrome with loeffler endocarditis*. *Arch Pathol Lab Med*, 2005. **129**(1): p. e29-30.
117. Chidiac, C.J.R., J.M.; Beytoui, J. Bouvet, E., *Parasitoses intestinales*, in E. PILLY *Maladie infectieuse*, APPIT, Editor. 1997, 2M2: Montmorency. p. 418-419.
118. Bléry O., G.P., Guillevin L., Herremans G., *Manifestations cardiaques de la périartérite noueuse*. *Arch. Mal. Coeur*, 1980. **9**: p. 1027-1036.
119. Kahn, M.F.L.t.h.D., Piette, J. C, *Granulomatose de Wegener*, in *Maladies et Syndromes systémiques*, Médecine-Sciences, Editor. 2001, Flammarion: Paris. p. 741-762.
120. Chikwava, K.R., V.H. Savell, Jr., and T.K. Boyd, *Fatal cephalosporin-induced acute hypersensitivity myocarditis*. *Pediatr Cardiol*, 2006. **27**(6): p. 777-80.
121. Gravanis, M.B., et al., *Hypersensitivity myocarditis in heart transplant candidates*. *J Heart Lung Transplant*, 1991. **10**(5 Pt 1): p. 688-97.
122. Pieroni, M., et al., *Clozapine-induced hypersensitivity myocarditis*. *Chest*, 2004. **126**(5): p. 1703-5.
123. Mullick, F.G. and H.A. McAllister, *Myocarditis associated with methyl dopa therapy*. *Jama*, 1977. **237**(16): p. 1699-701.
124. Burke, A.P., et al., *Hypersensitivity myocarditis*. *Arch Pathol Lab Med*, 1991. **115**(8): p. 764-9.
125. Butany, J., et al., *Hypersensitivity myocarditis complicating hypertrophic cardiomyopathy heart*. *Can J Cardiol*, 2004. **20**(9): p. 911-4.
126. Baggenstoss, A.H., R.M. Shick, and H.F. Polley, *The effect of cortisone on the lesions of periarthritis nodosa*. *Am J Pathol*, 1951. **27**(4): p. 537-59.

127. Fauci, A.S., et al., *Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis*. N Engl J Med, 1979. **301**(5): p. 235-8.
128. Gayraud, M., et al., *Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(3): p. 666-75.
129. Metzler, C., et al., *Churg Strauss syndrome--successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment*. Clin Exp Rheumatol, 2004. **22**(6 Suppl 36): p. S52-61.
130. McDermott, E.M. and R.J. Powell, *Cyclosporin in the treatment of Churg-Strauss syndrome*. Ann Rheum Dis, 1998. **57**(4): p. 258-9.
131. Tsurikisawa, N., et al., *Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2004. **92**(1): p. 80-7.
132. Mouthon, L., et al., *Polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: characteristics and outcome in 38 patients over 65 years*. Medicine (Baltimore), 2002. **81**(1): p. 27-40.
133. Oh, M.J., et al., *Churg-Strauss syndrome: the clinical features and long-term follow-up of 17 patients*. J Korean Med Sci, 2006. **21**(2): p. 265-71.
134. Watts, R., et al., *Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies*. Ann Rheum Dis, 2006.
135. Ammann, P., et al., *Long-term outcome of acute myocarditis is independent of cardiac enzyme release*. Int J Cardiol, 2003. **89**(2-3): p. 217-22.
136. Sarda, L., et al., *Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(3): p. 786-92.
137. Bionda, C., et al., *[Cardiac troponin I and C: analytical comparison and clinical-biological interpretation of three troponins assays]*. Ann Biol Clin (Paris), 2005. **63**(2): p. 185-92.
138. Ammann, P., et al., *Elevation of troponin I in sepsis and septic shock*. Intensive Care Med, 2001. **27**(6): p. 965-9.
139. Korff, S., H.A. Katus, and E. Giannitsis, *Differential diagnosis of elevated troponins*. Heart, 2006. **92**(7): p. 987-93.
140. Zaky, J., et al., *Elevated troponins and the Churg-Strauss syndrome: a case report*. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2005. **10**(2): p. 131-6.

141. Lamparter, S., et al., [*Complicated course of Churg-Strauss syndrome with eosinophilic perimyocarditis and pericardial tamponade*]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2004. **129**(41): p. 2173-6.
142. Guilpain, P., *Atteinte cardiaque sévère au cours du syndrome de Churg et Strauss*, in *Faculté de médecine Pierre et Marie Curie*. 2006, Paris VI, Pierre et Marie Curie: Paris. p. 158.
143. Fromm, R.E., Jr., *Cardiac troponins in the intensive care unit: common causes of increased levels and interpretation*. *Crit Care Med*, 2007. **35**(2): p. 584-8.
144. Hamm, C.W., E. Giannitsis, and H.A. Katus, *Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome*. *Circulation*, 2002. **106**(23): p. 2871-2.
145. Jeremias, A. and C.M. Gibson, *Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded*. *Ann Intern Med*, 2005. **142**(9): p. 786-91.
146. Rieker, O., et al., [*Cardiac MRI in suspected myocarditis*]. *Rofo*, 2002. **174**(12): p. 1530-6.
147. Elliott, P., *Cardiomyopathy. Diagnosis and management of dilated cardiomyopathy*. *Heart*, 2000. **84**(1): p. 106-12.
148. Domanski, M.J., et al., *A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS*. *J Card Fail*, 2003. **9**(5): p. 354-63.
149. McGavin, J.K. and G.M. Keating, *Bisoprolol: a review of its use in chronic heart failure*. *Drugs*, 2002. **62**(18): p. 2677-96.
150. Henderson, R.A., P. Hasleton, and B.N. Hamid, *Recurrence of Churg Strauss vasculitis in a transplanted heart*. *Br Heart J*, 1993. **70**(6): p. 553.
151. Yeatman, M., et al., *Lung Transplantation in patients with systemic diseases: an eleven-year experience at Papworth Hospital*. *J Heart Lung Transplant*, 1996. **15**(2): p. 144-9.
152. Taylor, D.O., et al., *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult heart transplant report--2005*. *J Heart Lung Transplant*, 2005. **24**(8): p. 945-55.
153. Falkensammer, J., et al., *Successful liver transplantation and treatment of recurrent hepatitis C using pegylated alpha-interferon in a patient with Churg-Strauss disease*. *Transpl Int*, 2007. **20**(2): p. 190-4.

154. Reissig, A., et al., [*Interferon-alpha treatment of the Churg-Strauss syndrome*]. Dtsch Med Wochenschr, 2003. **128**(27): p. 1475-8.
155. Tatsis, E., A. Schnabel, and W.L. Gross, *Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome*. Ann Intern Med, 1998. **129**(5): p. 370-4.
156. Mercie, P., et al., *Hepatitis C virus infection with and without cryoglobulinemia as a case of Churg-Strauss syndrome*. J Rheumatol, 2000. **27**(3): p. 814-7.

GLOSSAIRE

- ACR** : American College of Rheumatology
- ANCA** : Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
- AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- BBG** : Bloc de branche gauche
- BBD** : Bloc de branche droit
- BMIPP** : acide methyl-iodophényl pentadécanoïque
- BNP** : Brain Natriuretic Peptid (marqueur biologique d'insuffisance cardiaque)
- BOM** : Biopsie ostéomédullaire
- c-ANCA** : ANCA à fluorescence cytoplasmique
- CEE** : Choc électrique externe
- CMD** : Cardiomyopathie dilatée
- CMV** : Cytomégalovirus
- CRP** : C-reactive protein
- DTDVG** : Diamètre télédiastolique du ventricule gauche
- ECG** : électrocardiogramme
- ECMO** : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation
- ECP** : Eosinophil cationic protein
- ELISA** : Enzyme Linked Immunosorbent Assay
- ESV** : Extrasystole ventriculaire
- ETT** : Echographie transthoracique
- FAN** : facteurs anti-nucléaires
- FAT SAT** : IRM séquence pondérée T2 avec saturation de graisse
- FEVG** : fraction d'éjection du ventricule gauche
- FFS** : Five Factors Score
- FR** : Facteur Rhumatoïde
- FV** : Fibrillation ventriculaire
- GFEV** : groupe français d'étude des vascularites
- HPS** : Hémalin Phloxine Safran
- HTA** : Hypertension artérielle
- HTAP** : hypertension artérielle pulmonaire
- IL** : interleukine

IM : Insuffisance mitral
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IT : Insuffisance tricuspide
LBA : lavage bronchoalvéolaire
MBP : Major Basic Protein
MPO : enzyme myéloperoxydase
NDE : Neurotoxine dérivée des éosinophiles
NFS : Numération formule sanguine
NT Pro-BNP : précurseur du BNP
NYHA : New York Heart Association
OACR : Oblitération de l'artère centrale de la rétine
OG : Oreillette gauche
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PAN : Périartérite noueuse
p-ANCA : ANCA à fluorescence périnucléaire
PAPS : Pression artérielle pulmonaire systolique
PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information
PNN : Polynucléaires neutrophiles
PNEo : Polynucléaires éosinophiles
PR3 : Protéinase 3
SCS : Syndrome de Churg et Strauss
SHE : syndrome d'hyperéosinophilie essentielle
SPECT : single photon emission computed tomography
STIR : séquence IRM pondérée T 2 en saturation de graisse
TP : temps de prothrombine
TCA : temps de céphaline activée
TDM : Tomodensitométrie (scanner)
TNF α : Tumor Necrosis Factor α
TSH : Thyroïde Stimulating Hormon
TV : tachycardie ventriculaire
VD : ventricule cardiaque droit
VG : ventricule cardiaque gauche
VS : vitesse de sédimentation

Titre de Thèse : ATTEINTES CARDIAQUES DU SYNDROME DE CHURG ET STRAUSS : UNE GRAVITE A NE PAS MECONNAITRE.

RESUME:

Les atteintes cardiaques du syndrome de Churg et Strauss (SCS) sont fréquentes et graves. Il faut évoquer ce syndrome devant la dyade asthme et hyperéosinophilie dans un contexte de vascularite. L'objectif de cette étude est de décrire les spécificités des formes cardiaques du SCS. C'est une des plus grandes séries monocentriques : 23 patients dont 11 ont une atteinte cardiaque. Le pronostic vital était engagé à court terme par 2 tamponnades et 4 myocardites fulminantes. Un patient est décédé de mort subite et un autre transplanté du coeur avec succès. Les ANCA étaient négatifs dans les formes cardiaques. Lorsqu'un SCS est suspecté, nous recommandons en urgence : un ECG, un dosage de la troponine et du BNP. Si ce bilan est anormal, l'atteinte myocardique est probable ; elle requiert une surveillance monitorée et un traitement spécifique (cyclophosphamide et corticothérapie) si le diagnostic est confirmé. Au stade d'insuffisance cardiaque, les β -bloquants (lorsque l'asthme est contrôlé) et la greffe cardiaque ne sont pas contre-indiqués.

MOTS-CLES

- **Syndrome de Churg et Strauss**
- **Vascularite**
- **Hyperéosinophilie**
- **Asthme**
- **ANCA**
- **Myocardite**
- **Péricardite**
- **Atteinte cardiaque**
- **Transplantation cardiaque**