

Syndrome de Churg et Strauss

Auteurs : François Lhote*, Pascal Cohen, Philippe Guilpain**, Loïc Guillevin****

* Service de médecine interne, centre hospitalier de Saint-Denis, 93200 Saint-Denis.

** Département de médecine interne, hôpital Cochin, 75679 Paris Cedex 14.

Correspondance : francois.lhote@ch-stdenis.fr

Editeur scientifique : Loïc Guillevin

Date de création : Juin 2008

Résumé

Introduction

Épidémiologie

Manifestations cliniques

Pathogénie

Anatomie pathologique

Examens paracliniques

Diagnostic

Traitement

Pronostic

Références

Résumé

Le syndrome de Churg et Strauss est une vascularite systémique et pulmonaire, définie par son association à un asthme grave et à une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire. La vascularite qui atteint les petits vaisseaux est fréquemment associée à un purpura, une multinévrite et, plus rarement, à une glomérulonéphrite rapidement progressive ou à une hémorragie intra-alvéolaire diffuse. Sa prévalence, de 7 à 13 par million d'habitants, en fait une des vascularites systémiques les plus rares. La présence dans 35 à 40 % des cas de p-ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles à l'origine d'une fluorescence périmucléaire) antitymoloxydase déterminerait un sous-groupe de patients ayant une fréquence accrue d'atteinte rénale, d'hémorragie intra-alvéolaire et d'atteinte du système nerveux central. Le diagnostic du syndrome de Churg et Strauss est en premier lieu clinique devant l'association d'un asthme à début tardif, d'une altération de l'état général parfois fébrile, de signes systémiques (purpura, multinévrite) et d'une hyperéosinophilie supérieure à $1\ 000-1\ 500/\text{mm}^3$, d'autant qu'il existe des infiltrats à la radiographie thoracique. L'atteinte cardiaque est une cause importante de morbidité et la première cause de mortalité spécifique au cours du syndrome de Churg et Strauss. Le traitement repose sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine) et est déterminé en fonction de critères pronostiques validés (Five Factors Score). Une rémission complète de la maladie est obtenue dans près de 90 % des cas, et la survie à 10 ans s'élève à 79,4 %. Les rechutes sont fréquentes (25 % des cas), et la plupart des patients (9 sur 10) gardent après la guérison de la vascularite un asthme corticodépendant.

Introduction

L'angéite granulomateuse allergique est une vascularite systémique et pulmonaire caractérisée par la présence d'un asthme grave et d'une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire. La physiopathogénie du syndrome de Churg et Strauss est inconnue. Ce syndrome est associé aux p-ANCA (anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles à l'origine d'une fluorescence périmucléaire) anti-myéloperoxydase dans 35 à 40 % des cas. Leur présence déterminerait un sous-groupe de patients ayant une fréquence accrue d'atteinte rénale, d'hémorragie intra-alvéolaire diffuse et d'atteinte du système nerveux central. À l'opposé, l'atteinte cardiaque est plus fréquente chez les patients n'ayant pas d'ANCA. Le pronostic spontanément fatal du syndrome de Churg et Strauss a été transformé par la corticothérapie et les immunosuppresseurs. Les rechutes affectent un malade sur 4, et la survie à 10 ans atteint globalement 80 %. La plupart des patients gardent après la guérison de la vascularite un asthme souvent corticodépendant.

Épidémiologie

Le syndrome de Churg et Strauss peut affecter des sujets de tous âges, avec une fréquence maximale entre 30 et 50 ans, et une légère prédominance masculine. C'est une des vascularites systémiques les plus rares, et sa prévalence en France¹ a été estimée à 10,7 par million d'adultes dans la population générale. Elle est nettement plus élevée, de l'ordre de 64,4 par million, dans des populations de patients asthmatiques traités, quelles que soient les médications utilisées², témoignant du terrain particulier sur lequel cette affection se développe.

Manifestations cliniques

La fréquence des principales manifestations cliniques du syndrome de Churg et Strauss est rapportée dans le *tableau 1*. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 46,4 ans³. Une dizaine d'observations de formes juvéniles ont été rapportées⁴ ; leur présentation clinique est superposable à celle des formes observées chez l'adulte.

Le syndrome de Churg et Strauss évolue habituellement en trois phases: la phase prodromique est l'apparition d'un asthme rapidement cortico-dépendant chez trois quarts des patients ; la 2^e phase est caractérisée par l'hyperéosinophilie sanguine et tissulaire réalisant des tableaux proches du syndrome de Löffler, de la pneumonie chronique à éosinophiles ou d'une gastroentérite à éosinophiles ; puis la vascularite systémique apparaît en moyenne 9 ans après le début de l'asthme. L'atteinte systémique s'installe rapidement, la gravité clinique est rapidement évidente, avec des signes généraux marqués.

Manifestations pleuro-pulmonaires

L'asthme précède dans presque tous les cas les signes de l'angéite systémique. Il débute relativement tard, vers l'âge de 30 ans, souvent grave et cortico-dépendant. Malgré sa sévérité, il n'est qu'exceptionnellement à l'origine du décès des patients. Il est habituel qu'après une phase d'aggravation l'asthme présente une rémission spectaculaire peu de temps avant l'apparition des premières manifestations systémiques, puis passe au second plan lorsque l'angéite systémique est floride. Des anomalies radiologiques pulmonaires s'associent à l'asthme dans 38 à 70 % des cas, leur présence est évocatrice du diagnostic de syndrome de Churg et Strauss. Il s'agit le plus souvent d'opacités alvéolaires localisées non systématisées périphériques, uni- ou bilatérales, généralement à type d'infiltrats. Ces opacités, labiles, ont tendance à régresser spontanément ou après traitement. De façon exceptionnelle, l'asthme est absent au moment du diagnostic malgré un tableau clinique, biologique et histologique compatible avec le diagnostic de syndrome de Churg et Strauss. Ces patients ont souvent un terrain allergique, et l'asthme apparaît secondairement dans la plupart des cas.

Des hémorragies alvéolaires ont été rapportées, parfois associées à une glomérulonéphrite rapidement progressive.

Les pleurésies sont présentes dans 3 % des cas^{3,5}, et le plus souvent asymptomatiques, uni- ou bilatérales, et en règle de faible abondance. L'étude biochimique du liquide pleural montre un exsudat riche en polynucléaires éosinophiles.

Manifestations neurologiques

Les neuropathies périphériques sont les plus fréquentes et très suggestives du diagnostic. Le tableau est celui de mononévrites multiples de topographie distale prédominant aux membres inférieurs. L'atteinte la plus caractéristique est celle du nerf sciatique poplité externe (65,6 % des cas)³ et, à un moindre degré, du nerf sciatique poplité interne. Aux membres supérieurs, il peut s'agir d'une paralysie cubitale, radiale ou du nerf médian. L'apparition de la multinévrite est précoce au cours de l'évolution du syndrome de Churg et Strauss et peut être inaugurale. Elle est sensitivomotrice, d'installation rapide, voire brutale. D'autres tableaux cliniques plus rares peuvent être observés : polynévrite bilatérale et symétrique, syndrome de Guillain-Barré. L'électromyogramme montre le caractère axonal de ces neuropathies, peut détecter des atteintes neurogènes périphériques infracliniques et mettre en évidence une dénervation plus étendue que ne le laisse présager la clinique. Les vitesses de conduction sont normales ou discrètement diminuées. Les potentiels d'action moteurs et sensitifs sont absents ou diminués. Les neuropathies périphériques s'étendent par poussées successives, leur survenue est inopinée, et les manifestations algiques précèdent souvent la survenue du déficit moteur. Elles résultent d'une vascularite des petits vaisseaux, à l'origine de lésions ischémiques des nerfs périphériques. Leur régression est lente et peut s'étendre de 12 à 18 mois. Le degré de récupération est imprévisible, et des formes initialement graves peuvent régresser complètement. Les troubles de la sensibilité régressent plus lentement et persistent, à type de paresthésies, alors que les troubles moteurs ont totalement disparu.

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

L'atteinte du système nerveux central est rare mais est un facteur de mauvais pronostic du syndrome de Churg et Strauss⁶. Les ischémies cérébrales sont les plus fréquentes, et l'atteinte hémorragique est exceptionnelle.

Manifestations cutanées

Les manifestations cutanées du syndrome de Churg et Strauss sont polymorphes et très fréquentes, et s'observent dans 40 à 70 % des cas. Un purpura vasculaire est observé dans un tiers des cas, parfois associé à un *livedo reticularis*, des lésions d'allure urticarienne, un syndrome de Raynaud, des lésions ulcéronécrotiques et gangreneuses des orteils et des doigts.

Des nodules sous-cutanés sont présents chez environ un tiers des patients. Rouges ou violacés, de diamètre allant de 2 à 20 mm, ils siègent préférentiellement à la face d'extension des coudes, aux doigts et sur le cuir chevelu. La biopsie montre un aspect de granulome extravasculaire.

Manifestations digestives

L'atteinte du tractus digestif est fréquente et facteur de mauvais pronostic du syndrome de Churg et Strauss⁶. Les symptômes les plus fréquents sont les douleurs abdominales (30 à 60 % des patients) et, à un moindre degré, les nausées, les vomissements et la diarrhée. Anatomiquement, les lésions de vascularite nécrosante sont les plus fréquentes. Des formes de syndrome de Churg et Strauss en apparence limitées au tube digestif ont été rapportées⁷. Les perforations digestives sont des complications redoutables des vascularites digestives. Elles sont une des principales causes de mortalité spécifique de ce syndrome. L'infiltration de la paroi intestinale par des polynucléaires éosinophiles aboutit parfois à une entérite à éosinophiles qui peut être très étendue. Les endoscopies digestives ont surtout un intérêt pour le diagnostic différentiel.

Fréquence (en pourcentage) des principales manifestations du syndrome de Churg et Strauss (646 patients)

	CHUMBLEY	REVUE DE LA LITTÉRATURE	LANHAM	GUILLEVIN	GASKIN*	HAAZ	ABU-SHAKRA	REID	GUILLEVIN**	SOLANS	DELLA ROSSA	KEOGH	SINICO	SABLÉ**
	1977	1984	1984	1986	1991	1991	1994	1998	1999	2001	2002	2003	2005	2005
n	30	138	16	43	21	16	12	23	96	32	19	91	93	112
Sexe														
H	21	72	12	24	14	12	6	15	45	9	9	51	39	55
F	9	66	4	19	7	4	6	8	51	23	10	40	54	57
Âge														
Moyen	47	38	38	43,2	46,5	42,5	48	57	48,2	42,5	46,3	49,1	51,6	52
Extrêmes	(15 - 69)			(7 - 66)	(23 - 69)	(17 - 74)	(28 - 70)	(19 - 85)	(17 - 74)	(17 - 85)	(25 - 67)	(10 - 77)	(18 - 86)	(18 - 79)
Signes généraux				72		100	100		70	69	79		68	45
Manifestations pulmonaires														
Asthme	100	100	100	100	100	100	100	96	100	100	100	99	96	100
Infiltrats pulmonaires	27	74	72	77	43	62	58	48	38	53	37	58	50	65
Hémorragies alvéolaires										3				7
Pleurésie	70	69	70	21		25	83	52	48	37	58	74	74	62
Manifestations oto-rhino-laryngées														
Sinusite									48					
Rhinite								52						31
Polypose nasale										25				9
Manifestations neurologiques														73
Multinévrite	63	64	66	67	70	75	92	75	78	66	58	76	64	72
Système nerveux central								39	8	3		11	14	9
Manifestations digestives	17	62	59	37	58	56	8	17	33	37	47	31	21	32
Manifestations cardiaques	16	52	47	49	15	56	42	26	30	28	31	13	16	35
Péricardite								26	23	12	10	8		25
Mycardite								17	13	25	21	13		24
Manifestations articulaires	20	46	51	28	43	31	42	57	41	37		30		37
Myalgies			68			43	33	57	54	37				54
Manifestations cutanées	66				50	68	67		51	69	68	57	53	52
Purpura		46	48	28		25		26	31	42	50			28
Nodules	27	33	30	21		25		9	19	6				10
Atteinte rénale	20	42	49	16	80	31	8		16	12	21	25	27	16

Tableau 1 * Série néphrologique; ** publications issues du même groupe avec recoupement des données.

Manifestations cardiaques

L'atteinte cardiaque est une cause importante de morbidité et la première cause de mortalité spécifique au cours du syndrome de Churg et Strauss. Elle est présente dans 35 % des cas. Il s'agit soit d'une péricardite (25 %), soit d'une atteinte myocardique (24 %).

L'atteinte myocardique semble plus fréquente chez les patients n'ayant pas d'ANCA (49 contre 12 %), laissant penser que cette localisation pourrait dans certains cas être la conséquence d'autres mécanismes que la vascularite des petits vaisseaux : granulomes intra-myocardiques, toxicité des polynucléaires éosinophiles. Une observation de fibrose endomyocardique liée à la l'hyperéosinophilie chronique était décrite dans la publication de Churg et Strauss. L'atteinte du myocarde est un facteur de mauvais pronostic du syndrome de Churg et Strauss⁶. Les manifestations cliniques sont dominées par l'insuffisance cardiaque (13,4 %). L'exploration de l'atteinte cardiaque semble pouvoir bénéficier de nouvelles techniques : tomographie d'émission monophotonique (*gated-SPECT*) et imagerie par résonance magnétique (IRM).

Manifestations rhumatologiques

Les arthralgies sont les plus fréquentes des manifestations articulaires et, associées aux myalgies, participent au syndrome algique. Toutes les articulations peuvent être atteintes, et les arthralgies sont souvent migratrices.

Manifestations rénales

Dans la série de Guillevin *et al*, 16,5 % des patients avaient une atteinte rénale;³ la fréquence varie de 16 à 42 % dans les principales séries publiées (*tableau 1*). L'existence d'une atteinte glomérulaire, si elle engendre une insuffisance rénale avec une créatininémie supérieure à 140 mol/L, et/ou une protéinurie supérieure à 1 g/24 heures, doit être considérée comme un facteur de mauvais pronostic. Histologiquement, les néphropathies glomérulaires sont les plus fréquentes et caractérisées par la présence de foyers de nécrose avec, à leur contact, une prolifération extracapillaire formant des croissants. Dans la majorité des cas, les lésions sont segmentaires et focales. Ces glomérulonéphrites semblent fréquemment associées à la présence de p-ANCA^{8,9}. D'autres aspects histologiques peuvent être rencontrés : vascularite rénale, infiltrats interstitiels riches en polynucléaires éosinophiles, granulomes.

Manifestations oto-rhino-laryngées

Une rhinite allergique est fréquente (70 %) à la phase initiale de la maladie, à l'origine d'obstruction nasale, de sinusite et de polypose nasale. Une sinusite maxillaire présente au moment du diagnostic ou une histoire de sinusite chronique sont observées chez 62,5 % des patients³. Au cours du syndrome de Churg et Strauss, l'atteinte oto-rhino-laryngée n'a pas le caractère destructeur de celle observée au cours de la granulomatose de Wegener. Les biopsies peuvent montrer des lésions granulomateuses riches en éosinophiles.

Pathogénie

La pathogénie du syndrome de Churg et Strauss demeure énigmatique. L'asthme étant constitutif du syndrome et sa manifestation clinique initiale dans l'immense majorité des cas, il est probable que le premier événement pathogénique du syndrome de Churg et Strauss soit une réponse inflammatoire allergique après une exposition de l'appareil respiratoire à un antigène inhalé¹⁰. Au cours de la progression vers le stade de vascularite, il existe un taux élevé d'immunoglobulines E (IgE) qui se normalise au moment de la rémission, laissant penser que l'inflammation allergique joue également en rôle lors de la phase de vascularite qui caractérise le syndrome de Churg et Strauss, associée à une augmentation de la production et à une activation des éosinophiles.

Le syndrome de Churg et Strauss est également une vascularite associée aux ANCA dans environ un tiers des cas. Sa physiopathologie apparaît donc duale, et les liens entre l'apparition des ANCA et les mécanismes aboutissant au développement de l'éosinophilie sanguine et tissulaire restent à préciser.

Une présentation schématique des mécanismes physiopathologiques au cours du syndrome de Churg et Strauss a été proposée¹⁰ : dans la moelle osseuse, une stimulation encore inconnue favorise l'engagement des cellules souches pluripotentes vers la formation de polynucléaires éosinophiles matures sous la dépendance de trois cytokines : l'interleukine 3 (IL-3), l'IL-5 et le GM-CSF (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*). Dans la circulation sanguine, les polynucléaires éosinophiles sont stimulés par des lymphocytes activés sécrétant d'importantes quantités de cytokines Th1 (interféron gamma [IFN- γ]) et de cytokines Th2 (IL-4, IL-13). Une augmentation de la durée de vie des polynucléaires éosinophiles et une prolifération oligoclonale des lymphocytes T par inhibition de leur apoptose résultent d'une compétition entre le récepteur soluble du CD95 (sCD95) et le CD95 (Fas) exprimé à la surface des éosinophiles et des lymphocytes T pour la liaison avec le ligand du CD95 (CD95L). Les polynucléaires activés qui expriment CD69 et CD25 pénètrent dans l'endothélium et les tissus. Leur dégranulation libère des enzymes protéolytiques responsables des lésions tissulaires, de la nécrose des tissus et des vaisseaux sanguins. Le processus est stimulé par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes T présents dans l'infiltrat inflammatoire. Dans un sous-groupe de patients, les ANCA participent à l'activation des polynucléaires neutrophiles.

L'existence de facteurs déclenchants du syndrome de Churg et Strauss a été rapportée par plusieurs auteurs^{3, 11}, sans qu'il soit possible d'affirmer avec certitude leur responsabilité dans la survenue du syndrome de Churg et Strauss. Il s'agit le plus souvent d'une désensibilisation spécifique, d'un sevrage de corticothérapie instituée pour un asthme sévère ou d'une vaccination constatés dans environ un quart des cas³. Des infections parasitaires ont également été suspectées: ascarirose, toxocarose¹². Plus récemment, des observations de syndrome de Churg et Strauss ont été rapportées chez des patients asthmatiques traités par des antagonistes des récepteurs aux leucotriènes (CysLT1). L'étude de 165 observations de syndrome de Churg et Strauss associé à des traitements antiasthmatiques par 5 médicaments différents (zafirlukast, montélukast, zileuton, fluticasone et salmétérol) a cependant conclu qu'aucun médicament ou classe de médicaments n'a été associé à son développement¹³. Dans 88 % des dossiers, le syndrome de Churg et Strauss est survenu lors la baisse de la corticothérapie, confirmant l'hypothèse d'un asthme en voie d'aggravation dans le cadre d'un syndrome de Churg et Strauss émergent.

Anatomie pathologique

Le syndrome de Churg et Strauss est une vascularite nécrosante qui touche les artères et les veines de petit calibre avec des lésions segmentaires et transmurales¹⁴. À la phase aiguë, l'inflammation de la paroi artérielle est caractérisée par une nécrose fibrinoïde de la media et une infiltration cellulaire intrapariétale et périvasculaire pléiomorphe avec une prédominance de polynucléaires éosinophiles. La phase de cicatrisation est caractérisée par l'apparition d'une fibrose qui conduit à l'oblitération artérielle. Toutes les artères de l'organisme peuvent être touchées, et l'atteinte des vaisseaux pulmonaires est presque constante, à la différence de la périartérite noueuse.

Les lésions extravasculaires du syndrome de Churg et Strauss peuvent siéger en tout point de l'organisme. Elles comprennent une infiltration tissulaire par des polynucléaires éosinophiles et des granulomes à cellules épithélioïdes et à cellules géantes riches en polynucléaires éosinophiles disséminés dans l'ensemble du tissu interstitiel conjonctif de l'organisme. Les granulomes extravasculaires sont très caractéristiques de l'angéite de Churg et Strauss, mais ne sont ni constants, ni pathognomoniques.

Examens paracliniques

L'hyperéosinophilie sanguine, l'élévation des IgE sériques et la présence d'ANCA sont les trois principales anomalies biologiques. Un syndrome inflammatoire est très fréquent et souvent intense. L'hyperéosinophilie sanguine est dans la plupart des cas supérieure à 1 000/mm³. Sa valeur moyenne est de 12 900/mm³. Durant l'évolution, l'éosinophilie diminue, puis se normalise sous l'influence du traitement. L'éosinophilie sanguine est un marqueur évolutif assez fiable du syndrome de Churg et Strauss, et

toute augmentation nouvelle de l'éosinophilie doit faire craindre une rechute. Une élévation des IgE sériques totales est observée chez 75 % des patients, mais est peu spécifique. Les ANCA sont présents chez 35 à 40 % des patients. Au test ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), il s'agit presque constamment d'ANCA antimyélopéroxydases (MPO). Le taux des ANCA au cours du syndrome de Churg et Strauss ne paraît pas très bien corrélé avec l'évolutivité de la maladie. Leur présence déterminerait un sous-groupe de patients ayant une fréquence accrue d'atteintes rénales, d'hémorragies intra-alvéolaires diffuses et d'atteintes du système nerveux central^{8, 9, 15}. À l'opposé, les patients n'ayant pas d'ANCA ont plus souvent une atteinte cardiaque. Histologiquement, une vascularite serait plus fréquemment mise évidence chez les patients ayant des ANCA.

Diagnostic

Le diagnostic du syndrome de Churg et Strauss est avant tout clinicobiologique. Le tableau clinique est souvent stéréotypé. L'association d'un asthme fébrile à une altération importante de l'état général et une hyperéosinophilie supérieure à 1500/mm³ doit faire évoquer de principe le diagnostic de syndrome de Churg et Strauss, d'autant qu'il existe des infiltrats pulmonaires à la radiographie thoracique. L'examen clinique cherche des signes systémiques (purpura, multinévrite) de la maladie dont la présence permet en général de porter le diagnostic.

Il est cependant toujours préférable d'obtenir une confirmation histologique de la vascularite. Les trois éléments histologiques (nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux de petit calibre, infiltrats tissulaires à éosinophiles et granulomes extravasculaires) caractéristiques de l'affection ne coexistent que rarement sur le même site biopsique. Dans une série de Guillevin *et al.*, la vascularite a été confirmée histologiquement chez 88 (91,6 %) des 96 patients¹⁸. Les trois sites de biopsie les plus rentables pour le diagnostic histologique de vascularite sont la peau, le nerf et le muscle, avec une rentabilité de respectivement 67,4, 65,7 et 47,9 %. L'idéal est de réaliser les biopsies sur les organes cliniquement atteints. Bien que les ANCA soient relativement spécifiques des vascularites systémiques, leur valeur diagnostique reste à confirmer, et n'apparaît réelle que dans un contexte clinique évocateur du diagnostic de vascularite.

Il n'existe pas de critères diagnostiques du syndrome de Churg et Strauss qui soient uniformément reconnus et qui permettraient un diagnostic de l'affection à ses différentes phases évolutives. Les critères diagnostiques de Lanham *et al.*¹⁶, comportant un asthme, une hyperéosinophilie supérieure à 1500/mm³ et une vascularite systémique affectant au moins deux organes extrapulmonaires ont une sensibilité et une spécificité de 95 % (*tableau 2*). Les critères de l'*American College of Rheumatology*¹⁷ s'appliquent à des patients chez qui le diagnostic de vascularite a été porté histologiquement, en vue d'obtenir une standardisation de la classification des vascularites. Ils n'ont pas été établis pour servir de critères de diagnostic. Des critères diagnostiques adaptés à la pratique clinique moderne et tenant compte des nouveaux outils diagnostiques, dont la présence d'ANCA, restent à définir.

Des données récentes^{8,9} semblent montrer que le phénotype clinique du syndrome de Churg et Strauss pourrait être influencé par la présence des ANCA dans le sérum des patients. Schématiquement, les patients ANCA+ auraient une affection proche des vascularites des petits vaisseaux associées aux ANCA caractérisées par la présence de glomérulonéphrite extracapillaire, de purpura, d'hémorragie intra-alvéolaire diffuse et de multinévrite. Chez les patients ANCA, le tableau clinique comporterait plus volontiers une infiltration éosinophilique pulmonaire, une polyposé nasale, une cardiomyopathie, une gastro-entérite à éosinophiles et une atteinte neurologique périphérique à type de polynévrite. Le mécanisme lésionnel serait dans ce groupe essentiellement lié à la toxicité des polynucléaires éosinophiles. Cette vision dichotomique de la maladie nécessite d'être évaluée.

Les principaux problèmes diagnostiques concernent les autres vascularites systémiques, principalement la périartérite noueuse et la granulomatose de Wegener (*tableau 3*), les pneumopathies à éosinophiles et le syndrome hyperéosinophilique.

Définitions du syndrome de Churg et Strauss

	CRITÈRES	COMMENTAIRES
Hammersmith Hospital (1984)¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> ■ Asthme ■ Hyperéosinophilie > 1500/mm³ ■ Signes de vascularite systémique touchant au moins 2 organes extrapulmonaires Sensibilité: 95 %, spécificité: 95 %	<ul style="list-style-type: none"> ■ Autorise le diagnostic sur des critères cliniques ■ Éosinophilie très labile peut disparaître en cas de traitement par corticoïdes ■ Ignore les formes sans asthme initial
American College of Rheumatology (1990)¹⁷	<ul style="list-style-type: none"> ■ Asthme ■ Éosinophilie sanguine > 10 % ■ Mono- ou polyneuropathie ■ Infiltrats pulmonaires labiles ■ Douleur ou opacité sinusienne ■ Présence d'éosinophiles extravasculaires à la biopsie Chez un sujet atteint de vascularite, la présence de 4 des 6 critères ci-dessus permet le classement comme syndrome de Churg et Strauss, avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 99,7 %	<ul style="list-style-type: none"> ■ Critères de classification des vascularites ne pouvant pas être utilisés comme critères de diagnostic ■ Prérequis d'une lésion histologique de vascularite systémiques

Tableau 2

Diagnostic différentiel du syndrome de Churg et Strauss avec les autres vascularites systémiques

MANIFESTATIONS CLINIQUES	SYNDROME DE CHURG ET STRAUSS	GRANULOMATOSE DE WEGENER	POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE	PÉRIARTÉRITE NOUEUSE
Antécédents d'allergie	++++	0	0	0
Asthme	++++	0	0	0
Atteinte pulmonaire	+++	+++	++	0
Multinévrite	+++	+	++	++++
Atteinte digestive	+++	±	++	+++
Atteinte cardiaque	++	+	+	+
Atteinte oto-rhino-laryngée	++	+++	+	±
Atteinte articulaire	++	++	++	++
Glomérulonéphrite	+	+++	++++	0
Hypertension artérielle	±	+	++	+++
Atteinte ophtalmologique	+	++	++	+
Hyperéosinophilie	++++	±	0	±
p-ANCA	++	+	+++	±
c-ANCA	0	++++	+	0
Microanévrismes à l'artériographe	±	0	0	++

Tableau 3

Le syndrome hyperéosinophilique idiopathique (SHE) est une affection rare définie comme une hyperéosinophilie supérieure à 1500/mm³ persistante, sans cause décelable malgré un bilan complet, associée à des atteintes d'organes secondaires à une toxicité locale des polynucléaires éosinophiles. Les organes le plus souvent touchés sont la peau, le cœur, le système nerveux central ou périphérique et le poumon. Les tableaux cliniques réalisés varient de formes paucisymptomatiques à des formes fatales caractérisées par une hyperéosinophilie majeure et persistante et des manifestations cliniques qui peuvent par certains aspects se rapprocher de celles du syndrome de Churg et Strauss. Des travaux récents ont montré que sous le nom de syndrome hyperéosinophilique idiopathique on

regroupe des affections qui relèvent soit d'une prolifération clonale de lymphocytes T produisant des cytokines stimulant l'éosinophilopoïèse, en général de l'IL-5 (variant lymphocytaire : *l*-SHE), soit d'une prolifération clonale des éosinophiles (variant myéloprolifératif : *m*-SHE). Le *m*-SHE est parfois appelé leucémie chronique à éosinophiles. Il est établi que dans une grande part des *m*-SHE, la prolifération clonale des éosinophiles liée à une délétion interstitielle du chromosome 4q12 et le gène de fusion codent une protéine Fip1L1-PDGFR α qui possède une activité tyrosine kinase. L'importance de l'hyperéosinophilie, qui représente 30 à 70 % des leucocytes et dépasse souvent 10 000/mm³, l'absence d'ANCA au cours du syndrome hyperéosinophilique idiopathique, l'absence de granulome ou de signes histologiques de vascularite, l'immunophénotypage lymphocytaire ou la mise en évidence du gène de fusion F/P permettent de distinguer le syndrome de Churg et Strauss du syndrome hyperéosinophilique idiopathique.

Traitement

Le syndrome de Churg et Strauss est une affection dont l'évolution spontanée était presque constamment fatale. Son pronostic a été transformé par l'introduction des corticoïdes, puis des immunosuppresseurs. Le traitement doit prendre en compte des scores pronostiques, FFS (*Five Factors Score*)⁶, et utiliser des critères d'activité, BVAS (*Birmingham Activity Score*)¹⁸, dont les validités ont été rétrospectivement démontrées. Le FFS (*tableau 4*) est un score pronostique de 0 à 5, corrélé avec la mortalité.

La corticothérapie associée aux traitements adjuvants habituels reste la base de tout traitement. La dose initiale est de 1 mg/kg/j de prednisone et peut être précédée par 3 bolus intraveineux de 15 mg/kg méthylprednisolone (Solumédrol), 3 jours consécutifs, qui ont souvent un effet spectaculaire sur les signes généraux. La durée du traitement d'attaque est habituellement de 3 semaines. La diminution doit être progressive, dans le but d'amener la dose de corticoïde à 5 mg/j au 12^e mois de traitement. Cette décroissance de la dose doit être interrompue en cas de nouvelle poussée de la maladie. La prévention de l'ostéoporose cortico-induite par traitement vitamino calcique et bisphosphonates est systématique.

Une corticothérapie seule peut être proposée chez les patients n'ayant pas de critères de mauvais pronostic (FFS = 0), soit environ dans la moitié des cas. Environ un tiers d'entre eux nécessitent cependant un traitement immunosuppresseur de 2^e ligne, essentiellement en raison d'une rechute. L'élaboration de stratégies de prévention de rechute et du maintien de la rémission de la maladie est une des problématiques actuelles du traitement des vascularites systémiques, et on ne dispose pas actuellement de critères prédictifs fiables du risque de rechute¹⁹.

L'asthme peut réapparaître après la guérison clinique de la vascularite systémique, souvent cortico-dépendant, empêchant alors le sevrage définitif de la corticothérapie. Environ 9 patients sur 10 ont recours, après la guérison de la vascularite, à une corticothérapie orale continue avec une dose moyenne proche de 10 mg/j de prednisone. Ailleurs, l'asthme est contrôlé par des corticoïdes inhalés.

Quand le FFS est supérieur ou égal à 1, le traitement immunosuppresseur indiqué en première li-

Définition du FFS (*five factors score*) et prédiction de mortalité

DÉFINITION DU FFS		CRITÈRES
FFS = 0	Les 5 facteurs sont absents	■ Créatininémie >140 μ mol/L
FFS = 1	1 critère est présent	■ Protéinurie > 1 g/j
FFS = 2	2 critères ou plus sont présents	■ Cardiomyopathie
		■ Atteinte du système nerveux central
		■ Atteinte grave du tube digestif (hémorragie, perforation, douleurs abdominales subintrantes, pancréatite)

Prédiction de mortalité en fonction du FFS chez 336 patients

FFS	DÉCÈS (%)	VIVANTS (%)	RISQUE RELATIF	N
0	11,9	88,1	0,62	218
1	25,9	74,1	1,35	81
2	45,95	54,05	2,4	37
Total	64	272		336

Tableau 4 D'après la réf. 11.

gne¹⁹ est le cyclophosphamide (Endoxan), administré en bolus mensuels de 500 à 750 mg/m² adaptés à la fonction rénale et associé au mesna (Uromitexan) pour prévenir les cystites hémorragiques.

La stratégie qui tend à s'imposer dans le traitement des vascularites systémiques sévères est une induction de la rémission par l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide (Endoxan), puis un relais par un autre immunosuppresseur moins toxique. L'immunosuppresseur validé pour le maintien de la rémission était l'azathioprine (Imurel, 2 mg/kg/j). D'autres traitements immunosuppresseurs d'entretien sont en cours d'évaluation, parmi lesquels le mycophénolate mofétil (Cellcept, 2 g/j)²⁰ ou le méthotrexate (Novatrex, 0,3 mg/kg une fois par semaine).

Si les échanges plasmatiques n'ont pas d'indication en 1^{re} intention à l'exception des formes graves de glomérulonéphrites extracapillaires avec créatininémie supérieure à 500 µmol/L, ils gardent une place en tant que traitement de 2^e intention, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements habituels²¹.

Les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV), le rituximab (Mabthera), l'infliximab (Remicade) et l'IFN-α ont fait l'objet de publications isolées et, à l'heure actuelle, ont des indications réservées aux patients réfractaires aux autres thérapeutiques ou dans le cadre d'études thérapeutiques. Les Ig IV peuvent être une alternative intéressante chez les patients atteints de vascularites associées aux ANCA en rechute, pour ne pas majorer le risque thérapeutique lié aux immunosuppresseurs.

Pronostic

Une rémission complète de la vascularite est obtenue chez 9 patients sur 10. Au cours de la surveillance, un quart d'entre eux ont une ou plusieurs rechutes. Dans la plupart des cas, la rechute a été précédée par la réapparition d'une hyperéosinophilie et peut s'associer à des manifestations extrarespiratoires (cutanées, articulaires) très utiles pour la différencier d'une simple recrudescence asthmatique. Les manifestations cliniques de la rechute sont en majorité différentes de celles de la poussée initiale de la maladie (54,5 %) et peuvent être très graves³, voire mortelles.

La survie à 10 ans s'élève à 79,4 %³. La mortalité liée à l'échec du traitement représente 36,3 % des décès³. L'atteinte cardiaque est responsable de la majorité des décès imputables directement à la vascularite. Des complications des différents traitements administrés, notamment infectieuses, sont à l'origine de 18,1 % des décès. L'asthme est exceptionnellement la cause de la mort des patients atteints de syndrome de Churg et Strauss, mais une insuffisance respiratoire chronique obstructive peut parfois aboutir à leur décès.

Référence

1. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a french urban multiethnic population in 2000 : a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;51:92-9.
2. Martin RM, Wilton LV, Mann RD. Prevalence of Churg-Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999;8:179-189.
3. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999;78:26-37.
4. Louthrenoo W, Norasetthada A, Khunamornpong S, Sreshthaputra A, Sukitawut W. Childhood Churg-Strauss syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26:1387-93.
5. Lhote F, Cohen P, Chemlal K, Jarrousse B, Guillevin L. Les manifestations pleurales au cours de la périartérite noueuse, de la maladie de Wegener et du lupus érythémateux systémique. *Ann Med Interne* 1992; 143:228-32.
6. Guillevin L, Lhote F, Casassus P, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O. Prognostic factors in polyar-

- teritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996;75:17-28.
7. Lie JT. Limited forms of Churg-Strauss syndrome. *Pathology Annual* 1993;28:199-220.
 8. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, *et al.* Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632-8.
 9. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, *et al.* Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2926-35.
 10. Hellmich B, Ehlers S, Csernok E, Gross WL. Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S69-S77.
 11. Phanuphak P, Kohler PF. Onset of polyarteritis nodosa during allergic hyposensitization treatment. *Am J Med* 1980;68:479-85.
 12. Lhote F. Vascularites systémiques au cours de parasitoses. *Presse Med* 2004;33:1389-401.
 13. Weller PF, Plaut M, Taggart V, Trontell A. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome : NIH workshop summary report. *Allergy Clin Immunol* 2001;108:175-83.
 14. Katzenstein AL. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. *Am J Clin Pathol* 2000;114:767-72.
 15. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003;115: 284-90.
 16. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984;63:65-81.
 17. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-100.
 18. Luqmani R, Exley A, Kitis G, Bacon P. Disease assessment and management of the vasculitides. *Clin Rheumatol* 1997;11:424-46.
 19. Guillevin L, Mahr A, Cohen P. Les vascularites nécrosantes systémiques : classification et stratégies actuelles de traitement. *Rev Med Interne* 2003;24:172-82.
 20. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2004;51:278-83.
 21. Lhote F, Guillevin L. Indications of plasma exchanges in the treatment of polyarteritis nodosa, Churg-Strauss syndrome and other systemic vasculitides. *Transfus Sci* 1996;17:211-3.

Rev Prat 2008 ; 58 : 1165-74