



Thèse

2010

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Traitement du syndrome de Churg-Strauss

Ribi, Camillo

How to cite

RIBI, Camillo. Traitement du syndrome de Churg-Strauss. Doctoral Thesis, 2010. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:10687

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:10687>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:10687](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:10687)

Section de médecine clinique
Département de Médecine interne
Service d'Immunologie et d'Allergologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Joerg Seebach

TRAITEMENT DU SYNDROME DE CHURG & STRAUSS

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Camillo RIBI
de Ermatingen (TG)

Thèse N° 10612

Genève

Année 2010



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Monsieur Camillo RIBI

originaire d'Ermatingen (TG)

Intitulée :

TRAITEMENT DU SYNDROME DE CHURG & STRAUSS

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Joerg SEEBACH, professeur ordinaire au Département de médecine interne, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 9 février 2010

Thèse n° **10612**

Jean-Louis Carpentier
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Le syndrome de Churg-Strauss est une maladie systémique caractérisée par un asthme, une hyperéosinophilie et une atteinte d'organes. Le pronostic vital s'est considérablement amélioré depuis l'avènement des corticostéroïdes systémiques. Le recours aux immunosuppresseurs se justifie dans les cas sévères (en particulier glomérulonéphrite ou atteinte neurologique, cardiaque ou digestive sévère). La morbidité importante est liée aux séquelles neurologiques, à l'inflammation persistante des voies aériennes et aux complications du traitement.

Les questions posées sont : 1) Suffit-il de traiter les patients sans atteinte viscérale sévère par corticostéroïdes seuls ? 2) Quel immunosuppresseur faut-il ajouter en cas de non-réponse ou de rechute 3) Convient-il d'ajouter d'emblée un immunosuppresseur afin de réduire le nombre d'échecs et d'épargner les corticostéroïdes au long cours ?

Ce travail cherche à répondre à ces questions en relatant les résultats d'une étude prospective et multicentrique et en résumant l'état actuel des connaissances sur cette pathologie hors du commun.

RESUME

Introduction. Le syndrome de Churg-Strauss est une maladie inflammatoire systémique caractérisée par un asthme bronchique et une hyper-éosinophilie sanguine. La corticothérapie systémique et les immunosuppresseurs ont permis d'améliorer considérablement la survie des patients. Créatinine sérique > 140 $\mu\text{mol/l}$, protéinurie > 1g/24h, atteinte myocardique, atteinte digestive sévère et atteinte du système nerveux central sont des manifestations associées à une mortalité élevée. Si l'un de ces cinq facteurs de mauvais pronostic est présent au moment du diagnostic, l'ajout d'un immunosuppresseur aux corticostéroïdes systémiques est justifié.

Objectifs et méthodes. Il s'agit d'évaluer l'efficacité des corticostéroïdes systémiques en première intention dans le syndrome de Churg-Strauss sans facteurs de mauvais pronostic et de comparer les immunosuppresseurs azathioprine et cyclophosphamide administrés en deuxième intention chez les patients n'ayant pas obtenu de rémission, ayant rechuté ou chez lesquels la Prednisone n'a pas pu être réduite en dessous de 20mg/jour. Septante-deux patients ont été inclus dans cette étude prospective, multicentrique, randomisée et ouverte. L'analyse est faite en intention de traiter après un suivi moyen de 5 ans.

Résultats. Les corticostéroïdes systémiques ont permis d'induire une rémission chez 93% des patients. Un tiers des patients à rechuté. Des 19 patients randomisés, 5/10 ont atteint une rémission sous cyclophosphamide et 7/9 sous azathioprine. A la fin du suivi, 79% des patients prenaient toujours des corticostéroïdes systémiques et 31% ont présenté des effets indésirables attribués à la corticothérapie. La survie globale à 5 ans était de 97%.

Conclusions. Dans les formes peu sévères de syndrome de Churg-Strauss, les corticostéroïdes systémiques permettent de contrôler la maladie dans la majorité des cas. La

mortalité à 5 ans est très faible. La morbidité par contre semble élevée. Elle est principalement liée aux rechutes de la maladie systémique, à la persistance d'une inflammation sévère des voies aériennes motivant une administration de corticostéroïdes systémiques au long cours, aux effets indésirables du traitement et aux séquelles de l'atteinte du système nerveux périphérique. De futures études devront examiner s'il est possible de réduire le taux de rechute et d'obtenir un meilleur contrôle de l'inflammation persistante des voies respiratoires en ajoutant d'emblée un immunosuppresseur aux corticostéroïdes systémiques.

TABLE DES MATIERES

I. ABBREVIATIONS.....	5
II. INTRODUCTION	6
II.1 Définitions et épidémiologie.....	6
II.2 Présentation et classification.....	6
II.3 Pathogénèse	8
II.4 Pronostic	10
II.5 Traitement	11
III. METHODES	12
III.1 Population étudiée	12
III.2 Définitions.....	12
III.3 Protocole thérapeutique	13
III.4 Analyse statistique.....	14
IVI. RESULTATS	15
V. PUBLICATION ORIGINALE.....	16
VI. DISCUSSION.....	17
VII. FIGURES ET TABLEAUX	26
VIII. REFERENCES	32

I. ABBREVIATIONS

ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles
AZA	Azathioprine
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
CS	Corticostéroïdes systémiques
CYC	Cyclophosphamide
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FFS	Five-Factor-Score
GFRV	Groupe Français de Recherche sur les Vascularites
GW	Granulomatose de Wegener
IgE	Immunoglobulines E
IL-5	Interleukine 5
IVIG	Immunoglobulines par voie intraveineuse
MPA	Micropolyangéite
MPO	Myéloperoxidase
MTX	Methotrexate
PAN	Périartérite noueuse
SCS	Syndrome de Churg-Strauss
SIGLEC-8	Sialic acid binding immunoglobulin-like lectin 8
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

II. INTRODUCTION

II.1 Définitions et épidémiologie

Le syndrome de Churg-Strauss (SCS) est caractérisé par une triade regroupant un asthme bronchique, une hyper-éosinophilie sanguine et un processus inflammatoire systémique. Le syndrome doit son nom aux pathologues Jacob Churg et Lotte Strauss, qui ont décrit en 1951 les 13 premiers cas, dont 11 autopsies (1).

Le SCS est une maladie rare. L'incidence est estimée à 1.3–6.8 cas/1'000'000/année (2). La maladie touche hommes et femmes sans prédilection et la moyenne d'âge au diagnostic est d'environ 50 ans (3).

II.2 Présentation et classification

On distingue habituellement trois phases évolutives: l'apparition d'une inflammation chronique des voies aériennes se traduisant par un asthme bronchique et/ou une rhinosinusite, auxquels s'associent dans un deuxième temps une hyperéosinophilie sanguine et des infiltrats pulmonaires labiles, puis dans un 3^{ème} temps des signes généraux et d'atteinte d'organes (4). Les organes touchés en dehors des voies aériennes sont par ordre de fréquence les poumons, les nerfs périphériques, la peau, le cœur, les reins, le tube digestif et le système nerveux central (2). Au niveau pulmonaire, la maladie se manifeste, outre les infiltrats, par des pleurésies avec un liquide pleural riche en éosinophiles et occasionnellement par des nodules parenchymateux. L'hémorragie alvéolaire est une complication sévère, mais rare. Les nerfs périphériques sont principalement touchés par une mononévrite multiple et parfois par une atteinte périphérique symétrique. Les principales lésions cutanées sont un purpura palpable et des nodules. L'atteinte cardiaque caractéristique est une myocardite, mais des cas de vasculite coronarienne ont été

rapportés. Une péricardite est fréquemment retrouvée et doit être distinguée de l'atteinte du muscle cardiaque et de l'endocarde (5). L'atteinte digestive se manifeste par des douleurs abdominales, des diarrhées et parfois des hémorragies, qui traduisent une infiltration éosinophilique du tube digestive ou une vasculite mésentérique (6). Les reins sont principalement touchés par une glomérulonéphrite extracapillaire. Accidents vasculaires ischémiques ou hémorragiques sont les manifestations principales au niveau de SNC.

Histologiquement le SCS se caractérise par une vasculite des petits à moyens vaisseaux, une infiltration tissulaire éosinophilique et des granulomes. L'ensemble du tableau histologique n'est cependant retrouvé que dans une minorité de cas (7).

Sur le plan biologique, l'éosinophilie périphérique est souvent majeure, avec un nombre absolu d'éosinophiles dépassant $1500/\text{mm}^3$ chez 90% des patients au moment du diagnostic (8). Environ 40% des patients présentent des anticorps dirigés contre le cytoplasme des neutrophiles (ANCA) (9, 10). Le dépistage des ANCA par immunofluorescence indirecte montre préférentiellement un aspect périnucléaire. Une spécificité contre la myéloperoxidase (MPO) est alors retrouvée par dosage immunoenzymatique (ELISA) dans plus de 90% des cas (3). Les ANCA sont associés à un phénotype de vasculite systémique avec mononévrite multiple, purpura, hémorragies alvéolaires et glomérulonéphrite (9, 10). Ce tableau ressemble à celui d'autres vasculites associées aux ANCA comme la micropolyangéite et la maladie de Wegener. Le SCS se distingue cependant facilement des autres vasculites nécrosantes par l'asthme et l'éosinophilie périphérique. L'absence d'ANCA est plus fréquemment associée à une cardiomyopathie, des sérosites, un livédo et un état fébrile (5, 9, 10). Il n'est alors pas toujours facile de faire la distinction avec le syndrome hyperéosinophilique idiopathique. L'asthme bronchique est un élément clé pratiquement

toujours présent dans le SCS. Parmi les autres diagnostics différentiels il faut mentionner l'aspergillose bronchopulmonaire allergique et la pneumonie chronique à éosinophiles, qui s'accompagnent toutes deux d'une atteinte des voies respiratoires ou du parenchyme pulmonaire et d'une éosinophilie mais sans symptômes extra-pulmonaires.

Les critères de classification du SCS proposés par l'American College of Rheumatology en 1992 sont les plus couramment utilisés et figurent avec leur sensibilité et spécificité dans le tableau 5 (11). Ceux-ci n'ont pas été modifiés par les critères élaborés en 1994 à la conférence de consensus de Chapel-Hill qui se limite aux définitions cliniques et histologiques données en début de chapitre (12). Il faut préciser que ces critères ont été développés pour distinguer le SCS d'autres formes de vasculites et qu'ils ne sont pas destinés au diagnostic.

II.3 Mécanismes pathogéniques

L'étiologie du SCS demeure inconnue et les mécanismes physiopathologiques mal étudiés. Asthme, éosinophilie et élévation des IgE totales ont suggéré une cause allergique, d'où l'appellation originale d'angéite granulomateuse allergique. Une réaction d'hypersensibilité n'a cependant jamais pu être mise en évidence, malgré quelques cas de SCS rapportés suite à l'inhalation de poussières organiques (8). D'autres cas de SCS semblent avoir été déclenchés par des vaccins, des infections virales, bactériennes, fongiques ou parasitaires, ou encore des médicaments, sans qu'un facteur déclenchant commun n'ait pu être établi (3). Parmi les médicaments mis en cause figurent principalement des substances utilisées dans le traitement de l'asthme, en particulier les anti-leukotriènes, mais aussi des corticostéroïdes topiques, des bronchodilatateurs, des chromones et l'omalizumab. Ces

médicaments ont en commun de permettre une épargne des corticostéroïdes systémiques souvent administrés pour contrôler l'asthme sévère de la phase latente. La majorité des experts soutient aujourd'hui l'hypothèse d'un SCS démasqué par la baisse des corticostéroïdes systémiques (CS) plutôt qu'une implication directe de ces médicaments (13, 14).

La recherche actuelle se focalise sur le rôle des éosinophiles, des ANCA et sur des facteurs génétiques prédisposants.

Les éosinophiles sont impliqués dans l'inflammation chronique des voies aériennes et dans l'infiltration d'autres tissus et peuvent contribuer, par libération du contenu toxique des granules, à l'atteinte du myocarde et potentiellement des nerfs périphériques (2). Le nombre d'éosinophiles circulants, l'expression de marqueurs d'activation à leur surface et les taux sériques d'interleukine-5 (IL-5) essentielle à leur développement et survie sont corrélés avec l'activité du SCS (15).

Le rôle pathogénique des ANCA dans les vasculites systémiques associées à ce type d'anticorps est maintenant bien établi (16, 17). Dans les modèles expérimentaux, le transfert passif d'ANCA anti-MPO induit une vasculite nécrosante chez l'animal, surtout en association avec un facteur pro-inflammatoire (18). Dans ces modèles, aucun élément caractéristique de SCS, comme p.ex. l'éosinophilie, n'a pu être induit (3). Chez les patients avec SCS, une minorité présente des ANCA au moment du diagnostic. Bien que des ANCA puissent être retrouvés chez certains même avant le diagnostic (19), aucun élément ne permet de les relier aux manifestations d'asthme et d'éosinophilie de la phase latente. Au moment du diagnostic de SCS, les ANCA sont associés à un phénotype de vasculite, tandis que leur absence détermine un phénotype distinct. Ceci suggère que le SCS regroupe au moins deux affections avec une phase prodromique commune caractérisée par de l'asthme et une

éosinophilie, mais avec des pathomécanismes différents. Cette hypothèse est soutenue par d'autres éléments récemment découverts, comme l'association du sous-groupe ANCA-positif de la cohorte italienne à l'HLA-DR4 (20) et du sous-groupe ANCA-négatif à une variante du gène de l'interleukine-10 dans un collectif de patients allemands (21). La recherche de facteurs génétiques prédisposant est limitée par la rareté du SCS. Néanmoins, l'association de la forme ANCA-positive du SCS à l'HLA-DRB4 a récemment été confirmée par une étude allemande et se distingue des associations observées dans la maladie de Wegener (22).

II.4 Pronostic

A l'instar d'autres maladies systémiques, l'avènement de la corticothérapie et des immunosuppresseurs a considérablement amélioré la survie du SCS (23). Une rémission peut être obtenue chez plus de 80% des patients. Le taux de rechute est relativement élevé et peut atteindre 43% (3). La mortalité à 5 ans est inférieure à 20%. L'atteinte cardiaque du SCS est actuellement la cause principale de décès (2).

Le pronostic vital peut être évalué à l'aide du five-factor-score (FFS) qui regroupe 5 éléments associés à une mortalité élevée, déterminés par analyse de régression sur la présentation clinique et biologique de 342 patients avec une vasculite nécrosante de type périartérite noueuse (PAN), micropolyangéite (MPA) et SCS (24). Ces éléments sont les suivants : créatinine sérique > 140 $\mu\text{mol/l}$, protéinurie > 1g/24h, cardiomyopathie, atteinte digestive sévère et atteinte du système nerveux central. Chez les patients avec un FFS = 0, la mortalité à 5 ans s'élevait à 12%, tandis qu'en présence d'un ou de plusieurs facteurs de mauvais pronostic elle augmentait à 26–43% (24).

II.5 Traitement

Chez tout patient, les CS sont recommandés à une dose initiale de 1mg/kg de Prednisone.

Dans les formes sévères, 1-3 pulses de methylprednisolone à raison de 15mg/kg/jour peuvent être administrés préalablement. Par la suite, les CS sont progressivement réduits.

Chez les patients avec un FFS > 0, l'association d'un immunosuppresseur aux CS est d'emblée indiquée. Cette association s'avère nécessaire chez près de la moitié des patients (3). Parmi les immunosuppresseurs utilisés dans le SCS, le cyclophosphamide est le mieux étudié. Il s'est montré tout aussi efficace et plus sûr en administration par pulses intraveineux qu'en administration orale (25). Dans une étude prospective regroupant 41 patients avec FFS $\geq$ 1, 12 pulses de cyclophosphamide se sont avérés plus efficaces que 6 (26). Néanmoins, une fois la rémission obtenue sous cyclophosphamide, il est habituel de le remplacer par un immunosuppresseur moins toxique comme l'azathioprine (AZA) ou le mycophénolate mofétil, cette pratique s'étant avérée efficace dans d'autres types de vasculite (27).

Chez les patients sans facteur de mauvais pronostic il est recommandé de traiter par CS seuls et de ne recourir aux immunosuppresseurs qu'en cas d'échec ou de rechute (2). Jusqu'à présent, cette recommandation n'était basée que sur une faible évidence. D'où l'objectif du travail présenté d'étudier de manière prospective l'efficacité des CS seuls dans le traitement de le SCS sans facteurs de mauvais pronostic.

Ce qui suit résume d'une part le contenu du papier original et cherche d'autre part à approfondir la question de l'approche thérapeutique.

III METHODES

III.1 Population étudiée

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée et ouverte. Les critères d'inclusion sont les suivants : SCS en première poussée et absence de facteurs de mauvais pronostic (FFS = 0). Les critères d'exclusion sont : âge < 15 ans, SCS préalablement traité, antécédents de néoplasie, femmes enceintes ou qui allaitent, troubles psychiatriques pouvant compromettre le suivi, infection chronique par les virus de l'hépatite B, C ou VIH et participation à une autre étude interventionnelle. Septante-deux patients ont été inclus, 70 en France et 2 en Belgique, principalement dans des services de médecine interne. Septante patients ont réuni les critères de Chapel-Hill de 1990 pour la classification du SCS. Deux patients avec moins de 4 critères avaient des preuves histologiques d'une vasculite et d'autres signes évocateurs de SCS.

III.2 Définitions

La rémission était définie par l'absence de signes d'activité de la vasculite pendant 3 mois et basée sur le jugement clinique du médecin en charge du patient. L'échec était défini par l'absence de rémission et l'apparition de nouvelles manifestations vasculitiques ou le décès du patient sous traitement. Les rechutes étaient définies par la récurrence ou l'émergence d'au moins un symptôme de vasculite. Les rechutes majeures étaient définies par une atteinte d'organe majeur, comme l'hémorragie alvéolaire, la mononévrite multiple ou des douleurs abdominales sévères suggérant une atteinte digestive. Les rechutes mineures étaient définies comme la réapparition de symptômes inflammatoires comme fièvre, arthralgies, avec ou sans éosinophilies. La recrudescence de l'asthme et de la rhinosinusite avec ou sans éosinophilie sanguine n'était pas considérée comme rechute. Les critères de

jugement étaient la survenue d'un échec, d'une rechute ou d'un décès dans chaque groupe et l'apparition d'effets indésirables. Le Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), un score d'activité pour les vasculites systémiques développé en Angleterre et validé après le début de cette étude, a été appliqué de manière rétrospective lors de l'évaluation des données.

III.3 Protocole thérapeutique

Le protocole fixait les modalités du traitement de CS ajusté au poids. Une personne de 60 kg allait recevoir une dose cumulée de 6360mg de Prednisone sur près de 10 mois. Les traitements complémentaires comprenaient un supplément en potassium, vitamine D et calcium et, depuis la fin des années 90, un traitement de bisphosphonates.

En cas de rechute mineure, le médecin en charge avait le droit d'augmenter la dose de CS, pour autant qu'elle ne dépasse pas 0.5mg/kg/jour et la durée d'un mois. En cas de non-réponse aux CS, d'impossibilité de baisser la Prednisone à moins de 20mg/jour ou en cas de rechute majeure, le patient se voyait attribuer au hasard l'un des deux traitements immunosuppresseurs suivants : 6 mois d'AZA orale à la dose de 2mg/kg/jour ou 6 pulses de CYC intraveineux de 600mg/m² de surface corporelle, avec les 3 premiers pulses à deux semaines d'intervalle puis tous les mois. Suite aux 6 mois de thérapie randomisée, le protocole ne prévoyait pas de traitement de maintien en rémission. En cas d'échec du traitement randomisé ou de rechute ultérieure, le médecin en charge était libre de choisir les modalités du traitement immunosuppresseur. La requête pour randomisation était adressée au centre de coordination par téléphone, fax ou e-mail. Après vérification des critères de randomisation, l'attribution à l'un des deux bras était faite à partir d'une liste générée par ordinateur. Le calcul de puissance avait estimé qu'il fallait randomiser 36 patients dans chaque bras pour permettre une comparaison entre les deux

immunosuppresseurs. La randomisation pouvant survenir tant en cas de non-réponse aux CS qu'après leur sevrage, aucune limite dans le suivi n'était fixée par le protocole. Les praticiens étaient appelés à fournir des données de suivi au long-cours pour tous les patients.

III.4 Analyse statistique

Une analyse intermédiaire à 10 ans a révélé que 19 patients sur 72 avaient été randomisés.

L'objectif des 72 randomisations ne pouvant pas être atteint dans un temps raisonnable, il a été décidé de clore les inclusions en avril 2005.

L'analyse statistique des données a été faite en intention de traiter. La survie globale était définie par l'absence de décès et la survie sans maladie par l'absence d'échec, de rechute et de décès. La survie était calculée à partir de la date du début du traitement. Les détails sur les programmes informatiques et les modèles statistiques utilisés figurent sur la publication originale.

IV. RESULTATS

Les caractéristiques des 72 patients à l'inclusion sont présentées dans le [tableau 1](#). Les résultats des biopsies pratiquées chez 66 (92%) patients figurent dans le [tableau 2](#).

La réponse au traitement est schématisée dans la [figure 1](#). Chez cinq patients (7%), les CS n'ont pas permis d'obtenir de rémission. Des 67 patients en rémission sous CS, 25 ont présenté une ou plusieurs rechutes suite à la réduction ou l'arrêt de la Prednisone et chez 2 autres, la dose de CS n'a pas pu être réduite en dessous des 20mg/jour. Les CS à eux seuls ont permis de contrôler la maladie chez 40 patients (56%). Dix-neuf des 32 patients non-contrôlés ont été randomisés. La [figure 2](#) montre l'évolution des 19 patients randomisés. La moyenne de suivi était de 56 mois. Les courbes de Kaplan-Meier de probabilités de survie globale et de survie sans maladie sont reproduites dans la [figure 3](#). Quatre patients sont décédés au cours du suivi, dont deux précocement de SCS non-contrôlé et deux tardivement d'évènements cardiovasculaires sans lien direct avec la maladie de base. Deux patients ont été perdus de vue, mais en vie à la fin de l'étude. Des 66 patients en rémission à la fin du suivi, 52 (79%) étaient toujours sous CS, principalement en raison de l'inflammation persistante et sévère des voies aériennes.

Les effets adverses recensés durant le suivi figurent dans le [tableau 3](#).

Les résultats de l'analyse de survie sans maladie selon le modèle de Cox sont affichés dans le [tableau 4](#).

V. PUBLICATION

Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Lauque D, Puéchal X, Letellier P, Delaval P, Cordier JF, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008 Feb;58(2):586-94.

VI. DISCUSSION

La question principale abordée dans cette discussion porte sur l'utilité d'une corticothérapie seule dans le traitement du SCS sans facteur de mauvais pronostic. D'autres sujets tels que les bonnes performances du FFS dans cette maladie, la comparaison entre les immunosuppresseurs AZA et CYC chez les 19 patients randomisés et le risque thromboembolique initial sont discutés dans la publication originale.

Dans des études antérieures, le GFRV a constaté que la présence, au moment du diagnostic, de signes d'atteinte rénale, digestive, cardiaque ou neurologique centrale était corrélée avec une mortalité élevée et justifiait le recours aux immunosuppresseurs. Dans les formes de bon pronostic par contre, et afin de limiter la toxicité du traitement, une corticothérapie seule semblait justifiée. Dans ce sous-groupe de patients, qui constitue près de la moitié des cas de SCS, la présente étude visait à comparer de manière randomisée l'ajout d'immunosuppresseurs en cas de mauvaise réponse aux CS. Le faible nombre de patients randomisés dans cette étude reflète une bonne réponse aux CS en termes de contrôle des manifestations systémiques et de survie globale. En effet, 93% des patients ont atteint une rémission sous Prednisone. Le suivi moyen était de 5 ans et à cette date, la survie globale demeurait excellente à 97%.

En termes de morbidité par contre on notera un taux d'échec et de rechute plus élevé (35%) que ceux rapportés dans la littérature (23-28%) (8, 28, 29). Les rechutes ont été majoritairement traitées par une augmentation de dose de CS et en cas de rechute majeure par immunosuppresseurs ajoutés. Par ailleurs, il est important de souligner que les fréquentes exacerbations des symptômes respiratoires, même accompagnées d'une éosinophilie sanguine, n'ont pas été considérées comme rechutes. En pratique, ces recrudescences d'asthme et de rhinosinusite se sont habituellement soldées par une

augmentation de dose des CS. On constate donc que la grande majorité des patients sont traités au long cours par CS, ceci principalement pour contrôler l'inflammation sévère persistante des voies respiratoires. La corticothérapie au long cours et la fréquence des rechutes se traduisent par un taux élevé d'effets secondaires. D'après les données dont nous disposons, près d'un tiers des patients a présenté des effets adverses liés aux CS. De plus cette proportion est probablement sous-estimée, car le protocole ne prévoyait pas de recueil systématique des effets secondaires au long cours. Concernant l'ostéoporose cortico-induite par exemple, le protocole ne prévoyait pas de contrôle densitométrique ni l'administration systématique de bisphosphonates. Les résultats de cette étude suggèrent donc que la morbidité reste élevée, qu'elle soit liée aux rechutes, à l'atteinte chronique des voies respiratoires ou aux effets indésirables du traitement. Il faut cependant préciser que la mesure de la morbidité ne faisait pas partie des objectifs principaux de cette étude. Jusqu'à présent, les études cliniques sur le SCS n'ont livré de données ni sur la qualité de vie, ni sur l'évolution des fonctions respiratoires, ni sur les déficits fonctionnels ou les douleurs liées à l'atteinte des nerfs périphériques, qui dans notre étude touchait deux tiers des patients. La morbidité liée au SCS mérite sûrement d'être mieux étudiée. Sur la base des observations faites dans cette étude, il faut chercher un moyen de réduire le taux de rechutes et le recours aux CS en dehors de la phase initiale du traitement. L'analyse de régression selon le modèle de Cox sur les facteurs présents à l'inclusion n'a pas permis de mettre en évidence d'éléments prédictifs d'une mauvaise réponse aux corticostéroïdes (échec, rechute ou décès). On notera en particulier que les différentes tranches d'âge, la présence d'ANCA, de mononévrite multiple ou encore d'un taux élevés d'éosinophiles dans le sang ne semblent pas associés à une mauvaise réponse au traitement. Il est néanmoins probable que la puissance de l'étude liée au nombre de patients inclus n'est pas suffisante pour faire

ressortir des facteurs prédictifs de manière significative. Dans les formes moins sévères de SCS il convient donc d'évaluer l'ajout d'un immunosuppresseur aux CS par de nouvelles études. L'immunosuppresseur idéal devrait, en sus de réduire le taux d'échec primaire et de rechute, faire preuve d'un effet anti-asthmatique et de ce fait d'épargne stéroïdienne, tout en affichant un faible risque d'effets adverses notamment infectieux et néoplasiques.

L'adjonction de CYC et de méthotrexate (MTX) au traitement initial de CS a déjà été étudiée dans le SCS sans facteur de mauvais pronostic. Dans une étude sur 25 patients avec vasculite nécrosante et un FFS = 0, dont 8 patients avec SCS, le CYC administré sur 12 mois s'est avéré trop toxique pour justifier son utilisation en première intention dans les formes peu sévères.

Il faut néanmoins noter que le CYC pulsé s'est montré aussi efficace et moins toxique que la forme orale, ce qui a été corroboré par d'autres études dans les vasculites associées aux ANCA (30). Le MTX a été étudié chez 36 patients avec un SCS peu sévère. Dans cette étude, le MTX a été administré chez 11 patients en traitement initial avec les CS et chez 23 patients suite à l'obtention de la rémission par CS (31). Le MTX s'est révélé peu toxique et doté d'un bon effet d'épargne stéroïdienne, mais n'a pas permis de prévenir des rechutes. Cette dernière étude illustre bien à quel point il est difficile de choisir le moment auquel un immunosuppresseur doit être ajouté dans les formes sans facteurs de mauvais pronostic. On sait maintenant que les CS induisent une rémission dans plus de 90% des cas et les bénéfices d'introduire d'emblée un immunosuppresseur risquent d'être dépassés par les complications. Cependant, il faut garder en mémoire que les immunosuppresseurs comme le MTX ou l'AZA n'atteignent leur efficacité maximale qu'au bout de plusieurs semaines à mois de traitement, ce qui justifierait leur introduction au moment du diagnostic. D'autres immunosuppresseurs issus de l'immunologie de transplantation tels que la ciclosporine A, le mycophenolate mofétil ou le tacrolimus se sont avérés efficaces dans certains cas de SCS

mais n'ont à ce jour pas été étudiés de manière contrôlée (32–34). Malgré l'impossibilité de comparer statistiquement les traitements immunosuppresseurs en raison du faible nombre de patients randomisés, notre étude suggère que l'AZA n'est pas moins efficace que le CYC dans les cas ne répondant pas suffisamment aux CS. C'est la raison pour laquelle le GFRV a débuté en 2008 une nouvelle étude randomisée dans le SCS sans facteur de mauvais pronostic comparant CS + AZA en traitement initial à un bras contrôle de CS + placebo (NCT00647166).

En dehors de l'immunosuppression classique, d'autres modalités thérapeutiques ont été rapportées dans le SCS, majoritairement en cas de non-réponse au traitement conventionnel. Les immunoglobulines par voie intraveineuse (IVIG) à une dose immunomodulatrice se sont révélées efficaces dans les cas de SCS réfractaires ou lorsqu'une immunosuppression est contre-indiquée, par exemple chez la femme enceinte (35). Des études in vitro parlent en faveur d'un effet cytotoxique sur les éosinophiles par des anticorps naturels dirigés contre les récepteurs de lectine SIGLEC-8 (36). Dans notre étude, 4 patients ont reçu des IVIG. Ce traitement s'est montré efficace chez 2 patients ne répondant pas au CYC du traitement randomisé et a permis de contrôler la situation chez une patiente enceinte en poussée de maladie (37). Un patient traité par IVIG en plus des CS initiaux pour une mononévrite multiple prenant l'aspect d'une polyradiculonévrite aiguë n'a pas atteint de rémission. Malgré le nombre important de cas de SCS rapportés dans lesquels les IVIG se sont avérées efficaces, ce traitement n'a, à ce jour, pas été étudié de manière contrôlée. Par contre, l'administration d'IVIG suite à des échanges plasmatiques dans le SCS a fait l'objet d'une petite étude randomisée. Les 9 patients bénéficiant d'échanges plasmatiques et d'IVIG en plus du traitement classique de CS et de CYC dans les cas sévères ont montré une meilleure réponse clinique et moins d'effets adverses que les 9 patients sous traitement

conventionnel. La proportion d'ANCA positifs était comparable dans les deux bras (38). En effet, les échanges plasmatiques ont surtout fait leur preuve dans les cas sévères ou réfractaires de vasculite associée aux ANCA comme dans le SCS avec glomérulonéphrite rapidement progressive et/ou hémorragie alvéolaire (3).

L'efficacité de l'anticorps monoclonal contre le CD20 rituximab a été rapportée dans plusieurs cas de SCS (39). La déplétion de lymphocytes B par ce moyen constitue une approche particulièrement prometteuse dans les vasculites associées aux ANCA (40).

Malheureusement, les trois grandes études randomisées en cours sur l'utilité du rituximab dans les vasculites associées aux ANCA, l'étude américaine RAVE, européenne RITUXVAS et française MAINRITSAN, ont systématiquement exclu les patients avec SCS. Il faut dire que l'administration d'agents biologiques tels que le rituximab, connus pour induire des réactions d'hypersensibilité, n'est pas dénuée de risques chez les patients SCS souffrant d'un asthme mal contrôlé (41).

Les ANCA n'ont jusqu'à présent pas dicté les modalités du traitement du SCS. Maintenant que leur présence ou absence a été associée à deux phénotypes de SCS distincts, il reste à établir si la réponse au traitement diffère d'un sous-groupe à l'autre. Dans notre étude de SCS, la présence d'ANCA n'augmente pas de manière significative le taux de mortalité et de rechute. Ceci est également observé dans les études française et italienne de patients SCS non sélectionnés (9, 10). Dans ces études, on notera néanmoins que les patients avec ANCA ont reçu deux fois plus souvent du CYC comparé aux patients ANCA négatifs (66% vs 33%) (2). Certains centres ont recours aux CYC en cas de mononévrite sévère, une manifestation fréquente qui ne figure pas dans le FFS et qui est associée aux ANCA (2), ce qui a pu contribuer à la proportion élevée de patients ANCA positifs traités par CYC. Les patients ANCA positif de l'étude italienne ont par ailleurs montré une tendance non-significative à

plus de rechutes (9), ce qui a également pu contribuer à un recours plus fréquent au CYC. De futures études devront examiner si la forme de SCS associée aux ANCA est associée à un risque de rechute accru, comme c'est le cas pour les autres vasculites associées aux ANCA MPA et GW et si la présence d'ANCA mérite une autre approche immunosuppressive, en particulier en ce qui concerne le maintien en rémission.

En plus des considérations sur l'immunosuppression, il faut tenir compte de la chronicité de l'atteinte des voies respiratoires, qui dans notre étude précède le SCS avéré de 8 ans en moyenne et qui persiste bien au-delà de la rémission de la maladie systémique. La ténacité de l'asthme et de la rhinosinusite sévère motivent des CS au long cours chez 80% des patients de notre étude. Cette corticodépendance est communément observée mais demeure mal étudiée. Il serait intéressant d'effectuer chez ces patients un suivi des épreuves respiratoires fonctionnelles et d'évaluer prospectivement l'impact d'un traitement anti-asthmatique par inhalation selon les recommandations actuelles. Ceci devrait permettre d'établir si l'administration consécutive de corticostéroïdes topiques par inhalation et en intranasal pourrait réduire le recours aux CS. Dans les moyens plus agressifs, l'interféron alpha s'est révélé efficace dans l'asthme sévère corticodépendant et quelques cas de SCS (42, 43). Les sujets traités ont en effet montré une amélioration des fonctions pulmonaires, une baisse du taux d'éosinophiles et les doses de CS ont pu être réduites. Certains patients ont toutefois présenté une recrudescence de l'asthme à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, deux cas de SCS traités par interféron alpha compliqués d'une leucoencephalopathie multifocale progressive, une infection redoutée chez les sujets immunosupprimés, ont été rapportés (44). D'autres modalités sont à l'étude, comme le recours aux anti-IgE chez les patients SCS en rémission. A l'heure actuelle l'efficacité des anti-IgE n'est rapportée que sous forme de cas. Ce traitement a été bénéfique chez un de nos patients à Genève souffrant

d'un asthme bronchique sévère à 4 ans de rémission du SCS. A l'inverse, plusieurs cas rapportés mettent en cause l'omalizumab dans le déclenchement du SCS (14). Comme pour les anti-leukotriènes, il apparaît plausible que la maladie ait été dévoilée par la réduction de la dose de CS suite à l'amélioration de l'asthme plus que provoquée par l'anti-IgE lui-même. Malgré les risques d'effet indésirables et de difficulté de dosage, étant donné les taux d'IgE sériques parfois très élevés dans le SCS, l'omalizumab mériterait d'être mieux étudié. Une autre approche prometteuse est le blocage de la cytokine IL- 5 essentielle aux éosinophiles. Des études pilotes dans le SCS avec l'anticorps monoclonal humanisé anti-IL-5 mepolizumab sont actuellement en cours.

Finalement, il faut renforcer les mesures prophylactiques chez les patients SCS, en particulier pour contrer l'ostéoporose corticoinduite, le risque thrombotique initial (lié au processus inflammatoire, à l'éosinophilie et à l'immobilisation) et prévenir les complications infectieuses de l'immunosuppression. A cet égard, il existe, du moins en France, une grande réticence à vacciner les patients atteints de SCS, plusieurs poussées ayant été rapportées suite à une stimulation antigénique. Ceci est sûrement un aspect qui mériterait d'être mieux étudié.

Dans le cadre du service d'immunologie et d'allergologie à l'Hôpital Universitaire de Genève, nous avons traité durant ces dernières années une dizaine de patients atteints de SCS. Nous avons systématiquement appliqué le FFS au moment du diagnostic SCS, comme nous le faisons pour tout patient atteint de vasculite nécrosante afin d'établir l'intensité du traitement. Dans notre expérience, le FFS s'est révélé une aide décisionnelle fiable, rapide et facile à appliquer. La seule difficulté est de s'assurer qu'en cas de présence d'éléments de mauvais pronostic, ceux-ci sont bien liés à la maladie et non le produit de co-morbidités. Ceci concerne principalement les paramètres rénaux (élévation de la créatinine et/ou

protéinurie) et l'atteinte cardiaque. Il est par ailleurs évident que pour un patient individuel, l'attitude thérapeutique ne peut pas uniquement reposer sur le FFS, mais doit prendre en compte d'autres éléments, comme l'âge, le sexe, les co-morbidités et les souhaits du patient.

Pour les patients avec facteurs de mauvais pronostic, nous avons fréquemment recours au cyclophosphamide pulsé et appliquons les schémas d'administration et d'adaptation de dose préconisés par l'EUVAS. Pour les patients sans facteurs de mauvais pronostic, nous décidons au cas par cas de l'adjonction d'un immunosuppresseur. La présence d'une mononévrite multiple, qui ne fait pas partie des critères de gravité du FFS, justifie selon certains auteurs le recours au cyclophosphamide pulsé, mais ceci n'a pas été étudié de manière contrôlée. Nous avons déjà été amenés à ajouter un immunosuppresseur aux corticostéroïdes chez des patients avec mononévrite multiple mais sans facteurs de mauvais pronostic vital. En dehors des formes sévères ou une atteinte du système nerveux périphérique, le recours au cyclophosphamide ne se justifie qu'exceptionnellement. En effet, ce médicament est plus toxique que l'azathioprine, le mycophénolate mofétil et le methotrexate. Pour tous les patients en phase initiale de traitement, nous réduisons les doses de corticostéroïdes selon le schéma de dégression établi par l'EUVAS pour l'étude IMPROVE. Nous considérons le taux d'éosinophiles circulants comme un important marqueur d'activité de la maladie. Cet indicateur permet de guider le sevrage progressif des corticostéroïdes, une fois la maladie en rémission. Au vu de la prolongation de la corticothérapie systémique chez la grande majorité des patients dans cette étude, il est apparu indispensable d'appliquer d'emblée les mesures prophylactiques usuelles ainsi que de favoriser l'utilisation des corticostéroïdes topiques dans le traitement de l'asthme et de la rhinosinusite.

En conclusion, le traitement actuel du SCS se base sur les CS avec adjonction d'un immunosuppresseur dans les cas sévères. Le FFS est un outil valide pour déterminer le pronostic vital au moment du diagnostic, il permet de déterminer s'il y a lieu ou non d'ajouter un immunosuppresseur. Cette approche a permis de réduire la mortalité de manière drastique. De futures études devront établir si les deux phénotypes de la maladie déterminés par la présence ou l'absence d'ANCA méritent d'être traités différemment. La morbidité reste élevée, indépendamment du degré de sévérité lors de la présentation initiale. Ceci est en particulier lié à la persistance d'une inflammation sévère des voies aériennes au-delà de la rémission de l'atteinte systémique et aux effets secondaires liés à la corticodépendance. La prophylaxie de l'ostéoporose cortico-induite est primordiale. La recherche clinique devra s'intéresser d'avantage à la maladie respiratoire sous-jacente et évaluer de manière contrôlée des approches qui ont fait leurs preuves dans l'asthme sévère tel que p.ex. le traitement par anti-IgE. Finalement, le risque de rechute de la maladie systémique est relativement élevé, même dans les formes moins sévères. L'adjonction d'un immunosuppresseur peu incisif comme l'AZA en début de traitement dans les formes sans facteur de mauvais pronostic, visant à réduire le taux de rechute et permettre une épargne stéroïdienne, est en cours d'étude.

VII. FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques des 72 patients à l'inclusion

Demographic features			
No. male/female (male:female ratio)	38/34	(1.12)	
Age, mean $\pm$ SD (range) years	51.7	$\pm$ 14.4	(22.8–79.2)
Follow-up, $\pm$ SD (range) months	56.2	$\pm$ 31.7	(4.2–122.4)
Initial BVAS, mean $\pm$ SD (range)	17.8	$\pm$ 6.4	(6–35)
Respiratory disease history			
Asthma, no. (%)	68	(94)	
Time to overt CSS, mean $\pm$ SD (range) years	8.1	$\pm$ 9.6	(0–41)
CS-dependent asthma, no. positive/no. assessed (%)	20/68	(29)	
Chronic sinusitis, no. positive/no. assessed (%)	29/70	(41)	
Possible triggering factors, no. with factors/no. assessed (%)	25/72	(35)	
No. exposed to organic dust	15		
No. treated with leukotriene-receptor antagonist	7		
No. vaccinated during the month preceding overt CSS	2		
Oral desensitization (ragweed)	1		
Clinical presentation			
General signs, no. (%)	60	(83)	
Fever $\geq$ 38.5°C	31	(43)	
Weight loss > 5%	42	(58)	
Myalgias	34	(47)	
Arthralgias	27	(38)	
Skin lesions, no. (%)	34	(47)	
Paranasal sinusitis, no. (%)	50	(69)	
Asthma, no. (%)	71	(99)	
Pulmonary infiltrates, no. (%)	48	(67)	
Suspected alveolar hemorrhage, no. (%)	3	(4)	
Pericarditis without myocardial involvement, no. (%)	11	(15)	
Abdominal pain (not severe), no. (%)	10	(14)	
Peripheral neuropathy, no. (%)	50	(69)	
Mononeuritis multiplex, no. (%)	42	(58)	
Biologic parameters			
ANCA positive by IIF and/or ELISA, no. (%)	29	(40)	
Perinuclear pattern, no. IIF positive/no. assessed (%)	20/28	(71)	
Cytoplasmic pattern, no. IIF positive/no. assessed (%)	8/28	(29)	
Myeloperoxidase specificity, no.	18		
Proteinase-3 specificity, no.	2		
ESR $\geq$ 30 mm/hour, no. positive/no. assessed (%)	40/63	(63)	
CRP, mean $\pm$ SD (range) mg/dl	50	$\pm$ 49	(0–189)
Eosinophil count, mean $\pm$ SD (range)/mm ³	8585	$\pm$ 7480	(0–34110)
Serum creatinine, mean $\pm$ SD (range) μ moles/liter	82	$\pm$ 45	(39–135)
Creatinine clearance (Cockcroft), mean $\pm$ SD (range) ml/minute	81	$\pm$ 49	(41–139)

CSS = syndrome de Churg-Strauss ; BVAS = Birmingham Vasculitis Activity Score; CS = corticostéroïdes systémiques; ANCA = anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles, IIF = immunofluorescence indirecte ; ELISA = Enzyme-linked immunosorbent assay; ESR = vitesse de sédimentation; CRP = protéine C-réactive

Tableau 2. Résultats des 102 biopsies obtenues chez 66 patients.

Type of biopsy	No. of samples	No. (%) with vasculitis	No. (%) with eosinophilic infiltrate
All biopsy samples	102	40 (39)	48 (47)
Skin	32	19 (59)	18 (56)
Neuromuscular (sural)	23	17 (74)	13 (57)
Muscle	10	1 (10)	1 (10)
Temporal artery	5	1 (20)	0
Airways	28	2 (7)	16 (57)
Bronchi	13	1 (8)	6 (46)
Nasal cavity and paranasal sinuses	13	0	9 (69)
Lung (open)	2	1 (50)	1 (50)
Other	4	0	0
Gastrointestinal	3	0	0
Accessory salivary glands	1	0	0

Tableau 3. Détail des effets adverses enregistrés chez 72 patients.

Event	No. of patients affected	Mean $\pm$ SD time of occurrence from CS initiation, months
Subclinical osteoporosis	10	28 $\pm$ 23
Infection requiring hospitalization	8	22 $\pm$ 25
Osteoporotic fractures	7	26 $\pm$ 16
Arterial hypertension	7	14 $\pm$ 13
Thromboembolic events	7	6 $\pm$ 7
Diabetes mellitus	5	22 $\pm$ 21
Adrenal insufficiency	5	25 $\pm$ 21
Ophthalmologic complications	4	16 $\pm$ 8
Osteonecrosis of the femoral head	3	21 $\pm$ 9
Cardiovascular damage	3	21 $\pm$ 15
Corticosteroid-induced myopathy	2	6 $\pm$ 6
Malignancy	2	16 $\pm$ 15
Hepatotoxicity	2	36 $\pm$ 24
Drug eruption	2	4 $\pm$ 3
Tendon rupture	2	42 $\pm$ 26
Sleep apnea syndrome	2	72 $\pm$ 44
Esophageal candidiasis	2	8 $\pm$ 7
Gastrointestinal ulcers	1	15
Hematologic toxicity	1	22
Azoospermia	1	121
Cyclophosphamide-induced cystitis	1	16

CS = corticostéroïdes systémiques

Tableau 4. Analyse de survie sans maladie (sans échec, rechute et décès lié à la vasculite)

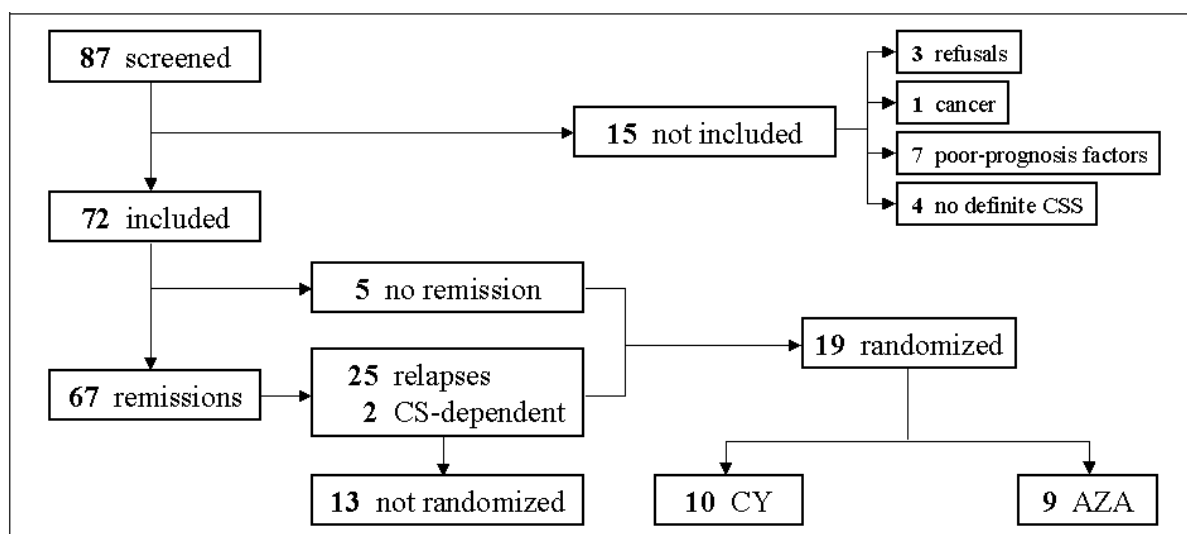
selon modèle de Cox sur facteurs présents au diagnostic.

Variable	Hazard Ratio	Intervalle de confiance à 95%
Homme	1.19	0.59 - 2.39
Image histologique de vasculite	0.81	0.40 - 1.64
ANCA positifs en IF	1.06	0.52 - 2.15
ANCA avec spécificité MPO	1.19	0.55 - 2.58
VS > 30 mm/1ère heure	0.76	0.37 - 1.58
Signes généraux	1.23	0.43 - 3.51
Fièvre	0.87	0.43 - 1.77
Amaigrissement	0.94	0.46 - 1.91
Myalgies	1.38	0.68 - 2.78
Arthralgies	1.44	0.71 - 2.89
Signes cutanés	1.17	0.58 - 2.35
Nouûres	1.49	0.57 - 3.89
Purpura	0.67	0.27 - 1.62
Signes ophtalmologiques	1.56	0.54 - 4.47
Sinusite	1.73	0.74 - 4.01
Infiltrats pulmonaires	0.71	0.35 - 1.45
Signes cardiovasculaires	1.90	0.87 - 4.13
Péricardite	1.38	0.57 - 3.37
Signes rénaux et urogénitaux	0.60	0.18 - 1.99
Signes digestifs	0.51	0.15 - 1.66
Neuropathie périphérique, toutes formes	1.39	0.62 - 3.11
Mononévrite multiple	1.31	0.63 - 2.75
Age au diagnostic > 41.3 ans	0.95	0.38 - 2.42
Age au diagnostic > 51.1 ans	1.34	0.55 - 3.31
Age au diagnostic > 63.6 ans	0.33	0.10 - 1.11
Eosinophiles sanguins > 3160/mm ³	0.73	0.29 - 1.86
Eosinophiles sanguins > 6740/mm ³	0.62	0.24 - 1.60
Eosinophiles sanguins > 10'115/mm ³	0.45	0.16 - 1.27
CRP > 13 mg/l	0.38	0.11 - 1.25
CRP > 33 mg/l	0.86	0.31 - 2.37
CRP > 75 mg/l	1.40	0.55 - 3.56
BVAS > 14	1.55	0.58 - 4.18
BVAS > 17	1.40	0.49 - 4.01
BVAS > 21	1.61	0.60 - 4.34
Clearance > 66 ml/min	1.51	0.59 - 3.88
Clearance > 79 ml/min	0.81	0.29 - 2.32
Clearance > 98 ml/min	1.08	0.40 - 2.95

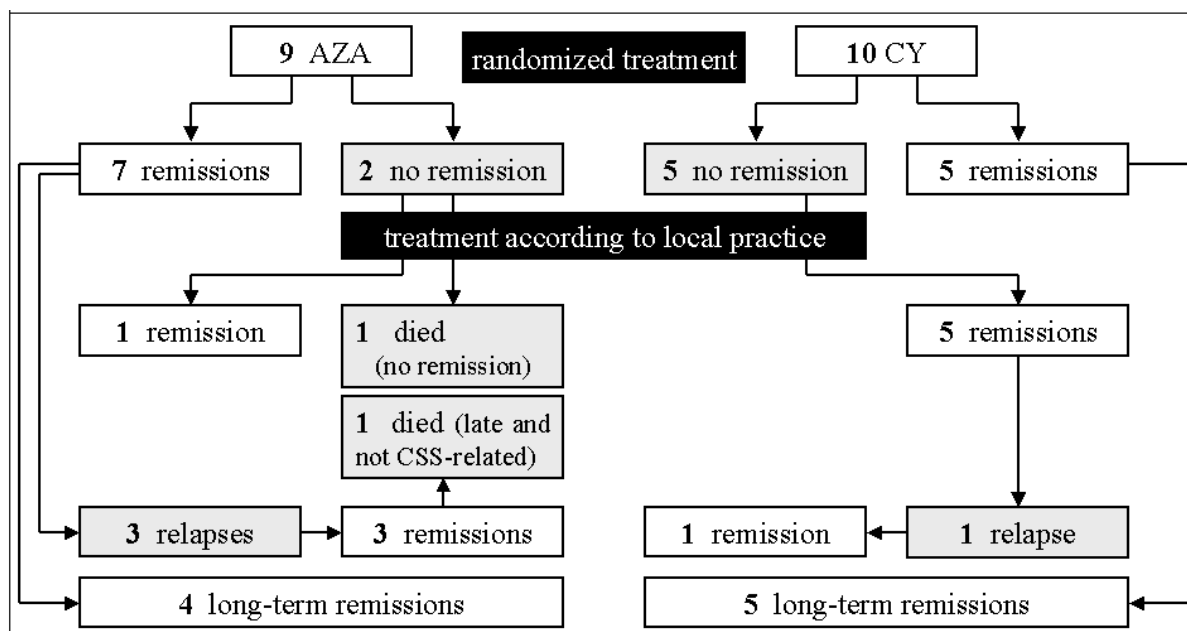
Tableau 5. Critères de l'*American College of Rheumatology* pour le syndrome de Churg-Strauss.

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

Chez un sujet atteint de vasculite, la présence de 4 des 6 critères suivants permet le classement comme syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 99,7%.

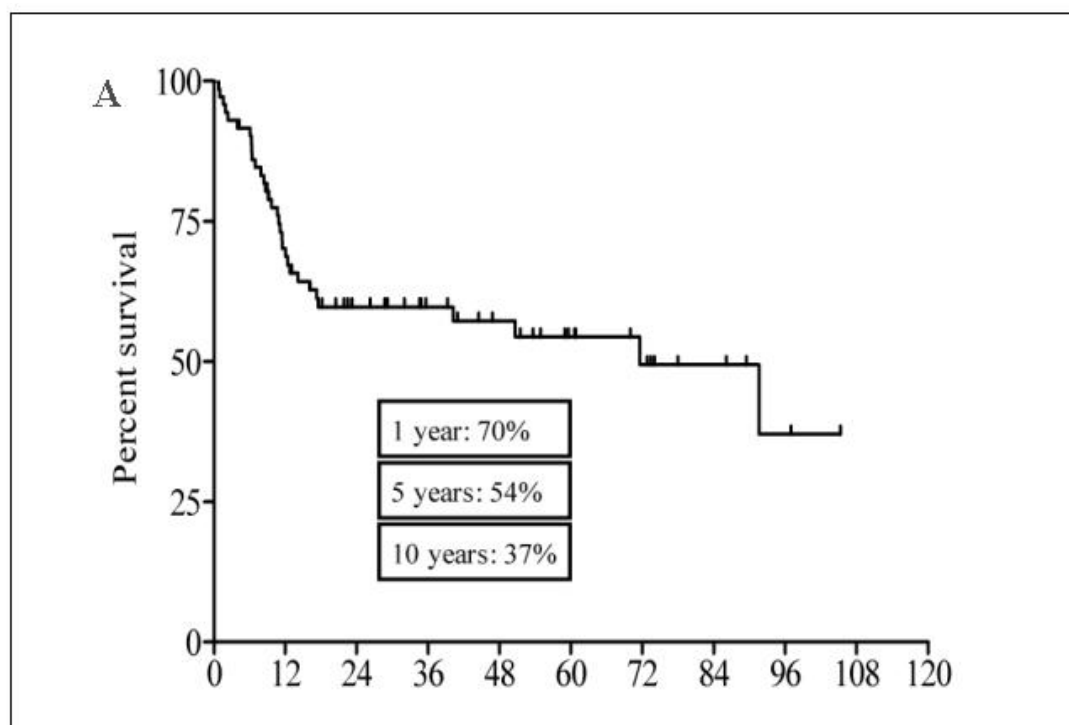
Figure 1. Schéma de réponse au traitement des 72 patients inclus dans l'étude.

AZA = azathioprine; CS = corticostéroïdes systémiques; CSS = syndrome de Churg-Strauss; CY = cyclophosphamide

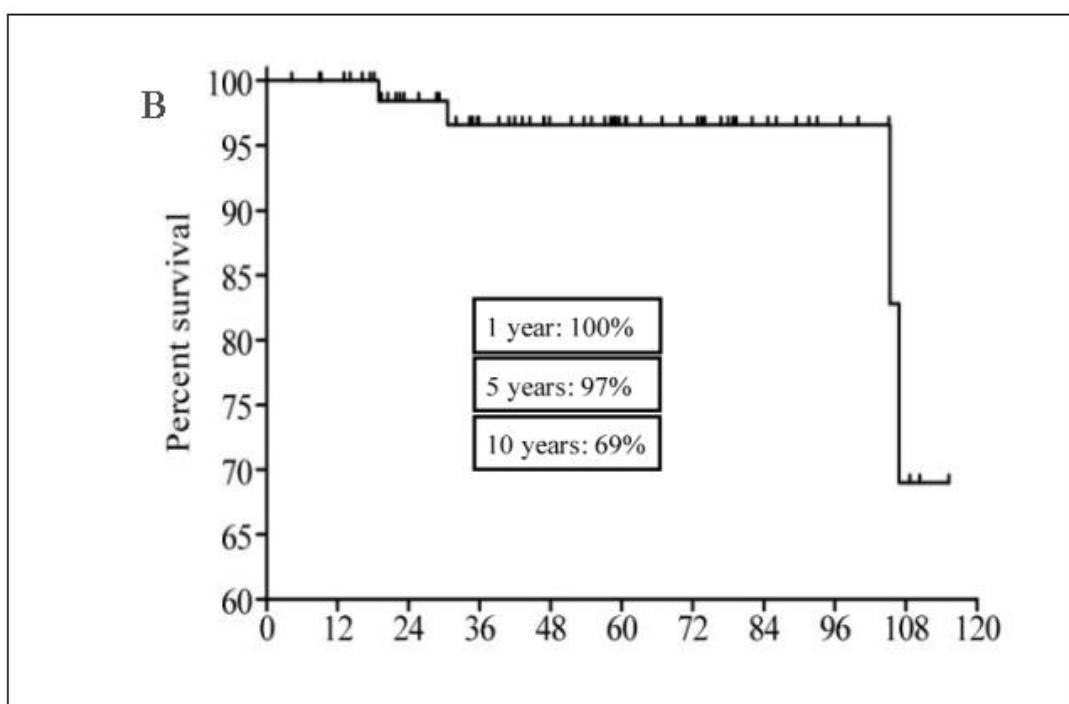
Figure 2. Schéma de réponse au traitement des 19 patients randomisés.

AZA = azathioprine; CY = cyclophosphamide

Figure 3. Courbes de survie de Kaplan-Meier chez les 72 patients de l'étude montrant les probabilités de survie sans maladie (A) et de survie globale (B).



No. at risk: 72 48 34 25 20 14 10 6 3



No. at risk: 72 69 58 46 38 30 25 16 11 5

VIII. REFERENCES

1. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27:277–301.
2. Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23:355-66.
3. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19:25–32.
4. 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.
5. Neumann T, Manger B, Schmid M, Kroegel C, Hansch A, Kaiser WA, Reinhardt D, Wolf G, Hein G, Mall G, Schett G, Zwerina J. Cardiac involvement in churg-strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88:236–43
6. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg–Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:115–128.
7. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337:1512–23.
8. 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 (Baltimore)* 1999; 78:26–37.
9. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, Grasselli C, Pavone L, Gregorini G, Monti S, Frassi M, Vecchio F, Corace C, Venegoni E, Buzio C. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2926–35.
10. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, Blockmans D, Cordier JF, Delaval P, Puechal X, Lauque D, Viallard JF, Zoulim A, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Annals of Internal Medicine* 2005; 143:632–38.
11. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33:1094–100.

12. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187–92.
13. Hauser T, Mahr A, Metzler C, Coste J, Sommerstein R, Gross WL, Guillevin L, Hellmich B. The leucotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case-crossover study. *Thorax* 2008; 63:677–82.
14. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-Strauss Syndrome in Patients Treated With Omalizumab. *Chest* 2009 May 1. [Epub ahead of print]
15. Tsukadaira A, Okubo Y, Kitano K, Horie S, Momose T, Takashi S, Suzuki J, Isobe M, Sekiguchi M. Eosinophil active cytokines and surface analysis of eosinophils in Churg-Strauss syndrome. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20:39–44.
16. Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994; 46:1–15.
17. Jennette JC, Falk RJ. New insight into the pathogenesis of vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:55–60.
18. Huugen D, Xiao H, van Esch A, Falk RJ, Peutz-Kootstra CJ, Buurman WA, Tervaert JW, Jennette JC, Heeringa P. Aggravation of anti-myeloperoxidase antibody-induced glomerulonephritis by bacterial lipopolysaccharide: role of tumor necrosis factor- α . *Am J Pathol* 2005; 167: 47–58.
19. Zwerina J, Axmann R, Manger B, Schett G. The emergence of antineutrophil cytoplasmic antibodies may precede the clinical onset of Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2009; 60:626–7.
20. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, Grasselli C, Zanetti A, Pesci A, Garini G, Manganelli P, Bottero P, Tumiatì B, Sinico RA, Savi M, Buzio C, Neri TM; Secondary and Primary Vasculitis Study Group. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2007; 56:3159–66.
21. Wieczorek S, Hellmich B, Arning L, Moosig F, Lamprecht P, Gross WL, Epplen JT. Functionally relevant variations of the interleukin-10 gene associated with antineutrophil cytoplasmic antibody-negative Churg-Strauss syndrome, but not with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1839–48.
22. Wieczorek S, Holle JU, Epplen JT. Recent progress in the genetics of Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22:8-14.

23. Fauci AS, Katz P, Haynes BF, Wolff SM. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med* 1979; 301:235–8.
24. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Thibault N, Casassus P. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine* 1996; 75:17–28.
25. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, Lhote F, Cacoub P, Deblois P, Godeau B, Ruel M, Vidal E, Piontut M, Ducroix JP, Lassoued S, Christoforov B, Babinet P. 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; 36:1290–7.
26. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Le Guern V, André MH, Gayraud M, Jayne D, Blöckmans D, Cordier JF, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57:686–93.
27. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, Ekstrand A, Gaskin G, Gregorini G, de Groot K, Gross W, Hagen EC, Mirapeix E, Pettersson E, Siegert C, Sinico A, Tesar V, Westman K, Pusey C; European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349:36–44.
28. Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, Tognetti A, Neglia D, Sambucetti G, Puccini R, Colangelo C, Bombardieri S. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:1286–94.
29. Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, Orriols R, Armadans L, Vilardell M. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term followup of 32 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:763–71.
30. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Pusey CD, Rasmussen N, Sinico RA, Tesar V, Vanhille P, Westman K, Savage CO; EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150:670–80.

31. Metzler C, Hellmich B, Gause A, Gross WL, de Groot K. Churg Strauss syndrome--successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 Suppl 36:S52–61.
32. McDermott EM, Powell RJ. Cyclosporin in the treatment of Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:258–9.
33. Assaf C, Mewis G, Orfanos CE, Geilen CC. Churg-Strauss syndrome: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2004; 150:598–600.
34. Niiyama S, Amoh Y, Suzuki K, Wada T, Katsuoka K. Efficacy of tacrolimus against Churg-Strauss syndrome in a patient with myasthenia gravis. *Rheumatol Int* 2009 Jul 7. [Epub ahead of print]
35. Taniguchi M, Tsurikisawa N, Higashi N, Saito H, Mita H, Mori A, Sakakibara H, Akiyama K. Treatment for Churg-Strauss syndrome: induction of remission and efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Allergol Int* 2007; 56:97–103.
36. von Gunten S, Vogel M, Schaub A, Stadler BM, Miescher S, Crocker PR, Simon HU. Intravenous immunoglobulin preparations contain anti-Siglec-8 autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1005–11.
37. Hot A, Perard L, Coppere B, Simon M, Bouhour F, Ninet J. Marked improvement of Churg-Strauss vasculitis with intravenous gamma globulins during pregnancy. *Clin Rheumatol* 2007; 26:2149–51.
38. Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G, Logullo F, Salvi A, Danieli G. Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1649–54.
39. Pepper RJ, Fabre MA, Pavesio C, Gaskin G, Jones RB, Jayne D, Pusey CD, Salama AD. Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1104–5.
40. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KG, Savage CO, Jayne DR. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:2156–68.
41. Bouldouyre MA, Cohen P, Guillevin L. Severe bronchospasm associated with rituximab for refractory Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:606.
42. Metzler C, Schnabel A, Gross WL, Hellmich B. A phase II study of interferon-alpha for the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:S35–40.

43. Simon HU, Seelbach H, Ehmann R, Schmitz M. Clinical and immunological effects of low-dose IFN-alpha treatment in patients with corticosteroid-resistant asthma. *Allergy* 2003; 58:1250–5.
44. Metzler C, Lamprecht P, Hellmich B, Reuter M, Arlt AC, Gross WL. Leucoencephalopathy after treatment of Churg-Strauss syndrome with interferon {alpha}. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1242–3.