



RESEARCH ARTICLE

GRANULOMATOSE EOSINOPHILIQUE AVEC POLYANGEITE: PRESENTATIONS INHABITUELLES EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS: UNUSUAL PRESENTATIONS

Fadwa Mekouar¹, Naoual Elomri², Mohamed Jira², Naoufal Assoufi², Mohamed Qatni² and Jamal Fatihi²

1. Service de Médecine Interne B, Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, Maroc.
2. Service de Médecine Interne B, Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V, Université Mohamed V, Rabat, Maroc.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 31 August 2021

Final Accepted: 30 September 2021

Published: October 2021

Key words:-

Eosinophilic Granulomatosis with
Polyangiitis, Systemic Vasculitis,
Eosinophilia

Abstract

Introduction: Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a rare systemic vasculitis of unknown etiology, affecting small and medium-sized vessels and associating asthma, pulmonary involvement, peripheral eosinophilia and extravascular eosinophilic granulomas. We report three GEPA sightings of unusual revelations.

Methods: These are three cases of GEPA from the internal medicine department B, Mohammed V military hospital in Rabat.

Results: Three patients aged between 27 and 70 years. The most frequently found manifestations were pulmonary, cutaneous, neurological and digestive. All patients presented with peripheral eosinophilia. The ANCA were negative. All patients were treated with corticosteroids; in one case, immunosuppressive therapy were used.

Conclusion: In this article, GEPA was revealed by an acute surgical abdomen (appendicitis) in one case, a febrile rash in the second and liver damage in the third patient. Our patients responded well to corticosteroid therapy but the treatment must be adapted depending on the case.

Copy Right, IJAR, 2021. All rights reserved.

Introduction:-

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA), ou syndrome de Churg-Strauss est une maladie très rare qui fait partie des vascularites systémiques et qui affecte les vaisseaux de petits calibre[1]. Elle fut individualisée de la périartérite noueuse en 1951 par deux pathologistes à qui le syndrome doit son nom, Jacob Churg et Lotte Strauss[2]. Elle associe un asthme et une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire. Dans cet article, nous rapportons trois observations de GEPA de révélations inhabituelles.

Patients Et Méthodes:-

IL s'agit de trois cas de GEPA du service de médecine interne B de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat. Le diagnostic a été retenu selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR 1990) [3].

Corresponding Author:- Fadwa Mekouar

Address:- Service de Médecine Interne B, Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V, Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, Maroc.

Résultats:-**Observation N°1:-**

Patient de 70 ans, aux antécédents de diabète de type 2, d'HTA, et d'asthme évoluant depuis un an, était admis dans un tableau de syndrome douloureux abdominal aigu fébrile avec dyspnée. L'examen somatique confirmait la fièvre à 39°C et trouvait une importante sensibilité du flanc et de la fosse iliaque droite de même que des râles sibilants diffus aux deux champs pulmonaires. Le bilan biologique montrait une hyperéosinophilie à 1960 éléments/mm³, un syndrome inflammatoire important avec une vitesse de sédimentation (VS) à 90 mm, une C-réactive protéine (CRP) à 146mg/l, et une hypergammaglobulinémie polyclonale. Les fonctions, rénale, hépatique, et les enzymes pancréatiques étaient normales, les hémocultures, le bilan physiologique et la parasitologie des selles étaient négatives. L'examen cytotactériologique des urines (ECBU) était stérile et le bilan immunologique était négatif notamment les Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). La radiographie des sinus montrait une sinusite maxillaire droite et la radiographie du poumon notait un épaississement du cul de sac costo-diaphragmatique gauche. La tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne montrait un épanchement pleural bilatéral modéré avec infiltrat basal gauche et une atelectasie postéro-basal gauche, en plus d'une fine lame d'épanchement péricardique associé à un épaississement de la paroi appendiculaire sans infiltration de la graisse péri-appendiculaire. L'échocardiographie confirmait l'épanchement péricardique modéré.

Devant l'accentuation de la douleur abdominale, une laparotomie exploratrice et une appendicectomie furent pratiquées en urgence dont l'étude histologique montrait la présence d'un infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires éosinophiles. Le patient était mis sous corticothérapie à raison de 40 mg par jour en plus d'une antibiothérapie probabiliste avec une bonne évolution clinique et biologique. Un mois plus tard, il fut repris dans un tableau fébrile à 38,7°C, avec douleur abdominale, des myalgies, une dyspnée asthmatiforme et un purpura infiltré et nécrotique des deux jambes. Il rapportait avoir arrêté volontairement la prednisone quinze jours auparavant. L'hémogramme montrait 5200/mm³ d'éosinophiles, la VS était à 60 mm et la CRP à 176mg/l. Aucun foyer infectieux n'a été retrouvé. L'électromyogramme (EMG) montrait une neuropathie axonale. A la biopsie cutanée, l'épiderme était peu modifié, avec la présence au niveau du derme de vaisseaux à endothélium turgescents dont la lumière était obstruée par endoïte. Ces vaisseaux étaient entourés constamment d'un infiltrat inflammatoire dense riche en débris nucléaires, avec quelques foyers de nécrose fibrinoïde. Une corticothérapie orale par prednisone (1 mg/Kg/j) a été prescrite pendant quatre semaines suivies d'une dégression progressive des posologies. L'évolution était favorable ce qui a permis le sevrage des corticoïdes au bout de 24 mois sans qu'aucune rechute jusqu'à ce jour.

Observation N°2:-

Patient âgé de 27 ans, aux antécédents de rhinite allergique et d'épilepsie sous phénobarbital a été hospitalisé dans un tableau de fièvre éruptive, l'examen physique à l'admission objectivait une éruption cutanée polymorphe avec des lésions urticariennes intéressant le tronc et les membres inférieurs. Sans autres anomalies à l'examen somatique.

Au plan biologique on notait un syndrome inflammatoire (VS à 67 mm, CRP à 88 mg/l) avec une hyperéosinophilie massive à 8400 éléments/mm³. Les sérologies virales et l'examen parasitologique des selles étaient négatifs. Au cours de son hospitalisation, il a présenté une dyspnée de repos avec une douleur thoracique atypique. Les enzymes cardiaques, l'échocardiographie et l'angio-TDM thoracique étaient normaux. La suite a été marquée par l'aggravation de la fonction rénale rattachée à l'injection du produit de contraste. Le diagnostic de DRESS syndrome avec nécrose tubulo interstitielle secondaire au Phénobarbital a été fortement suspecté, et le patient a été mis sous corticoïdes pendant 06 mois avec très bonne évolution clinique et biologique. Six mois après le sevrage corticoïde, le patient était réadmis pour des bronchites asthmatiformes, des myalgies avec fatigabilité musculaire, des lésions purpuriques diffuses et des paresthésies des membres inférieurs avec réapparition du syndrome inflammatoire et d'une éosinophilie massive à 14850/mm³. Les IgE totales étaient à 2400 UI/ml, le bilan hépatique et les enzymes musculaires étaient normaux et le reste du bilan biologique était sans anomalie notable. La TDM thoracique montrait des plages pulmonaires lobaires supérieures gauches et lobaires inférieures droites en verre dépoli, et un trouble de ventilation de siège basal bilatéral. Le scanner objectivait un comblement partiel des cellules ethmoïdales antérieures et postérieures des deux sinus maxillaires avec un épaississement en cadre du sinus sphénoïdal, la cloison nasale étant légèrement déviée à gauche avec hypertrophie du cornet inférieur droit. La biopsie de la muqueuse nasale était en faveur de « vascularite » et la biopsie cutanée montrait un aspect de vascularite non spécifique. L'EMG objectivait un tracé myogène chronique avec une note neurogène sans bloc synaptique. Les ANCA étaient négatifs.

Le patient était mis sous corticothérapie avec bonne évolution clinique et biologique, ce qui a permis de l'arrêter au bout de 02 ans, et le patient, asymptomatique, est suivi régulièrement en consultation.

Observation N°3 :-

Une patiente de 68 ans était hospitalisée pour l'exploration d'une cholestase anictérique découverte lors du bilan pré thérapeutique d'une hyperthyroïdie. Dans ses antécédents, on notait un asthme découvert un an auparavant traité par des bouffées du salbutamol à la demande. Par ailleurs, la patiente ne rapportait pas de notion d'ictère ou d'hépatopathie chronique. Elle ne consommait pas de boissons alcoolisées ni de plantes médicinales et ne prenait pour seul médicament que le salbutamol. Elle présentait depuis trois mois une sensation intermittente de pesanteur au niveau de l'hypochondre droit, des myalgies diffuses, des arthralgies dans un contexte fébrile. L'examen clinique trouvait une patiente asthénique et apyrétique, on notait une légère hépatomégalie sensible, sans splénomégalie ni ascite. L'auscultation pulmonaire trouvait des râles sibilants aux deux champs pulmonaires et la palpation de la thyroïde montrait un goitre nodulaire.

Le bilan biologique montrait à l'hémogramme $2900/\text{mm}^3$ de polynucléaires éosinophiles, une VS à 44mm, une CRP à 3 mg/l, une cytolysé à deux fois la normale, une cholestase jusqu'à 7 fois la normale, une hyperthyroïdie périphérique (TSH à $0,01\mu\text{UI/ml}$) et le taux de prothrombine était à 100 %. Les hémocultures, les sérologies du VIH, des hépatites A, B, C, du cytomégalovirus du parvovirus B19, de l'Epstein Barr virus, du virus Herpes, de la toxoplasmose, et de l'ascaridiose étaient négatives. Le taux de la ferritine et de la céruloplasmine étaient normaux. La recherche des anticorps anti-nucléaires, anti-muscles lisses, anti-LKM1, anti-mitochondries, et les ANCA était négative.

L'échographie cervicale montrait un goitre multihétéronodulaire, sans signes suspects de malignité. L'échographie et la TDM abdominale confirmaient l'existence d'une hépatomégalie sans autre anomalie morphologique décelable. La TDM thoracique montrait de multiples infiltrats périphériques sous pleuraux bilatéraux prédominant sur les lobes supérieurs. La bili-IRM ne révélait pas d'obstacle ni de cholangite sclérosante. Le scanner, l'EMG aux quatre membres et l'échocardiographie étaient normaux. La biopsie hépatique montrait des espaces portes très inflammatoires renfermant de nombreuses cellules épithélioïdes mêlées à des polynucléaires éosinophiles et à des polynucléaires neutrophiles, la nécrose parcellaire était modérée avec une lame bordante grignotée sur toute la circonférence au contact des espaces portes, en intralobulaire, on notait une légère nécrose lobulaire avec un aspect dégénératif des hépatocytes et la présence de pigments cholestatiques en intracellulaire. On notait par ailleurs une fibrose portale avec émission de septa réalisant par endroit un aspect nodulaire du parenchyme (**Figure 1**). Une corticothérapie orale (1 mg/kg/j) était débutée parallèlement à l'azathioprine (100 mg/j) et au traitement de l'hyperthyroïdie (Dimazole 30 mg/j) et l'évolution était marquée par une bonne réponse clinique, biologique et morphologique. **Le tableau 1** résume les données cliniques, biologique, ainsi que les traitements administrés chez nos patients.

Discussion:-

La GEPA est une maladie rare, l'incidence mondiale est estimée à 2,4 cas/million/an et l'incidence annuelle moyenne en France est de 4,1 cas/million/an, par contre, elle est nettement plus élevée dans la population des patients asthmatiques, de l'ordre de 64,4 cas/million/an [4]. Elle peut être observée à tout âge avec un âge moyen au diagnostic entre 45 et 50 ans, et il existe d'exceptionnelles formes pédiatriques. Le sexe ratio est proche de 1 avec une légère prédominance masculine [5].

Les signes cliniques sont variés, les signes généraux ne sont pas constants mais fréquents et habituellement très marqués. L'asthme de survenue tardive associé à des antécédents de rhinite allergique, de polyposé nasale ou d'allergie aux médicaments constitue la phase prodromique et la principale manifestation rapportée. Il est d'abord modéré et va s'aggraver progressivement et un traitement par corticoïdes s'avère nécessaire pour contrôler les symptômes respiratoires chez 3/4 des patients. Des anomalies radiologiques pulmonaires s'associent à l'asthme dans 38 à 70 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'opacités alvéolaires localisées non systématisées périphériques, uni ou bilatérales, généralement à type d'infiltrats [6]. Les neuropathies périphériques sont les plus fréquentes des manifestations neurologiques de la GEPA. L'atteinte du système nerveux central est rare mais grave. L'atteinte digestive est rapportée dans 8 à 62 % des cas. Elle peut être au centre du tableau clinique et révèle exceptionnellement la maladie [7]. L'atteinte cutanée de la GEPA est polymorphe et très fréquente et rencontrée dans 53% des cas, Elle relève de deux mécanismes bien distincts : la vascularite et les granulomes extravasculaires. Le

purpura vasculaire est retrouvé dans 31,2 % des cas parfois associé à un livedo reticularis (6,2 %), des lésions d'allure urticarienne (9,3 %), un syndrome de Raynaud, des lésions ulcéronécrotiques et gangreneuses des orteils[8].

L'hyperéosinophilie sanguine est le signe majeur de la GEPA, elle constitue le principal marqueur évolutif de la maladie dont elle contribue à guider le traitement. Les ANCA doivent être recherchés systématiquement, il s'agit le plus souvent, en immunofluorescence, d'ANCA de répartition périnucléaire (p-ANCA), qui sont présents chez environ 40% des patients. Bien qu'ils ne soient pas spécifiques et ne soient pas validés comme biomarqueurs diagnostiques, ils sont considérés comme contributifs au diagnostic [9]. La CRP, comme l'éosinophilie sanguine, est un marqueur d'évolutivité de la maladie. Elle augmente en cas de poussée et se normalise en cas de rémission.

Sur le plan histologique, En cas de lésion organique locale, la réalisation d'une biopsie de cet organe peut amener un critère de GEPA. La biopsie hépatique réalisée chez notre patiente, les biopsies cutanées, ORL et l'étude de la pièce d'appendicectomie étaient d'une grande aide au diagnostic de nos patients.

La corticothérapie représente la pierre angulaire du traitement qui a souvent un effet spectaculaire sur les signes généraux. Les immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide sont indiqués en présence de facteurs de mauvais pronostic ou d'une atteinte grave tel que l'atteinte neurologique. Une meilleure compréhension de cette maladie par les médecins et, par conséquent, un diagnostic et une prise en charge précoce, sont probablement responsables de l'amélioration du taux de survie qui est de plus de 80% à 10 ans sous traitement [10].

Conclusion:-

LA GEPA a été révélé par un abdomen aigu chirurgical (appendicite) chez notre premier patient, une éruption cutanée fébrile chez le deuxième alors que la troisième patiente a présenté une atteinte hépatique. Dans notre contexte marocain, la GEPA est une affection multidisciplinaire qui mérite d'être mieux connue, malgré sa relative rareté en vue d'une meilleure prise en charge.

Figure 1:- Etude anatomopathologique d'une biopsie hépatique montrant des espaces portes inflammatoires renfermant des cellules épithélioïdes mêlées à des polynucléaires éosinophiles

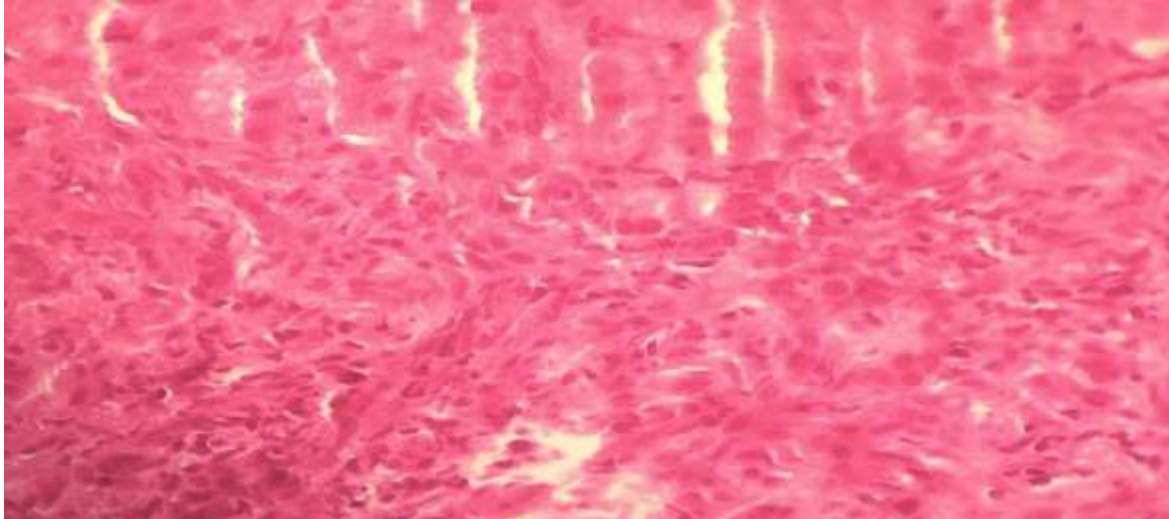


Tableau 1:- Données cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients :

Observation N°	1	2	3
Age (années)	70	27	68
Sexe	H	H	F
Signes généraux :			
- Altération de l'état général	+	-	+
- Fièvre	+	+	+
- Amaigrissement	+	-	-
Manifestations pleuro-pulmonaires	+	+	+

Manifestations neurologiques périphériques	+	+	-
Manifestations neurologiques centrales	-	-	-
Manifestations cutanées	+	+	-
Manifestations digestives	+	-	+
Manifestations cardiaques	-	-	-
Manifestations rénales	-	-	-
Manifestations Oto-rhino laryngologiques	+	+	-
Arthrite, arthralgies	-	-	+
Myalgies	-	+	+
Eosinophilie sanguine (éléments/mm ³)	5200	14800	2900
Immunoglobulines E (UI/ml)		2500	
C-réactive protéine (mg/l)	146	95	32
Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles	-	-	-
Electromyogramme	+	+	-
Critères de l'American College of Rheumatology	5	5	4
Traitement par corticothérapie	+	+	+
Traitement par immunosuppresseur	-	-	+

Conflit d'intérêt :

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références:-

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1–11.
2. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27:277-301.
3. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP 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.
4. Beltramo G, Cottenet J, Samson M, Foignot C, Abdul Malak C, Quantin C et al. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite, éosinophilie pulmonaire et asthme : une étude comparative épidémiologique de 5 ans utilisant la base de données PMSI. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2017 ; 34 : A65.
5. 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.
6. Kain R, Tadema H, McKinney EF, Benharkou A, Brandes R, Peschel A et al. High prevalence of autoantibodies to hLAMP-2 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2011;23: 556-66.
7. Barthod L, Saunier A, Issa N, Laurentjoye L, Morlat P, Vandenhende M.A et al. Une pseudo-appendicite compliquant une granulomatose éosinophilique avec polyangéite ; entre complication infectieuse et poussée inflammatoire d'une vascularite systémique. *La Revue de médecine interne* 2016; 37: A141–A267.
8. Frumholtz L, Laurent-Roussel S, Aumaître O, Maurier F, Carlotti A, Dallot A et al. Manifestations cutanées au cours des vascularites associées aux ANCA dans une cohorte de 1553 patients. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 2016 ; 143 : S163-S164.
9. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005; 143: 632-8.
10. L. Guillevin, C. Pagnoux. Principales vascularites nécrosantes. *EMC* 2020; (24) 1: 1-22.