
LE SYNDROME DE COGAN ATYPIQUE. À PROPOS D'UN CAS

NANDU A. *, SALU P. *, CASPERS L. **,
GORDTS F. ***, SENNESAEL J. ****

ABSTRACT

Cogan's syndrome is a systemic inflammatory disease that associates typical (interstitial keratitis) and atypical (such as anterior uveitis) ocular manifestations to vestibulo-auditory dysfunction. It has also a systemic vascular association of vasculitis type. We report a case of a 64 years old woman who presented an atypical form with anterior uveitis.

KEY WORDS

Atypical Cogan's syndrome, anterior uveitis, vestibulo-auditory dysfunction.

MOTS-CLÉS

Syndrome de Cogan atypique, uvéite antérieure, atteinte audio-vestibulaire.

RÉSUMÉ

Le syndrome de Cogan est une pathologie systémique inflammatoire associant des manifestations oculaires typiques (kératite interstitielle) et atypiques (uvéite antérieure entre autre) à celles audio-vestibulaires. On retrouve un tableau systémique résultant d'une vasculite. Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 64 ans ayant présenté une forme atypique de ce syndrome dont le premier signe était une uvéite antérieure.

SAMENVATTING

Het Cogan syndroom is een systemisch inflammatoire aandoening die typische (interstitiële keratitis) en atypische (o.a. anterieure uveitis) oculaire kenmerken associeert met een auditief - vestibulaire aantasting. Deze systemische aandoening vindt haar oorsprong in een vasculitis. Een casus van een 64 jarige vrouw die dit syndroom vertoont in zijn atypische vorm met anterieure uveitis wordt voorgesteld en besproken.

.....

Service d'Ophtalmologie, d'Otorhinolaryngologie*** et de Médecine Interne****, Hôpital Universitaire AZ - VUB, Vrije Universiteit Brussel;
Service d'Ophtalmologie**, Centre Hospitalier Universitaire Saint-Pierre, ULB.*

received: 27.09.04
accepted: 28.10.04

INTRODUCTION

Le syndrome de *Cogan* rentre dans le cadre des maladies systémiques inflammatoires affectant surtout l'œil et le système audio-vestibulaire; il est associé à une atteinte systémique de type vasculite.

On décrit une forme typique et atypique à ce syndrome rare dont l'étiologie demeure inconnue; des hypothèses infectieuses et immunitaires sont évoquées mais non confirmées.

Le diagnostic est difficile mais le pronostic de l'atteinte oculaire semble en général être favorable après une corticothérapie précoce, tandis que l'atteinte cochléo-vestibulaire évolue souvent vers la surdité, en particulier en l'absence de traitement systémique (14).

Nous proposons de parcourir les différents aspects sémiologiques ainsi que thérapeutiques de ce syndrome à travers un cas clinique présentant la forme atypique associée à une uvéite antérieure.

OBSERVATION

Il s'agit d'une patiente M-J.A, 64 ans, qui présentait une uvéite antérieure unilatérale récidivante à l'œil gauche depuis Juin 2000.

Initialement une étiologie herpétique était imputée à son uvéite et de l'acyclovir systémique avait donc été administré à la dose journalière de trois fois 350 mg par jour par voie entérale, mais sans succès. En Juin 2003 après des nombreuses récurrences, la patiente a présenté une bilatéralisation de son uvéite antérieure. En Mai 2001, un an après le début de l'inflammation oculaire, une surdité progressive sans acouphènes s'est installée, initialement à droite avec bilatéralisation 2 ans plus tard.

Dans ses antécédents, on retrouve:

- hypertension artérielle
- septoplastie et chirurgie des sinus
- arthrose cervicale et diverticulose colique
- troubles de l'équilibre depuis son jeune âge.

Les plaintes ayant motivé une première consultation en Juin 2000 sont l'apparition d'une hyperémie conjonctivale gauche évoluant depuis une semaine, associée à une douleur périoculaire de survenue brutale et une sensation de corps étranger.

Son examen initial révéla alors une acuité visuelle de 7/10 à l'œil droit et 6/10 à l'œil gauche. Le tonus oculaire était normal.

L'examen à la lampe à fente de l'OD était sans particularités et celui de l'OG révéla une hyperémie conjonctivale modérée diffuse, un Tyndal positif, une cornée claire à fluorescence négative avec des fins précipités rétrodescemétiques punctiformes diffus, sans lésions granulomateuses sur l'iris. Le diagnostic d'uvéite antérieure fut posé.

L'examen du fond d'œil était par ailleurs normal. Un traitement par corticothérapie locale et mydriatique fut instauré avec amélioration transitoire et récidive à chaque arrêt du traitement.

Suite à deux récurrences en 2 à 3 mois, une hospitalisation fut décidée avec un bilan internistique permettant d'exclure toute pathologie inflammatoire systémique à l'origine d'un tableau inflammatoire oculaire persistant. Une corticothérapie intraveineuse fut alors instaurée à raison de 1 mg/kg/jour suivie rapidement de l'amélioration des signes oculaires.

Au cours de cette hospitalisation le bilan biologique, infectieux et auto-immun se révéla négatif et le typage HLA B 27 fut non contributif. Une mise au point radiologique et scintigraphique osseuse permit d'exclure tout foyer inflammatoire et tumoral.

Le *bilan ORL* lors des premières plaintes de perte auditive droite brutale associée à un léger déséquilibre, démontra une perte auditive neurosensorielle asymétrique à l'audiométrie tonale pure. Les examens vestibulaires se révélèrent anormaux à droite et les potentiels évoqués auditifs étaient suggestifs d'une perte auditive d'origine cochléaire. Aucun traitement spécifique ne fut administré. Ce n'est que 2 ans plus tard, lorsqu'elle se représenta pour une surdité débutante à gauche ainsi que des acouphènes à l'oreille droite, qu'une cause auto-immune fut suspectée et que la patiente fut à nouveau référée au service de médecine interne. Le bilan auto-immun, anticorps anti-cochléaires inclus, fut à nouveau négatif.

Le *bilan internistique* effectué au cours de cette observation exclut tout argument en faveur d'une pathologie auto-immune. Devant l'association du tableau oculaire inflammatoire atypique à une surdité rapidement progressive bi-

latérale, le syndrome de Cogan (atypique) fut évoqué en Novembre 2003.

On eut à nouveau recours à une corticothérapie systémique d'essai par voie orale à la dose d'1mg /kg /jour. Un mois plus tard la corticothérapie fut arrêtée vu les effets secondaires marqués et la persistance du tableau auditif et de l'azathioprine fut prescrit à raison de 100 mg/jour.

Les suites ont été marquées par une amélioration de l'état oculaire mais non du tableau auditif.

En dehors de l'atteinte cochléovestibulaire, la patiente n'a présenté aucune autre atteinte systémique. Après les multiples récurrences survenues jusqu'en 2003, la patiente a présenté une chute sévère de son acuité visuelle gauche due à une cataracte sous-capsulaire postérieure. Elle a bénéficié d'une chirurgie de la cataracte par phaco-émulsification qui lui a permis de récupérer une acuité visuelle de 9/10.

Un appareil auditif a été prescrit à la patiente.

DISCUSSION

Le *SYNDROME DE COGAN* est une pathologie rare qui se caractérise par une atteinte oculaire de type kératite interstitielle non syphilitique associée à une atteinte cochléovestibulaire avec, à un moindre degré, des manifestations systémiques principalement cardiovasculaires résultant d'une vasculite (3,4,7).

Deux formes sont décrites de ce syndrome dont la première par *COGAN* en 1945 dite "typique" et la deuxième décrite en 1980 par *HAYNES* dite "atypique"(3,4,7).

Les deux formes se différencient par le type d'atteinte oculaire et auditive.

La forme *TYPIQUE* du syndrome de Cogan associe aux lésions oculaires de type kératite interstitielle non syphilitique, des troubles audio-vestibulaires représentés par un syndrome ménièreiforme avec une baisse de l'acuité auditive rapidement évolutive vers la surdité. Les symptômes oculaires et audio-vestibulaires peuvent apparaître de façon concomitante ou bien être séparés par un intervalle de temps le plus souvent d'un à six mois mais pouvant atteindre deux ans.

La forme *ATYPIQUE* quant à elle se caractérise soit par une kératite avec une atteinte cochléo-

vestibulaire sans syndrome ménièreiforme, soit par des troubles audiovestibulaires caractéristiques associés à d'autres lésions oculaires que la kératite telles qu'une uvéite antérieure, une épisclérite, une sclérite, une chorioretinite, une papillite, une pseudotumeur orbitaire inflammatoire (1,10,14).

L'incidence du syndrome de Cogan n'est pas encore définie.

Il survient chez des adultes pour la plupart jeunes, le début de la symptomatologie se situant une fois sur deux entre 20 et 30 ans et huit fois sur dix entre 10 et 40 ans avec des âges extrêmes de 3 mois et demi à 80 ans (4).

A travers la littérature, on ne retrouve pas de facteur de risque racial, géographique ou sexuel (4,5).

L'étiologie de ce syndrome reste obscure mais il est généralement précédé dans la majorité des cas d'une infection des voies aériennes supérieures, suggérant une étiologie infectieuse (1,4). Les travaux expérimentaux réalisés permettent d'incriminer une réaction d'immunité cellulaire dirigée contre des constituants de la cornée et de l'oreille interne ainsi qu'une intervention de l'immunité humorale dirigée contre les mêmes constituants; cette dernière serait impliquée également dans les atteintes viscérales multiples car on y retrouve des anticorps dirigés contre les protéines de l'oreille interne présents lors des surdités auto-immunes (9,12). Les anticorps anti-collagènes de type II seraient plus fréquemment retrouvés dans la maladie (1,4).

Des similitudes existent entre le syndrome de Cogan typique ou atypique et les vascularites, le purpura vasculaire, la polychondrite atrophiante, la périartérite noueuse, la surdité immunologique (1,3). Dans certains cas, on a pu suspecter des associations évidentes à une sarcoïdose, une polyarthrite rhumatoïde, une polyarthrite juvénile, une maladie de Basedow, une maladie de Crohn ou une rectocolite ulcéro-hémorragique, un lupus érythémateux, une maladie de Behçet.

Plusieurs pathologies inflammatoires systémiques sont à l'origine d'une kératite interstitielle mais l'association des troubles inflammatoires oculaires et audiovestibulaires doit faire évoquer le syndrome de Cogan sans perdre de vue l'atteinte générale résultant essentiellement de

la vasculite. Les affections rentrant dans le diagnostic différentiel du syndrome de Cogan sont:

- la syphilis congénitale, d'où l'importance de la réalisation d'une sérologie syphilitique (les symptômes vestibulo-auditifs se caractérisent uniquement par une surdité);
- le syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada qui est une affection auto-immune dirigée contre les mélanocytes localisés dans l'uvéa, l'oreille interne, la peau, les cheveux et les méninges d'où son incidence élevée chez les sujets pigmentés (8,13);
- le syndrome de Susac (baisse d'acuité visuelle, surdité et troubles neurologiques centraux par atteinte artériolaire) (1).

En ce qui concerne les *MANIFESTATIONS OCULAIRES*, le syndrome de Cogan représente moins de un pour cent des cas de kératite interstitielle dont il a permis une meilleure compréhension physiopathologique (4).

Les symptômes oculaires débutent moins brutalement que ceux de la syphilis congénitale.

Les signes cliniques pour lesquels le patient consulte sont souvent une association variable

- d'une hyperémie conjonctivale dans 70% des cas,
- de douleurs oculaires dans 50 % des cas,
- d'une photophobie avec larmoiement,
- d'une gêne oculaire,
- d'une sensation de corps étranger,
- d'une baisse variable d'acuité visuelle (42%; le plus souvent transitoire).

La sémiologie oculaire est bilatérale ou parfois unilatérale mais se bilatéralisant rapidement.

La lésion la plus caractéristique du syndrome de Cogan est une *KERATITE INTERSTITIELLE* qui est typiquement bilatérale, comportant un infiltrat cornéen irrégulier situé préférentiellement au niveau de la partie postérieure du stroma cornéen.

A un stade plus précoce, cette kératite interstitielle est souvent précédée d'infiltrats cornéens sous-épithéliaux périphériques mimant les lésions de kératite nummulaire lors des kératites chlamydiennes ou à adénovirus. On note aussi des érosions épithéliales en regard des infiltrats cornéens chez moins de 5% des cas de syndrome de Cogan.

L'intensité et la localisation de l'infiltration cornéenne varient rapidement au cours du temps. Une néovascularisation stromale se développe fréquemment et les vaisseaux régressent avec

la résolution de la kératite si une corticothérapie locale est appliquée au stade précoce.

L'évolution se fait vers la guérison et non vers la kératite interstitielle proprement dite.

Les autres manifestations ophtalmologiques rares rencontrées dans ce syndrome comprennent les épisclérites, uvéites antérieures, chorioretinites, papillites et hémorragies vitréennes définissant la forme atypique du syndrome.

La baisse de l'acuité visuelle est modérée et le plus souvent régressive mais une amaurose ou même une cécité peuvent survenir dans l'évolution.

De façon spontanée, l'évolution de la kératite interstitielle est chronique. A plus ou moins long terme, la plupart des patients retrouvent une bonne acuité visuelle. Des opacités diffuses peuvent persister le long des vaisseaux fantômes. Les opacités résiduelles seraient dues à des exsudats et à du tissu fibreux cicatriciel.

Les *MANIFESTATIONS AUDIO-VESTIBULAIRES* sont d'intensité variable et apparaissent avant ou après les manifestations ophtalmologiques.

Elles sont caractérisées par l'apparition de symptômes mimant une maladie de Ménière (syndrome ménièreiforme) et sont d'évolution rapide, se traduisant cliniquement par un grand vertige rotatoire accompagné de nausées et de vomissements, avec des acouphènes et une ataxie rapidement suivie d'un déficit auditif s'accroissant rapidement et entraînant une surdité en général définitive.

Le syndrome vestibulaire régresse en quelques jours à quelques mois et laisse place à une surdité grave dans 80% des cas, d'abord unilatérale puis bilatérale, malgré un traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs (5,11).

Les manifestations audio-vestibulaires résultent d'une atteinte de l'oreille interne souvent irréversible car elle est associée à une dégénérescence de l'organe de Corti (calcifications importantes), de la strie vasculaire et du ligament spirale de la cochlée aboutissant finalement à une ossification de l'oreille interne d'évolution très rapide (1,6).

Cette ossification expliquerait la difficulté si non l'impossibilité à réaliser une implantation cochléaire et l'urgence à instaurer une cortico-

thérapie avant que le processus de dégénérescence ne soit installé.

Le *CARACTERE SYSTEMIQUE* résulte d'une atteinte inflammatoire vasculaire intéressant les différents systèmes dont le système cardio-vasculaire, respiratoire, locomoteur et nerveux central.

On retrouve un caractère systémique dans 70% des cas de syndrome de Cogan surtout dans la phase aiguë de la maladie (5).

Le système vasculaire est le plus touché et l'atteinte est de type vasculite nécrosante des gros et moyens vaisseaux, dont l'aorte, pouvant aboutir à une insuffisance valvulaire qui nécessitera éventuellement un remplacement valvulaire (2). A l'examen anatomopathologique on retrouve des foyers de nécrose fibrinoïde d'aspect assez comparable aux lésions histologiques présentes dans diverses vascularites, notamment la maladie de Takayasu ou de Horton (4,5).

Ces complications cardiovasculaires peuvent être observées dans les semaines suivant le début de la maladie voire des années plus tard. Il est donc primordial d'examiner périodiquement les patients atteints du syndrome de Cogan sur le plan cardiaque.

Parmi les autres manifestations spécifiques et fréquentes, nous citerons l'atteinte neurologique qui survient dans 33% des cas, l'atteinte digestive dans 21% des cas ainsi que des nodules pulmonaires et cutanés.

D'autres manifestations telles qu'une altération de l'état général avec perte de poids, fièvre et fatigue, maux de tête ou myalgies ne sont pas spécifiques.

L'évolution du syndrome se fait par poussées successives avec des rémissions plus ou moins complètes sauf en ce qui concerne les manifestations audiovestibulaires.

Le syndrome de Cogan n'est pas aisé à diagnostiquer car il n'existe pas d'examen complémentaire ni de diagnostic biologique spécifique.

On retrouve inconstamment des signes biologiques classiques associés à un syndrome inflammatoire tels que (4):

- une hyperleucocytose
- une anémie
- une thrombocytose
- une augmentation des protéines inflammatoires.

Le bilan complémentaire essentiellement biologique pouvant aussi être vasculaire vise à exclure non seulement un syndrome inflammatoire mais aussi toute autre étiologie de pathologie inflammatoire systémique.

Il n'existe pas de *traitement* spécifique du syndrome de Cogan. Le traitement est symptomatique et consiste en une corticothérapie locale associée à des mydriatiques pour l'atteinte oculaire sur laquelle elle agit très favorablement, mais une association à une corticothérapie systémique est parfois à envisager en cas de persistance.

La surdité aiguë doit être traitée le plus précocement possible par une corticothérapie générale, mais ce traitement est controversé puisque la corticothérapie par bolus n'est bénéfique que dans un tiers des cas.

La corticothérapie systémique permet en général une amélioration des signes oculaires, vasculaires ou viscéraux mais est inefficace sur une surdité déjà installée.

Une dose d'attaque de 1mg /kg /jour de prednisonne est recommandée pendant un mois suivie de doses dégressives jusqu'à l'obtention d'une dose d'entretien dans le but d'éviter les récurrences.

En cas d'échec de la corticothérapie, les immunosuppresseurs dont l'azathioprine se révèlent assez efficaces dans les formes multiviscérales graves ou en présence d'une contre-indication de la corticothérapie.

Un appareil auditif ou un implant cochléaire (14) demeurent la dernière aide thérapeutique proposée aux patients chez qui la surdité est installée comme cela a été le cas de notre observation.

CONCLUSION

Nous retenons de cet exposé que le syndrome de Cogan reste une pathologie inflammatoire systémique dans le domaine des vasculites, dont l'étiologie demeure encore un mystère. Une composante immunitaire serait impliquée mais elle n'est pas encore complètement élucidée.

Il n'existe pas d'examen complémentaire ni de diagnostic biologique spécifique pour le syndrome de Cogan.

Que ce soit dans sa forme typique ou atypique, il faut l'évoquer devant un tableau oculaire inflammatoire récurrent associé aux symptômes vestibulo-auditifs ou cochléovestibulaires. Une prise en charge multidisciplinaire s'impose vu l'atteinte multisystémique possible: elle contribuerait à augmenter les chances d'un diagnostic et d'un traitement précoce dont dépend principalement le pronostic de l'atteinte auditive.

REFERENCES

- (1) BALAYRE S., GICQUEL J.J., MERCI M., DIGHIÉRO P. – Syndrome de Cogan atypique. *J Fr Ophtalmol*, 2003;26: 64-68.
- (2) CHAR D.H., COGAN D.G., SULLIVAN W.R. Jr. – Immunological study of nonsyphilitic interstitial keratitis with vestibulo-auditory symptoms. *Am J Ophthalmol* 1975;80:491.
- (3) COGAN D.G. – Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibuloauditory symptoms. *Arch Ophthalmol*, 1945;33:144-149.
- (4) CREISSON G., SALAME H., DELBOSC B. – Kératites interstitielles. - *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 21-200-D-15(2004).
- (5) GUERZIDER V., CREUZOT-GARCHER C., BIELEFELD P., BRON A. – Le syndrome de Cogan. A propos d'une observation. *J Fr Ophtalmol*, 2001;24:69-72.
- (6) HARRIS J.P., HEYDT J., KEITHLEY E.M., CHEN M.C. – Immunopathology of the inner ear: an update. *Ann NY Acad Sci* 1997 29;830: 166-78.
- (7) HAYNES B.F., KAISER-KUPFER M.I., MASON P., FAUCI A.S. – Cogan's syndrome studies on thirteen patients, long term follow - up, and a review of the literature. *Medicine*, 1980;59:426-41.
- (8) MOORTHY R.S., INOMATA H., RAO N.A. – Vogt-Koyanagi syndrome. *Surv Ophthalmol*. 1995; 39:265-92.
- (9) MOSCHIKI R.A. – Immune-mediated inner ear disorders. *Baillieres Clin Neurol* 1994,3: 547 - 63.
- (10) ORSONI J.G., ZAVOTA L., PELLISTRI I., PIAZZA F., CIMINO L. – Cogan syndrome. *Cornea* 2002; 21:356-9.
- (11) RAHMAN M.U., POE D.S., CHOI H.K. – Autoimmune vestibulo-cochlear disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2001,13: 184-9.
- (12) WELLING D.B. Clinical evaluation and treatment of immune-mediated inner ear disease. *Ear Nose Throat J* 1996,75: 301 -5.
- (13) YOSHIMOTO Y. – Otoneurological observation and classification of Harada's disease presenting with aural symptoms, especially vertigo. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1995, 519: 114-7.
- (14) ZIERHUT M., SCHLOTE T., STUBIGER N., DAIKELER T., KÖTTER I., BLESS D., KOITSCHEV A. – Cogan I syndrome: clinical aspects, therapy and prognosis. *Ophthalmologie* 2000, 97:197-202.

.....

Correspondance et tirés à part:
 Dr. Nandu Aline
 Service d'Ophtalmologie
 Hôpital Universitaire AZ - VUB
 Av. de Laerbeek 101
 B-1090 Bruxelles