

Le syndrome de Cogan

Auteur : Professeur Philippe Vinceneux¹

Date de création : novembre 1999

Dates de mise à jour : mai 2001

octobre 2003

février 2005

Editeur scientifique : Professeur Loïc Guillevin

¹Service de Médecine Interne 5, Hôpital Louis Mourier , 178 rue des Renouillers , 92700 Colombes France.
philippe.vinceneux@lmr.ap-hop-paris.fr

Résumé

Mots-clés

Nom de la maladie et ses synonymes

Critères diagnostiques - définition

Diagnostic différentiel

Incidence

Description clinique

Evolution - Pronostic

Anatomie pathologie

Nosologie

Modalités de prise en charge - Traitement

Etiologie - Pathogénie

Examens complémentaires – Diagnostic biologique

Questions non résolues

Reference

Résumé

Le syndrome de Cogan « typique » est défini par une kératite interstitielle non syphilitique associée à une atteinte audio-vestibulaire proche [du syndrome de Ménière](#) avec diminution de l'audition évoluant vers la surdité le tout dans un délai de 2 ans. Le syndrome de Cogan devient atypique quand l'atteinte de l'oeil et/ou de l'oreille est d'un type différent, ou quand le délai séparant leur apparition est supérieur à 2 ans. L'affection concerne surtout les adultes jeunes, elle touche un autre organe dans 2 cas sur 3 et réalise un véritable tableau de maladie systémique, rappelant une vascularite, dans 1 cas sur trois. Les symptômes les plus fréquents sont cardio-vasculaires, musculo-squelettiques, neurologiques, digestifs et cutanéomuqueux. Les examens complémentaires révèlent un syndrome inflammatoire et parfois des anomalies immunologiques. Il n'existe aucun test biologique spécifique qui pourrait révéler cette pathologie. Le mécanisme des lésions est inconnu; l'intervention de phénomènes infectieux et/ou immunologiques est le plus souvent évoquée. Le pronostic est dominé par le risque de surdité définitive et par les complications cardio-vasculaires, notamment l'insuffisance aortique. Le traitement repose essentiellement sur la corticothérapie. Les symptômes oculaires régressent le plus souvent, mais la surdité est exceptionnellement réversible. Divers immunosuppresseurs sont proposés en cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance.

Mots-clés

syndrome de Cogan typique , syndrome de Cogan atypique, kératite interstitielle, surdité, syndrome de Ménière, syndrome vestibulaire, insuffisance aortique, atteinte articulaire, atteinte artérielle, vascularite cérébrale, atteinte neurogène périphérique, purpura vasculaire, polychondrite atrophiante, périartérite noueuse, surdité immunologique, corticothérapie, traitement immunosuppresseur.

Nom de la maladie et ses synonymes

Ce syndrome est caractérisé par l'association d'une kératite interstitielle non syphilitique et une atteinte audio-vestibulaire. Il a d'abord été signalé en 1934 par Mogan et Baumgartner, puis par Cogan en 1945, à partir de 4 observations supplémentaires. En 1980, Haynes et coll. ont proposé de retenir le diagnostic de « syndrome de Cogan atypique » lorsqu'il existe une atteinte oculaire et audio-vestibulaire de nature différente. Dans de nombreux cas, la symptomatologie ne se limite pas à l'œil et à l'oreille, et l'atteinte d'autres organes réalise un tableau de maladie systémique, souvent proche de celui de la périartérite noueuse (PAN).

Critères diagnostiques - définition

Le syndrome de Cogan "typique" est défini par :

- une atteinte oculaire qui est représentée essentiellement par la kératite interstitielle, parfois associée à une conjonctivite, à une hémorragie sous conjonctivale ou à une iritis ;
- une atteinte audio-vestibulaire se traduisant par un tableau proche du syndrome de Ménière, accompagnée d'une diminution progressive de l'audition ; elle évolue habituellement vers la surdité dans un délai de 1 à 3 mois.

Le délai séparant les symptômes oculaires et audio-vestibulaires est de 1 à 6 mois pour Cogan, mais peut atteindre 2 ans pour Haynes et coll.

Le diagnostic de syndrome de Cogan "atypique" peut être retenu :

- lorsqu'il existe une atteinte oculaire d'un autre type, associée ou non à une kératite interstitielle, à une hémorragie sous-conjonctivale ou à une iritis.
- Lorsque à une atteinte oculaire "typique" s'associent des symptômes audio-vestibulaires n'ayant pas les caractéristiques d'un pseudo-syndrome de Ménière, ou survenant plus de deux ans avant ou après les symptômes oculaires.

Diagnostic différentiel

Lorsque la kératite interstitielle, le syndrome vestibulaire et la surdité d'installation rapide sont associés, le diagnostic de syndrome de Cogan est facile si l'on en connaît l'existence. Plusieurs autres affections peuvent néanmoins être évoquées devant l'association d'une atteinte oculaire et d'une atteinte audio-vestibulaire :

- une syphilis congénitale, qui est un critère d'exclusion du syndrome de Cogan;
- Le [syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada](#) qui associent une atteinte audio-vestibulaire à une uvéite, une alopécie, une poliose et un vitiligo;
- L'association otite séreuse et vascularite systémique avec parfois épisclérite, décrite en 1944 par Sergent et Christian; cette entité s'écarte toutefois du syndrome de Cogan par l'absence d'atteinte de l'oreille interne;
- Le [syndrome de Susac](#), dû à des lésions touchant les artéoles rétinienne, cochléaires et cérébrales,

et qui se manifeste par des poussées associant de manière variable baisse de l'acuité visuelle, surdité, et troubles neurologiques centraux;

- Enfin, diverses maladies systémiques, telles que la [PAN](#) et la [sarcoïdose](#), mais aussi la maladie de [Wegener](#), la [polychondrite atrophante](#), la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la maladie de [Behçet](#), le syndrome de [Sjögren](#) ou la maladie de [Horton](#), peuvent être responsables d'une atteinte audio-vestibulaire et de signes oculaires.

Incidence

L'incidence du syndrome de Cogan n'est pas connue. Dans une enquête rétrospective menée auprès de l'ensemble des services de Médecine Interne français, nous avons rassemblé 30 observations sur une période de 15 ans. En tenant compte de la définition élargie de Haynes, le nombre de cas cliniques publiés est d'environ 200; on peut penser néanmoins que la fréquence réelle de cette affection, qui reste méconnue, est sous-estimée.

Description clinique

Terrain

Le syndrome de Cogan touche surtout l'adulte jeune, son début se situe près d'une fois sur deux entre 20 et 30 ans et huit fois sur dix entre 10 et 40 ans. Les âges extrêmes sont de 3 mois et demi et de 81 ans, avec un âge moyen de 30 ans. La majorité des cas décrits concerne des sujets caucasiens, sans prépondérance sexuelle (52% d'hommes pour 48% de femmes).

Les travaux concernant le groupe HLA des patients atteints d'un syndrome de Cogan sont peu nombreux. La fréquence anormale du groupe B14 signalée dans les premières études n'a pas été confirmée par la suite. Dans une petite série de 10 cas étudiés par Kaiser-Kupfer, les groupes A9, BW 35 et CW4 sont plus souvent présents que dans une série de 489 sujets témoins.

Origine de la maladie

L'étiologie du syndrome de Cogan reste ignorée, mais le début de l'affection est précédé dans 20 % des cas environ d'une infection des voies aériennes supérieures. Dans la majorité des cas, le premier symptôme intéresse l'œil (41%) ou l'oreille (43%) de manière isolée. L'intervalle moyen entre l'atteinte des deux organes est de 3 mois dans les formes typiques, mais peut se prolonger jusqu'à 11 ans dans le syndrome de Cogan atypique; plus rarement, les deux symptômes apparaissent simultanément (16%). Parfois enfin, la première manifestation clinique est un amaigrissement isolé, ou un tableau d'atteinte systémique.

Signes cliniques

Signes oculaires

La symptomatologie d'appel associe de manière variable une rougeur oculaire (74%), une photophobie (50%) avec larmoiement, des douleurs oculaires (50%) et une diminution de l'acuité visuelle (42 %), le plus souvent transitoires. Exceptionnellement, la kératite interstitielle est asymptomatique, elle est découverte par l'examen ophtalmologique demandé dans le bilan d'un syndrome audio-vestibulaire. La kératite interstitielle se manifeste par un infiltrat cornéen granuleux et irrégulier, touchant de manière préférentielle la partie postérieure de la cornée, qui peut secondairement être le siège d'une néovascularisation. L'atteinte est le plus souvent bilatérale au cours de l'évolution; cependant la lésion peut parfois rester strictement unilatérale. La diminution de l'acuité visuelle est habituellement modérée et souvent régressive, mais la survenue d'une amaurose ou d'une cécité a été décrite. Dans certains cas, la kératite interstitielle s'associe ou fait suite à des lésions oculaires diverses : conjonctivite (26%), uvéite (26%), épisclérite ou sclérite (25%), plus rarement scléromalacie, parfois perforation ayant pu entraîner la perte de l'œil, ou kératite superficielle (11 %) avec ulcère cornéen. Divers autres types d'atteinte oculaire ont été signalés de manière ponctuelle.

Signes audio-vestibulaires

Les symptômes audio-vestibulaires se manifestent habituellement par un syndrome vestibulaire isolé, ou associé, immédiatement ou secondairement, à une surdité souvent profonde. Le tableau réalisé simule un [syndrome de Ménière](#), commençant brusquement par un grand vertige avec instabilité, accompagné dans la moitié des cas de nausées, de vomissements et d'acouphènes ; l'examen peut montrer un nystagmus spontané et un certain degré d'ataxie. L'évolution est fluctuante ou intermittente pendant quelques jours ou mois. En règle générale, le syndrome labyrinthique régresse lors de l'apparition du déficit auditif ; celui-ci est, souvent bilatéral d'emblée, mais peut être unilatéral au début et devenir bilatéral par la suite, le plus souvent en quelques semaines, ou parfois plus tardivement, après plusieurs mois ou années. L'atteinte de l'audition est grave et évolue souvent en quelques heures ou jours vers une surdité complète ; cette surdité est habituellement définitive et la disparition complète des troubles de l'audition n'a été observée que dans quelques cas isolés. Dans la quasi-totalité des cas, la surdité s'installe au cours des 3 premières années d'évolution. Les examens complémentaires montrent qu'il s'agit d'une surdité de perception, et les épreuves vestibulaires sont perturbées de manière variable, parfois très importante. Les radiographies du crâne, des mastoïdes et des conduits auditifs sont normales, mais le scanner, et surtout l'IRM avec injection de gadolinium et reconstruction des images en 3 dimensions, montrent parfois des

images d'obstruction ou de calcification des canaux semi circulaires, du vestibule et/ou de la cochlée.

Autres symptômes (tableau 1)

Les signes oculaires et audio-vestibulaires font partie de la définition du syndrome de Cogan et sont indispensables au diagnostic, mais la présence de symptômes associés n'est pas rare : un autre organe au moins est touché dans 2/3 des cas, et un véritable tableau de maladie systémique est observé dans 1/3 des cas.

Signes généraux

Les signes généraux ne sont pas rares au cours du syndrome de Cogan, et accompagnent le plus souvent une atteinte polyviscérale. Une fièvre, pouvant atteindre ou dépasser 39°C, est ainsi présente dans 38 % des observations, et un amaigrissement, parfois supérieur à 10 kg, a été rapporté dans 26 % des cas de la littérature.

Signes cardio-vasculaires

Atteinte cardiaque

L'atteinte du cœur au cours du syndrome de Cogan se traduit surtout par une insuffisance aortique, présente dans 15 % des observations ; il s'agit d'une complication grave, qui dans près d'un cas sur deux nécessite un remplacement valvulaire, en l'absence duquel se développe souvent une insuffisance ventriculaire gauche, dont l'évolution pourrait être fatale. L'histologie montre qu'il s'agit d'une atteinte de l'ensemble de la paroi aortique, qui peut s'accompagner d'une dilatation anévrysmale localisée et intéresser aussi l'ostium des coronaires. Les lésions microscopiques sont aspécifiques, avec parfois des foyers de nécrose fibrinoïde, des cellules géantes et des cellules épithélioïdes, pouvant faire discuter le diagnostic de maladie de Horton et/ou de Takayasu. Les valvules aortiques peuvent être normales, ou présenter des altérations comparables à celles de la paroi aortique, avec parfois épaississement et dégénérescence myxoïde, déformation, prolapsus ou même fenestration valvulaire. Une insuffisance mitrale est signalée de manière plus exceptionnelle. Une souffrance myocardique liée à une coronarite a été rapportée à plusieurs reprises, elle est attribuée à une artérite spécifique avec sténose et parfois dilatation anévrysmale, ou à une sténose ostiale. Une nécrose myocardique survient parfois. La survenue d'une myocardite, ou d'une péricardite régressive sous traitement a été signalée ; elle peut être responsable de la constitution d'adhérences, d'une symphyse péricardique ou, d'un bloc auriculo-ventriculaire du premier ou du deuxième degré (2 cas signalés).

Atteinte artérielle

L'atteinte spécifique de la paroi des gros vaisseaux a été décrite à plusieurs reprises, notamment au

cours de ces dernières années. Ces lésions peuvent être asymptomatiques ou se traduire par la présence d'un souffle, d'une abolition des pouls, de douleurs abdominales, d'une claudication intermittente des membres supérieurs ou inférieurs, et même d'une nécrose ischémique des extrémités. L'artériographie montre des sténoses ou des thromboses, et parfois des lésions plus diffuses responsables d'un aspect tortueux et irrégulier de l'arbre artériel, ou d'une véritable dilatation anévrysmale, intéressant particulièrement la racine de l'aorte; ces anomalies peuvent être responsables d'un véritable syndrome de l'arc aortique, d'accidents emboliques cérébraux ou viscéraux multiples, d'un phénomène de Raynaud ou d'une sténose de l'artère rénale avec hypertension artérielle.

Symptômes musculo-squelettiques

Lorsqu'il existe une atteinte articulaire, il s'agit le plus souvent de polyarthralgies, mais parfois aussi d'une monoarthrite, d'une oligoarthrite ou d'une véritable polyarthrite avec synovite et éventuellement épanchement articulaire. Des myalgies, parfois intenses, peuvent exister isolément ou en association avec les symptômes articulaires, avec parfois anomalies à la biopsie musculaire : atteinte artérielle, nécrose et atrophie musculaire ou aspect de myosite.

Signes neurologiques

Des signes neurologiques sont présents dans 1/4 des cas environ. Il s'agit le plus souvent d'une atteinte de type central, réalisant des tableaux variés : hémiparésie ou hémiplégie, aphasie, syndrome cérébelleux, syndrome pyramidal, myélopathie, comitialité, syndrome méningé ou troubles de la conscience avec parfois tableau d'encéphalite. Au minimum peuvent exister des anomalies diffuses et isolées de l'électroencéphalogramme. Un aspect d'ischémie cérébrale localisée avec infarctus est parfois mis en évidence au scanner, mais l'IRM cérébrale peut aussi montrer des lésions multiples de la substance blanche, compatibles avec une vascularite cérébrale. La vérification anatomique, pratiquée dans 4 cas, a montré des aspects de méningo-encéphalite par angéite cérébrale, d'hémorragie sous arachnoïdienne, ou de vascularite cérébrale. Une atteinte neurogène périphérique a été observée plus rarement, réalisant des tableaux variés : abolition des réflexes, paresthésies des extrémités, hypoesthésie localisée, névralgie du trijumeau, ou déficit moteur atteignant les paires crâniennes, le nerf phrénique ou plusieurs troncs nerveux pour réaliser un tableau de multinévrite. La ponction lombaire peut révéler une lymphocytose et/ou une hyperprotéinorachie modérées.

Symptômes digestifs

Présents dans 1/4 des cas, les symptômes digestifs s'intègrent le plus souvent au sein d'une atteinte systémique diffuse ; il peut s'agir d'une diarrhée, de rectorragies ou de mœlena, ainsi que de douleurs abdominales, parfois liées à une artérite mésentérique. Une hépatomégalie et une splénomégalie ont été signalées dans quelques cas.

Signes cutané-muqueux

Des signes cutané-muqueux variés peuvent apparaître au cours des poussées, prenant l'aspect d'un rash érythémateux aspécifique ou urticarien, d'un purpura vasculaire, de nodules ou d'ulcérations intéressant les membres, les organes génitaux ou la cavité buccale. L'examen histologique met en évidence un aspect de vascularite aspécifique ou leucocytoclasique. La survenue d'une chondrite auriculaire ou nasale, avec parfois destruction cartilagineuse, pose le problème des limites nosologiques entre le syndrome de Cogan d'une part, la polychondrite atrophiante et la maladie de Wegener d'autre part.

Fièvre	39%
Signes cardio-vasculaires	28%
Vascularite (gros et/ou petits vaisseaux)	27%
Signes neurologiques	26%
Manifestations digestives	26%
Amaigrissement	26%
Peau-muqueuses	19%
Manifestations uro-génitales	16%
Adénopathies	8%

Tableau 1 : Fréquence des manifestations cliniques dans le syndrome de Cogan

Autres atteintes

- Une atteinte pulmonaire est parfois présente, se traduisant par une toux, une dyspnée, des images radiologiques discrètes et transitoires, mais aussi par des hémoptysies, une atteinte pleurale, parfois associée à une péricardite, ou un tableau de pneumopathie intestitielle.
- Des adénopathies périphériques ou mésentériques peuvent apparaître au cours des poussées.
- Ont encore été signalés des douleurs testiculaires, associées dans un cas à une maladie de Lapeyronie par vascularite des corps caverneux et à une impuissance, un goître thyroïdien, une hyper- ou une hypothyroïdie, une endocrinopathie associant obésité, hypoplasie testiculaire et discrète féminisation, et une parotidite fébrile.

Evolution - Pronostic

Le profil évolutif du syndrome de Cogan est variable. Habituellement, à l'épisode aigu initial fait suite une phase chronique peu symptomatique. Dans d'autres cas, les poussées oculaires et/ou

vestibulaires se répètent à des intervalles variables, entre lesquels peut s'observer une rémission apparemment complète. Lorsque la surdité apparaît, elle est le plus souvent définitive, même si quelques exceptions ont pu être rapportées, sous traitement, ou même parfois de manière spontanée. A l'inverse, les symptômes oculaires récidivent périodiquement, mais répondent favorablement au traitement. L'étude de la littérature montre qu'au cours de l'évolution de leur maladie près de 90 % des patients ont un déficit grave de l'audition ou une surdité bilatérale totale, alors que les séquelles oculaires sont rares. L'atteinte systémique est fréquente, et une évolution grave peut apparaître après plusieurs années, ce qui justifie une surveillance prolongée. Plusieurs cas de décès ont été rapportés, le plus souvent dans un tableau de défaillance cardiaque après une évolution qui varie de quelques mois à plusieurs années, mais aussi par nécrose myocardique, infarctus cérébral, hémorragies sous-arachnoïdiennes, ou hémorragie interne par rupture d'une artère rénale. Récemment, Vollertsen et coll. ont tenté d'identifier des facteurs pronostiques du syndrome de Cogan, à partir de l'analyse de 78 cas de la littérature dont le suivi moyen était de 22 mois (maximum 36 ans). Cette étude montre que l'amaigrissement, les symptômes cardiaques et abdominaux sur le plan clinique, l'élévation de la vitesse de sédimentation (VS), l'anémie, la leucocytose et la thrombocytose, sont significativement associés à l'évolution défavorable. La présence de ces symptômes pourrait justifier un surveillance renforcée des patients.

Anatomie pathologie

Les études anatomo-pathologiques de l'œil et de l'oreille sont rares au cours du syndrome de Cogan ; la majorité d'entre elles ont été effectuées au cours d'autopsies, à distance des épisodes d'évolutivité locale, ce qui en limite l'intérêt. Les lésions oculaires associent un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire et une néovascularisation de la cornée, particulièrement nets à la périphérie et dans les couches profondes, plus rarement (1 cas recensé) dans des zones de nécrose focale.

Les lésions de l'oreille intéressent la cochlée et le labyrinthe, avec des lésions dégénératives importantes de l'organe de Corti et des canaux semi circulaires, destruction des cellules ciliées et infiltration lymphoplasmocytaire ou atrophie du ligament spiral. Il peut exister de plus un œdème de la cochlée et des canaux semi-circulaires, avec congestion des espaces endolymphatiques (hydrops), ainsi qu'un remaniement fibreux intéressant la cochlée ou le labyrinthe, accompagné parfois d'ossification localisée ou même de zones de résorption osseuse.

Cet aspect, proche des lésions observées au cours de la polychondrite atrophiante ou de la périartérite

noueuse, pourrait correspondre aux séquelles tardives de lésions ischémiques, éventuellement liées à une vascularite.

Les anomalies histologiques des autres organes, signalées au cours du syndrome de Cogan, sont très diverses et peuvent intéresser de nombreux tissus avec une prédilection pour le tissu vasculaire. En dehors de l'atteinte de la paroi de l'aorte et des gros vaisseaux, une vascularite peut ainsi être mise en évidence dans certains cas, avec atteinte des vaisseaux de moyen calibre et/ou vascularite nécrosante proche de la périartérite noueuse.

Nosologie

Depuis la description initiale, les limites de l'autonomie du syndrome de Cogan ont été discutées à plusieurs reprises. La description récente, par Haynes et coll. du syndrome de Cogan "atypique", pose le problème de l'unicité, ou non, des deux formes de ce syndrome. La comparaison des symptômes observés dans les cas décrits dans la littérature montre une fréquence comparable pour la plupart des symptômes, plaidant en faveur de l'unicité du syndrome dans ses deux formes cliniques. On peut toutefois noter que la présence de fièvre, d'une atteinte musculo-squelettique, de signes cutanéomuqueux et d'adénopathies, est plus souvent observée au cours du syndrome de Cogan atypique.

Dans certains cas, le syndrome de Cogan est associé à une maladie systémique : sarcoïdose, polyarthrite rhumatoïde, polyarthrite juvénile, syndrome de Sjögren, maladie de Basedow, maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique.

La survenue d'un épisode de chondrite de l'oreille et/ou du nez, pose clairement le problème de l'association ou du diagnostic différentiel avec la polychondrite atrophiante. De même, la survenue possible d'une atteinte polyviscérale et d'une vascularite au cours de l'évolution a conduit certains auteurs à considérer le syndrome de Cogan comme une forme localisée de la périartérite noueuse, dont il peut simuler les symptômes cliniques et histologiques ; on sait en effet qu'une atteinte de l'œil avec sclérite ou épisclérite, et de l'oreille avec surdité ou syndrome vestibulaire, peut venir compliquer le cours évolutif de la PAN.

Les relations entre le syndrome de Cogan et le tableau de surdité immunologique décrit par McCabe en 1979 restent mal connues. Les symptômes audio-vestibulaires rencontrés au cours de cette affection sont très proches de ceux du syndrome de Cogan, au cours duquel l'atteinte de l'oreille peut inaugurer l'affection de manière isolée. Il est donc possible que dans certains cas, une surdité immunologique soit le premier symptôme d'un syndrome de Cogan qui se complètera ultérieurement, mais la fréquence d'une telle séquence évolutive n'est pas connue.

Modalités de prise en charge - Traitement

Aucune thérapeutique n'est spectaculairement efficace dans le syndrome de Cogan. Le traitement le plus souvent proposé est la corticothérapie, qui agit souvent de manière favorable sur les signes oculaires, vasculaires ou viscéraux, mais dont l'effet sur l'audition est beaucoup plus aléatoire, surtout lorsqu'une surdité stable s'est installée. Lorsqu'il existe des symptômes viscéraux ou une atteinte oculaire grave, une dose initiale de 1 mg/kg/j de prednisonne est habituellement recommandée, avec diminution ultérieure pour atteindre une dose d'entretien minimale. Le traitement des symptômes audio-vestibulaires reste controversé. Un effet bénéfique de la corticothérapie est signalé dans 1/3 des cas environ, parfois avec des doses massives administrées en "bolus". L'analyse de la littérature montre que l'administration de corticoïdes à fortes doses entraîne une amélioration de l'audition dans la première semaine dans un cas sur deux lorsque la surdité n'est pas encore installée, et pratiquement jamais lorsque la surdité est complète au début du traitement. Ces résultats plaident donc en faveur de la mise en œuvre d'un traitement corticoïde à forte dose (1 à 1,5 mg/kg/j de prednisonne), éventuellement précédé de doses plus élevées administrées en "bolus" intraveineux pendant 1 à 3 jours, dès l'apparition des symptômes audio-vestibulaires ; ce traitement sera arrêté rapidement (au bout de 2 semaines) en l'absence d'amélioration. Dans le cas contraire, la corticothérapie sera réduite très progressivement pour essayer d'obtenir le sevrage en 2 à 6 mois.

En cas d'échec ou d'insuffisance d'efficacité de la corticothérapie, le traitement est très mal codifié. Les symptômes oculaires sont susceptibles de répondre aux instillations locales d'atropine, ou surtout de corticoïdes en collyre. Aucun traitement n'a fait la preuve d'une efficacité indiscutable lorsque l'atteinte auditive résiste au traitement corticoïde. L'alternative la plus souvent retenue actuellement est le traitement immunosuppresseur, et quelques améliorations ont été obtenues avec l'azathioprine, le cyclophosphamide, la cyclosporine A, et surtout avec le méthotrexate. Enfin, les plasmaphèreses ont été utilisées 2 fois sans succès. Dans quelque cas, la surdité a pu être améliorée par un appareillage ou par la mise en place d'implants cochléaires. Enfin, en cas de complications cardiovasculaires, le traitement médical par la prostacycline ou par thrombolyse, une valvuloplastie, un pontage ou angioplastie des coronaires, des artères mésentériques ou des membres, ainsi que le traitement d'un anévrisme aortique par mise en place d'un greffon ont pu être effectués avec succès.

Etiologie - Pathogénie

L'étiologie et le mécanisme du syndrome de Cogan restent inconnus. Une exposition à un toxique a précédé la survenue des symptômes dans quelques cas, mais c'est surtout le rôle déclenchant éventuel d'une infection, présente dans environ 30 % des cas dans les semaines précédant la symptomatologie oculaire ou audio-vestibulaire, qui est évoqué. Les arguments en faveur de cette hypothèse sont cependant fragiles, reposant essentiellement sur des études sérologiques, et restent discutés. La responsabilité de *Chlamydia trachomatis* n'a pas été confirmée par Vollertsen et coll; les autres études sérologiques à la recherche d'un agent infectieux sont restées négatives, et le traitement antibiotique n'a jamais fait la preuve de son efficacité. Certains auteurs ont même discuté la responsabilité de ce traitement dans le déclenchement des symptômes oculaires, audio-vestibulaires et viscéraux.

La mise en évidence au cours du syndrome de Cogan d'auto-anticorps divers, l'aspect clinique parfois évocateur d'une collagénose, la présence d'une vascularite et dans quelques cas d'une périartérite noueuse, ainsi que les similitudes avec l'atteinte auditive présente au cours des surdités auto-immunes font évoquer l'intervention d'un mécanisme immunitaire. Les travaux expérimentaux plaident plutôt en faveur d'une réaction d'immunité cellulaire dirigée contre des constituants de la cornée et de l'oreille interne. Cependant des anticorps dirigés contre les structures mésenchymateuses de l'oreille interne et contre les cellules épithéliales de la cornée ont été mis en évidence de manière ponctuelle dans le sérum de deux patients. Cette constatation fait évoquer l'intervention de l'immunité humorale dans la survenue des lésions de l'œil et de l'oreille au cours du syndrome de Cogan. Récemment, Lunardi et coll. ont utilisé une technique originale pour identifier, à partir d'une banque de peptides, un antigène reconnu par tous les sérums de 8 malades atteints de syndrome de Cogan et par aucun des sérums témoins. Ce « peptide Cogan » présente des homologies avec l'antigène SSA/Ro, ainsi qu'avec des antigènes fortement exprimés sur l'endothélium vasculaire et dans l'oreille interne. Les anticorps « anti-peptide Cogan » présents dans le sérum des patients se fixent sur les tissus de l'oreille interne humaine, et entraînent chez la souris une altération de l'audition et une kératite. Ces données, si elles sont confirmées, pourraient générer des progrès importants dans la compréhension du mécanisme du syndrome de Cogan et dans son diagnostic biologique.

Examens complémentaires – Diagnostic biologique

Certains examens complémentaires peuvent être perturbés au cours du syndrome de Cogan, en particulier au cours des poussées, mais aucun d'entre eux n'est spécifique de cette affection.

Une hyperleucocytose, parfois importante, est présente dans 2/3 des cas et peut s'accompagner d'une anémie et d'une thrombocytose. Au cours des poussées, la vitesse de sédimentation globulaire (VS) est le plus souvent augmentée, dépassant parfois 100 mm à la première heure. Les modifications de la VS et de la numération formule sanguine sont significativement plus importantes lorsqu'il existe une vascularite associée. Au cours des poussées, il existe souvent une hyperfibrinémie et des anomalies non spécifiques de l'électrophorèse des protéines (augmentation des gammaglobulines et des alpha 2 globulines, diminution de l'albumine).

Des anomalies du sédiment urinaire sont présentes dans un petit nombre de cas, sous la forme d'une hématurie et/ou d'une protéinurie. Les tests biologiques hépatiques sont le plus souvent normaux, bien qu'histologiquement il puisse exister une angéite, une hépatite, un infarctus hépatique ou une fibrose avec régénération hépatocytaire.

L'enquête immunologique n'apporte aucun élément déterminant. Diverses anomalies ont néanmoins été observées de manière ponctuelle : présence de facteur rhumatoïde, d'anticorps anti-nucléaires, de cryoglobuline, d'anticorps anti-muscles lisses, antimitocondries, anti-périmucléaires, anti-phospholipides, d'anticoagulant de lupus ou anti-VIII, d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Une diminution du complément total ou de ses fractions C3 et C4 a parfois été signalée au cours des poussées. La recherche d'anomalies immunitaires spécifiques de l'œil ou de l'oreille a été effectuée dans un petit nombre de cas. Une inhibition de la migration lymphocytaire en présence d'un antigène de cornée ou d'oreille interne ou la présence en immunofluorescence d'anticorps circulants dirigés contre un antigène cornéen ou contre des constituants de l'oreille interne ont été mises en évidence dans de petites séries et n'ont pu être reproduites par d'autres auteurs aucune d'entre elles ne peut actuellement être utilisée pour étayer le diagnostic de syndrome de Cogan. Le travail de Lunardi, s'il est confirmé, pourrait conduire à la mise au point d'un test diagnostique plus efficace.

La quasi-totalité des investigations menées dans l'hypothèse d'une étiologie infectieuse sont restées négatives. Le rôle de *Chlamydia trachomatis* a cependant été évoqué à partir d'études sérologiques qui, elles aussi, ont été remises en cause par des travaux ultérieurs.

Questions non résolues

Le cadre nosologique du syndrome de Cogan reste mal défini. Les limites de cette affection et des "surdités immunologiques" d'une part ou des maladies systémiques touchant l'œil et l'oreille d'autre part, restent à établir.

L'étiologie et le mécanisme du syndrome de Cogan ne sont pas connus : le rôle de facteurs déclenchants - peut-être de nature infectieuse - est évoqué, de même que l'intervention de réactions immunologiques dirigées contre les constituants de l'œil et/ou de l'oreille interne. Il n'existe à l'heure actuelle aucun test biologique permettant d'affirmer le diagnostic de la maladie. Le traitement est mal codifié : les modalités d'utilisation de la corticothérapie, et le recours à d'autres armes thérapeutiques (immunosuppresseurs notamment) en cas de corticorésistance ou de corticodépendance mériteraient de nouvelles études.

Reference

Cheson BD, Bluming AZ, Alroy J. Cogan's syndrome: a systemic vasculitis. *Am J Med.* 1976;60:549-55

Cogan D.G. Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibulo-auditory symptoms. *Arch Ophtal* 1945; 33: 144-9

Haynes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, Fauci AS. Cogan syndrome: studies on thirteen patients, longterm follow up, and a review of the literature. *Medicine* 1980; 59: 426-41

Haynes BF, Pikus A, Kaiser-Kupfer M, Fauci AS. Successful treatment of sudden hearing loss in Cogan's syndrome with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 1981; 24: 501-3

Grasland A., Pouchot J ; Hachulla E., Bletry O; Papo T., Vinceneux P.; Study Group for Cogan's syndrome. Typical and atypical Cogan's syndrome : 32 cases and review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43: 1007-15.

Lunardi C, Bason C, Leandri M, Navone R, Lestani M, Millo E, Benatti U, Cilli M, Beri R, Corrocher R, Puccetti A.. Autoantibodies to inner ear and endothelial antigens in Cogan's syndrome. *Lancet* 2002 ; 360 : 915-921

Majoor MH, Albers FW, van der Gaag R, Gmelig-Meyling F, Huizing EH. Corneal autoimmunity in cogan's syndrome ? Report of two cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992; 101: 679-84

Mogan RF., Baumgartner C.J. Meniere's disease complicated by recurrent interstitial keratitis: excellent results following cervical ganglionectomy. *West J Surg* 1934, 42, 628-31

Moscicki R.A., Dan Martin J.E., Quintero C.H. et coll. Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss. Correlation with disease activity and response to corticoid treatment. *JAMA.* 1994, 272 : 611-6

Vinceneux P., Pouchot J. Le syndrome de Cogan. p. 753-762 In M.F. KAHN, A.P. PELTIER, O. MEYER, J.C. PIETTE. Les maladies systémiques, vol. 1. p.1273. Flammarion, Paris 1991.

Vollertsen RS, McDonald TJ, Younge BR, Banks PM, Stanson AW, Ilstrup DM. Cogan's syndrome:

18 cases and a review of the literature. Mayo clin. Proc. 1986, 61: 344-61

Vollertsen RS. Vasculitis and cogan's syndrome. Rheumatic Dis. Clin. north Amer. 1990, 16 : 433-9