

**ANNEE 2016**

N°

**Granulomatose éosinophilique avec polyangéite, asthme et éosinophilie  
pulmonaire : une étude comparative épidémiologique de 5 ans sur la base  
nationale de données PMSI**

**THESE**

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 29 septembre 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Guillaume BELTRAMO

Né le 27/06/1986

A Dijon

**ANNEE 2016**

N°

**Granulomatose éosinophilique avec polyangéite, asthme et éosinophilie  
pulmonaire : une étude comparative épidémiologique de 5 ans sur la base  
nationale de données PMSI**

**THESE**

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon  
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 29 septembre 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Guillaume BELTRAMO

Né le 27/06/1986

A Dijon

## **AVERTISSEMENT**

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

Année Universitaire 2016-2017  
au 1<sup>er</sup> Septembre 2016

**Doyen :**

1<sup>er</sup> Assesseur :

Assesseurs :

**M. Frédéric HUET**

M. Yves ARTUR

Mme Laurence DUVILLARD

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

M. Marc MAYNADIE

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	<b>BARDOU</b>	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	<b>BASTIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	<b>BAULOT</b>	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	<b>BEDENNE</b>	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	<b>BEJOT</b>	Neurologie
M.	Alain	<b>BERNARD</b>	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	<b>BESANCENOT</b>	Médecine interne
Mme	Christine	<b>BINQUET</b>	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	<b>BONIN</b>	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	<b>BONNIAUD</b>	Pneumologie
M.	Alain	<b>BONNIN</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	<b>BONNOTTE</b>	Immunologie
M.	Olivier	<b>BOUCHOT</b>	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	<b>BOUHEMAD</b>	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	<b>BOZORG-GRAYELI</b>	ORL
M.	Alain	<b>BRON</b>	Ophthalmologie
M.	Laurent	<b>BRONDEL</b>	Physiologie
M.	François	<b>BRUNOTTE</b>	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	<b>CALLIER</b>	Génétique
M.	Jean-Marie	<b>CASILLAS-GIL</b>	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	<b>CHAMARD-NEUWIRTH</b>	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	<b>CHARLES</b>	Réanimation
M.	Pascal	<b>CHAVANET</b>	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	<b>CHEYNEL</b>	Anatomie
M.	Alexandre	<b>COCHET</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	<b>CORMIER</b>	Urologie
M.	Yves	<b>COTTIN</b>	Cardiologie
M.	Charles	<b>COUTANT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	<b>CREHANGE</b>	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	<b>CREUZOT-GARCHER</b>	Ophthalmologie
M.	Frédéric	<b>DALLE</b>	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	<b>DOUVIER</b>	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	<b>DUVILLARD</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	<b>FAIVRE-OLIVIER</b>	Génétique médicale
Mme	Patricia	<b>FAUQUE</b>	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	<b>FRANCOIS-PURSSELL</b>	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	<b>FUMOLEAU</b>	Cancérologie
M.	François	<b>GHIRINGHELLI</b>	Cancérologie
M.	Claude	<b>GIRARD</b>	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Vincent	<b>GREMEAUX</b>	Médecine physique et réadaptation
M.	Frédéric	<b>HUET</b>	Pédiatrie
M.	Pierre	<b>JOUANNY</b>	Gériatrie

M.	Denis	<b>KRAUSÉ</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Sylvain	<b>LADOIRE</b>	Histologie
M.	Gabriel	<b>LAURENT</b>	Cardiologie
M.	Côme	<b>LEPAGE</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	<b>LOFFROY</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	<b>LORGIS</b>	Cardiologie
M.	Jean-François	<b>MAILLEFERT</b>	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	<b>MANCKOUNDIA</b>	Gériatrie
M.	Sylvain	<b>MANFREDI</b>	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	<b>MARTIN</b>	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	<b>MASSON</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	<b>MAYNADIE</b>	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	<b>MOREAU</b>	Neurologie
M.	Klaus Luc	<b>MOURIER</b>	Neurochirurgie
Mme	Christiane	<b>MOUSSON</b>	Néphrologie
M.	Paul	<b>ORNETTI</b>	Rhumatologie
M.	Pablo	<b>ORTEGA-DEBALLON</b>	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	<b>PETIT</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	<b>PIROTH</b>	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	<b>QUANTIN</b>	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	<b>QUENOT</b>	Réanimation
M.	Patrick	<b>RAT</b>	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	<b>REBIBOU</b>	Néphrologie
M.	Frédéric	<b>RICOLFI</b>	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	<b>SAGOT</b>	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	<b>SAPIN</b>	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	<b>SMOLIK</b>	Médecine et santé au travail
M.	Éric	<b>STEINMETZ</b>	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	<b>THAUVIN</b>	Génétique
M.	Pierre	<b>VABRES</b>	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	<b>VERGÈS</b>	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	<b>ZWETYENGA</b>	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

## PROFESSEURS ASSOCIES DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Bruno	<b>MANGOLA</b>	Urgences (du 01/05/2016 au 14/11/2016)
----	-------	----------------	----------------------------------------

## PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Roger	<b>BRENOT</b>	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Philippe	<b>CAMUS</b>	(surnombre jusqu'au 31/08/2019)
Mme	Monique	<b>DUMAS-MARION</b>	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Maurice	<b>GIROUD</b>	(surnombre jusqu'au 21/08/2018)
M.	Frédéric	<b>MICHEL</b>	(surnombre du 20/10/2015 au 31/12/2016)
M.	Pierre	<b>TROUILLOUD</b>	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			<b>Discipline Universitaire</b>
M.	Sylvain	<b>AUDIA</b>	Médecine interne
Mme	Shaliha	<b>BECHOUA</b>	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	<b>BRINDISI</b>	Nutrition
M.	Jean-Christophe	<b>CHAUVET-GELINIER</b>	Psychiatrie, psychologie médicale
			(Mobilité Novembre 2016 à 2017)
M.	Alexis	<b>DE ROUGEMONT</b>	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	<b>DEVILLIERS</b>	Médecine interne
M.	Olivier	<b>FACY</b>	Chirurgie générale
Mme	Ségolène	<b>GAMBERT-NICOT</b>	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	<b>GOIRAND</b>	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	<b>JACQUIN</b>	Physiologie
M.	Alain	<b>LALANDE</b>	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	<b>LEGRAND</b>	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	<b>LEMAIRE-EWING</b>	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	<b>SAMSON</b>	Médecine interne
			(Mobilité Novembre 2016 à 2017)
M.	Benoit	<b>TROJAK</b>	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	<b>WALKER</b>	Biophysique et médecine nucléaire

## PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	<b>CUISENIER</b>	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean	<b>FAIVRE</b>	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M.	Marc	<b>FREYSZ</b>	(01/09/2016 au 28/02/2017)
M	Philippe	<b>GAMBERT</b>	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Patrick	<b>HILLON</b>	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	<b>MARTIN</b>	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	<b>POTHIER</b>	(01/09/2015 au 31/08/2018)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	<b>BEIS</b>	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

## PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	<b>CANNET</b>	Médecine Générale
M.	Gilles	<b>MOREL</b>	Médecine Générale
M.	François	<b>MORLON</b>	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	<b>CHARRA</b>	Médecine Générale
M.	Rémi	<b>DURAND</b>	Médecine Générale
M.	Arnaud	<b>GOUGET</b>	Médecine Générale
Mme	Anne	<b>WALDNER-COMBERNOUX</b>	Médecine Générale

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Jean-Pierre	<b>CHARPY</b>	Anglais
Mme	Catherine	<b>LEJEUNE</b>	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	<b>JEGO</b>	Biologie Cellulaire

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	<b>ZELLER</b>	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

### PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	<b>EVARD</b>	Anglais
Mme	Lucie	<b>MAILLARD</b>	Anglais

### PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	<b>CARNET</b>	Anglais
M.	Philippe	<b>DE LA GRANGE</b>	Anglais
Mme	Virginie	<b>ROUXEL</b>	Anglais (Pharmacie)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Evelyne	<b>KOHLI</b>	Immunologie
M.	François	<b>GIRODON</b>	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

#### PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	<b>BOULIN</b>	Pharmacie clinique
M.	Philippe	<b>FAGNONI</b>	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	<b>LIRUSSI</b>	Toxicologie
M.	Marc	<b>SAUTOUR</b>	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	<b>SCHMITT</b>	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

### **COMPOSITION DU JURY**

Président :

M. le Professeur Philippe BONNIAUD, Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoire, CHU de Bourgogne, 21000 Dijon (Directeur de thèse)

Membres :

M. le Professeur Philippe CAMUS, Pneumologie et Soins Intensifs Respiratoire, CHU de Bourgogne, 21000 Dijon

M. le Professeur Bernard BONNOTTE, Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU de Bourgogne, 21000 Dijon

Mme le Docteur Camille TAILLE, MCUPH, Pneumologie A, Hôpital Bichat, APHP, 75018 Paris

M. le Docteur Maxime SAMSON, MCUPH, Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU de Bourgogne, 21000 Dijon

**TITRE DE LA THÈSE : GRANULOMATOSE ÉOSINOPHILIQUE AVEC POLYANGÉÏTE, ASTHME ET ÉOSINOPHILIE PULMONAIRE : UNE ÉTUDE COMPARATIVE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DE 5 ANS SUR LA BASE DE DONNÉES PMSI**



## Remerciements

*A M. le Professeur Philippe Bonniaud,*

*Pour nous avoir fait l'honneur de diriger notre travail de thèse et de présider notre jury de thèse,*

*Pour vos qualités pédagogiques et humaines,*

*Pour votre enseignement et votre rigueur scientifique,*

*A M. le Professeur Philippe Camus,*

*Pour nous avoir fait l'honneur de juger notre travail de thèse,*

*Pour votre enseignement, vos qualités pédagogiques et humaines,*

*Pour nous avoir fait partager l'étendue de vos connaissances,*

*A M. le Professeur Bernard Bonnotte,*

*Pour nous avoir fait l'honneur de juger notre travail de thèse,*

*Pour l'enseignement et l'intérêt pour la recherche que vous m'avez apportés,*

*Recevez l'expression de notre gratitude toute particulière,*

*A Mme le Docteur Camille Taillé,*

*Pour nous avoir fait l'honneur de juger notre travail de thèse,*

*Pour votre enseignement et le partage de votre expérience concernant l'asthme sévère,*

*Recevez l'expression de notre gratitude toute particulière,*

*A M. le Docteur Maxime Samson,*

*Pour nous avoir fait l'honneur de juger notre travail de thèse,*

*Pour votre enseignement et votre regard critique concernant notre travail,*

*Pour le partage de votre expérience concernant les vascularites,*

*Recevez l'expression de notre gratitude toute particulière.*

*A Mme le Professeur Catherine Quantin,*

*Pour nous avoir fait l'honneur de diriger notre travail.*

*A M. Jonathan Cottenet,*

*Pour sa collaboration à ce travail.*

*A l'ensemble des personnes que j'ai rencontrées au décours de mon apprentissage, médecins et personnels paramédicaux (IDE, AS et ASH), au contact desquels j'ai appris et avec qui j'ai pu partager.*

*A mes co-internes de ces quatre années pour leur aide et empathie.*

*A mes amis,*

*A ma belle-famille, ma famille, mes Grand-parents, mes Parents, ma Soeur, mon Frère, leurs Conjoints,*

*A mon Epouse,*

*Pour leurs marques d'amour, d'affection et de soutien.*

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."*

# Table des matières

Avertissement	2
Liste du personnel enseignant	3
Composition du Jury	7
Remerciements	8
Serment d'Hippocrate	10
Table des matières	11
Liste des abréviations	13
I. Introduction	14
II. Etat des connaissances	16
A. Asthme sévère et asthme difficile	16
1. Définitions	16
a) Asthme sévère	16
b) Asthme difficile	17
2. Epidémiologie	17
3. Diagnostics différentiels	17
B. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)	18
1. Epidémiologie	18
2. Physiopathologie	19
a) Prédispositions génétiques et rôles de l'environnement	20
b) Rôle des éosinophiles	20
c) Rôle des neutrophiles	21
d) Rôle des lymphocytes	22
3. Critères diagnostiques	22
4. Signes cliniques et anatomopathologie	23
a) Atteintes histologiques	24
b) Atteintes respiratoires / pulmonaires	24
c) Atteintes neurologiques	25
d) Atteintes cardiaques	26
e) Atteintes rénales	26
f) Atteintes ORL	27
g) Atteintes cutanées	27
h) Atteintes digestives	27
5. Pronostic	28
6. Traitements	28
C. Éosinophilie pulmonaire	29
1. Etiologies	30
2. Bronchite à éosinophiles	30
3. Asthme hyperéosinophilique sans et avec signes systémiques	31
III. Objectif de l'étude	32

IV. Article	33
A. Introduction	34
B. Matériels et méthodes	36
1. Le programme de médicalisation du système d'information (PMSI)	36
2. Constitution de la population	36
3. Variables	37
4. Analyses statistiques	38
C. Résultats	40
1. Population, prévalence et incidence des hospitalisations pour GEPA	40
a) Incidence des hospitalisations pour GEPA	40
b) Prévalence des hospitalisations pour GEPA	40
c) Caractéristiques de la population prévalente	40
2. Hospitalisations antérieures des cas incidents de GEPA	41
3. Comparaison des cas incidents GEPA et éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs	42
4. Incidence de la GEPA dans la population asthmatique hospitalière	43
5. Mortalité hospitalière des cas incidents de GEPA	43
D. Discussion	44
E. Bibliographie	47
F. Tableaux	52
V. Discussion générale	62
VI. Conclusion	68
VII. Bibliographie	70
VIII. Annexes	78
1. Population et prévalence des hospitalisations pour asthme et hyperéosinophilie	78
2. Diagnostics associés des cas prévalents de GEPA	78
3. Population, prévalence et incidence des hospitalisations pour éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs	78
a) Incidence des hospitalisations pour éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs	78
b) Prévalence des hospitalisations pour éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs	79
c) Caractéristiques de la population prévalente	79
4. Hospitalisations antérieures des cas incidents de GEPA (annexe)	80
5. Hospitalisations antérieures des cas incidents d'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs	81
6. Hospitalisations antérieures pour les cas incidents d'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs, patients atteints de GEPA exclus	83
7. Incidence de la GEPA dans les populations incidente et prévalente hospitalières d'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs	84
IX. Tableaux annexes	85
X. Résumé	99

## Liste des abréviations

ACR : American College of Rheumatology

ANCA : Anticorps Anti-Cytoplasme des polynucléaires Neutrophiles

ATS : American Thoracic Society

CD : Cluster of Differentiation

C-C : C-C motif, famille de chimiokines possédant deux cystéines adjacentes

C-CL : C-C motif ligand

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIM : Classification Internationale des Maladies

CMD : Catégorie Majeure de Diagnostics

DAS : Diagnostic Associé

DP : Diagnostic Principal

DR : Diagnostic Relié

EBNL : Etablissement à But non Lucratif

ECP : Eosinophil Cationic Protein

EoP : Eosinophilie Pulmonaire

ERS : European Respiratory Society

FFS : Five Factor-Score

GEPA : Granulomatose Eosinophilique avec PolyAngéite

GFEV : Groupe Français d'Etude des Vascularites

GHM : Groupe Homogène de Malades

GINA : Global INitiative for Asthma

HLA : Human Leukocyte Antigen

IgE : Immunoglobuline E

IL : InterLeukine

MBP : Major Basic Protein

MPO : MyéloPerOxydase

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

pm hab : par million d'habitants

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PSPH : Etablissement privé participant au service public hospitalier

TNF : Tumor Necrosis Factor

VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule

## I. Introduction

Bien que l'asthme concerne environ 300 millions de personnes dans le monde (1) et représente en France en 2007, 54 130 hospitalisations avec un taux brut annuel en 2006 de mortalité de 1,3/100000 hommes et de 2,0/100000 femmes (2), il reste encore fréquemment sous-diagnostiqué et sous traité (2, 3).

La difficulté de reconnaissance de l'asthme et de sa prise en charge réside en partie dans le fait qu'il s'agit probablement plus d'un complexe de syndromes multiples que d'une seule maladie (4). En effet, il est maintenant communément admis qu'il existe de nombreux phénotypes et sous-phénotypes d'asthme dont la physiopathologie, l'évolution et la réponse au traitement diffèrent (5). Cela est notamment le cas dans l'asthme sévère.

Ce dernier est actuellement défini par le GINA (Global Initiative for Asthma) comme étant un asthme nécessitant un traitement de palier 4 ou 5 pour être contrôlé (1) et représente environ 10% de la population asthmatique (6). Sa prise en charge nécessite en premier lieu, selon les recommandations internationales ERS/ATS de 2014 (7), la confirmation du diagnostic de l'asthme en centre spécialisé. En effet ce dernier, est porté à tort dans 12 à 30% des cas, présentant de nombreux diagnostics différentiels (7).

Parmi ces diagnostics différentiels, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) constitue une forme particulière d'asthme où ce dernier n'est alors qu'un symptôme (8). Elle concerne tous les âges avec une incidence maximale entre 30 et 50 ans (9) et un âge moyen de diagnostic de 50 ans (10-12). Sa prévalence semble être de 2 à 38 cas par million d'habitants en Europe en fonction des pays d'étude (13) et selon un gradient nord-sud (11).

La GEPA est une vascularite associée aux Anticorps Anti-Cytoplasme des polynucléaires Neutrophiles (ANCA) touchant essentiellement les vaisseaux de petit calibre et caractérisée par la présence de granulomes extravasculaires (14). Bien que non encore totalement connue, la physiopathologie de la GEPA repose sur des prédispositions génétiques, un possible rôle de l'environnement et une activation des éosinophiles, des neutrophiles et enfin des lymphocytes (15).

Non communément admis, ses critères diagnostiques reposent sur la présence d'un asthme, d'une hyperéosinophilie sanguine ( $> 1500/\text{mm}^3$  ou  $> 10\%$  leucocytes totaux) et d'une vascularite systémique sanguine comportant au minimum 2 atteintes viscérales extra-pulmonaires (16). Classiquement, trois phases cliniques sont décrites dans l'histoire naturelle de la maladie. La première phase, correspond à une rhinite allergique associant souvent de l'asthme et des sinusites récidivantes dont les traitements deviennent de plus en plus compliqués avec la nécessité d'utiliser des corticoïdes dans 77% des cas pour le contrôle de l'asthme (17). Cette phase peut durer plusieurs années (de 3 à 8 ans en fonction des séries, jusqu'à 10 ans) (10, 17, 18). Apparaissent par la suite l'hyperéosinophilie puis la phase de vascularite systémique associée à de multiples atteintes organiques (17).

Avec une mortalité globale d'environ 25% (9, 19) le pronostic s'est considérablement amélioré avec l'amélioration de la prise en charge et des traitements, impliquant la nécessité d'un diagnostic précoce en cas d'asthme sévère atypique.

L'objectif de ce travail de thèse était d'effectuer une analyse épidémiologique de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite à l'échelle d'une population entière. Pour cela, nous nous sommes servi de la base nationale du Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI), recueillant les données de l'ensemble des hospitalisations en France, afin de déterminer l'incidence et de la prévalence de la GEPA, les évènements médicaux précédant le diagnostic et ayant nécessité une hospitalisation, l'incidence de la GEPA parmi les patients hospitalisés pour asthme ou éosinophilie pulmonaire sans diagnostic associé et enfin sa mortalité hospitalière.

Dans une première partie de ce travail nous ferons un état de la question concernant les différentes entités que sont la GEPA, l'asthme et les pneumopathies à éosinophiles, puis nous présenterons par la suite l'essentiel de notre travail sous la forme d'un article.



## II. Etat des connaissances

### A. Asthme sévère et asthme difficile

#### 1. Définitions

Le diagnostic de l'asthme repose sur un ensemble d'éléments comprenant une histoire clinique évocatrice, des signes cliniques compatibles et des épreuves fonctionnelles respiratoires retrouvant un syndrome obstructif réversible dont les critères varient en fonction des recommandations (1, 20, 21). Bien que concernant environ 300 millions de personnes dans le monde (1) et représentant en France, d'après les études de la base PMSI, 54 130 hospitalisations en 2007 avec un taux brut annuel en 2006 de mortalité par asthme pour la France entière de 1,3/100000 hommes et de 2,0/100000 femmes (2), l'asthme reste encore fréquemment sous-diagnostiqué et sous traité (2, 3).

La difficulté de reconnaissance de l'asthme et de sa prise en charge réside en partie dans le fait que l'asthme ne soit probablement pas une seule maladie. En effet, il est maintenant communément admis qu'il existe de nombreux phénotypes et sous-phénotypes d'asthme, et cela notamment dans l'asthme sévère, dont la physiopathologie, l'évolution et la réponse au traitement diffèrent (5). Ainsi, la prise en charge diagnostique et thérapeutique des asthmes sévères atypiques s'oriente actuellement vers la réalisation d'une approche clinico-radio-biologique en centres spécialisés incluant tomographie (22) et biopsies de poumon au cas par cas (23).

#### a) Asthme sévère

L'asthme sévère est défini par le GINA (Global Initiative for Asthma) comme étant un asthme nécessitant un traitement de palier 4 ou 5 (moyenne à forte dose de corticostéroïdes inhalés et bronchodilatateurs à longue durée d'action ± anti-IgE ou corticothérapie systémique) pour être contrôlé (1). Auparavant, cette notion faisait appel à différents critères dont ceux de contrôle de l'asthme, les antécédents d'exacerbations graves, la fonction respiratoire... L'évolution de la

définition a rapproché cette notion de celle « d'asthme difficile » dont la définition repose également sur le contrôle.

#### b) Asthme difficile

L'asthme difficile est un asthme dont le contrôle est insuffisant malgré un traitement que l'on juge adéquat. Si l'asthme difficile n'est pas forcément un asthme sévère, l'évolution de la définition de ce dernier rend les limites moins nettes entre les deux concepts. En effet, après évaluation en centre spécialisé, 30 à 50% des patients considéré comme ayant un « asthme sévère » sont classés en « asthme difficile à traiter » (7).

### 2. Epidémiologie

L'asthme sévère représente environ 10% de la population asthmatique (6). Les différents facteurs de risques associés (début tardif, sexe féminin, obésité, absence d'atopie, intolérance à l'aspirine, sinusite) (6) sont actuellement considérés comme des caractères phénotypiques associés à des asthmes plus sévères plus qu'à de réels facteurs de risque (7). Ce sont en effet le caractère phénotypique et les caractéristiques phénobiologiques liés à des facteurs génétiques et environnementaux (tabagisme, expositions environnementales) ou des comorbidités associées (reflux gastro-oesophagien, apnée du sommeil) qui vont constituer le risque d'asthme sévère (7).

### 3. Diagnostics différentiels

Des recommandations internationales ERS/ATS ont été publiées en 2014 pour la définition, l'évaluation et le traitement de l'asthme sévère (7). Ces dernières définissent la première étape de la prise en charge des « asthmes difficiles » comme étant la confirmation du diagnostic d'asthme en centre spécialisé, rappelant que le diagnostic d'asthme non contrôlé est porté à tort dans 12 à 30% des cas (7). Les diagnostics différentiels de l'asthme sévère sont listés dans le tableau I, adapté des recommandations ERS/ATS.

Tableau I : Diagnostics différentiels de l'asthme sévère

Adultes
Dyspnée dysfonctionnelle / dysfonctionnement des cordes vocales Broncho-pneumopathie chronique obstructive Hyperventilation avec des attaques de panique Bronchiolite oblitérante Insuffisance cardiaque congestive Effets indésirables des médicaments (par exemple les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) Bronchiectasies / mucoviscidose Pneumopathie d'hypersensibilité Syndromes hyperéosinophiliques Embolie pulmonaire Trachéobronchite herpétique Lésion endobronchique / corps étranger (par exemple amyloïde , carcinoïde , sténose trachéale) Aspergillose broncho-pulmonaire allergique Trachéo-bronchomalacie acquise Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Syndrome de Churg-Strauss)
D'après CHUNG <i>et al.</i> (7)

Parmi ces diagnostics différentiels, trois constituent des formes particulières d'asthmes où ce dernier n'est alors qu'un symptôme ne devant pas masquer la maladie sous jacente dont le traitement est nécessaire à la prise en charge de cet asthme sévère. Ces trois diagnostics sont la granulomatose éosinophilique avec polyangéite, la pneumopathie chronique à éosinophiles et l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (8).

## B. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)

### 1. Epidémiologie

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) a été décrite pour la première fois en 1951 par les Docteurs Churg et Strauss, anatomo-pathologistes au Mount Sinai Hospital (New York, USA), comme étant une forme particulière de périartérite noueuse (18). Dénommée « Granulomatose et angéite allergique », elle correspond à la description de 13 cas de « périartérite noueuse » présentant un asthme et une hyperéosinophilie. Le syndrome alors décrit sera appeler « Syndrome de Churg et Strauss » jusqu'en 2012 ou il prendra le nom de « granulomatose éosinophilique avec polyangéite » lors de la mise à jour de la classification de Chapel Hill de 1992.

La GEPA concerne tous les âges avec une incidence maximale entre 30 et 50 ans (9) et un âge moyen de diagnostic de 50 ans (10-12). Il existe également des cas pédiatriques avec un âge médian de 14 ans (24, 25). Chez l'adulte, le sexe ratio est d'environ 1 pour 1 (10-12).

Bien qu'il n'existe que peu d'études de grande envergure concernant la GEPA, sa prévalence semble être de 2 à 38 cas par million d'habitants en Europe en fonction des pays d'étude (13) et selon un gradient nord-sud (11). Elle est estimée à 11 cas par million d'habitants dans une population urbaine française multi-éthnique (11). Son incidence en Europe est quant à elle de 0,11 à 4,2 cas par million d'habitants (9, 13). Une étude turque de 2016 chez l'adulte retrouvait une incidence de 0,8 cas par million d'habitants avec une prévalence de 8 cas par million d'habitants (26).

## 2. Physiopathologie

La GEPA correspond, selon la classification de la Chapel Hill Consensus Conference de 2012, à une vascularite associée aux Anticorps Anti-Cytoplasme des polynucléaires Neutrophiles (ANCA) touchant essentiellement les vaisseaux de petit calibre et, en moindre mesure, ceux de moyen calibre, caractérisée par la présence de granulomes extravasculaires (14).

Les ANCA ne sont néanmoins présents que dans 31 à 38 % des cas, présentant une fluorescence périnucléaire (p-ANCA) dans 80% des cas (27, 28). Cette fluorescence périnucléaire correspond le plus souvent à une spécificité anti-myéloperoxydase (MPO) (27). Bien que cela n'ait jamais été démontré sur de larges cohortes prospectives, le statut sérologique en ANCA semble permettre la distinction de deux phénotypes au devenir différent (27, 28). Les patients présentant des ANCA positifs seraient plus susceptibles de développer une hémorragie alvéolaire, une atteinte nerveuse périphérique et une atteinte rénale par rapport à ceux présentant des ANCA négatifs, plus susceptibles de développer un infiltrat pulmonaire et une insuffisance cardiaque (29, 30).

Bien que non encore totalement connue, la physiopathologie de la GEPA repose sur des prédispositions génétiques, un possible rôle de l'environnement et une activation des éosinophiles, des neutrophiles et enfin des lymphocytes (15).

#### a) Prédispositions génétiques et rôles de l'environnement

Différents facteurs environnementaux précédant la survenue des manifestations cliniques ont suggéré leur caractère révélateur ou déclencheur de la maladie. Ainsi, des agents infectieux, ou non infectieux tels des céréales (sous forme entière, de farines ou de poussières), des volatiles comme les pigeons, la silice, des médicaments tels que les macrolides, la carbamazépine, la quinine, les médicaments anti-asthmatiques ou encore les désensibilisations allergiques et les vaccinations ont été associés à la survenue de GEPA (15, 31). L'imputabilité de médicaments antiasthmatiques a longtemps été controversée, notamment celle des antagonistes des récepteurs des leucotriènes, tels que le montélukast (32-34), et plus récemment l'anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab) (35). L'hypothèse actuelle est néanmoins que la diminution des doses de corticostéroïdes, permise par l'introduction des anti-leucotriènes, puisse être à l'origine de la mise en évidence d'une GEPA latente, et non que ces derniers soient directement responsables du développement de la GEPA, expliquant par la même la description de cas analogues avec les bêta-2-mimétiques et les corticoïdes inhalés (34, 36-38).

Il est supposé que, suite à l'exposition environnementale, les patients atteints de GEPA seraient susceptibles de développer une réponse inflammatoire associant l'activation et le recrutement d'éosinophiles et de neutrophiles et la formation de granulomes extravasculaires avant l'apparition d'une réponse immunitaire adaptative. Cette réponse inflammatoire surviendrait dans un contexte génétique prédisposant comme a pu le laisser suggérer l'association de la GEPA avec des gènes du système HLA (39, 40). Certains gènes auraient un rôle favorisant (HLA-DRB1\*04 et HLA-DRB1\*07), d'autres un rôle protecteur (HLA-DRB3 et HLA-DRB1\*13) (15).

#### b) Rôle des éosinophiles

La présence d'un infiltrat éosinophilique et d'une hyperéosinophilie sont des caractéristiques majeures de la physiopathologie de la maladie. En effet, les polynucléaires éosinophiles sont présents dans le granulome de la GEPA (18). Ces derniers entrent en prolifération massive, échappent à l'apoptose et participent à l'immuno-régulation et à l'induction de la toxicité tissulaire du polynucléaire (15).

Selon les critères de LANHAM *et al.* (16), un des critères diagnostiques de la maladie est un compte d'éosinophiles supérieur à 1500/mm<sup>3</sup>. Dans une série de 2013, le taux moyen d'éosinophiles au diagnostic était de 7569 ± 6428/mm<sup>3</sup> (12).

Après activation et prolifération, la persistance d'un taux d'éosinophiles important est effectivement permise par un défaut d'apoptose lié à une augmentation de l'expression de marqueurs d'activation (CD69, CD25) et de protection vis à vis de l'apoptose (15, 27, 41, 42). Par ailleurs, leur activation aboutit à la sécrétion d'interleukines (IL) 25 (IL-25), induisant à son tour une prolifération Th2 dépendante et permettant l'auto-entretien du phénomène (15, 43). Enfin, via la sécrétion d'IL-5 en rapport avec l'activation Th2, les éosinophiles prolifèrent et peuvent adhérer à l'endothélium vasculaire (15, 44). Cette adhérence à la surface interne des vaisseaux est probablement responsable pour partie de la vascularite et est susceptible de favoriser le processus anti-apoptotique par l'interaction des éosinophiles avec les intégrines  $\alpha 4\beta 1$  ou  $\alpha 4\beta 7$  ainsi qu'avec VCAM1, exprimées à la surface des cellules endothéliales (45).

Les lésions tissulaires sont induites par l'infiltration des tissus, permise par la sécrétion de chimiokines telles que la chimiokine (C-C motif) ligand-17 (CCL-17) et l'éotaxine-3 (46), et par la libération de protéines contenues dans leurs granules (27). Ces granules contiennent des protéines et des toxines telles que la neurotoxine dérivée de l'éosinophile, la protéine basique majeure (MBP), la peroxydase éosinophilique et la protéine cationique de l'éosinophile (ECP) (47-51).

### c) Rôle des neutrophiles

Le neutrophile constitue probablement une cellule clé dans la physiopathologie de la GEPA puisqu'elle est la cible des ANCA et qu'il s'agit d'une des cellules effectrices des lésions endothéliales. Dans des modèles *in vitro*, après stimulation par le TNF- $\alpha$  ou l'IL-1 $\beta$ , les neutrophiles expriment au niveau de leurs granules azurophiles la myéloperoxydase (MPO), peroxydase hémique microbicide. Le développement d'anticorps dirigés contre la MPO reste inexpliqué mais pourrait provenir d'un mimétisme moléculaire ou d'un dérèglement fonctionnel de la peroxydase conduisant à une rupture de tolérance immunitaire. La liaison des ANCA anti-MPO

aux neutrophiles complète leur activation et aboutit à la production de dérivés réactifs de l'oxygène et à leur dégranulation participant ainsi à la vascularite (15).

#### d) Rôle des lymphocytes

La GEPA est caractérisée par une réponse lymphocytaire T de type Th2 conduisant à une production accrue d'interleukines de type Th2 (IL-4, IL-5 et IL-13) (46, 52) responsables de l'activation des éosinophiles, d'une hypersécrétion de mucus par leur action sur les cellules épithéliales et d'une hypersensibilité des voies aériennes via les cellules musculaires lisses, expliquant la symptomatologie asthmatique. L'épithélium des voies aériennes supérieures est également atteint expliquant à son tour les atteintes Oto-Rhino-Laryngées (ORL) telles la polypose naso-sinusienne et la rhinite.

En parallèle de ce phénotype Th2 majoritaire, il existe également des lymphocytes orientés Th1 (mis en évidence sur des biopsies cutanées) (53) et Th17. Certains auteurs ont montré que les lymphocytes Th17 étaient plus fréquemment trouvés chez des patients ayant une GEPA active que chez des témoins sains ou des patients souffrant d'asthme, de pneumonie éosinophile chronique, ou encore de GEPA inactive (54, 55).

L'augmentation du nombre de cellules Th17, caractérisées par la production d'IL-17A et IL-22, s'associe à une diminution du nombre des lymphocytes T régulateurs (56).

Ainsi, la GEPA est caractérisée par une activation majeure des lymphocytes Th2, associée lors des phases d'activité de la maladie à une activation des lymphocytes Th1 et Th17, et une inhibition des cellules T régulatrices.

### 3. Critères diagnostiques

Non communément admis, les critères diagnostiques sont ceux de LANHAM, décrit en 1984 (16), et ceux définis par l'American College of Rheumatology (ACR) de 1990 (57). Ils sont essentiellement cliniques mais reposent également pour partie sur des prélèvements anatomo-pathologiques. Ils sont récapitulés dans le tableau II. Les critères de l'ACR sont actuellement les plus utilisés. Quand

la biopsie est positive, la présence de 4 ou plus des 6 critères de la classification de l'ACR permet de retenir le diagnostic avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 99,7% (57).

Tableau II : critères diagnostiques de la GEPA

	Années	Conditions	Critères
<b>Churg et Strauss(18)</b>	1951	autopsies	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antécédents d'asthme</li> <li>- éosinophilie tissulaire</li> <li>- vascularite systémique</li> <li>- granulomes extravasculaires</li> <li>- nécrose fibrinoïde du tissu conjonctif</li> </ul>
<b>Critères de Lanham (16)</b>	1984	critères cliniques avec ou sans anatomo-pathologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asthme</li> <li>- Hyperéosinophilie sanguine (&gt; 1500/mm<sup>3</sup> ou &gt; 10% leucocytes totaux)</li> <li>- Vascularite systémique sanguine comportant au minimum 2 atteintes viscérales extra-pulmonaires</li> </ul>
<b>Critères ACR (57)</b>	1990	critères cliniques avec ou sans anatomo-pathologie, diagnostic probable si 4 critères présents sur 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asthme</li> <li>- Hyperéosinophilie sanguine &gt; 10% du compte cellulaire des globules blancs</li> <li>- Mono ou multinévrite ou polyneuropathie attribuable à la vascularite</li> <li>- Infiltrats pulmonaires non fixés, transitoires ou migrants</li> <li>- Atteinte ORL avec douleurs sinusiennes chroniques, polypose naso-sinusienne ou opacité sinusienne</li> <li>- Accumulation d'éosinophiles en extra-vasculaire sur des biopsies incluant artère, artériole ou veinule</li> </ul>

D'après GRECO *et al.*, autoimmunity review 2015 (9) ; GEPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite, ACR : american college of rheumatology

#### 4. Signes cliniques et anatomopathologie

Classiquement, trois phases cliniques sont décrites dans l'histoire naturelle de la maladie. La première phase, appelée phase prodromale, correspond à une rhinite allergique associant souvent de l'asthme et des sinusites récidivantes dont les traitements deviennent de plus en plus compliqués nécessitant l'utilisation de corticoïdes dans 77% des cas afin de contrôler l'asthme (17). Cette phase peut durer plusieurs années (de 3 à 8 ans en fonction des séries, jusqu'à 10 ans) (10, 17, 18), s'aggrave au décours de la seconde phase et s'améliore fréquemment avant le début de la troisième phase (17).



La seconde phase correspond à la phase d'hyperéosinophilie supérieure à 1500 éosinophiles/mm<sup>3</sup> associée à la présence d'infiltrats pulmonaires éosinophiliques chez plus de la moitié des patients. Il peut s'y associer des épanchements pleuraux éosinophiliques. Certains patients présentent également un infiltrat éosinophile du tractus gastro-intestinal. Enfin cette phase s'associe à l'apparition de signes généraux tels une altération de l'état général, une fièvre et une perte de poids. Sont également retrouvées des myalgies diffuses et des arthralgies sans déformation (17). La troisième phase, quant à elle, correspond à la phase de vascularite systémique associée aux atteintes neurologiques périphériques et cardiaques (17).

#### a) Atteintes histologiques

Les deux atteintes histologiques les plus fréquemment retrouvées dans la GEPA sont une vascularite nécrosante ainsi que des granulomes nécrosants extravasculaires habituellement associés à un infiltrat éosinophile. Ces granulomes possèdent en leur centre, comme précédemment décrit, des éosinophiles nécrotiques entourés d'une palissade d'histiocytes et de cellules géantes multinucléées (16, 18). Ces derniers ne sont néanmoins pas présents chez tous les patients et ne sont pas pathognomonique (16, 58).

A coté de ces atteintes histologiques classiques, chaque organe cible peut présenter quelques particularités anatomo-pathologique décrites ci-dessous.

#### b) Atteintes respiratoires / pulmonaires

Souvent au premier plan de la maladie, l'atteinte respiratoire (et notamment l'asthme) évolue avec la progression de la GEPA.

La phase prodromique se caractérise par la présence d'un asthme de plus en plus difficile à traiter présent dans 96 à 100% des cas (9, 10, 12, 28, 59). Certains patients ne vont présenter quant à eux qu'un équivalent allergique telle une rhinite. Cet asthme peut donc précéder de plusieurs années le diagnostic de GEPA (10 ans en moyenne) ou n'apparaître que concomitamment d'autres manifestations systémiques, voir qu'après le diagnostic. Ainsi, il s'agit souvent d'un asthme à début tardif, survenant autour de 30 à 40 ans (10, 19, 59). Il aboutit fréquemment à un échec des

thérapeutiques usuelles conduisant à l'utilisation de corticoïdes par voie générale pouvant être nécessaire jusque dans 26% des cas selon l'étude de SAMSON *et al* (17, 28).

Au décours de la phase éosinophilique, la présence d'infiltrats pulmonaires uni ou bilatéraux, labiles, observés en radiographie conventionnelle et de manière plus sensible en tomodensitométrie, est l'un des éléments diagnostiques des critères de l'ACR (57). Néanmoins ces infiltrats ne sont pas spécifiques de la GEPA et peuvent se voir au décours des différentes pneumopathies à éosinophiles. Ils régressent spontanément ou sous corticothérapie. Selon certaines études radiologiques, jusqu'à 25% des patients porteurs de GEPA présentent des opacités nodulaires périphériques, 66% des épaissements de la paroi bronchique et des bronchectasies et jusqu'à 86% sont susceptibles de présenter des opacités en verre dépoli lors des phases actives de la maladie (60-62).

Ces opacités en verre dépoli peuvent correspondre dans environ 4% des cas à des hémorragies alvéolaires témoins d'une capillarite pulmonaire évoluant dans le cadre de la vascularite des petits vaisseaux (12, 63). Le tableau associe alors des hémoptysies, un infiltrat pulmonaire et une anémie.

Retrouvée dans environ 30% des cas dans d'anciennes séries (17) et plus récemment 9 à 19% des cas (12, 28, 59), l'atteinte pleurale peut être uni ou bilatérale et est souvent asymptomatique. L'analyse du liquide révèle un exsudat et les polynucléaires éosinophiles peuvent représenter plus de 50% des éléments figurés (17, 59).

Enfin, des paralysies phréniques ont été décrites et semblent plus en rapport avec une atteinte ischémique vasculaire du nerf phrénique (64, 65).

### c) Atteintes neurologiques

Manifestation extrapulmonaire la plus fréquente (présente dans environ 70% des cas) (9), l'atteinte neurologique se caractérise essentiellement par une neuropathie périphérique résultant d'une mononévrite multiple touchant principalement les membres inférieurs. L'atteinte la plus fréquente semble être celle du sciatique poplité externe, touché dans 2/3 des cas (17, 19). Comme décrit

précédemment concernant les atteintes phréniques, elle est la conséquence d'une vascularite des *vasa vasorum* (16, 18). Le déficit est principalement sensitivo-moteur et d'installation brusque.

Les atteintes du système nerveux central sont quant à elles plus rares (25% de cas) (9, 16). Elles se caractérisent par une épilepsie ou des signes de focalisation. L'hémorragie méningée, les hémorragies et infarctus cérébraux sont rares mais dans certaines séries elle représentent la deuxième cause de mortalité (10).

#### d) Atteintes cardiaques

Première cause de mortalité dans la GEPA, l'atteinte cardiaque est crainte du fait de son mauvais pronostic. La fréquence des atteintes cardiaques est très variable en fonction des séries, pouvant aller de 15 à 85% (19). GUILLEVIN *et al.* (10) et SINICO (30) ont rapporté que la présence d'une atteinte cardiaque était en partie liée au statut immunologique du patient. L'absence d'ANCA semble liée plus fréquemment à une atteinte cardiaque (49% contre 12% lors de leur positivité). La présence d'une atteinte cardiaque de la maladie en l'absence d'ANCA laisse supposer à un mécanisme autre que celui de la vascularite coronaire. L'hypothèse actuelle est celle d'une atteinte liée à l'hyperéosinophilie ou à une granulomatose myocardique. En effet, l'hyperéosinophilie est connue quelque soit la pathologie pour être un facteur de risque de cardiomyopathie et de fibrose endomyocardique via l'infiltration tissulaire et la dégranulation des éosinophiles aboutissant à la libération de l'ECP. L'ECP est capable d'endommager les tissus endomyocardiques et contribue probablement au possible développement d'une fibrose endomyocardique (15).

#### e) Atteintes rénales

Moins fréquente que dans les autres vascularites à ANCA, les atteintes rénales correspondent à une glomérulonéphrite extracapillaire rapidement progressive. Présente dans 15% des cas, la biopsie rénale met en évidence des croissants glomérulaires cellulaires ou fibreux en fonction de l'âge des lésions. Elle est qualifiée de pauci-immune du fait d'une immunofluorescence négative.

En l'absence de traitement, l'histoire naturelle se fait vers une insuffisance rénale pouvant être rapidement terminale (19). Certains patients présentent déjà une insuffisance rénale au diagnostic (9).

#### f) Atteintes ORL

Prédominant avec l'asthme dans la phase prodromique, l'atteinte ORL passe au second plan lors des phases deux et trois de la maladie. Elle se caractérise par une rhinite non nécessairement allergique, présente dans 70% des cas, une obstruction nasale, une polypose nasale et une sinusite non destructrice (62,5%) (19). Les autres manifestations possibles sont des otites moyennes purulentes, des écoulements auriculaires ou encore une perte auditive (9).

#### g) Atteintes cutanées

De nombreux signes cutanés non spécifiques des vascularites peuvent se voir au cours de la GEPA chez environ 40 à 75% des patients tels un purpura fréquemment nécrotique des membres inférieurs, des éruptions maculo-papuleuses érythémateuses, des nodules cutanés, des lésions urticariennes, un livédo reticularis, des vésicules, des pustules aseptiques ou encore des pétéchies (9).

#### h) Atteintes digestives

Les douleurs abdominales sont présentes chez 30 à 60% des malades associées à des signes fonctionnels digestifs tels des nausées, des vomissements et de la diarrhée.

La complication la plus sévère correspond à des lésions ischémiques (essentiellement de l'intestin grêle) se compliquant de perforations digestives et de saignements. Il existe également des atteintes digestives à éosinophiles (gastrite ou atteinte du grêle) associées aux lésions de vascularite (19).

## 5. Pronostic

Si la mortalité globale de la maladie est d'environ 25% (voir 50% sans traitement), les formes sans facteurs de mauvais pronostic n'ont une mortalité que de 3% (9, 19). Ainsi, le pronostic est globalement bon. Un score pronostic clinique a été établi par le Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV) en 1996 et révisé en 2011. Il s'agit du FFS pour Five-Factor-Score. La moitié des décès est liée aux atteintes de la vascularite et la mortalité observée au cours de la première année est dans 66% des cas due à une vascularite non contrôlée. Hormis les vascularites digestives, la cardiomyopathie est la première cause de décès. Les complications iatrogènes de la maladie sont responsables de 17,6% des décès, ce qui équivaut au pourcentage de décès par cause respiratoire (19).

Même si elles concernent 25% des cas, les rechutes sont moins fréquentes que dans d'autres vascularites nécrosantes telle la polyangéïte microscopique ou la granulomatose avec polyangéïte (19).

## 6. Traitements

Premier traitement mis en place, la corticothérapie brève (d'une durée d'environ 3 semaines) à forte dose est utilisée dans les formes sévères de la maladie. L'utilisation de bolus de corticoïdes n'est indiquée qu'en cas de facteurs de mauvais pronostic et l'emploi prolongé de doses de prednisone supérieures à 1 mg/kg par jour ne se justifie pas du fait de l'augmentation des risques iatrogènes sans bénéfice clinique démontré (19). Après initiation du traitement, on obtient une rémission rapide dans 80% des cas.

Après une phase de décroissance rapide, une corticothérapie prolongée à dose minimale efficace (de l'ordre de 5 à 10 mg de prednisone par jour) est usuelle afin de contrôler l'asthme qui persiste une fois la vascularite guérie. La corticothérapie inhalée permet néanmoins de diminuer la corticothérapie per os (19).

En cas de résistance à une corticothérapie bien conduite ou de la présence de facteurs de mauvais pronostic, il est préférable d'employer des immunosuppresseurs. Parmi ces derniers, le cyclophosphamide est le plus employé et celui semblant le plus efficace. Les autres molécules

utilisables sont l'azathioprine (principal traitement d'entretien de 12 à 18 mois), le méthotrexate et le mycophénolate mofétil (19).

Les échanges plasmatiques sont effectués dans les vascularites sévères sur le principe de l'épuration des complexes immuns responsables d'un certain nombre de vascularites et la restauration des capacités d'épuration du système réticulo-endothélial. Une efficacité de ces derniers semble avoir été démontrée dans l'amélioration de la fonction rénale de certains patients (19).

De nouveaux médicaments, notamment les biothérapies, sont actuellement en cours d'évaluation dans le traitement de la GEPA. Parmi eux, le rituximab a démontré son efficacité dans les vascularites avec ANCA. Il est aussi efficace que le cyclophosphamide en traitement d'induction de la rémission. Le mépolizumab a également montré son efficacité dans une courte série de patients. De même, malgré certains doutes initiaux sur le risque d'induction d'une GEPA par l'utilisation d'Omalizumab (35), de nouvelles études semblent démontrer son efficacité sur le traitement d'asthmes persistants malgré la corticothérapie (9). Enfin, les immunoglobulines sont régulièrement utilisées dans les vascularites avec ANCA et permettent d'obtenir leurs rémissions (9, 19).

### C. Éosinophilie pulmonaire

Comme vu précédemment, l'éosinophilie pulmonaire constitue l'une des principales causes d'asthme sévère. En effet, cette dernière est l'un des éléments diagnostiques des trois principaux diagnostics différentiels à savoir la granulomatose éosinophilique avec polyangéïte, l'asthme broncho-pulmonaire allergique et la pneumopathie chronique à éosinophile.

Elle correspond à un ensemble de pathologies ou syndromes caractérisés par la présence d'un infiltrat pulmonaire éosinophilique, retrouvé à la biopsie ou lors d'un lavage broncho-alvéolaire riche en éosinophiles (> 5% des éléments figurés), associé ou non à une hyperéosinophilie sanguine (66, 67).

## 1. Etiologies

Les principales étiologies des pneumonies éosinophiles sont rappelées dans le tableau III.

La présence de polynucléaires éosinophiles au niveau des bronches peut également se voir au décours d'un asthme, d'une bronchite à éosinophiles avec toux chronique ou d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (68).

Tableau III : Classification des pneumonies éosinophiles

<b>Eosinophilie pulmonaire simple (Syndrome de Loeffler)</b>	Parasitaires (Helminthes), médicamenteuses, causes inconnues
<b>Aspergillose broncho-pulmonaire allergique</b>	<i>Aspergillus fumigatus</i> autres espèces d'aspergillus
<b>Eosinophilie pulmonaire tropicale</b>	Microfilarae
<b>Eosinophilie pulmonaire associée à une infestation helminthique</b>	Ascaris, Strongyloides, Toxocara, Schistosoma
<b>Pneumopathies éosinophiles</b>	Aiguës et chroniques
<b>Vascularite à ANCA</b>	Granulomatose éosinophilique avec polyangéïte
<b>Syndrome Hyperéosinophilique</b>	mutation FIP1L1-PDGFR $\alpha$ , dysfonctionnement lymphocytaire, idiopathique
<b>Granulomatose bronchocentrique</b>	

D'après GILLIAN *et al.* et LIEBOW (67)

## 2. Bronchite à éosinophiles

La bronchite à éosinophiles correspond à une inflammation chronique de la paroi bronchique avec présence de polynucléaires éosinophiles. Elle n'est pas associée à un asthme (pas d'hyper-réactivité bronchique, spirométrie normale, stabilité du débit de pointe) et se définit par la présence d'éosinophiles supérieurs à 3% dans les expectorations, qu'elles soient induites ou non (68). Elle survient de manière isolée, idiopathique et est responsable d'une toux chronique, représentant jusqu'à 13% des toux chroniques isolées à radiographie thoracique normale (68). Les facteurs favorisant le recrutement des éosinophiles au niveau de la paroi bronchique sont principalement les mêmes que ceux impliqués dans l'asthme (viroses, médicaments, pneumallergènes, reflux gastro-oesophagien... ) (68). Son évolution au long terme, même si elle reste mal connue, est

celle d'une affection bénigne et peu évolutive. Néanmoins, des formes chroniques avec évolution secondaire vers une pathologie bronchique chronique obstructive existent.

### 3. Asthme hyperéosinophilique sans et avec signes systémiques

L'inflammation bronchique éosinophilique se retrouve dans plus de 60% des asthmes. Il s'agit du phénotype asthmatique le plus fréquent en opposition aux asthmes neutrophiliques et paucigranulocytaires. Il représente à lui seul plus de 50% des asthmes sévères (68, 69).

Bien que la définition ne soit pas consensuelle, l'asthme hyperéosinophilique se définit par l'association d'un asthme avec une hyperéosinophilie supérieure à 1 (et surtout 1,5) G/l, et/ou un taux d'éosinophiles au lavage broncho-alvéolaire supérieur à 25% (surtout 40%), et/ou une hyperéosinophilie de niveau comparable à la cytologie de l'expectoration induite (4). L'asthme hyperéosinophilique isolé se comporte souvent comme un « asthme difficile » non contrôlé par les corticoïdes inhalés à dose normale. Il peut parfois évoluer vers une authentique GEPA (4).

Il s'agira là encore de faire la distinction entre un asthme hyperéosinophilique isolé et un asthme dans le cadre d'une broncho-pneumopathie éosinophilique ou d'un syndrome systémique avec hyperéosinophilie (dont fait partie la GEPA) où pourront s'associer à la symptomatologie asthmatique des signes généraux et/ou systémiques (4).



### III. Objectif de l'étude

La connaissance précise de l'épidémiologie de la GEPA, l'évaluation de l'éventuel retard diagnostic et la connaissance des premiers signes systémiques susceptibles d'attirer notre attention nous paraissent nécessaires afin de sensibiliser le corps médical à l'exploration précoce des asthmes sévères. Cette meilleure connaissance permettra d'améliorer la prise en charge initiale et le dépistage précoce de la GEPA par l'identification des premiers signes d'alerte lors de la phase prodromique.

L'objectif de notre travail est donc de déterminer à partir de l'étude rétrospective de la base de données du Programme de Médicalisation du Système d'Information, l'incidence et la prévalence de la GEPA sur 10 ans, les causes d'hospitalisation des patients atteints de GEPA dans les 5 années précédant le diagnostic, et ce notamment pour l'asthme, ainsi que leur devenir à 2 ans. Nous analyserons aussi, pour comparaison, les mêmes données pour les patients atteints d'éosinophilie pulmonaire.

Nous présentons notre travail sous la forme d'un article en ayant sélectionné les résultats qui nous ont paru les plus intéressants et pertinents. L'intégralité des autres résultats est disponible en Annexe. Cet article n'est pas encore complètement finalisé car il nous manque encore notamment des analyses sur les caractéristiques de patients hospitalisés pour certain GHM au sein de la population incidentes des GEPA et sur les motifs d'hospitalisation dans les deux ans des patients asthmatiques. Une fois ces résultats obtenus, nous traduirons cet article afin de le soumettre pour publication dans une revue internationale.

## IV. Article

### **Granulomatose éosinophilique avec polyangéïte, éosinophilie pulmonaire et asthme : une étude comparative épidémiologique de 5 ans utilisant la base de données PMSI**

#### **Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic pneumonias and asthma : a comparative epidemiological study using the French nationwide hospital administrative database**

##### Introduction

La granulomatose hyperéosinophilique avec polyangéïte (GEPA) se caractérise dans sa phase prodromique par un asthme de sévérité croissante, associant par la suite une hyperéosinophilie puis une vascularite. Les objectifs de notre étude sont : de déterminer 1) l'incidence et la prévalence des GEPA et des éosinophilies pulmonaires non classées par ailleurs (EoP), 2) les motifs d'hospitalisations dans les 5 ans qui précèdent le diagnostic et le retard diagnostic éventuel et 3) de comparer leur devenir.

##### Méthodes

Nous avons inclus rétrospectivement sur l'ensemble des centres de soins français des cas prévalents (2005 à 2014) et incidents (repérés de 2012 à 2014, avec absence d'hospitalisation pour GEPA dans les 5 ans qui précèdent) de GEPA et d'EoP via la base nationale de données du programme de médicalisation du système d'information (PMSI). Nous avons déterminé dans la population prévalente d'asthmes et d'EoP hospitalisés en 2012 et 2013 la survenue de GEPA puis analysé la mortalité hospitalière.

##### Résultats

Entre 2012 et 2014, 803 cas incidents de GEPA ont été inclus (incidence annuelle moyenne 4,1 par million d'habitants [pm hab]). L'âge moyen au diagnostic est de 62±17 ans (sexe ratio 1:1). Leur mortalité hospitalière est de 6,2% (délai moyen 218j). Parmi les 71% hospitalisés dans les 5 ans précédents (15,5% de causes respiratoires, 14% digestives, 10,7% ORL et 6,3% cardiaques), seuls 6,6% l'ont été pour EoP dont 50% dans l'année précédente. Sur la même période, 1116 cas incidents d'EoP (5,7 pm hab/an) ont été inclus avec un âge moyen de 58±19 ans (sexe ratio 1:1) et 71,4% ayant déjà été hospitalisés dans les 5 ans (16,7% de causes respiratoires, 12,3% digestives, 8,4% cardiaques et 5,7% ORL). Leur mortalité est de 8,6% (délai moyen 233j).

Les prévalences moyennes de GEPA et d'EoP sont respectivement de 9,3 et 6,3 pm hab/an avec une augmentation significative entre 2005 et 2014 (respectivement x1,5 et x1,7 en 10 ans,  $p < 0,01$ ). Parmi les cas prévalents d'asthme et d'EoP hospitalisés (2012-2013), une GEPA est survenue dans 0,06% et 5,9% des cas (71 à 81% en 1 an).

##### Conclusion

Une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la GEPA, dont la mortalité des cas incidents reste non négligeable, et des causes d'hospitalisations préalables permettrait un diagnostic plus rapide. Une EoP aboutit plus souvent au diagnostic de GEPA qu'un asthme sévère sans EoP associée. L'identification des facteurs associés à l'augmentation de la prévalence des GEPA est nécessaire.

## A. Introduction

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) est une vascularite associée aux Anticorps Anti-Cytoplasme des polynucléaires Neutrophiles (ANCA) touchant essentiellement les vaisseaux de petit calibre et caractérisée par la présence de granulomes extravasculaires (1). Elle constitue l'un des diagnostics différentiels de l'asthme sévère (2) de part les caractéristiques de sa phase clinique initiale ou prodromique, associant un asthme et une symptomatologie ORL compatible avec une rhinite allergique (3). La durée moyenne de cette phase prodromique, estimée à 10 ans dans la littérature (3-6), ainsi que l'aggravation progressive de l'asthme conduisant à une escalade thérapeutique régulière, font que les cas de GEPA passent fréquemment pour un asthme difficile avant que le diagnostic ne soit fait. La mortalité globale est d'environ 25% (7-8) mais le pronostic s'est considérablement amélioré notamment par la mise en place rapide de traitements adaptés. Ceci implique la nécessité d'un diagnostic précoce en cas d'asthme sévère atypique. Plutôt que comme une seule maladie, l'asthme, et notamment l'asthme sévère, est maintenant considéré comme un complexe de syndromes multiples (9), ayant pour conséquence une difficulté de reconnaissance et de prise en charge adaptée (10). Le diagnostic d'asthme (dans les formes sévères) est porté à tort dans 12 à 30% des cas (11).

La connaissance précise de l'épidémiologie de la GEPA, l'évaluation de l'éventuel retard diagnostic et la connaissance des premiers signes systémiques susceptibles d'attirer notre attention en cas d'asthme atypique sont indispensables afin de sensibiliser le corps médical à l'exploration précoce des asthmes sévères. L'objectif est d'améliorer la prise en charge initiale et le dépistage précoce de la GEPA par l'identification des premiers signes d'alerte lors de la phase prodromique.

Les études actuellement disponibles concernant l'épidémiologie de la GEPA sont des revues de littérature (3, 8, 12-15) ou ont été réalisées à partir de cohortes essentiellement uni-centriques ou régionales (15-21), à partir de recoupement de différentes études (22) ou de registres (6). Seule une étude analysant l'incidence de la GEPA chez les patients traités pour asthme a été menée sur

population entière dans le Massachusetts (23). A notre connaissance, il n'existe pas d'étude épidémiologiques concernant les liens entre GEPA et les éosinophilies pulmonaires ou les nouvelles entités nosologiques telles l'asthme hyperéosinophilique (9) et l'asthme hyper-éosinophilique avec manifestation systémiques (24).

Il nous semblait donc nécessaire de compléter les travaux actuellement disponibles par une étude épidémiologique de grande ampleur incluant l'ensemble des cas de la population française hospitalisée. L'expérience de notre groupe (25, 26) nous a conduit à l'utilisation de la base de données du Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMSI). L'utilisation de cette base de données à but épidémiologique a été validée par plusieurs travaux préalables (27-29).

L'objectif de l'étude est ainsi de déterminer, sur dix ans, à partir de l'étude rétrospective de la base de données du Programme de Médicalisation du Système d'Information, les causes d'hospitalisations des patients atteints de GEPA et d'éosinophilie pulmonaire dans les 5 ans précédant le diagnostic, et ce notamment pour la population prévalente asthmatique hospitalière, ainsi que leur devenir à deux ans.

## B. Matériels et méthodes

### 1. Le programme de médicalisation du système d'information (PMSI)

Inspiré du système américain des groupes homogènes de malades, le PMSI constitue depuis 1991 une base de données nationales administratives sur la santé en France. Le système a été étendu à tous les établissements de santé français en 1997. Conçu initialement pour analyser l'activité des hôpitaux et contribuer à l'élaboration de la stratégie des plans de santé, il permet depuis 2008 de déterminer le budget de chaque hôpital. Ce dernier dépend en effet de l'activité médicale déclarée dans un programme spécifique compilant des résumés d'hospitalisations liés à toutes les admissions. Les informations contenues dans ces résumés sont anonymes et couvrent à la fois les données médicales et administratives. Les diagnostics principaux et secondaires identifiés lors du séjour à l'hôpital sont codés selon la dixième édition de la Classification internationale des maladies (CIM-10). Chaque établissement produit son propre ensemble de données anonymes standardisées qui sont ensuite compilées au niveau national. Le fait que ces données nationales soient utilisées pour répartir les budgets des hôpitaux a encouragé l'amélioration de la qualité des données en termes de cohérence, d'exactitude et d'exhaustivité.

### 2. Constitution de la population

Cette étude est une étude multicentrique rétrospective basée sur les données du PMSI à l'échelle nationale recueillies entre Janvier 2005 et Décembre 2014. L'utilisation du PMSI pour cette étude a été approuvée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (n° CNIL 1576793). Un accord écrit des patients n'était pas nécessaire. Les données du PMSI ont été transmises par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (n° ATIH 2015-111111-47-33). L'analyse s'est déroulée en plusieurs temps. Nous avons d'abord inclus tous les patients qui ont été admis à l'hôpital pour Granulomatose Éosinophilique avec Polyangéïte (M30.1 : Périartérite avec atteinte pulmonaire [Churg et Strauss] [Granulomatose éosinophilique avec polyangéïte]) au cours de la période d'intérêt. Nous avons par ailleurs effectué le même travail pour les patients qui ont été admis à l'hôpital pour « éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs » (J82 Éosinophilie

pulmonaire non classée par ailleurs). Dans un premier temps, toutes les hospitalisations dont le diagnostic principal ou associé était M30.1 ou J82 ont été incluses. De la base de données PMSI, nous avons recueilli des données sur l'âge, le sexe, les diagnostics principaux, reliés ou associés lors de la venue et durant les 5 ans précédant le diagnostic, ainsi que la mortalité hospitalière dans les deux années qui ont suivi. Nous avons enregistré des données sur la prévalence et l'incidence des GEPA et « l'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs » hospitalisées en France. La prévalence correspond au nombre de patients présentant une GEPA ou une « éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs » au cours d'une période annuelle définie entre janvier 2005 et décembre 2013, pour laquelle les récurrences ont été exclues. L'incidence a été définie comme le nombre de nouveaux cas par an en prenant un recul de 5 ans précédant le diagnostic codé afin d'éliminer les récurrences. De ce fait, l'analyse de l'incidence a été effectuée sur les données de janvier 2012 à décembre 2014.

Par la suite, nous avons repris les cas « d'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs » pour lesquels nous avons exclu les patients ayant eu un diagnostic de GEPA antérieur ou durant le suivi, constituant ainsi une troisième cohorte de patients.

Enfin, à visée descriptive, nous avons également inclus l'ensemble des patients avec un diagnostic principal ou associé d'asthme (J45 et J46) ou d'hyperéosinophilie (D72.1) sur la période de janvier 2007 à décembre 2013 afin de déterminer la prévalence des hospitalisations pour ces deux affections.

### 3. Variables

Dans le système de codage PMSI, le clinicien doit indiquer le diagnostic principal (DP) correspondant à un symptôme ou une maladie ainsi que tout diagnostic associé (DAS) pour des conditions qui nécessitent des niveaux importants de soins. Le diagnostic relié (DR) peut compléter le diagnostic principal quand il correspond à un code en Z (suivi, traitements tels que chimiothérapie ou échanges plasmatiques...) et quand une maladie chronique ne peut pas être enregistrée au cours de l'hospitalisation.

Nous avons donc, pour les cas incidents des deux cohortes (incidents GEPA et incidents éosinophilie pulmonaire), colligé l'ensemble des hospitalisations sur les 5 ans précédant le diagnostic (jusqu'à 2007) et récupéré le motif d'hospitalisation, classé en catégories majeures de diagnostics (CMD) puis en groupes homogènes de malades (GHM). Nous avons ainsi détaillé au sein des CMD les GHM correspondant aux atteintes cliniques usuelles de la GEPA, à savoir neurologiques (CMD1), ORL (CMD3), respiratoires (CMD4), cardiaques (CMD5), digestives (CMD6), cutanées (CMD9) et rénales (CMD11).

Nous avons par la suite comparé les motifs d'hospitalisations entre les deux cohortes tant au niveau des CMD que des GHM de la CMD 4 (affections respiratoires).

La première cause d'hospitalisation dans les 5 ans qui précèdent le diagnostic au sein de nos populations incidentes a été recherchée et le délai moyen avec le diagnostic calculé.

Nous avons également étudié la population asthmatique hospitalière pour connaître le nombre de patients incidents pour la GEPA et pour l'éosinophilie pulmonaire dans les années suivant le diagnostic avec le délai moyen de survenue.

Enfin, nous avons étudié parmi les cas incidents d'éosinophilie pulmonaire pour lesquels les patients porteurs de GEPA ont été exclus, le motif de première hospitalisation dans les 5 ans qui précèdent puis les avons comparés en terme de CMD avec les motifs des patients incidents de GEPA.

Pour finir, nous avons analysé la mortalité hospitalière sur nos trois cohortes incidentes et le délai moyen de survenue.

#### 4. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage, les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart type à la moyenne.

L'analyse statistique des données quantitatives a été effectuée par le test de Student ou le test de Mann et Whitney selon les conditions d'application. Les comparaisons de pourcentages ont été effectuées par le test du Chi<sup>2</sup> de Pearson ou le test exact de Fisher selon les conditions

d'application. Toutes les hypothèses ont été testées au risque alpha de 0.05. Le Logiciel SAS 9.2 ( SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) a été utilisé pour l'analyse statistique.



## C. Résultats

### 1. Population, prévalence et incidence des hospitalisations pour GEPA

#### a) Incidence des hospitalisations pour GEPA

Nous avons pu inclure entre janvier 2012 et décembre 2014, 803 cas incidents de GEPA (tableau 1). L'incidence était en moyenne de 4,08 par million d'habitants sur les années 2012 à 2014. L'âge moyen au diagnostic était de  $62 \pm 17$  ans et était stable sur les 3 années. Le sexe ratio était de 1:1. Il existait une tendance non significative à l'augmentation de l'incidence au cours des années (3,76 par million d'habitants en 2012 contre 4,27 par million d'habitants en 2014), L'âge moyen au diagnostic était stable.

#### b) Prévalence des hospitalisations pour GEPA

La prévalence annuelle moyenne entre 2005 et 2014 était de 9,29 cas pour un million d'habitants soit 599 patients par an. L'âge moyen était de  $60 \pm 16$  ans (9 à 91 ans) avec un âge médian de 61 ans témoignant de la rareté de la maladie chez l'enfant. Le sexe ratio était de 1:1 (tableau 2).

Il existait une prévalence croissante de 2005 à 2014 (471 patients soit 7,51 par million d'habitants contre 739 patients soit 11,22 par million d'habitants respectivement). Cette augmentation de prévalence (multipliée par 1,49 en 10 ans) était significative ( $p < 0,01$ ).

#### c) Caractéristiques de la population prévalente

Pour essayer de comprendre les facteurs possiblement en cause dans l'augmentation de la prévalence de la GEPA, nous avons étudié les caractéristiques démographiques de la population prévalente (tableau 3). Entre 2005 et 2014, il n'existait pas de variation significative du sexe ratio ( $p = 0,15$ ) qui restait stable à 1:1. L'âge moyen, avait tendance à augmenter entre 2005 et 2014 ( $58,6 \pm 15$  et  $61 \pm 16$  ans respectivement) mais cela n'était pas significatif ( $p = 0,14$ ). L'âge moyen prévalent de 2014 était similaire à celui des cas incidents. L'âge médian quant à lui, augmentait de 60 à 63 ans. Concernant le milieu d'habitat, 14% des patients avaient un habitat rural et 86% un

habitat urbain. La répartition entre les deux types d'habitats n'avait pas varié de manière significative sur la période d'intérêt ( $p=0,92$ ). Le diagnostic avait été codé en Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) dans 56% des cas et le diagnostic en CHU était significativement plus fréquent en 2014 qu'en 2005 (60,5% contre 48% respectivement,  $p<0,01$ ).

## 2. Hospitalisations antérieures des cas incidents de GEPA

Afin de rechercher d'éventuelles hospitalisations pour des causes pouvant correspondre à des symptômes initiaux de la maladie, nous avons repris et analysé l'ensemble des hospitalisations antérieures des cas incidents de GEPA de 2012 à 2014.

Après reprise des 803 cas incidents de GEPA entre 2012 et 2014, 573 patients (71,4%) avaient déjà été hospitalisés dans les 5 années qui ont précédé le diagnostic. Le nombre total de séjours était de 4248 séjours soit 7,4 séjours par patient durant les 5 ans, soit un total de 1,5 séjours par patient par an.

Les six diagnostics principaux les plus fréquents (en termes de CMD et en nombre de séjours) représentaient à eux seuls 79,6% des hospitalisations précédant le diagnostic.

L'ensemble des GHM principaux (en terme de nombre de séjours) des 6 CMD les plus fréquentes est détaillé en annexe (tableau A7). Les causes respiratoires représentaient 11,7% des hospitalisations. Les hospitalisations pour « bronchite et asthme chez le plus de 17 ans » représentaient 175 séjours (4,12%) et celles pour « pneumonies et pleurésies banales » 58 séjours (1,36%). Concernant les procédures diagnostiques et thérapeutiques, les hospitalisations pour « endoscopie bronchique en ambulatoire » représentaient 26 séjours (0,61%), celles pour « chimiothérapie pour affection non tumorale » 230 séjours (5,4% - 29 patients) et celles pour « aphérèse sanguine » 90 séjours (2,12% - mais un seul patient).

Nous nous sommes par la suite intéressés aux causes d'hospitalisations potentiellement en rapport avec une atteinte de la GEPA dans les cinq années précédant son diagnostic (tableau 4). Ces dernières étaient déterminées en fonction des atteintes classiquement décrites dans la littérature.

Parmi les 803 cas incidents de GEPA, 53 (6,6%) patients avaient été hospitalisés pour une éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs. De même, 388 (48,32%) patients avaient eu une hospitalisation antérieure pour asthme.

Nous avons ensuite analysé le DP (en terme de CMD) de la première hospitalisation au cours des 5 ans (tableau 5) en l'exprimant en nombre de patients afin de supprimer l'impact des motifs pour lesquels un patient est susceptible d'être hospitalisé à plusieurs reprises (notamment les CMD « séances »).

Le délai moyen entre la première hospitalisation et le diagnostic de GEPA était de  $1228 \pm 568$  jours. La répartition du délai entre les deux diagnostics pour les CDM potentiellement en rapport avec une atteinte de la GEPA est exprimée dans le tableau 6. Le délai entre la première hospitalisation antérieure pour éosinophilie et le diagnostic de GEPA était inférieur à un an dans plus de la moitié des cas. De même, la première hospitalisation pour asthme était concomitante du diagnostic de GEPA dans 33% des cas (127 patients), survenait dans le mois précédent dans 6% des cas (23 patients), et dans l'année précédente dans 28% des cas (110 patients). Le délai entre la première hospitalisation pour asthme et le diagnostic de GEPA allait de 0 (hospitalisation concomitante) à 2041 jours avec un délai moyen de  $497 \pm 634$  jours et médian de 123 jours.

### 3. Comparaison des cas incidents GEPA et éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs

L'ensemble des études d'incidence, de prévalence, des caractéristiques de la population et des hospitalisations antérieures ont également été effectuées pour l'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs. Cela nous a permis de les comparer par la suite avec les motifs d'hospitalisations préalables pour les cas incidents de GEPA (tableau 7). L'étude a été effectuée dans un premier temps par comparaison des CMD entre les deux groupes. Les patients ayant une GEPA avaient significativement plus d'hospitalisations pour cause ORL (3,7% contre 1,8%,  $p < 0,01$ ) mais moins d'hospitalisations pour cause respiratoire (11,7% contre 16,7%,  $p < 0,01$ ) et neurologique (1,8% contre 2,6%,  $p = 0,02$ ). Nous avons par la suite comparé au sein de la CDM 4

(affection respiratoire) les GHM codés en DP entre les deux groupes (tableau A11). L'asthme et les broncho-pneumopathies chroniques étaient significativement plus présents chez les patients atteints de GEPA ( $p < 0,01$  pour chaque).

#### 4. Incidence de la GEPA dans la population asthmatique hospitalière

A partir de la population prévalente d'asthmes hospitalisés, nous avons souhaité déterminer le nombre de patients ayant un diagnostic de GEPA suite à l'hospitalisation pour asthme. Nous avons comparé ces résultats avec les patients ayant été hospitalisés pour éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs. Pour cela, nous avons considéré les cas incidents (avec une absence d'hospitalisation dans les 5 ans précédents pour le diagnostic en question) de GEPA au sein de la population prévalente d'asthmes hospitalisés (codé en DP) ainsi que dans la population prévalente totale d'asthmatiques hospitalisés (DP et DAS) en 2012 et 2013 (tableau 8). Le nombre de cas incidents parmi la population prévalente d'asthmes hospitalisés était le même en 2012 et 2013 (31 cas, 0,06%). Le délai moyen de survenu du diagnostic était pour 2012 et 2013 de  $223 \pm 224$  jours et de  $200 \pm 171$  jours respectivement, la majorité des cas survenant dans l'année (71% et 81% respectivement).

Enfin, nous avons également étudié l'incidence de la GEPA dans les populations incidente et prévalente hospitalières d'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs. Ces résultats sont disponibles en annexe (tableau A14).

#### 5. Mortalité hospitalière des cas incidents de GEPA

La mortalité hospitalière des cas incidents de GEPA et d'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs sans diagnostic associé de GEPA (tableau 9) était respectivement de 6,18% et 8,64% et survenait essentiellement durant la première année (délais moyens 218 et 233 jours).

## D. Discussion

Cette étude épidémiologique incluant 803 cas incidents de GEPA sur la population française hospitalisée entre 2005 et 2014, est à notre connaissance la plus importante jamais menée et la seule réalisée à l'échelle d'une population entière. Nous avons ainsi pu établir, que la GEPA présentait une incidence et une prévalence hospitalières de respectivement 4,08 et 9,29 cas par million d'habitants par an en France. La prévalence augmentait significativement entre 2005 et 2014 avec proportionnellement plus de cas en CHU. Soixante et onze pour-cent des patients avaient déjà été hospitalisés dans les 5 années qui ont précédé le diagnostic dont 48,3% pour un asthme avec un délai moyen de  $497 \pm 634$  jours (médiane de 123 jours). A l'inverse, le nombre de cas incidents de GEPA à 2 ans parmi la population prévalente d'asthmes hospitalisés était de 31 cas (0,06%) la majorité survenant dans l'année. La mortalité hospitalière des cas incidents était de 6,18% (délai moyen 218 jours).

Notre étude peut comporter des biais notamment directement liés au système de codage avec un risque de sous codage. Néanmoins ce dernier est probablement faible pour la GEPA du fait qu'il existe un code spécifique.

L'incidence annuelle observée dans notre étude correspond à celles retrouvées dans les différentes publications disponibles l'estimant entre 0,3 et 6,8 cas par million d'habitants (12, 22, 30) et entre 0,11 et 2,66 cas par million d'habitants par an chez l'adulte en France (19).

La prévalence hospitalière retrouvée correspondait aux différentes prévalences retrouvées dans la littérature allant de 3,3 cas par million d'habitants (22) à 38 cas par million d'habitants en Europe avec de grandes variations entre les différents pays (12). En France, elle était estimée entre 10,7 à 13,4 cas par million d'habitants (30). Comme dans notre étude, elle semble augmenter entre les études du début des années 1990 et les études de la fin des années 2000 (12, 22, 30). Une étude allemande retrouvait également un doublement de la prévalence de la GEPA entre 1994 et 2006 (21). La sensibilisation du corps médical au diagnostic grâce à la publication de recommandations françaises en 2007 (31) concernant la prise en charge des vascularites nécrosantes et

l'augmentation de l'âge des cas prévalents favorisé par une meilleure prise en charge thérapeutique peuvent expliquer cette dernière (9).

Différentes études suggéraient une différence de prévalence entre les patients résidants en milieu urbains et ceux résidants en milieu rural (19, 21, 32), impliquant de probables facteurs environnementaux dans la survenue de la GEPA. Dans notre étude, 15% des patients présentaient un habitat rural, semblant surreprésenté au regard des données statistiques de 2010 de l'Insee rapportant que 5% de la population française vit en zone rurale (33). Néanmoins, la définition des zones d'habitats différant entre le PMSI et l'Insee, nous ne pouvons comparer statistiquement ces valeurs. Par ailleurs, une étude cas-contrôle menée en 2004 au Royaume Uni ne retrouvait pas de lien entre le travail agricole et la GEPA (12).

Dans notre étude, l'incidence de la GEPA dans la population prévalente asthmatique hospitalière était de 600 cas par million de patients hospitalisés par an. Elle est donc beaucoup plus importante que celle rapportée dans la population asthmatique dans d'autres études où le taux moyen d'incidence varie de 14 à 75 cas par million d'habitants par an (23, 30). Cette forte incidence reflète le fait que notre population prévalente est celle des asthmes hospitalisés et donc les plus sévères.

Le délai entre la survenue de la GEPA et le début de l'asthme est estimé en moyenne à 10 ans dans la littérature (5, 34). Ce délai est supérieur à la durée de suivi qui nous a été permise par l'utilisation du système PMSI du fait d'un recul de 5 ans nécessaire à la caractérisation des cas que nous avons définis comme incidents. Néanmoins, notre étude concernant les asthmes imposant une hospitalisation antérieure, et donc sévère, le court délai entre l'hospitalisation pour asthme et le diagnostic de GEPA est expliqué par le fait que ce dernier s'aggrave entre 3 à 6 mois avant le diagnostic de GEPA (34). De plus, 33% des patients avaient un diagnostic concomitant et 6% un diagnostic de GEPA dans le mois, témoignant probablement d'un diagnostic en deux temps, avec une sortie avant une nouvelle hospitalisation pour bilan et diagnostic définitif de la GEPA.

Environ 15% des causes d'hospitalisations antérieures au diagnostic de GEPA ont été jugées comme possiblement liées à des symptômes attribuables à cette dernière. Elles sont essentiellement respiratoires, neurologiques, ORL et hépato-gastro-entérologiques. Il est à noter qu'un certain nombre de séjours précédant le diagnostic de GEPA correspond à un traitement par chimiothérapie pour affection non tumorale ou une apherèse. Il peut s'agir soit d'un biais de recrutement de notre étude témoignant de l'insuffisance du recul de 5 ans pour considérer un cas comme incident, soit de diagnostics différentiels portés à tort, ou de traitements d'urgence en attendant un diagnostic définitif. Cela peut correspondre notamment aux atteintes neurologiques (35, 36). Le fait que ce codage ne soit pas associé à celui de GEPA tend à démontrer que le diagnostic n'est pas encore porté, sans quoi il aurait été associé en DAS ou DR.

La mortalité dans notre étude était de 6,18% et survenait essentiellement durant la première année (délai moyen 218 jours). Dans les autres études, la survie est estimée entre 60% et 89% à 5 ans (6, 22) et 79% à 10 ans (6, 37). Notre mortalité est plus faible probablement parce qu'elle ne concerne que les patients décédés à l'hôpital mais surtout vraisemblablement en raison de l'amélioration considérable de la prise en charge thérapeutique après 1996 (6). Une étude de 2015 sur les facteurs prédictifs de mortalité hospitalière trouvait une mortalité hospitalière comparable de 4,4% (38). Ce chiffre de mortalité reste néanmoins élevé et nous rappelle qu'il s'agit d'une maladie grave.

En conclusion, notre étude conforte les données épidémiologiques connues et permet l'étude comparative du devenir des GEPA et des éosinophilies pulmonaires non classées par ailleurs en terme de survie et du risque évolution vers une GEPA pour les asthmes et les éosinophilies pulmonaires hospitalisées.

La fréquence des hospitalisations dans les années précédant le diagnostic et la fréquence des DP et DAS de pneumologie, neurologie, ORL et hépato-gastro-entérologie laisse supposer, bien que les délais relativement courts (1 à 2 ans) soient encourageants, à la persistance actuelle d'un retard diagnostic.

## E. Bibliographie

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 & Rheumatism*. 2013 2013/01/01//;65(1):1-11. en.
2. Magnan A. Asthme difficile : une démarche standardisée. *Revue Française d'Allergologie*. 2009 2009/09//;49:S49-S52. fr.
3. Abril A, Calamia KT, Cohen MD. The Churg Strauss Syndrome (allergic granulomatous angiitis): review and update. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2003 2003/09//;33(2):106-14.
4. Churg J, Strauss L. Allergic Granulomatosis, Allergic Angiitis, and Periarteritis Nodosa. *Am J Pathol*. 1951 1951/04//;27(2):277-301.
5. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine*. 1999 1999/01//;78(1):26-37. eng.
6. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier J-F, Hamidou M, Viallard J-F, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013 2013/01//;65(1):270-81. eng.
7. Guillevin L. La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss). *La Presse Médicale*. 2012 2012/10//;41(10):1004-13.
8. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Ruoppolo G, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2015 2015/04//;14(4):341-8. eng.
9. Cordier J-F. Asthme hyperéosinophilique. *La Presse Médicale*. 2008 2008/01//;37(1, Part 2): 167-72.
10. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012 2012/05//;18(5):716-25. eng.
11. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal*. 2014 2014/02/01//;43(2):343-73. en.



12. Watts RA, Lane S, Scott DGI. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2005 2005/04//;19(2):191-207.
13. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): state of the art. *Allergy*. 2013 2013/03/01//;68(3):261-73. en.
14. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *European Journal of Internal Medicine*. 2015 2015/09//;26(7):545-53.
15. Pamuk ÖN, Dönmez S, Calayır GB, Pamuk GE. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. *Clin Rheumatol*. 2016 2016/03/18//;35(8):2063-71. en.
16. Watts RA, Carruthers DM, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis: Changing incidence or definition? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1995 1995/08/01//;25(1):28-34.
17. Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, Gross WL. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology*. 2000 2000/12/01//;39(12):1396-402. en.
18. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum*. 2000 2000/02//;43(2):414-9. eng.
19. 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 & Rheumatism*. 2004 2004/02/15//;51(1):92-9. en.
20. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 2007/08//;46(8):1329-37. eng.
21. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology*. 2014 2014/05/01//;53(5):882-9. en.

22. Martin RM, Wilton LV, Mann RD. Prevalence of Churg–Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies. *Pharmacoepidem Drug Safe*. 1999 1999/05/01/;8(3):179-89. en.
23. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, Buist AS, Eisner M, Vollmer WM, et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol*. 2005 2005/06//;32(6):1076-80. eng.
24. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmunity Reviews*.
25. Lorgis L, Cottenet J, Molins G, Benzenine E, Zeller M, Aube H, et al. Outcomes After Acute Myocardial Infarction in HIV-Infected PatientsClinical Perspective. *Circulation*. 2013 2013/04/30/;127(17):1767-74. en.
26. Abdulmalak C, Cottenet J, Beltramo G, Georges M, Camus P, Bonniaud P, et al. Haemoptysis in adults: a 5-year study using the French nationwide hospital administrative database. *European Respiratory Journal*. 2015 2015/08/01/;46(2):503-11. en.
27. Bernier MO, Mezzarobba M, Maupu E, Caër-Lorho S, Brisse HJ, Laurier D, et al. Utilisation des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) dans les études épidémiologiques : application à la Cohorte Enfant Scanner. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2012 2012/10//;60(5):363-70. fr.
28. Chantry AA, Deneux-Tharoux C, Bal G, Zeitlin J, Quantin C, Bouvier-Colle MH. Le programme de médicalisation du système d'information (PMSI) – processus de production des données, validité et sources d'erreurs dans le domaine de la morbidité maternelle sévère. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2012 2012/06//;60(3):177-88. fr.
29. Guerra J, Luciolli E, Felce A, Ghersi B, Guilmineau F, Rousseau MC, et al. Validité de la description d'un groupe spécifique de patients par le PMSI-SSR. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2015 2015/08//;63(4):247-52. fr.

30. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg–Strauss syndrome). *Journal of Autoimmunity*. 2014 2014/02//;48–49:99-103.
31. Haute Autorité de Santé - ALD n°21 - Vascularites nécrosantes systémiques [updated 2016/09/22/23:39:30]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_608145/fr/ald-n21-vascularites-necrosantes-systemiques](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_608145/fr/ald-n21-vascularites-necrosantes-systemiques)  
[files/5323/ald-n21-vascularites-necrosantes-systemiques.html](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_608145/fr/ald-n21-vascularites-necrosantes-systemiques).
32. Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DGI. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis?: A case–control study. *Arthritis & Rheumatism*. 2003 2003/03/01//;48(3):814-23. en.
33. Insee - Territoire - Le nouveau zonage en aires urbaines de 2010 - 95 % de la population vit sous l'influence des villes [updated 2016/09/18/16:08:06]. Available from: [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref\\_id=ip1374#encadre1files/91/document.html](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1374#encadre1files/91/document.html).
34. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *European Respiratory Journal*. 2016 2016/09/01/:ERJ-00097-2016. en.
35. Camara-Lemarrooy CR, Infante-Valenzuela A, Villareal-Montemayor HJ, Soto-Rincon CA, Davila-Olalde JA, Villareal-Velazquez HJ. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Presenting as Acute Polyneuropathy Mimicking Guillain-Barre Syndrome. *Case Rep Neurol Med*. 2015 2015;2015:981439. eng.
36. Nagata K, Yamamoto S, Miyoshi K, Sato M, Arino Y, Mikami Y. A Diagnostic Algorithm for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Initially Diagnosed as Lumbar Disc Hernia or Lumbar Spinal Stenosis: Personal Experience and Review of the Literature. *Acta Med Okayama*. 2016 2016/08//;70(4):261-8. eng.
37. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribic C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *Journal of Autoimmunity*. 2013 2013/06//;43:60-9.

38. Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Matsui H, et al. Factors that predict in-hospital mortality in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergy*. 2015 2015/05//;70(5): 585-90. eng.

## F. Tableaux

**Tableau 1 : Incidence des hospitalisations pour GEPA entre 2012 et 2014.**

Années	2012	2013	2014	Moyennes
Nombre de patients	245	277	281	268
Age moyen (années ±ET)	62,2±16,4	61,1±15,5	61,3±17,6	62±17
Age médian et écarts (années)	64 (11-93)	63 (5-92)	63 (12-93)	63 (9-93)
Sexe féminin N (%)	128 (52,2)	130 (46,9)	144 (51,3)	134 (50)
Incidence par million	3,76	4,22	4,27	4,08

Incidence : nombre d'hospitalisation par an dans la population française avec recul de 5 ans. GEPA : Granulomatose éosinophiliques avec polyangéite. ET : écart type.

**Tableau 2 : Prévalence des hospitalisations pour GEPA entre 2005 et 2014.**

Années	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Moyennes
Nombre de séjours hospitalier	1163	1336	1430	1457	1451	1425	1453	1474	1740	DM	1437
Nombre de patients	471	483	505	562	603	634	656	636	704	739	599
Age moyen (années ± ET)	58,6 ±15,9	58,1 ±15,9	58,7 ±16,1	59,9 ±15,9	59,6 ±15,7	59,6 ±15,6	59,5 ± 16	61,7 ±15,7	61,3 ±15	61 ±16,1	60±16
Age median et écarts (années)	60 (13-88)	60 (14-87)	60 (11-93)	61 (7-88)	62 (10-94)	61 (6-92)	61 (4-93)	63 (10-93)	63 (5-92)	63 (12-93)	63 (9-91)
Sexe féminin N (%)	252 (53,5)	247 (51,1)	260 (51,5)	298 (53,0)	310 (51,4)	330 (52,1)	319 (48,6)	340 (53,5)	326 (46,3)	359 (48,6)	304 (51)
Prévalence par million	7,51	7,64	7,94	8,79	9,38	9,81	10,10	9,75	10,74	11,20	9,29
<p>Prévalence : nombre d'hospitalisation par an dans la population française. GEPA : Granulomatose éosinophiliques avec polyangéite. ET : écart type. DM : données manquantes.</p>											

**Tableau 3 : Caractéristiques des cas prévalents des hospitalisations pour GEPA entre 2005 et 2014.**

Années	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Moyenne
Sexe féminin % (N)	53,5 (252)	51,1 (247)	51,5 (260)	53 (298)	51,4 (310)	52 (330)	48,6 (319)	53,5 (340)	46,3 (326)	48,6 (359)	51 (304)
Sexe masculin % (N)	46,5 (219)	48,9 (236)	48,5 (245)	47 (264)	48,6 (293)	48 (304)	51,4 (337)	46,5 (296)	53,7 (378)	51,4 (380)	49 (295)
Age moyen (ans)	58,6	58,1	58,7	59,9	59,6	59,6	59,5	61,7	61,3	61	60
Habitat rural % (N)	13,7 (58)	13,1 (59)	12,5 (59)	14,1 (73)	15 (85)	13,4 (80)	13,8 (85)	15,3 (91)	15,3 (101)	13,5 (92)	13 (78)
Habitat urbain % (N)	86,3 (366)	86,9 (392)	87,5 (414)	85,9 (445)	85 (481)	86,6 (518)	86,2 (530)	84,7 (504)	84,7 (558)	86,5 (591)	86 (480)
CHU % (N)	48,1 (201)	52,6 (254)	55,6 (281)	57,7 (324)	54,6 (329)	54 (343)	57,9 (379)	58,2 (364)	57,7 (390)	60,5 (407)	55,7 (327)
Non CHU % (N)	51,9 (217)	47,4 (229)	44,4 (224)	42,4 (238)	45,4 (274)	45,9 (291)	42,1 (276)	41,9 (262)	42,3 (286)	39,5 (266)	44,3 (256)
CH % (N)	38,3 (160)	33,1 (160)	32,5 (164)	31,5 (177)	34,2 (206)	33,4 (212)	31,9 (209)	33,1 (207)	31,7 (214)	30 (202)	33 (191)
PSPH/EBNL % (N)	6 (25)	6,4 (31)	5,7 (29)	5,5 (31)	5,6 (34)	5,7 (36)	5,2 (34)	4 (25)	5,8 (39)	4,5 (30)	5,4 (31)
Centres privés % (N)	7,7 (32)	7,9 (38)	6,1 (31)	5,3 (30)	5,6 (34)	6,8 (43)	5 (33)	4,8 (30)	4,9 (33)	5 (34)	5,9 (34)

Prévalence : nombre d'hospitalisation par an dans la population française. Résultats exprimés en pourcentage des patients. GEPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite, CHU : Centre Hospitalo-universitaires, CH : Centres Hospitaliers, PSPH/EBNL : Etablissements Privés participant au Service Public Hospitalier ou à But Non Lucratif. Données manquantes pour type d'habitat : 411 hospitalisations. Données manquantes pour le type de centre hospitalier : 158 hospitalisations.

**Tableau 4 : Détails des causes d'hospitalisation dans les 5 ans précédant le diagnostic de GEPA.**

<b>CMD</b>	<b>nombre de séjours</b>	<b>pourcentage</b>
<b>CMD 01 : affections du système nerveux</b>	<b>78</b>	<b>1,84</b>
• canal carpien	10	0,23
• affection nerfs crâniens et rachidiens	12	0,28
• épilepsie, âge > 17 ans	3	0,07
<i>Causes potentiellement attribuables</i>		<b>0,58</b>
<b>CMD 03 : Affections des oreilles, du nez, de la gorge, de la bouche et des dents</b>	<b>156</b>	<b>3,67</b>
• Interventions sur les sinus et l'apophyse mastoïde, âge supérieur à 17 ans	82	1,95
• Drains transtympaniques, âge supérieur à 17 ans, en ambulatoire	11	0,26
• Interventions de reconstruction de l'oreille moyenne	6	0,13
• Otites moyennes et autres infections des voies aériennes supérieures, âge supérieur à 17 ans	14	0,33
• Epistaxis	6	0,13
<i>Causes potentiellement attribuables</i>		<b>2,8</b>
<b>CMD 04 : Affections de l'appareil respiratoire</b>	<b>497</b>	<b>11,70</b>
• Bronchites et asthme, âge inférieur à 18 ans	12	0,28
• Bronchites et asthme, âge supérieur à 17 ans	175	4,12
• Pneumonies et pleurésies banales, âge supérieur à 17 ans	58	1,36
• Broncho-pneumopathies chroniques	22	0,52
• Signes et symptômes respiratoires	25	0,58
• Maladies pulmonaires interstitielles	38	0,89
• Epanchements pleuraux	5	0,11
• Broncho-pneumopathies chroniques surinfectées	29	0,68
<i>Causes potentiellement attribuables</i>		<b>8,54</b>
<b>CMD 05 : Affections de l'appareil circulatoire</b>	<b>228</b>	<b>5,37</b>
• Poses d'un stimulateur cardiaque permanent avec infarctus aigu du myocarde ou insuffisance cardiaque congestive ou état de choc	3	0,07
• Insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire	35	0,80
<i>Causes potentiellement attribuables</i>		<b>0,87</b>
<b>CMD 06 : Affections du tube digestif</b>	<b>257</b>	<b>6,05</b>
• Autres gastroentérites et maladies diverses du tube digestif, âge inférieur à 18 ans	3	0,07
• Autres gastroentérites et maladies diverses du tube digestif, âge supérieur à 17 ans	21	0,48
• Hémorragies digestives	10	0,22
• Maladies inflammatoires de l'intestin	1	0,02
• Douleurs abdominales	13	0,30
• Affections sévères du tube digestif	2	0,02



CMD	nombre de séjours	pourcentage
<i>Causes potentiellement attribuables</i>		<b>1,11</b>
<b>CMD 09 : Affections de la peau, des tissus sous-cutanés et des seins</b>	<b>56</b>	<b>1,32</b>
• Lésions, infections et inflammations de la peau et des tissus sous-cutanés, âge supérieur à 17 ans	7	0,15
• Affections dermatologiques sévères	13	0,31
<i>Causes potentiellement attribuables</i>		<b>0,46</b>
<b>CMD 11 : Affections du rein et des voies urinaires</b>	<b>64</b>	<b>1,51</b>
• Insuffisance rénale, sans dialyse	8	0,18
<i>Causes potentiellement attribuables</i>		<b>0,18</b>
<b>Total causes potentiellement attribuables</b>		<b>14,54</b>

Motifs d'hospitalisations en terme de CMD et GHM dans les 5 ans précédant le diagnostic de GEPA (cas incidents avec 5 ans de recul). Résultats exprimés en pourcentage des hospitalisations totales. Seuls les CMD et les GHM d'intérêts (susceptibles de contenir des motifs d'hospitalisation en rapport avec les symptômes décrits de la GEPA) sont présentés. Les GHM non en rapport avec de potentiels symptômes de GEPA et représentant moins de 5% des séjours hospitaliers de la CMD ne sont pas présentés.

Pour la CMD 01, 13% des séjours sont représentés par des accidents vasculaires cérébraux. Pour la CMD 04, 7% des séjours sont représentés par des oedème pulmonaires avec détresse respiratoire et 8% par des explorations et surveillance pour affections de l'appareil respiratoire.

Pour la CMD 05, 13% des séjours sont représentés par des endoprothèses vasculaires sans infarctus du myocarde et 14% par des actes diagnostiques par voie vasculaire.

Pour la CMD 06, 9% des séjours sont représentés par des interventions réparatrices pour hernies inguinales et crurales, âge supérieur à 17 ans et 48% par des endoscopies digestives.

Pour la CMD 09, 13% des séjours sont représentés par des traumatismes de la peau et des tissus sous-cutanés, âge supérieur à 17 ans et 16% par des affections dermatologiques sévères.

Pour la CMD 11, 9% des séjours sont représentés par des interventions transurétrales ou par voie transcutanée, 9% par des créations et réfections de fistules artérioveineuses pour affections de la CMD 11, 16% par des lithiases urinaires, 11% par des infections des reins et des voies urinaires, âge supérieur à 17 ans et 11% par d'autres affections des reins et des voies urinaires d'origine diabétique, âge supérieur à 17 ans.

GEPA : granulomatose éosinophilie avec polyangéite, CMD : catégorie majeure de diagnostic, GHM : groupe homogène de malades.

**Tableau 5 : Description de la 1ère hospitalisation antérieure du patient dans les 5 ans pour les incidents GEPA en fréquence par patient.**

	Fréquence (N)	Pourcentage
<b>Affections de l'appareil respiratoire</b>	89	15,53
Séjours de moins de 2 jours	83	14,49
<b>Affections du tube digestif</b>	80	13,96
Affections et traumatismes de l'appareil musculosquelettique et du tissu conjonctif	67	11,69
<b>Affections de l'oreille, du nez, de la gorge, de la bouche et des dents</b>	61	10,65
Affections de l'oeil	37	6,46
<b>Affections de l'appareil circulatoire</b>	36	6,28
<b>Affections de la peau, des tissus sous-cutanés et des seins</b>	16	2,79
Affections de l'appareil génital masculin	16	2,79
<b>Affections du système nerveux</b>	13	2,27
Affections du sang et des organes hématopoïétiques	12	2,09
Affections endocriniennes, métaboliques et nutritionnelles	11	1,92
Affections du système hépatobiliaire et du pancréas	10	1,75
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	9	1,57
Affections de l'appareil génital féminin	9	1,57
Grossesses pathologiques, accouchements et affections du post-partum	8	1,40
Facteurs influant sur l'état de santé et autres motifs de recours aux services de santé	7	1,22
Maladies et troubles mentaux	3	0,52
Séances	2	0,35
Affections myéloprolifératives et tumeurs de siège imprécis ou diffus	1	0,17
Maladies infectieuses et parasitaires	1	0,17
Troubles mentaux organiques liés à l'absorption de drogues ou induits par celles-ci	1	0,17
Traumatismes, allergies et empoisonnements	1	0,17

**Diagnostiques principaux de la première hospitalisation survenant dans les 5 ans précédant le diagnostic de GEPA exprimés en nombre de patients et classés par ordre de fréquence. En gras sont présentées les 7 CMD potentiellement en rapport avec une atteinte de la GEPA. GEPA : granulomatose éosinophilie avec polyangéite, CMD : catégorie majeure de diagnostic.**

**Tableau 6 : Répartition en pourcentage du délai entre le diagnostic de GEPA et le premier diagnostic pour les CMD potentiellement en rapport avec une atteintes de la GEPA.**

Délai	<1an	1-2ans	2-3 ans	3-4 ans	4-5 ans	>5 ans
Affections du système nerveux	15,38	23,08	7,69	30,77	7,69	15,38
Affections de l'oreille, du nez, de la gorge, de la bouche et des dents	13,11	26,23	13,11	21,31	14,75	11,48
Affections de l'appareil respiratoire	21,35	12,36	23,60	20,22	12,36	10,11
Affections de l'appareil circulatoire	8,33	19,44	11,11	22,22	25,00	13,89
Affections du tube digestif	10,00	18,75	11,25	21,25	27,50	11,25
Affections de la peau, des tissus sous-cutanés et des seins	12,50	18,75	25,00	18,75	18,75	6,25
Affections du rein et des voies urinaires	11.11	22.22	11.11	11.11	33.33	11.11

Diagnostic principal de la première hospitalisation survenant dans les 5 ans précédant le diagnostic de GEPA concernant les CMD susceptibles de contenir des motifs d'hospitalisation en rapport avec les symptômes décrits de la GEPA. GEPA : granulomatose éosinophilie avec polyangéite, CMD : catégorie majeure de diagnostic. Résultats exprimés en pourcentage des patients hospitalisés pour chaque CMD.

**Tableau 7 : Comparaison des CMD du DP lors des hospitalisations précédant dans les 5 ans les cas incidents de GEPA et d'éosinophilie pulmonaires.**

Intitulé	CMD	GEPA	EoP	p
Affections du système nerveux	1	1,8	2,6	0,02
Affections de l'oeil	2	3,3	2,5	0,04
Affections de l'oreille, du nez, de la gorge, de la bouche et des dents	3	3,7	1,8	<0,01
Affections de l'appareil respiratoire	4	11,7	16,7	<0,01
Affections de l'appareil circulatoire	5	5,37	6,1	NS
Affections du tube digestif	6	6,05	5,51	NS
Affections du système hépatobiliaire et du pancréas	7	0,6	0,7	NS
Affections et traumatismes de l'appareil musculosquelettique et du tissu conjonctif	8	5,7	5,1	NS
Affections de la peau, des tissus sous-cutanés et des seins	9	1,3	1,4	NS
Affections endocriniennes, métaboliques et nutritionnelles	10	0,8	1,8	<0,01
Affections du rein et des voies urinaires	11	1,5	2,0	NS
Affections de l'appareil génital masculin	12	0,7	0,6	NS
Affections de l'appareil génital féminin	13	0,5	0,6	NS
Grossesses pathologiques, accouchements et affections du post-partum	14	0,4	1,1	<0,01
Nouveau-nés, prématurés et affections de la période périnatale	15	0,0	0,1	NS
Affections du sang et des organes hématopoïétiques	16	1,5	1,3	NS
Affections myéloprolifératives et tumeurs de siège imprécis ou diffus	17	0,4	0,7	NS
Maladies infectieuses et parasitaires	18	0,4	0,4	NS
Maladies et troubles mentaux	19	0,4	0,6	NS
Troubles mentaux organiques liés à l'absorption de drogues ou induits par celles-ci	20	0,0	0,6	<0,01
Traumatismes, allergies et empoisonnements	21	0,2	0,6	<0,01
Brûlures	22	0,0	0,0	NS
Facteurs influant sur l'état de santé et autres motifs de recours aux services de santé	23	2,9	4,3	NS
Séjours de moins de 2 jours	24	4,5	7,3	<0,01
Maladies dues à une infection par le VIH	25	0,0	0,2	<0,01
Traumatismes multiples graves	26	0,0	0,0	NS
Transplantations d'organes	27	0,0	0,1	0,02
Séances	28	46,3	35,6	<0,01

**Pourcentage : résultats exprimés en pourcentage des hospitalisations antérieures dans les 5 ans précédant le diagnostic de GEPA ou d'éosinophilie pulmonaire. DP : diagnostic principal, CMD : catégorie majeure de diagnostic, GEPA : granulomatose éosinophile avec polyangéite, EoP : éosinophilie pulmonaire.**

**Tableau 8 : Incidences et caractéristiques des cas incidents de GEPA et d'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs parmi les cas prévalent d'asthmes hospitalisés (2012 et 2013).**

Années	GEPA		Eosinophilie pulmonaire	
	2012	2013	2012	2013
<b>Cas incidents à deux ans parmi les asthmes prévalents en DP</b>				
<b>Asthmes prévalents en DP (N)</b>	<b>50548</b>	<b>48422</b>	<b>50548</b>	<b>48422</b>
Incidents N (%)	28 (0,05)	31 (0,06)	50 (0,1)	50 (0,1)
Délai < 1 an (N)	22	25	38	39
Délai de 1-2 ans (N)	6	6	12	11
Délai moyen (jours ± ET)	223±224	200±171	223±224	184±200
Délai médian (jours)	165	187	165	89,5
<b>Caractéristiques des cas incidents lors du séjour pour asthme</b>				
Age moyen (années ± ET)	49,5±5,6	53,4±15,5	46,2±24,6	48,3±19,9
Age médian (années)	54	58	48,5	51
Sexe (Homme) (%)	15 (53,6)	13 (41,9)	31 (62,0)	20 (40,0)
Milieu d'habitation (urbain) (%)	21 (75,0)	29 (93,6)	43 (86,0)	41 (82,0)
Hospitalisation en réanimation (%)	1 (3,6)	1 (3,2)	4 (8,0)	3 (6,0)
<b>Type d'établissement (données manquantes)</b>				
• CHU	7	5	22	18
• CH	13	12	21	24
• PSPH/EBLN	2	3	0	1
• Privé	3	6	6	6
<b>Cas incidents à deux ans parmi les asthmes prévalents en DP et DAS</b>				
<b>Asthmes prévalents en DP et DAS (N)</b>	<b>174858</b>	<b>167635</b>	<b>174858</b>	<b>167635</b>
Incidents N (%)	98 (0,06)	115 (0,07)	122 (0,07)	120 (0,07)
<p>Incidences de GEPA et éosinophilie pulmonaire dans les 2 ans suivant le diagnostic d'asthme.  Délai correspondant au délai entre l'hospitalisation pour asthme et le diagnostic de GEPA ou d'éosinophilie pulmonaire (exprimé en nombre de patients). Caractéristiques des cas incidents de GEPA ou éosinophilie pulmonaire dans les deux années suivant l'hospitalisation pour asthme relevées au moment de l'hospitalisation pour asthme.  GEPA : granulomatose éosinophile avec polyangéite. CHU : Centre Hospitalo-universitaires, CH : Centres Hospitaliers, PSPH/EBNL : Etablissements Privés participant au Service Public Hospitalier ou à But Non Lucratif. Données manquantes pour le type de centre hospitalier.</p>				

**Tableau 9 : Mortalité hospitalière des cas incidents de GEPA et d'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs avec et sans diagnostic associé de GEPA (2012 et 2013).**

Année	GEPA		Eosinophilie pulmonaire		Eosinophilie pulmonaire sans GEPA associée	
	2012	2013	2012	2013	2012	2013
Cas incidents (N)	245	277	356	388	324	353
Décès N (%)	17 (6,9)	15 (5,4)	24 (6,7)	37 (9,5)	22 (6,8)	37 (10,5)
Délai < 1 an (N)	12	12	15	31	14	31
1-2 ans (N)	3	3	6	6	5	6
Délai ≥ 2 ans (N)	2	0	3	0	3	0
Délai moyen (jours±ET)	258±291	178±218	302±224	160±159	306±337	160±159
Délai médian (jours)	172	124	170	96	170	96

Délai correspondant au délai entre l'hospitalisation pour GEPA ou éosinophilie pulmonaire et la survenue du décès lors d'une hospitalisation ultérieure (exprimé en nombre de patients). GEPA : granulomatose éosinophile avec polyangéite.

## V. Discussion générale

Cette discussion reprend plus en détail les éléments discutés dans l'article. Par ailleurs, nous développerons également d'autres points et perspectives.

Notre étude épidémiologique incluant 803 cas incidents sur la population française hospitalisée entre 2005 et 2014, est à notre connaissance la plus importante jamais menée et la seule réalisée à l'échelle d'une population entière. Nous avons ainsi pu établir, via la base nationale PMSI, que la GEPA présentait une incidence et une prévalence hospitalières de respectivement 4,08 et 9,29 cas par million d'habitants par an en France. La prévalence augmentait significativement entre 2005 et 2014 sans modification du sexe ratio ni de l'âge moyen, avec proportionnellement plus de cas prévalents en CHU. Soixante et onze pour-cent des patients avaient déjà été hospitalisés dans les 5 années qui ont précédé le diagnostic dont 6,6% pour une éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs et 48,32% pour un asthme avec un délai moyen de  $497 \pm 634$  jours (médiane de 123 jours). A l'inverse, le nombre de cas incidents de GEPA à 2 ans parmi la population prévalente d'asthmes hospitalisés était de 31 cas (0,06%) la majorité survenait dans l'année. La mortalité hospitalière des cas incidents était de 6,18% (délai moyen 218 jours).

Notre étude retrouvait ainsi une incidence annuelle de GEPA de 4,08 cas par million d'habitants entre 2012 et 2014. Les différentes publications disponibles rapportent un taux d'incidence annuel estimé entre 0,3 et 6,8 par million d'habitants (13, 36, 70). Une étude française de 2004 retrouvait quand à elle une incidence comprise entre 0,11 et 2,66 cas par million d'habitants par an chez l'adulte (11). Dans notre étude, elle avait tendance à augmenter entre 2012 et 2014, sans que cela ne soit significatif. Une étude de 1995, menée au Royaume Uni, constatait également une augmentation d'incidence, expliquant cette dernière par la sensibilisation des médecins à la recherche du diagnostic (71).

L'âge moyen au diagnostic était de  $58 \pm 19$  ans avec un âge de diagnostic allant de 9 à 93 ans. Cela correspond à la population de GUILLEVIN *et al.* qui retrouvait un âge diagnostic allant de 14 à 74 ans avec un âge diagnostique moyen de  $48 \pm 15$  ans (10).

L'incidence de la GEPA est plus importante dans la population asthmatique avec certaines études retrouvant entre 1996 et 2000 un taux moyen d'incidence de 14 à 75 cas par million d'habitants par an pour une population asthmatique définie par la prise d'un traitement antiasthmatique (70, 72). Dans notre étude, l'incidence de la GEPA dans la population prévalente asthmatique hospitalière était de 600 cas par million de patients hospitalisés par an. Cette forte prévalence reflète le fait que notre population prévalente est celle des asthmes hospitalisés et donc les plus sévères.

Nous avons par ailleurs observé dans notre étude, pour la période 2005 à 2014, une prévalence hospitalière de 9,29 cas pour un million d'habitants soit environ 599 patients par an. Cela correspond aux différentes prévalences retrouvées dans la littérature allant de 3,3 cas par million d'habitants (36) à 38 cas par million d'habitants en Europe avec de grandes variations entre les différents pays (13). Peu de données sont disponibles concernant les populations non européennes. En France, la prévalence est estimée entre 10,7 à 13,4 cas par million d'habitants (70). Elle semble deux fois plus élevée chez les sujets de type européen par rapport à ceux de type non européen (11). Le PMSI ne nous permet pas d'étudier de tel type de données. Néanmoins, de récentes études ne permettaient pas l'établissement de différence significative concernant la prévalence et l'incidence de la GEPA en fonction de l'ethnie d'origine (9).

Le sexe ratio était de 1:1 ce qui correspond aux différentes études précédentes qui ne retrouvaient pas de différence significative avec environ 54% de femmes et 46% d'hommes (10). Certaines études semblaient néanmoins retrouver une légère prédominance masculine (17), ce qui n'a pas été confirmé par la suite (9).

La prévalence semble augmenter entre les études du début des années 1990 et les études de la fin des années 2000 (13, 36, 70). Nous avons observé dans notre étude une augmentation significative de la prévalence entre 2005 et 2014. Une étude allemande de 2014 retrouvait également entre 1994 et 2006 un doublement de la prévalence des vascularites à ANCA, et de la GEPA en elle-même, dans le nord de l'Allemagne (73).

Cela peut être lié à différentes explications. Premièrement, la modification et la réactualisation de la classification de Chapel Hill en 2012, modifiant les critères diagnostics de la GEPA, ainsi que la



meilleure connaissance de sa physiopathologie et de son épidémiologie a pu sensibiliser le corps médical au diagnostic. Cela peut avoir favorisé un diagnostic plus précoce de la maladie ou sa recherche dans des sous-groupes de population où elle était jusqu'alors sous estimée. En effet, bien que non significative, l'augmentation de l'âge prévalent dans notre étude laisse penser à un diagnostic plus fréquent ces dernières années chez les personnes âgées, ce qui est conforté par le fait que l'âge de diagnostic soit similaire à celui des cas prévalents actuels. Cette hypothèse est soutenue par différents auteurs (4, 71).

Deuxièmement, l'augmentation de l'âge des cas prévalents peut simplement correspondre à un vieillissement de la population prévalente, favorisé par une meilleure prise en charge thérapeutique de la GEPA, et donc de son pronostic, faisant suite à la généralisation du score FFS à partir de 1995 comme cela a été suggéré par COMARMOND *et al.* (12) et par la publication de recommandations françaises en 2007 (74) concernant la prise en charge des vascularites nécrosantes.

MAHR *et al.* (11) suggéraient dans leur étude la nécessité de comparer la prévalence de la GEPA entre les régions urbaines et rurales. En effet, la forte prévalence de cette dernière dans leur population exclusivement urbaine, comparée aux précédents résultats dans des populations mixtes, associée à la mise en avant de probables facteurs environnementaux dans la survenue de la GEPA telle l'activité agricole ou l'exposition à la silice (31), incitait à ce genre d'étude. La même étude allemande que précédemment citée retrouvait une prévalence plus importante des vascularites à ANCA en milieu urbain (73).

Dans notre étude, l'analyse des caractéristiques de la population prévalente retrouvait une origine rurale dans environ 15% des cas. Les données statistiques de 2010 de l'Insee rapportent que 95% de la population française vit en zone sous influence urbaine. Il semble donc exister une surreprésentation des zones rurales. Néanmoins, la définition des zones d'habitats différant entre le PMSI et l'Insee, nous ne pouvons pas comparer statistiquement ces valeurs. De plus, la diminution significative entre 2005 et 2014 du nombre de patients d'origine rurale dans les cas incidents n'est pas en faveur d'une responsabilité de l'environnement rural dans le développement

de la GEPA. Par ailleurs, une étude cas-contrôle menée en 2004 dans le Norfolk (Royaume Uni) montrait un lien entre le travail agricole et le développement de vascularites à ANCA mais pas pour la GEPA (13).

Notre étude peut comporter des biais notamment directement liés au système de codage avec un risque de sous codage. Nous estimons néanmoins n'avoir que peu de biais de recrutement concernant le diagnostic de GEPA. En effet, comme vu précédemment, en se référant aux études épidémiologiques françaises disponibles, nos chiffres d'incidence et de prévalence semblent correspondre. L'hospitalisation semble certaine au diagnostic et le codage exhaustif, le code principal (M30.1) étant a priori spécifique du syndrome et devant être correctement codé dès l'instant où la maladie est diagnostiquée. Il n'existe probablement pas de codage en excès car même s'il n'existe pas encore de critères diagnostics totalement définis, le codage s'effectue fréquemment en CHU. De plus, l'augmentation progressive de la prévalence en CHU par rapport aux autres établissements de santé témoigne d'un probable suivi en CHU après diagnostic. Enfin, il peut être sous-estimé car le diagnostic est souvent tardif, difficile ou non évoqué. Ce biais de recrutement, est néanmoins certainement plus important pour le diagnostic d'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs que pour celui de GEPA.

L'objectif de notre étude était aussi d'évaluer le délai entre le diagnostic de GEPA et les hospitalisations précédentes pour asthme. En effet, comme vu précédemment, le diagnostic de GEPA peut être porté plusieurs années après le début des symptômes, passant initialement pour un asthme sévère isolé. Le pourcentage d'asthme sévère se révélant être des GEPA n'est pas précisé dans la littérature. Par contre, le délai entre la survenue de la GEPA et le début de l'asthme est estimé en moyenne à  $8,86 \pm 10,86$  ans (10). COTTIN *et al.* rapportent dans leur publication de 2016 un délai moyen de  $11,8 \pm 18,2$  ans. Le délai moyen entre la découverte d'une hyperéosinophilie sanguine et le diagnostic de GEPA était quand à lui de  $1,4 \pm 8,4$  ans (59). L'utilisation du système PMSI à des fins d'épidémiologie, impose, afin de pouvoir considérer un cas comme incident, un recul de 5 ans. Ainsi, les données n'étant disponibles qu'à partir de 2002,

les cas de GEPA n'ont pu être considérés comme incidents qu'à partir de 2007. De ce fait, moins de 10 ans de recul ont pu être possibles pour l'étude des cas incidents de GEPA de 2007 à 2012, induisant un biais dans l'analyse des délais entre la survenue de l'asthme et le diagnostic de GEPA. Néanmoins, notre étude se basant sur les données PMSI, nous ne pouvons étudier que le délai de survenue entre le diagnostic de GEPA et un asthme sévère imposant une hospitalisation antérieure. Hors, c'est principalement dans les mois précédant le diagnostic de GEPA que l'asthme devient de plus en plus sévère. En effet, COTTIN *et al.* rapportent une aggravation de l'asthme en moyenne 3 à 6 mois avant diagnostic (59). Toujours selon COTTIN, un traitement par corticothérapie systémique de courte durée était nécessaire chez 11 à 18% des patients par an et une hospitalisation pour asthme était nécessaire chez environ 10% des patients chaque année. Ainsi dans notre étude, 388 (48,32%) patients avaient eu une hospitalisation antérieure pour asthme avec un délai moyen entre la première hospitalisation pour asthme et le diagnostic de GEPA de  $497 \pm 634$  jours (médiane de 123 jours). Ce court délai est expliqué par les deux points précédemment développés. De plus, 33% des patients avaient un diagnostic concomitant et 6% un diagnostic de GEPA dans le mois, témoignant probablement d'un diagnostic en deux temps (sortie avant nouvelle hospitalisation pour bilan de la GEPA nouvellement diagnostiquée) comme cela a été évoqué pour le diagnostic de cancer dans notre étude sur les hémoptysies (75).

Concernant l'analyse des hospitalisations antérieures des cas incidents de GEPA, 14,5% des causes d'hospitalisations antérieures au diagnostic ont été jugées comme possiblement liées à des symptômes attribuables à la GEPA. Elles sont essentiellement respiratoires, neurologiques, ORL et hépato-gastro-entérologiques, qu'il agisse de l'expression des résultats en pourcentage d'hospitalisations ou en nombre de patients. Certains diagnostics, notamment lors de l'expression des résultats en fonction du nombre d'hospitalisations, sont à prendre avec précaution. En effet, par exemple, l'hémodialyse représentant 35% des séjours, n'est que le fait de seulement 4 patients. Ainsi, l'analyse des GHM par patient et non par fréquence d'hospitalisation est actuellement en cours afin de corriger les biais induits par ces hospitalisations répétées. De même,

les affections et traumatismes de l'appareil musculo-squelettique et du tissu conjonctif semblent surreprésentés et cela possiblement du fait de l'âge moyen diagnostic.

Par ailleurs le faible nombre d'endoscopies dans les 5 ans qui précèdent les cas incidents de GEPA (25 séjours) pourrait laisser suggérer une probable prise en charge insuffisamment approfondie des asthmes sévères pour lesquels l'endoscopie souple bronchique et la réalisation de biopsies doivent savoir être discutées et réalisées (23).

Il est à noter qu'un certain nombre de séjours précédant le diagnostic de GEPA correspond à un traitement par chimiothérapie pour affection non tumorale ou une aphérèse. Il peut s'agir soit d'un biais de recrutement de notre étude, témoignant de l'insuffisance du recul de 5 ans pour considérer un cas comme incident, le patient bénéficiant alors déjà de son traitement, soit de diagnostics différentiels portés à tort, soit encore de traitements d'urgence en attendant un diagnostic définitif. Cela est notamment vrai dans le cadre des atteintes neurologiques (76, 77). Le fait que ce codage ne soit pas associé à celui de GEPA (puisque survenant avant le cas incident) tend à démontrer que le diagnostic n'était pas encore porté, sans quoi il aurait été associé en DAS ou DR.

La mortalité dans notre étude était de 6,18% et survenait essentiellement durant la première année (délai moyen 218 jours). Dans les autres études, la survie est estimée entre 60% et 89% à 5 ans (12, 36) et 79% à 10 ans (12, 28). Notre mortalité est plus faible probablement parce qu'elle ne concerne que les patients décédés à l'hôpital mais surtout, vraisemblablement en raison de l'amélioration considérable de la prise en charge thérapeutique après 1996 (12). Une étude de 2015 sur les facteurs prédictifs de mortalité hospitalière trouvait une mortalité hospitalière comparable de 4,4% (78). Ce chiffre de mortalité reste néanmoins élevé et nous rappelle qu'il s'agit d'une maladie grave.

**UNIVERSITE DE BOURGOGNE**

**THESE SOUTENUE PAR M. Guillaume BELTRAMO**

**CONCLUSIONS**

La granulomatose éosinophilique avec polyangéïte constitue un des diagnostics différentiels de l'asthme sévère lors de sa phase prodromique, associant un asthme de sévérité croissante et un tableau de rhinite pouvant passer pour allergique. Son pronostic est engagé en cas d'atteinte cardiaque, rénale ou digestive (facteurs de mauvais pronostic du FFS), avec une mortalité proche de 25% dans ce cas, et incite à un diagnostic précoce afin d'éviter le développement de complications.

Par l'utilisation de la base nationale de données PMSI, nous avons pu inclure l'ensemble des cas incidents (entre janvier 2012 et décembre 2014) et prévalents (entre janvier 2005 et décembre 2014) de GEPA et d'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs, hospitalisés en France. Ces, respectivement, 803 et 1116 cas incidents en 3 ans, constituent à notre connaissance les plus importantes cohortes mondiales dans ces deux pathologies. L'étude épidémiologique réalisée à partir de ces cas a permis la confirmation des données des précédentes séries de cas ou cohorte d'étude et de surveillance, notamment l'âge diagnostic moyen, le sexe-ratio, la prévalence et l'incidence. Fait intéressant, la prévalence (passant de 7,51 à 11,2 par million d'habitants entre 2007 et 2012) et l'incidence de la GEPA augmentent au décours de ces dernières années, suggérant soit une meilleure sensibilisation des médecins, capables d'évoquer plus souvent le diagnostic, soit un vieillissement de la population prévalente.

Outre l'apport indéniable sur la situation épidémiologique actuelle de ces deux pathologies en France, nous avons cherché à déterminer le retard de prise en charge des GEPA en fonction des causes des hospitalisations précédentes. En effet, une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la GEPA et des causes d'hospitalisations préalables pourrait permettre un diagnostic plus rapide de cette maladie. La large proportion de malades ayant déjà été hospitalisés dans les 5 ans qui précèdent le diagnostic (71% environ dans chaque cohorte) et ayant essentiellement des diagnostics principaux et associés en rapport avec de possibles signes cliniques d'une GEPA débutante, laisse suggérer la persistance d'un retard diagnostic bien que le délai moyen ne soit que de moins de 2 ans.


La survenue de GEPA chez les patients prévalents hospitalisés pour asthme reste faible (0,06% en 2012) et est de 5,6% à 6,2% chez les patients prévalents d'éosinophilie pulmonaire.

Enfin, l'étude de la mortalité des cas incidents de GEPA et d'éosinophilie pulmonaire, montre que respectivement 6,19% et 8,63% des patients décèdent, et ce, essentiellement durant la première année (délais moyens 218 et 233 jours).

Notre étude conforte donc les données épidémiologiques connues et permet surtout l'étude comparative du devenir des asthmes, des éosinophilies pulmonaires non classées par ailleurs et des GEPA en terme de suivi et de survenue à 5 ans de GEPA pour les deux premiers diagnostics.

La fréquence des hospitalisations dans les années précédant le diagnostic et la fréquence des DP et DAS de cardiologie, hépato-gastro-entérologie et néphrologie laisse supposer, bien que les délais relativement courts (1 à 2 ans) soient encourageant, à la persistance actuelle d'un retard diagnostic.

Le Président du jury



P. P. BONNAUD

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 1<sup>er</sup> SEPTEMBRE 2016

Le Doyen



P. F. HUET

## VII. Bibliographie

1. Global Initiative for Asthma [updated 2016/09/14/20:04:31]. Available from: <http://ginasthma.org/files/12/ginasthma.org.html>.
2. Delmas MC, Fuhrman C. L'asthme en France : synthèse des données épidémiologiques descriptives. *Rev Mal Respir.* 2010 2010/02//;27(2):151-9.
3. Wenzel S, Szefler SJ. Managing severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2006 2006/03//;117(3):508-11.
4. Cordier J-F. Asthme hyperéosinophilique. *La Presse Médicale.* 2008 2008/01//;37(1, Part 2):167-72.
5. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012 2012/05//;18(5):716-25. eng.
6. Wenzel SE, Busse WW. Severe asthma: Lessons from the Severe Asthma Research Program. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2007 2007/01//;119(1):14-21.
7. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *European Respiratory Journal.* 2014 2014/02/01//;43(2):343-73. en.
8. Magnan A. Asthme difficile : une démarche standardisée. *Revue Française d'Allergologie.* 2009 2009/09//;49:S49-S52. fr.
9. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Ruoppolo G, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmunity Reviews.* 2015 2015/04//;14(4):341-8. eng.
10. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine.* 1999 1999/01//;78(1):26-37. eng.
11. 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 & Rheumatism.* 2004 2004/02/15//;51(1):92-9. en.
12. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier J-F, Hamidou M, Viallard J-F, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of

the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013 2013/01//;65(1):270-81. eng.

13. Watts RA, Lane S, Scott DGI. What is known about the epidemiology of the vasculitides? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2005 2005/04//;19(2):191-207.

14. 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 & Rheumatism.* 2013 2013/01/01//;65(1):1-11. en.

15. Chaigne B, Dion J, Guillevin L, Mouthon L, Terrier B. Physiopathologie de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss). *La Revue de Médecine Interne.* 2016 2016/05//;37(5):337-42.

16. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine.* 1984 1984/03//;63(2):65-81. eng.

17. Abril A, Calamia KT, Cohen MD. The Churg Strauss Syndrome (allergic granulomatous angiitis): review and update. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2003 2003/09//;33(2):106-14.

18. Churg J, Strauss L. Allergic Granulomatosis, Allergic Angiitis, and Periarteritis Nodosa. *Am J Pathol.* 1951 1951/04//;27(2):277-301.

19. Guillevin L. La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss). *La Presse Médicale.* 2012 2012/10//;41(10):1004-13.

20. Haute Autorité de Santé - Recommandations pour le suivi médical des patients asthmatiques adultes et adolescents [updated 2016/09/14/20:42:07]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272363/fr/recommandations-pour-le-suivi-medical-des-patients-asthmatiques-adultes-et-adolescents](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272363/fr/recommandations-pour-le-suivi-medical-des-patients-asthmatiques-adultes-et-adolescents)  
[files/25/recommandations-pour-le-suivi-medical-des-patients-asthmatiques-adultes-et-adolescents.html](http://www.has-sante.fr/files/25/recommandations-pour-le-suivi-medical-des-patients-asthmatiques-adultes-et-adolescents.html).

21. BTS/SIGN British guideline on the management of asthma | British Thoracic Society | Better lung health for all [updated 2016/09/14/20:40:58]. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/standards-of-care/guidelines/btssign-british-guideline-on-the-management-of-asthma/>



files/20/btssign-british-guideline-on-the-management-of-asthma.html.

22. Gupta S, Siddiqui S, Haldar P, Raj JV, Entwisle JJ, Wardlaw AJ, et al. Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma. *Chest*. 2009 2009/12//;136(6):1521-8. eng.
23. Doberer D, Bittar HET, Wenzel SE. Should lung biopsies be performed in patients with severe asthma? *European Respiratory Review*. 2015 2015/09/01//;24(137):525-39. en.
24. Iudici M, Puéchal X, Pagnoux C, Quartier P, Agard C, Aouba A, et al. Brief Report: Childhood-Onset Systemic Necrotizing Vasculitides: Long-Term Data From the French Vasculitis Study Group Registry. *Arthritis & Rheumatology*. 2015 2015/07/01//;67(7):1959-65. en.
25. Giovannini-Chami L, Blanc S, Hadchouel A, Baruchel A, Boukari R, Dubus J-C, et al. Eosinophilic pneumonias in children: A review of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Pulmonol*. 2016 2016/02/01//;51(2):203-16. en.
26. Pamuk ÖN, Dönmez S, Calayır GB, Pamuk GE. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. *Clin Rheumatol*. 2016 2016/03/18//;35(8):2063-71. en.
27. Kahn J-E, Blétry O, Guillevin L. Hypereosinophilic syndromes. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008 2008/10//;22(5):863-82.
28. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribic C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *Journal of Autoimmunity*. 2013 2013/06//;43:60-9.
29. 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 2005/11/01//;143(9):632-8.
30. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005 2005/09//;52(9):2926-35. eng.
31. Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DGI. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis?: A case–control study. *Arthritis & Rheumatism*. 2003 2003/03/01//;48(3):814-23. en.

32. Cuchacovich R, Justiniano M, Espinoza LR. Churg–Strauss syndrome associated with leukotriene receptor antagonists (LTRA). *Clin Rheumatol*. 2007 2007/01/26//;26(10):1769-71. en.
33. Bibby S, Healy B, Steele R, Kumareswaran K, Nelson H, Beasley R. Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. *Thorax*. 2010 2010/02/01//;65(2):132-8. en.
34. Ramentol-Sintas M, Martínez-Valle F, Solans-Laqué R. Churg–Strauss Syndrome: An evolving paradigm. *Autoimmunity Reviews*. 2012 2012/12//;12(2):235-40.
35. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-Strauss Syndrome in Patients Treated With Omalizumab. *Chest*. 2009 2009/08//;136(2):507-18.
36. Martin RM, Wilton LV, Mann RD. Prevalence of Churg–Strauss syndrome, vasculitis, eosinophilia and associated conditions: retrospective analysis of 58 prescription-event monitoring cohort studies. *Pharmacoepidem Drug Safe*. 1999 1999/05/01//;8(3):179-89. en.
37. Weller PF, Plaut M, Taggart V, Trontell A. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001 2001/08//;108(2):175-83.
38. Hauser T, Mahr A, Metzler C, Coste J, Sommerstein R, Gross WL, et al. The leucotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: a case–crossover study. *Thorax*. 2008 2008/08/01//;63(8):677-82. en.
39. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, Grasselli C, Zanetti A, Pesci A, et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007 2007/09//;56(9):3159-66. eng.
40. Wieczorek S, Hellmich B, Gross WL, Epplen JT. Associations of Churg-Strauss syndrome with the HLA-DRB1 locus, and relationship to the genetics of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: comment on the article by Vaglio et al. *Arthritis Rheum*. 2008 2008/01//;58(1):329-30. eng.
41. Müschen M, Warskulat U, Perniok A, Even J, Moers C, Kismet B, et al. Involvement of Soluble CD95 in Churg-Strauss Syndrome. *Am J Pathol*. 1999 1999/09//;155(3):915-25.

42. Tsukadaira A, Okubo Y, Kitano K, Horie S, Momose T, Takashi S, et al. Eosinophil active cytokines and surface analysis of eosinophils in Churg-Strauss syndrome. *Allergy Asthma Proc.* 1999 1999/02//Jan- undefined;20(1):39-44. eng.
43. Terrier B, Bièche I, Maisonobe T, Laurendeau I, Rosenzweig M, Kahn J-E, et al. Interleukin-25: a cytokine linking eosinophils and adaptive immunity in Churg-Strauss syndrome. *Blood.* 2010 2010/11/25//;116(22):4523-31. en.
44. Shahabuddin S, Ponath P, Schleimer RP. Migration of Eosinophils Across Endothelial Cell Monolayers: Interactions Among IL-5, Endothelial-Activating Cytokines, and C-C Chemokines. *J Immunol.* 2000 2000/04/01//;164(7):3847-54. en.
45. Anwar AR, Walsh GM, Cromwell O, Kay AB, Wardlaw AJ. Adhesion to fibronectin primes eosinophils via alpha 4 beta 1 (VLA-4). *Immunology.* 1994 1994/06//;82(2):222-8.
46. Dallos T, Heiland GR, Strehl J, Karonitsch T, Gross WL, Moosig F, et al. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis & Rheumatism.* 2010 2010/11/01//;62(11):3496-503. en.
47. Tai PC, Holt ME, Denny P, Gibbs AR, Williams BD, Spry CJ. Deposition of eosinophil cationic protein in granulomas in allergic granulomatosis and vasculitis: the Churg-Strauss syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984 1984/08/18//;289(6442):400-2.
48. Schmitt WH, Csernok E, Kobayashi S, Klinkenborg A, Reinhold-Keller E, Gross WL. Churg-Strauss syndrome: Serum markers of lymphocyte activation and endothelial damage. *Arthritis & Rheumatism.* 1998 1998/03/01//;41(3):445-52. en.
49. Schnabel A, Csernok E, Braun J, Gross WL. Inflammatory cells and cellular activation in the lower respiratory tract in Churg-Strauss syndrome. *Thorax.* 1999 1999/09/01//;54(9):771-8. en.
50. Meziane H, Maakel ML, Vachier I, Bousquet J, Chanez P. Sputum eosinophilia in Churg-Strauss syndrome. *Respiratory Medicine.* 2001 2001/10/01//;95(10):799-801.
51. Soragni A, Yousefi S, Stoeckle C, Soriaga AB, Sawaya MR, Kozlowski E, et al. Toxicity of Eosinophil MBP Is Repressed by Intracellular Crystallization and Promoted by Extracellular Aggregation. *Mol Cell.* 2015 2015/03/19//;57(6):1011-21.

52. Jakiela B, Szczeklik W, Plutecka H, Sokolowska B, Mastalerz L, Sanak M, et al. Increased production of IL-5 and dominant Th2-type response in airways of Churg–Strauss syndrome patients. *Rheumatology*. 2012 2012/10/01//;51(10):1887-93. en.
53. Fujioka A, Yamamoto T, Takasu H, Kawano K, Masuzawa M, Katsuoka K, et al. The Analysis of mRNA Expression of Cytokines from Skin Lesions in Churg-Strauss Syndrome. *The Journal of Dermatology*. 1998 1998/03/01//;25(3):171-7. en.
54. Tsurikisawa N, Saito H, Tsuburai T, Oshikata C, Ono E, Mitomi H, et al. Differences in regulatory T cells between Churg-Strauss syndrome and chronic eosinophilic pneumonia with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008 2008/09//;122(3):610-6.
55. Saito H, Tsurikisawa N, Tsuburai T, Oshikata C, Akiyama K. Cytokine Production Profile of CD4+ T Cells from Patients with Active Churg-Strauss Syndrome Tends Toward Th17. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2009 2009;149(1):61-5. en.
56. Tsurikisawa N, Saito H, Oshikata C, Tsuburai T, Akiyama K. Decreases in the Numbers of Peripheral Blood Regulatory T Cells, and Increases in the Levels of Memory and Activated B Cells, in Patients with Active Eosinophilic Granulomatosis and Polyangiitis. *J Clin Immunol*. 2013 2013/04/27//;33(5):965-76. en.
57. 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 & Rheumatism*. 1990 1990/08/01//;33(8):1094-100. en.
58. Jennette JC, Falk RJ. Small-Vessel Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 1997 1997/11/20//;337(21):1512-23.
59. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *European Respiratory Journal*. 2016 2016/09/01//:ERJ-00097-2016. en.
60. Choi YH, Im JG, Han BK, Kim JH, Lee KY, Myoung NH. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome: radiologic and clinical findings. *Chest*. 2000 2000/01//;117(1):117-24. eng.
61. Silva CIS, Müller NL, Fujimoto K, Johkoh T, Ajzen SA, Churg A. Churg-Strauss syndrome: high resolution CT and pathologic findings. *J Thorac Imaging*. 2005 2005/05//;20(2):74-80. eng.

62. Szczeklik W, Sokołowska B, Mastalerz L, Grzanka P, Górka J, Pacułt K, et al. Pulmonary findings in Churg–Strauss syndrome in chest X-rays and high resolution computed tomography at the time of initial diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2010 2010/07/12/;29(10):1127-34. en.
63. Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax*. 2000 2000/06/01/;55(6):502-10. en.
64. Herreman G, Ferme I, Puech H, Caubarrère I. [Churg and Strauss' allergic granulomatous angiitis with phrenic paralysis. 2 cases]. *Nouv Presse Med*. 1980 1980/12/13/;9(47):3631. fre.
65. Sharma A, Bambery P, Shamanna SB, Wanchu A, Singh S. Phrenic nerve palsy in a patient of Churg Strauss syndrome and mononeuritis multiplex. *Clin Rheumatol*. 2007 2007/09/05/;27(1):137-9. en.
66. Bain GA, Flower CDR. Pulmonary eosinophilia. *European Journal of Radiology*. 1996 1996/08//;23(1):3-8.
67. Campos LEM, Pereira LFF. Pulmonary eosinophilia. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2009 2009/06//;35(6):561-73.
68. Cottin V. Bronchite à éosinophiles. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2008 2008/04//;48(3):196-200. fr.
69. Wenzel. A plea to abandon asthma as a disease concept. *The Lancet*. 2006 2006/09/01/;368(9537):705.
70. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg–Strauss syndrome). *Journal of Autoimmunity*. 2014 2014/02//;48–49:99-103.
71. Watts RA, Carruthers DM, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis: Changing incidence or definition? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1995 1995/08/01/;25(1):28-34.
72. Harrold LR, Andrade SE, Go AS, Buist AS, Eisner M, Vollmer WM, et al. Incidence of Churg–Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol*. 2005 2005/06//;32(6):1076-80. eng.

73. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology*. 2014 2014/05/01/;53(5):882-9. en.
74. Haute Autorité de Santé - ALD n°21 - Vascularites nécrosantes systémiques [updated 2016/09/22/23:39:30]. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_608145/fr/ald-n21-vascularites-necrosantes-systemiques](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_608145/fr/ald-n21-vascularites-necrosantes-systemiques)  
files/5323/ald-n21-vascularites-necrosantes-systemiques.html.
75. Abdulmalak C, Cottenet J, Beltramo G, Georges M, Camus P, Bonniaud P, et al. Haemoptysis in adults: a 5-year study using the French nationwide hospital administrative database. *European Respiratory Journal*. 2015 2015/08/01/;46(2):503-11. en.
76. Camara-Lemarroy CR, Infante-Valenzuela A, Villareal-Montemayor HJ, Soto-Rincon CA, Davila-Olalde JA, Villareal-Velazquez HJ. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Presenting as Acute Polyneuropathy Mimicking Guillain-Barre Syndrome. *Case Rep Neurol Med*. 2015 2015;2015:981439. eng.
77. Nagata K, Yamamoto S, Miyoshi K, Sato M, Arino Y, Mikami Y. A Diagnostic Algorithm for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Initially Diagnosed as Lumbar Disc Hernia or Lumbar Spinal Stenosis: Personal Experience and Review of the Literature. *Acta Med Okayama*. 2016 2016/08//;70(4):261-8. eng.
78. Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Matsui H, et al. Factors that predict in-hospital mortality in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergy*. 2015 2015/05//;70(5):585-90. eng.

## VIII. Annexes

### 1. Population et prévalence des hospitalisations pour asthme et hyperéosinophilie

La prévalence annuelle moyenne des hospitalisations pour asthme entre 2007 et 2013 était de 2791,58 cas par million d'habitants. L'âge moyen était de  $44 \pm 28$  ans avec un sexe ratio en défaveur des femmes (56,8%). Cette dernière diminuait de 2007 à 2009 pour se stabiliser par la suite. Les résultats sont représentés tableau Annexe 1 (A1).

Concernant les hyperéosinophilies, la prévalence moyenne était de 40,2 cas par million d'habitants avec une augmentation progressive de 2007 à 2013, passant de 30,8 cas par million d'habitants par an à 56,7 cas par million d'habitants par an respectivement. Les résultats sont présentés tableau A2.

### 2. Diagnostics associés des cas prévalents de GEPA

A partir de la population prévalente de GEPA de 2005 à 2014, nous avons identifié les 10 DAS les plus fréquemment codés pour chaque année. Les résultats sont présentés tableau A3. L'asthme (J46) représentait en moyenne 6,98% des DAS chaque année tandis que les insuffisances respiratoires, non classées par ailleurs (J96), ne représentaient que 2,22% des DAS et les autres maladies pulmonaires obstructives chroniques (J44) ne représentaient que 1,26%. Une polynevrite (G62) et une sinusite chronique (J32) étaient associées dans 1,55% et 1,38% des cas respectivement.

### 3. Population, prévalence et incidence des hospitalisations pour éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs

#### a) Incidence des hospitalisations pour éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs

Mille cent seize cas incidents d'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs ont pu être inclus entre janvier 2012 et Décembre 2014. L'incidence était en moyenne de 5,67 cas par million d'habitants entre 2012 et 2014.

L'âge moyen au diagnostic était de  $58 \pm 19$  ans avec peu de variation sur les 3 années. Le sexe ratio était de 1:1.

Les résultats concernant l'incidence par année sont dans le tableau A4.

b) Prévalence des hospitalisations pour éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs

Sur la période de 2005 à 2014, la prévalence annuelle moyenne en France était de 6,26 cas pour un million d'habitants soit environ 404 patients par an. Les données sont disponibles par année dans le tableau A5.

Comme pour la GEPA, il était retrouvé une prévalence croissante de 2005 à 2014 (286 patients soit 4,5 cas par million d'habitants contre 495 patients soit 7,5 cas par million d'habitants respectivement). Cette augmentation (multipliée par 1,67 en 10 ans) était également significative ( $p < 0,01$ ).

c) Caractéristiques de la population prévalente

Entre 2005 et 2014, le sexe ratio, d'environ 1:1, ne variait pas significativement ( $p = 0,2$ ). L'âge moyen restait également stable sur la période d'étude ( $58 \pm 20$  ans, 3 à 96 ans). L'âge médian quant à lui, était de 60 ans.

Concernant le milieu d'habitat, la répartition était la même que pour la GEPA avec 14% des patients ayant un habitat rural et 86% un habitat urbain. La répartition entre les deux types d'habitats n'avait pas varié de manière significative sur la période d'intérêt ( $p = 0,06$ ) avec néanmoins une tendance à la baisse pour l'origine rurale, celle-ci représentant 16% en 2005 et 11% en 2014.

Le diagnostic avait été codé en CHU dans 47% des cas, avec proportionnellement significativement plus d'hospitalisations en CHU en 2014 qu'en 2005 (37% contre 51% respectivement,  $p < 0,01$ ).

Le tableau numéro A6 résume l'ensemble de ces données.



#### 4. Hospitalisations antérieures des cas incidents de GEPA (annexe)

En s'intéressant aux GHM principaux de chacune des 6 CMD décrites tableau A7, nous avons observé que les 6 motifs principaux d'hospitalisation se déclinaient de la manière qui suit :

- concernant la CMD 28 (séances) : 34,7% de séjours (soit 1473 séjours) pour hémodialyse (GHM 28Z04Z), 5,4% (230 séjours - 29 patients) pour chimiothérapie pour affection non tumorale (GHM 28Z17Z) et 2,12% (90 séjours - mais 1 seul patient) pour aphérèse sanguine (GHM 28Z16Z);
- concernant la CMD 4 (affections de l'appareil respiratoire) : 4,12% de séjours (175) pour bronchite et asthme âge > 17 ans (GHM 04M03), 1,36% (58 séjours) pour pneumonies et pleurésies banales (GHM 04M05), 0,61% (26 séjours) pour endoscopie bronchique en ambulatoire (GHM 04K02J), 0,58% (25 séjours) pour signes et symptômes respiratoires (GHM 04M11) ;
- concernant la CMD 6 (affections du tube digestif) : 1,74% (74 séjours) pour endoscopie digestive diagnostique et anesthésie, en ambulatoire (GHM 06K04J), 1,11% (47 séjours) pour endoscopies digestives thérapeutiques et anesthésie : séjours de moins de 2 jours (GHM 06K02Z) ;
- concernant la CMD 8 (affections et traumatismes de l'appareil musculo-squelettique et du tissu conjonctif) : 0,95% (41 séjours) pour fractures pathologiques et autres tumeurs malignes de l'appareil musculo-squelettique et du tissu conjonctif (GHM 08M25) , 0,93% (40 séjours) pour affections du tissu conjonctif (GHM 08M14) ;
- concernant la CMD 5 (affections de l'appareil circulatoire) : 0,8% (34 séjours) pour insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire (GHM 05M09), 0,8% (34 séjours) pour actes diagnostiques par voie vasculaire (GHM 05K10), 0,33% (14 séjours) pour explorations et surveillance pour affections de l'appareil circulatoire (GHM 05M20) ;
- concernant la CMD 24 (séjours de moins de 2 jours) : 0,56% (24 séjours) pour endoscopies digestives thérapeutiques sans anesthésie : séjours de moins de 2 jours (GHM 24K28Z), 0,54% (23 séjours) pour autres motifs de recours de la CMD 23 : séjours de moins de 2 jours, sans

acte opératoire (GHM 24M36Z), 0,35% (15 séjours) pour interventions sur le cristallin (GHM 24C03Z).

## 5. Hospitalisations antérieures des cas incidents d'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs

Concernant les 1116 cas incidents d'éosinophilie pulmonaire entre 2007 et 2013, 797 patients (71,42%) avaient déjà été hospitalisés dans les 5 années qui ont précédé le diagnostic. Le nombre total de séjours était de 5645 séjours soit 7,1 séjours par patient durant les 5 ans, soit un total de 1,4 séjours par patient par an.

Les 6 motifs les plus fréquents d'hospitalisation, en terme de CMD, sont décrits dans le tableau A8. Ces derniers représentaient à eux seuls 76,3% de ces hospitalisations précédant le diagnostic.

En s'intéressant aux GHM principaux de chacune des 6 CMD, nous avons observé que les 6 motifs principaux d'hospitalisation se déclinaient de la manière qui suit :

- concernant la CMD 28 (séances) : 25,6% de séjours (soit 1443 séjours) pour hémodialyse (GHM 28Z04Z), 4,52% de séjours pour chimiothérapie pour tumeur (GHM 28Z07Z) 1,28% (72 séjours) pour chimiothérapie pour affection non tumorale (GHM 28Z17Z) (concernant 17 patients) ;
- concernant la CMD 4 (affections de l'appareil respiratoire) : 4,56% de séjours (257) pour bronchite et asthme, âge > 17 ans (GHM 04M03), 1,3% de séjours pour explorations et surveillance pour affections de l'appareil respiratoire (GHM 04M22Z), 0,71% de séjours (40) pour maladies pulmonaires interstitielles (GHM 04M14) ;
- concernant la CMD 24 (séjours de moins de 2 jours) : 0,89% (50 séjours) pour endoscopies digestives thérapeutiques sans anesthésie : séjours de moins de 2 jours (GHM 24K28Z), 1,86% (105 séjours) pour autres motifs de recours de la CMD 23 : séjours de moins de 2 jours, sans acte opératoire (GHM 24M36Z), 0,62% (35 séjours) pour interventions sur le cristallin (GHM 24C03Z) ;

- concernant la CMD 5 (affections de l'appareil circulatoire) : 0,89% (50 séjours) pour insuffisances cardiaques et états de choc circulatoire (GHM 05M09), 0,83% (47 séjours) pour actes diagnostiques par voie vasculaire (GHM 05K10) ;
- concernant la CMD 6 (affections du tube digestif) : 1,81% (102 séjours) pour endoscopie digestive diagnostique et anesthésie, en ambulatoire (GHM 06K04J), 0,83% (47 séjours) pour endoscopies digestives thérapeutiques et anesthésie : séjours de moins de 2 jours (GHM 06K02Z), 0,64% (36 séjours) pour autres gastroentérites et maladies diverses du tube digestif, âge supérieur à 17 ans ;
- concernant la CMD 8 (affections et traumatismes de l'appareil musculo-squelettique et du tissu conjonctif) : 0,98% (55 séjours) pour affections du tissu conjonctif (GHM 08M14).

Etiologies potentielles de l'éosinophilie pulmonaire, les causes infectieuses et parasitaires représentaient 0,48% des causes d'hospitalisation.

Enfin parmi les 1116 cas incidents, 422 (37,81%) patients avaient eu une hospitalisation antérieure pour asthme. Cette dernière était concomitante du diagnostic d'éosinophilie pulmonaire dans 32% des cas (135 patients), survenait dans le mois précédent dans 5% des cas (22 patients), et dans l'année précédente dans 26% des cas (109 patients). Le délai entre la première hospitalisation pour asthme et le diagnostic d'éosinophilie pulmonaire allait de 0 à 2156 jours avec un délai moyen de  $561 \pm 676$  jours et médian de 182 jours.

Comme pour les incidents de GEPA, nous avons par la suite repris l'ensemble de l'analyse en nous intéressant à la fréquence par patient et non pour l'ensemble des hospitalisations afin de supprimer l'impact des motifs pour lesquels un patient serait susceptible d'être hospitalisé à plusieurs reprises. Les résultats, en nombres et fréquences sont exprimés dans le tableau A9.

Le délai moyen entre la première hospitalisation et le diagnostic d'éosinophilie pulmonaire était de  $1295 \pm 555$  jours. La répartition du délai entre les deux diagnostics pour les CDM potentiellement en rapport avec une atteinte de la GEPA est exprimée dans le tableau A10.

Nous avons par la suite comparé au sein de la CDM 4 (affection respiratoire) les GHM codés en DP entre les deux groupes (tableau A11). L'asthme et les broncho-pneumopathies chroniques étaient significativement plus présents chez les patients atteints de GEPA ( $p < 0,01$  pour chaque).

## 6. Hospitalisations antérieures pour les cas incidents d'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs, patients atteints de GEPA exclus

Afin d'étudier les caractéristiques possiblement associées au diagnostic de GEPA chez les patients incidents d'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs, nous avons isolé et analysé ces derniers.

La répartition entre les différentes CMD codées en tant que DP de la première hospitalisation de ces 724 patients est décrite dans le tableau A12.

Le délai moyen entre la première hospitalisation et le diagnostic d'éosinophilie pulmonaire était de  $1297 \pm 555$  jours. Concernant la CMD 4 (atteinte respiratoire) les délais entre la première hospitalisation et le diagnostic d'éosinophilie pulmonaire étaient réparti de la manière suivante :

- moins de 1 an : 15,57 %
- 1 à 2 ans : 14,75 %
- 2 à 3 ans : 19,67 %
- 3 à 4 ans : 14,75 %
- 4 à 5 ans : 22,95 %
- plus de 5 ans : 12,30 %.

La comparaison des motifs d'hospitalisation de la première hospitalisation entre les cas incidents de GEPA et d'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs sans diagnostic associé de GEPA est disponible tableau A13. Il n'existait pas de différence significative concernant les atteintes respiratoires.

## 7. Incidence de la GEPA dans les populations incidente et prévalente hospitalières d'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs

De même que pour la population prévalente d'asthmes hospitalisés, nous avons souhaité déterminer le nombre de patients ayant un diagnostic de GEPA suite à une hospitalisation pour éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs, dans la population incidente et prévalente de ce DP.

Pour se faire, nous avons, à partir des cas incidents d'éosinophilie pulmonaire, comptabilisé les patients incidents de GEPA avec toujours le même recul de 5 ans. Les résultats sont présentés tableau A14.

L'incidence de la GEPA au sein des cas prévalents et incidents d'éosinophilie pulmonaire était la même en 2012 et 2013 à savoir 5,3% et 6,2% respectivement. De même que pour les cas prévalents d'asthmes hospitalisés, la majeure partie des cas survenait dans l'année suivant le diagnostic avec un délai médian de moins de 60 jours.

## IX. Tableaux annexes

**Tableau A1 : Prévalence des hospitalisations pour asthmes entre 2007 et 2013.**

Années	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Moyenne
<b>Nombre de séjours hospitalier</b>	243628	227627	230138	216186	208190	216642	209074	221641
<b>Nombre de patients</b>	199945	186107	188186	176060	168684	174858	167635	180211
<b>Age moyen (années ±ET)</b>	44,9±27,2	44,7±27,6	44,7±27,6	44±28,1	43,6±28,4	43,2±28,7	43,8±28,7	44±28
<b>Age median et écarts (années)</b>	48 (1-109)	48 (1-113)	48 (1-108)	47 (1-109)	46 (1-106)	46 (1-112)	47 (1-105)	47 (1-109)
<b>Sexe féminin N (%)</b>	112910 (56,5)	104664 (56,2)	107147 (56,9)	100188 (56,9)	96186 (57,0)	99484 (56,9)	96024 (57,3)	102372 (56,8)
<b>Prévalence par million</b>	3143,74	2909,65	2926,46	2724,84	2597,82	2680,19	2558,34	2791,58
<b>Prévalence : nombre d'hospitalisation par an dans la population française. ET : écart type.</b>								

**Tableau A2 : Prévalence des hospitalisations pour hyperéosinophilie entre 2007 et 2013**

<b>Années</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>Moyennes</b>
Nombre de patients (N)	1960	2023	2289	2422	2688	3132	3716	2604
Prévalence par million (N)	30,8	31,6	35,6	37,5	41,4	48	56,7	40,2

**Tableau A3 : Diagnostics associés des cas prévalents de GEPA sur la période 2005 - 2014.**

Années	DAS 1	DAS 2	DAS 3	DAS 4	DAS 5	DAS 6	DAS 7	DAS 8	DAS 9	DAS 10
2005	<b>M30</b>	<b>J45</b>	D72	I10	<b>J96</b>	<b>G62</b>	<b>J32</b>	Z92	E10	<b>J44</b>
	12,83	7,92	2,77	2,52	2,39	1,89	1,57	1,51	1,45	1,20
2006	<b>M30</b>	<b>J45</b>	I10	<b>J96</b>	D72	Z92	<b>G62</b>	Z51	E78	F32
	13,41	9,04	3,29	2,10	1,86	1,74	1,50	1,50	1,32	1,20
2007	<b>M30</b>	<b>J45</b>	D72	I10	<b>J96</b>	<b>G62</b>	Z51	E10	I25	E11
	12,29	7,80	2,85	2,73	2,33	1,88	1,42	1,31	1,31	1,20
2008	<b>M30</b>	<b>J45</b>	I10	D72	<b>J96</b>	<b>G62</b>	Z51	I25	E10	I42
	12,26	7,60	3,10	2,15	2,00	1,55	1,55	1,30	1,25	1,25
2009	<b>M30</b>	<b>J45</b>	I10	<b>J96</b>	D72	I50	E11	<b>J44</b>	N18	<b>G62</b>
	12,47	7,32	2,85	2,44	1,81	1,40	1,31	1,26	1,26	1,17
2010	<b>M30</b>	<b>J45</b>	I10	<b>J96</b>	D72	Z92	I48	I50	<b>G62</b>	<b>J44</b>
	12,79	6,49	3,07	1,86	1,82	1,49	1,33	1,33	1,29	1,21
2011	<b>M30</b>	<b>J45</b>	I10	<b>J96</b>	D72	I50	Z92	<b>J44</b>	E11	I25
	12,29	6,58	3,39	2,32	1,71	1,60	1,52	1,41	1,33	1,33
2012	<b>M30</b>	<b>J45</b>	I10	<b>J96</b>	D72	I48	E11	I50	Z92	<b>J44</b>
	11,55	5,97	3,15	2,58	2,29	1,32	1,29	1,29	1,25	1,22
2013	<b>M30</b>	<b>J45</b>	I10	D72	<b>J96</b>	E11	Z92	I48	Z51	B96
	10,70	5,68	3,20	2,23	2,17	1,54	1,32	1,29	1,29	1,26
2014	<b>M30</b>	<b>J45</b>	I10	D72	<b>J96</b>	Z92	Z51	B96	E11	<b>J32</b>
	10,54	5,34	3,79	2,04	2,04	1,72	1,36	1,30	1,24	1,19
Moyenne	<b>M30</b>	<b>J45</b>		<b>J96</b>		<b>G62</b>		<b>J44</b>		<b>J32</b>
	12,11	6,98		2,22		1,55		1,26		1,38

Résultats exprimés en pourcentage de patients hospitalisés pour chaque DAS.

M30 : Périartérite noueuse et affections apparentées, E11 : Diabète sucré non insulino-dépendant, I42 : Mycardiopathie, J45 : Asthme, J32 : Sinusite chronique, I10 : Hypertension essentielle, Z51 : Autres soins médicaux, D72 : Autres anomalies des leucocytes, E10 : Diabète sucré insulino-dépendant, J96 : Insuffisance respiratoire, non classée ailleurs, I25 : Cardiopathie ischémique chronique, J44 : Autres maladies pulmonaires obstructives chroniques, G62 : Autres polyneuropathies, B96 : Autres agents bactériens précisés, cause de maladies classées dans d'autres chapitres, Z92 : Antécédents personnels de traitement médical, E78 : Anomalies du métabolisme des lipoprotéines et autres lipidémies, I50 : Insuffisance cardiaque, N18 : Maladie rénale chronique, I48 : Fibrillation et flutter auriculaires, F32 : Épisodes dépressifs.

Moyenne de l'ensemble des pourcentages

En caractère gras apparaissent les DAS et CMD d'intérêt.

DAS : diagnostic associé, CMD : catégorie majeure de diagnostic, GEPA : granulomatose éosinophilique avec polyangéite.



**Tableau A4 : Incidence des hospitalisations pour éosinophilies pulmonaires entre 2012 et 2014.**

Années	2012	2013	2014	Moyennes
Nombre de patients	356	388	372	372
Age moyen (années ±ET)	57,9±18,9	57,7±19,3	57,4±20,1	58±19
Age médian et écarts (années)	60 (3-95)	61 (1-97)	60 (5-94)	60 (3-95)
Sexe féminin N (%)	190 (53,4)	183 (47,2)	198 (53,2)	190 (51)
Incidence par million	5,46	5,92	5,65	5,67
<b>Incidence : nombre d'hospitalisation par an dans la population française avec recul de 5 ans. ET : écart type.</b>				

**Tableau A5 : Prévalence des hospitalisations pour éosinophilies pulmonaires entre 2005 et 2013.**

Années	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013		Moyenne
Nombre de séjours hospitalier	440	462	431	431	530	613	659	611	619	DM	533
Nombre de patients	286	326	311	325	414	450	477	473	485	495	404
Age moyen (années $\pm$ ET)	59,4 $\pm$ 19,1	56,1 $\pm$ 20,3	55,2 $\pm$ 21	58,1 $\pm$ 20,4	57,1 $\pm$ 20,5	57 $\pm$ 19,3	58,3 $\pm$ 19,1	58,4 $\pm$ 18,5	58,2 $\pm$ 19	58 $\pm$ 19,5	58 $\pm$ 20
Age median et écarts (années)	63 (3-97)	58 (2-91)	58 (1-94)	61 (3-100)	60 (2-96)	59 (4-95)	60 (2-96)	60 (3-95)	60 (1-97)	61 (5-94)	60 (3-96)
Sexe féminin N (%)	146 (51,1)	180 (55,2)	160 (51,5)	170 (52,3)	197 (47,6)	215 (47,8)	219 (45,9)	245 (51,8)	238 (49,1)	263 (53,1)	203 (50,5)
Prévalence par million	4,56	5,16	4,89	5,08	6,44	6,96	7,35	7,25	7,40	7,50	6,26
Prévalence : nombre d'hospitalisation par an dans la population française. ET : écart type. DM : donnée manquante.											

**Tableau A6 : Caractéristiques des cas prévalents des hospitalisations pour éosinophilies pulmonaires entre 2005 et 2014.**

Années	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Moyenne
<b>Sexe féminin % (N)</b>	51,1 (146)	55,2 (180)	51,5 (160)	52,3 (170)	47,6 (197)	47,8 (215)	45,9 (219)	51,8 (245)	49,1 (238)	53,1 (263)	51 (203)
<b>Sexe masculin % (N)</b>	49 (140)	44,8 (146)	48,6 (151)	47,7 (155)	52,4 (217)	52,2 (235)	54,1 (258)	48,2 (228)	50,9 (247)	46,9 (232)	49 (201)
<b>Age moyen (ans)</b>	59,4	56,1	55,2	58,1	57,1	57	58,3	58,4	58,2	58,2	58
<b>Habitat rural % (N)</b>	15,9 (42)	14,3 (44)	14,7 (43)	14,9 (44)	12 (46)	13,2 (55)	15,6 (67)	14,8 (63)	13,9 (63)	11,2 (50)	14 (52)
<b>Habitat urbain % (N)</b>	84,1 (222)	85,7 (263)	85,3 (249)	85,1 (252)	88 (337)	86,8 (361)	84,4 (363)	85,3 (364)	86,1 (391)	88,8 (398)	86 (320)
<b>CHU % (N)</b>	36,6 (96)	38,3 (125)	40,8 (127)	49,5 (161)	43 (178)	48,4 (218)	49,4 (235)	50,4 (235)	50,3 (236)	51,5 (243)	45,8 (185)
<b>Non CHU % (N)</b>	63,4 (166)	61,7 (201)	59,2 (184)	50,5 (164)	57 (236)	51,6 (232)	50,6 (241)	49,6 (231)	49,7 (233)	48,5 (229)	54,2 (212)
<b>CH % (N)</b>	36,6 (96)	37,7 (123)	40,8 (127)	34,5 (112)	42,5 (176)	38 (171)	37 (176)	36,1 (168)	35 (164)	33,9 (160)	37,2 (147)
<b>PSPH/EBNL % (N)</b>	7,3 (19)	5,5 (18)	5,1 (16)	5,2 (17)	4,4 (18)	4,4 (20)	5,5 (26)	6 (28)	3,4 (16)	4,5 (21)	5,1 (20)
<b>Centres privés % (N)</b>	19,5 (51)	18,4 (60)	13,2 (41)	10,8 (35)	10,1 (42)	9,1 (41)	8,2 (39)	7,5 (35)	11,3 (53)	10,2 (48)	11,8 (46)

Prévalence : nombre d'hospitalisation par an dans la population française. CHU : Centre Hospitalo-universitaires, CH : Centres Hospitaliers, PSPH/EBNL : Etablissements Privés participant au Service Public Hospitalier ou à But Non Lucratif. Données manquantes pour type d'habitat : 325 hospitalisations. Données manquantes pour le type de centre hospitalier : 71 hospitalisations.

**Tableau A7 : Principaux DP lors des hospitalisations précédant dans les 5 ans les cas incidents de GEPA.**

Diagnostic principal	CMD	Pourcentage des hospitalisations antérieures
Séances	28	46,3
Affections de l'appareil respiratoire	4	11,7
Affections du tube digestif	6	6
Affections et traumatismes de l'appareil musculo-squelettique et du tissu conjonctif	8	5,7
Affections de l'appareil circulatoire	5	5,4
Séjours de moins de 2 jours	24	4,5

**Pourcentage : résultats exprimés en pourcentage des hospitalisations antérieures dans les 5 ans précédant le diagnostic de GEPA. DP : diagnostic principal, GEPA : granulomatose éosinophile avec polyangéite, CMD : catégorie majeure de diagnostic.**

**Tableau A8 : Principaux DP lors des hospitalisations précédant dans les 5 ans les cas incidents d'éosinophilie pulmonaire.**

Diagnostic principal	CMD	Pourcentage des hospitalisations antérieures
Séances	28	35,6
Affections de l'appareil respiratoire	4	16,7
Séjours de moins de 2 jours	24	7,3
Affections de l'appareil circulatoire	5	6,1
Affections du tube digestif	6	5,5
Affections et traumatismes de l'appareil musculo-squelettique et du tissus conjonctif	8	5,1

Pourcentage : résultats exprimés en pourcentage des hospitalisations antérieures dans les 5 ans précédant le diagnostic d'éosinophilie pulmonaire. DP : diagnostic principal, CMD : catégorie majeure de diagnostic.

**Tableau A9 : Description de la 1ère hospitalisation antérieure du patient dans les 5 ans pour les incidents d'éosinophilie pulmonaire en fréquence par patient.**

	Fréquence (N)	Pourcentage
Séjours de moins de 2 jours	163	20.45
<b>Affections de l'appareil respiratoire</b>	133	16.69
<b>Affections du tube digestif</b>	98	12.30
Affections et traumatismes de l'appareil musculosquelettique et du tissu conjonctif	73	9.16
<b>Affections de l'appareil circulatoire</b>	67	8.41
<b>Affections de l'oreille, du nez, de la gorge, de la bouche et des dents</b>	45	5.65
Affections de l'oeil	31	3.89
Grossesses pathologiques, accouchements et affections du post-partum	26	3.26
<b>Affections du système nerveux</b>	25	3.14
<b>Affections de la peau, des tissus sous-cutanés et des seins</b>	17	2.13
Affections endocriniennes, métaboliques et nutritionnelles	17	2.13
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	17	2.13
Affections de l'appareil génital masculin	12	1.51
Affections de l'appareil génital féminin	12	1.51
Facteurs influant sur l'état de santé et autres motifs de recours aux services de santé	11	1.38
Affections du système hépatobiliaire et du pancréas	9	1.13
Maladies et troubles mentaux	9	1.13
Affections du sang et des organes hématopoïétiques	6	0.75
Traumatismes, allergies et empoisonnements	6	0.75
Affections myéloprolifératives et tumeurs de siège imprécis ou diffus	5	0.63
Séances	4	0.50
Nouveau-nés, prématurés et affections de la période périnatale	3	0.38
Maladies infectieuses et parasitaires	3	0.38
Troubles mentaux organiques liés à l'absorption de drogues ou induits par celles-ci	3	0.38
Maladies dues à une infection par le VIH	1	0.13
Traumatismes multiples graves	1	0.13
<p><b>Diagnostiques principaux de la première hospitalisation survenant dans les 5 ans précédant le diagnostic d'éosinophilie pulmonaire exprimés en nombre de patients et classés par ordre de fréquence. En gras sont présentées les 7 CMD potentiellement en rapport avec une atteinte de la GEPA.</b>  <b>GEPA : granulomatose éosinophilie avec polyangéite, CMD : catégorie majeure de diagnostic.</b></p>		

**Tableau A10 : Répartition du délai entre le diagnostic d'éosinophilie pulmonaire et le premier diagnostic pour les CMD potentiellement en rapport avec une atteintes de la GEPA.**

Délai	<1an	1-2ans	2-3 ans	3-4 ans	4-5 ans	>5 ans
Affections du système nerveux	0.00	20.00	20.00	48.00	4.00	8.00
Affections de l'oreille, du nez, de la gorge, de la bouche et des dents	11.11	13.33	26.67	15.56	22.22	11.11
Affections de l'appareil respiratoire	15.04	14.29	19.55	15.04	23.31	12.78
Affections de l'appareil circulatoire	10.45	14.93	11.94	25.37	22.39	14.93
Affections du tube digestif	5.10	22.45	15.31	22.45	28.57	6.12
Affections de la peau, des tissus sous-cutanés et des seins	23.53	11.76	11.76	23.53	11.76	17.65
Affections du rein et des voies urinaires	0.00	29.41	17.65	5.88	35.29	11.76

Diagnostic principal de la première hospitalisation survenant dans les 5 ans précédant le diagnostic d'éosinophilie pulmonaire concernant les CMD susceptibles de contenir des motifs d'hospitalisation en rapport avec les symptômes décrits de la GEPA. GEPA : granulomatose éosinophilie avec polyangéite, CMD : catégorie majeure de diagnostic. Résultats exprimés en pourcentage des patients hospitalisés pour chaque CMD.

**Tableau A11 : Comparaison des GHM du DP lors des hospitalisations pour cause respiratoire précédant dans les 5 ans les cas incidents de GEPA et d'éosinophilie pulmonaire.**

Intitulé	GEPA	Eosinophilie pulmonaire	p
Bronchites et asthme, âge inférieur à 18 ans	0,9	0,3	<0,01
Infections et inflammations respiratoires, âge supérieur à 17 ans	0,4	0,2	0,04
Broncho-pneumopathies chroniques	1,1	0,5	<0,01
Embolies pulmonaires	0,2	0,4	0,03
Broncho-pneumopathies chroniques surinfectées	1,9	0,7	<0,01
Suivis de greffe pulmonaire	0,5	0	<0,01

**Pourcentage : résultats exprimés en pourcentage des hospitalisations antérieures en rapport avec la CMD 4, dans les 5 ans précédant le diagnostic de GEPA ou d'éosinophilie pulmonaire. DP : diagnostic principal, CMD : catégorie majeure de diagnostic, GHM : groupe homogène de malades, GEPA : granulomatose éosinophile avec polyangéite.**



**Tableau A12 : Description de la 1ère hospitalisation antérieure du patient dans les 5 ans pour les incidents d'éosinophilie pulmonaire sans diagnostic associé de GEPA en fréquence par patient.**

	Fréquence (N)	Pourcentage
Séjours de moins de 2 jours	150	20,72
<b>Affections de l'appareil respiratoire</b>	122	16,85
<b>Affections du tube digestif</b>	89	12,29
Affections et traumatismes de l'appareil musculosquelettique et du tissu conjonctif	63	8,70
<b>Affections de l'appareil circulatoire</b>	61	8,43
<b>Affections de l'oreille, du nez, de la gorge, de la bouche et des dents</b>	39	5,39
Affections de l'oeil	29	4,01
<b>Affections du système nerveux</b>	23	3,18
Grossesses pathologiques, accouchements et affections du post-partum	22	3,04
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	17	2,35
<b>Affections de la peau, des tissus sous-cutanés et des seins</b>	16	2,21
Affections endocriniennes, métaboliques et nutritionnelles	16	2,21
Affections de l'appareil génital masculin	10	1,38
Affections de l'appareil génital féminin	10	1,38
Facteurs influant sur l'état de santé et autres motifs de recours aux services de santé	10	1,38
Affections du système hépatobiliaire et du pancréas	9	1,24
Maladies et troubles mentaux	8	1,10
Traumatismes, allergies et empoisonnements	6	0,83
Affections myéloprolifératives et tumeurs de siège imprécis ou diffus	5	0,69
Affections du sang et des organes hématopoïétiques	4	0,55
Séances	4	0,55
Nouveau-nés, prématurés et affections de la période périnatale	3	0,41
Maladies infectieuses et parasitaires	3	0,41
Troubles mentaux organiques liés à l'absorption de drogues ou induits par celles-ci	3	0,41
Maladies dues à une infection par le VIH	1	0,14
Traumatismes multiples graves	1	0,14
<p><b>Diagnostiques principaux de la première hospitalisation survenant dans les 5 ans précédant le diagnostic d'éosinophilie pulmonaire sans diagnostic associé de GEPA exprimés en nombre de patients et classés par ordre de fréquence. En gras sont présentées les 7 CMD potentiellement en rapport avec une atteinte de la GEPA.</b>  <b>GEPA : granulomatose éosinophilie avec polyangéite, CMD : catégorie majeure de diagnostic.</b></p>		

**Tableau A13 : Comparaison des CMD du DP lors de la première hospitalisation précédant dans les 5 ans les cas incidents de GEPA et d'éosinophilie pulmonaires sans diagnostic associé de GEPA**

Intitulé	CMD	GEPA	Eosinophilie pulmonaire sans GEPA	p
Affections de l'oeil	2	6,5	4	0,04
Affections de l'oreille, du nez, de la gorge, de la bouche et des dents	3	10,7	5,4	<0,01
Grossesses pathologiques, accouchements et affections du post-partum	14	1,4	3,0	0,05
Affections du sang et des organes hématopoïétiques	16	2,1	0,6	0,01
Séjours de moins de 2 jours	24	14,5	20,7	<0,01

Seules les CMD significativement différentes entre les 2 groupes sont présentées. Pourcentage : résultats exprimés en pourcentage des patients ayant eu cette CMD pour motif de première hospitalisations dans les 5 ans précédant le diagnostic de GEPA ou d'éosinophilie pulmonaire sans GEPA associée. DP : diagnostic principal, CMD : catégorie majeure de diagnostic, GEPA : granulomatose éosinophile avec polyangéite.

**Tableau A14 : Incidence de la GEPA au sein des cas prévalents et incidents d'éosinophilie pulmonaire non classée par ailleurs hospitalisés et 2012 et 2013.**

	2012	2013
<b>Prévalents éosinophilie pulmonaire (N)</b>	<b>473</b>	<b>485</b>
Cas incidents de GEPA N (%)	25 (5,3)	30 (6,2)
Délai <1 an N (%)	19 (76)	27 (90)
Délai 1-2 ans (N)	4	
Délai median jours (max-min)	60 (0-770)	45,5 (0-566)
<b>Incidents éosinophilie pulmonaire (N)</b>	<b>356</b>	<b>388</b>
Cas incidents de GEPA N (%)	20 (5,6)	24 (6,2)
Délai <1 an N (%)	16 (80)	22 (92)
Délai 1-2 ans (N)	3	
Délai median jours (max-min)	59,5 (0-742)	45,5 (0-566)
<p>Incidences de GEPA dans les 2 ans suivant le diagnostic d'éosinophilie pulmonaire.                      Délai correspondant au délai entre l'hospitalisation pour éosinophilie pulmonaire et le diagnostic de GEPA (exprimé en nombre de patients).                      GEPA : granulomatose éosinophile avec polyangéite. Min, max représentent les délais en jours.</p>		

## X. Résumé

Introduction : Diagnostic différentiel de l'asthme sévère, la granulomatose hyperéosinophilique avec polyangéite (GEPA) se caractérise dans sa phase prodromique par un asthme de sévérité croissante, associant par la suite une hyperéosinophilie puis une vascularite.

Objectif : Déterminer le retard diagnostique et les premiers signes susceptibles de révéler la maladie, et comparer le devenir des GEPA et des éosinophilies pulmonaires non classées par ailleurs (EoP).

Méthodes : Inclusion rétrospective sur l'ensemble des hôpitaux et cliniques des cas prévalents (entre 2005 et 2014) et incidents (entre 2012 et 2014) de GEPA (M30.1) et d'EoP (J82) via la base nationale de données du programme de médicalisation du système d'information (PMSI) pour comparer les motifs d'hospitalisation dans les 5 ans précédant le diagnostic et leur délai de survenue, et analyser dans la population prévalente d'asthmes hospitalisés et d'EoP en 2012 et 2013 la survenue de GEPA.

Résultats : Concernant la GEPA, 803 cas incidents ont été inclus (incidence annuelle moyenne 4,08 par million d'habitants [pm hab]) avec une prévalence annuelle moyenne de 9,29 pm hab. L'âge moyen au diagnostic est de  $62 \pm 17$  ans avec un sexe ratio à 1:1. Sa prévalence, l'âge moyen prévalent et au diagnostic augmentent de 2005 à 2014. Parmi les 71% hospitalisés dans les 5 ans précédents (15,5% de causes respiratoires, 14% digestives, 10,65% ORL et 6,3% cardiaques), seuls 6,6% l'ont été pour EoP dont 50% dans l'année précédente. Concernant l'EoP, 1116 cas incidents (5,67 pm hab) ont été inclus avec une prévalence de 6,26 pm hab. L'âge moyen au diagnostic est de  $58 \pm 20$  ans avec un sexe ratio à 1:1. Sa prévalence est également en augmentation. De même, 71,4% des patients ont déjà été hospitalisés dans les 5 ans (16,7% de causes respiratoires, 12,3% digestives, 8,4% cardiaques et 5,65% ORL). Concernant les cas prévalents d'asthmes hospitalisés et d'EoP de 2012 et 2013, on retrouve respectivement une incidence de 0,06% et de 5,9% de GEPA dont 71 à 81% surviennent dans l'année. La mortalité hospitalière des cas incidents de GEPA et d'EoP est respectivement de 6,18% et 8,64%, essentiellement durant la première année (délais moyens 218 et 233 jours).

Conclusion : Une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la GEPA et des causes d'hospitalisations préalables pourrait permettre un diagnostic plus rapide de cette maladie dont la mortalité des cas incidents reste non négligeable. Une EoP aboutit plus souvent au diagnostic de GEPA qu'un asthme sévère sans EoP associée. L'identification des facteurs associés à l'augmentation de la prévalence des GEPA semble nécessaire.

**AUTEUR : GUILLAUME BELTRAMO**

**RÉSUMÉ :**

Introduction : Diagnostic différentiel de l'asthme sévère, la granulomatose hyperéosinophilique avec polyangéite (GEPA) se caractérise dans sa phase prodromique par un asthme de sévérité croissante, associant par la suite une hyperéosinophilie puis une vascularite.

Objectif : Déterminer le retard diagnostic et les premiers signes susceptibles de révéler la maladie, et comparer le devenir des GEPA et des éosinophilies pulmonaires non classées par ailleurs (EoP).

Méthodes : Inclusion rétrospective sur l'ensemble des hôpitaux et cliniques des cas prévalents (entre 2005 et 2014) et incidents (entre 2012 et 2014) de GEPA (M30.1) et d'EoP (J82) via la base nationale de données du programme de médicalisation du système d'information (PMSI) pour comparer les motifs d'hospitalisation dans les 5 ans précédents le diagnostic et leur délai de survenue, et analyser dans la population prévalente d'asthme hospitalisé et d'EoP en 2012 et 2013 la survenue de GEPA.

Résultats : Concernant la GEPA, 803 cas incidents ont été inclus (incidence annuelle moyenne 4,08 par million d'habitants [pm hab]) avec une prévalence annuelle moyenne de 9,29 pm hab. L'âge moyen au diagnostic est de 62±17 ans avec un sexe ratio à 1:1. Sa prévalence, l'âge moyen prévalent et au diagnostic augmentent de 2005 à 2014. Parmi les 71% hospitalisés dans les 5 ans précédents (15,5% de causes respiratoires, 14% digestives, 10,65% ORL et 6,3% cardiaques), seuls 6,6% l'ont été pour EoP dont 50% dans l'année précédente. Concernant l'EoP, 1116 cas incidents (5,67 pm hab) ont été inclus avec une prévalence de 6,26 pm hab. L'âge moyen au diagnostic est de 58±20 ans avec un sexe ratio à 1:1. Sa prévalence est également en augmentation. De même, 71,4% des patients ont déjà été hospitalisés dans les 5 ans (16,7% de causes respiratoires, 12,3% digestives, 8,4% cardiaques et 5,65% ORL). Concernant les cas prévalents d'asthme hospitalisé et d'EoP de 2012 et 2013, on retrouve respectivement une incidence de 0,06% et de 5,9% de GEPA dont 71 à 81% surviennent dans l'année. La mortalité hospitalière des cas incidents de GEPA et d'EoP est respectivement de 6,18% et 8,64%, essentiellement durant la première année (délais moyens 218 et 233 jours).

Conclusion : Une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la GEPA et des causes d'hospitalisations préalables pourrait permettre un diagnostic plus rapide de cette maladie dont la mortalité des cas incidents reste non négligeable. Une EoP aboutit plus souvent au diagnostic de GEPA qu'un asthme sévère sans EoP associée. L'identification des facteurs associés à l'augmentation de la prévalence des GEPA semble nécessaire.

**MOTS-CLÉS : GRANULOMATOSE ÉOSINOPHILIQUE AVEC POLYANGÉITE, CHURG ET STRAUSS, ASTHME, HYPERÉOSINOPHILIE PULMONAIRE, PMSI**