

Association des Collèges des Enseignants
d'Immunologie des Universités de Langue française



MODULE 8

POLYCOPIE

Sommaire

Item 112 : Réaction inflammatoire : Aspects biologiques et cliniques, Conduite à tenir.

Item 113 : Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et chez l'adulte : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement

Item 114 : Urticaire et oedème de Quincke : diagnostic, étiologie, traitement

Eczéma allergique de contact : physiopathologie, diagnostic, étiologie, évolution, traitement

Dermatite atopique : diagnostic, évolution, traitement

Item 115 : Allergies respiratoires chez l'enfant et chez l'adulte

Item 116 Pathologies auto-immunes : Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement

Item 117 : Lupus érythémateux disséminé

Syndrome des anti-phospholipides

Item 118 : Maladie de Crohn et recto-colite hémorragique

Item 119 : Maladie de Horton et pseudo-polyarthrite rhizomélique

Item 120 : Pneumopathie interstitielle diffuse

Item 121 : Polyarthrite rhumatoïde

Item 122 : Polyradiculonévrite aiguë inflammatoire (syndrome de Guillain-Barré)

Item 123 : Psoriasis

Item 124 : Sarcoïdose

Item 125 : Sclérose en plaques

Item 126 : Immunoglobuline monoclonale

Item 127 : Transplantation d'organes : Aspects épidémiologiques et immunologiques ; principes de traitement et surveillance ; complications et pronostic ; aspects éthiques et légaux

Item 128 : Traitements immunosuppresseurs

Item 112 : Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques, conduite à tenir

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

I Document 1 : Description de la réponse inflammatoire.....	7
I.1 Phase d'initiation.....	7
I.1.1 Cause traumatique.....	7
I.1.2 Cause Infectieuse.....	8
I.2 Phase d'amplification.....	9
I.2.1 Afflux des cellules.....	9
I.2.2 Activation des cellules.....	10
I.2.3 Les médiateurs préformés.....	11
I.2.4 Les médiateurs néoformés.....	12
I.3 Phase de réparation.....	16
I.3.1 Résolution totale.....	16
I.3.2 Résolution partielle.....	16
II Document 2 : Mécanismes à l'origine des signes clinico-biologiques de la réaction inflammatoire.....	17
II.1 Signes cliniques.....	17
II.2 Signes biologiques.....	18
II.2.1 Hémogramme.....	19
II.2.2 Vitesse de sédimentation (VS).....	19
II.2.3 Electrophorèse des protéines sériques	20
II.2.4 Dosage des protéines de l'inflammation ou "profil protéique"	20
II.2.5 Autres marqueurs de l'inflammation.....	21
III Document 3 : Conduite à tenir devant un syndrome inflammatoire et/ou une vs élevée inexpliquée. Conduite à tenir devant un syndrome inflammatoire.....	22
III.1 Infection.....	22
III.2 Maladie de système.....	23

III.3 Cancer.....	23
III.4 Pathologie thrombo-embolique.....	23
III.5 Conduite à tenir devant une vs élevée inexplicée.....	24
IV Document 4 : Points d'impacts sur les thérapeutiques anti-inflammatoires.....	33
IV.1 Effets multiples : les glucocorticoïdes.....	33
IV.2 Effets cibles sur les cytokines.....	34
IV.3 Effets cibles sur les médiateurs lipidiques.....	34
IV.4 Effets cibles sur les chémokines et les molécules d'adhérence.....	35
IV.5 Actions cibles sur les lymphocytes CD4+.....	35

OBJECTIFS

- Expliquer les principaux mécanismes et les manifestations cliniques et biologiques de la réaction inflammatoire et les points d'impacts des thérapeutiques anti-inflammatoires.
- Argumenter les procédures diagnostiques devant un syndrome inflammatoire et/ou une VS élevée inexpliquée.

Niveau : 2ème cycle

- Les bases cellulaires et moléculaires de la réponse inflammatoire ont été enseignés en P.C.E.M.2 ou en D.C.E.M.1. Un rappel permettant d'expliquer, de manière synthétique les principaux mécanismes de la réaction inflammatoire, figure dans le document 1 (Description de la réponse inflammatoire).
- Il s'agit surtout de restituer ici les principaux éléments de la physiopathologie permettant d'expliquer :
 - Les manifestations cliniques et les signes biologiques observés lors d'une réaction inflammatoire. Ces éléments figurent dans le document 2 (Mécanismes à l'origine des signes clinico-biologiques de la réaction inflammatoire).
 - La valeur de ces signes cliniques et biologiques pour le diagnostic et la surveillance des états inflammatoires. Ces éléments figurent dans le document 3 (Conduite à tenir devant un syndrome inflammatoire et/ou une VS élevée inexpliquée).
 - Les points d'impacts des thérapeutiques anti-inflammatoires. Ces éléments figurent dans le document 4.

Documents de référence

Pour les mécanismes physiopathologiques :

IMMUNOLOGIE de REVILLARD, 4e Edition. Editeur De Boeck Université

Pour les aspects clinico-biologiques :

MEDECINE INTERNE, Abrégé Masson, 2002 B. DEVULDER, PY. HATRON, E. HACHULLA

DIAGNOSTIC DIFFICILE EN MEDECINE INTERNE, Edition Maloine 1990 sous la direction H. ROUSSET et D. VITAL-DURAND

DE LA VITESSE DE SEDIMENTATION AU PROFIL PROTEIQUE, JJ. DUBOST, M. SOUBRIER, MN. MEUNIER, B. SAUVEZIE Rev. Med. Interne. 1994, 15 : 727-733.

Situation de l'importance du thème

- **Prévalence** : les syndromes inflammatoires sont très fréquemment rencontrés en pratique courante : 25 à 30% des patients consultants ou hospitalisés !
- **Urgence** : La réaction inflammatoire généralisée d'origine infectieuse ou non infectieuse peut entraîner un état de choc avec défaillance multi-viscérale qui engage le pronostic vital (décès dans 50% des cas). Ces situations requièrent un diagnostic et un traitement en urgence. La découverte d'un syndrome inflammatoire isolé ou associé à quelques signes plus ou moins évocateurs peut conduire à un traitement en urgence (cf Maladie de Horton).
- **Intervention** : le syndrome inflammatoire peut être un signe d'appel très précieux et constitue alors un élément majeur d'orientation diagnostique. Les maladies inflammatoires chroniques peuvent être modifiées dans leur mode de survenue ou leur évolution et leur complication par une intervention préventive, curative et éducative.
- **Gravité** : les formes généralisées font courir un risque mortel (cf choc septique) ou un risque majeur d'handicap à court terme (cf la cécité dans la maladie de Horton) ou à plus long terme (cf la morbidité des maladies inflammatoires chroniques). L'athérosclérose, considérée comme une inflammation chronique de l'intima des vaisseaux, est la première cause de mortalité dans les pays industrialisés.
- **Exemples éducatifs** : les maladies inflammatoires chroniques constituent un modèle de pathologie " transversale " et " longitudinale ". Expression clinique multidisciplinaire, susceptible de toucher des organes différents simultanément ou successivement. Pathologie possible tout au long de la vie : la prise en charge pédiatrique peut engager l'avenir. Le diagnostic de maladie inflammatoire chronique chez l'adulte peut avoir des conséquences sur la prise en charge des enfants de la famille concernée (rôle de facteurs génétiques).

Une prise en charge "intelligente" implique une connaissance "intégrée" de la physiopathologie. Les recettes (profil protéique...) ne suffisent pas. La compréhension des mécanismes responsables de l'inflammation permet une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique. L'utilité de tel ou tel marqueur biologique dans la démarche diagnostique sera mieux appréhendée. La connaissance des points d'impact des thérapeutiques anti-inflammatoires permettra une meilleure adaptation des stratégies de traitement.

Réaction inflammatoire : Définition

- La réaction inflammatoire est la réponse à une agression d'origine exogène (cause infectieuse, traumatique) ou endogène (cause immunologique, par exemple une

réaction d'hypersensibilité ou une autre cause, par exemple le syndrome d'ischémie - reperfusion).

- La réaction inflammatoire est une composante de la réponse immune. Elle est impliquée dans l'immunité naturelle en réponse à un signal de danger. Elle favorise ainsi l'induction de la réponse immune spécifique. C'est, par exemple, le rôle des adjuvants dans les vaccins qui, en créant une réaction inflammatoire, favorisent les réponses spécifiques.
- La réaction inflammatoire est, le plus souvent, une réponse adaptée strictement contrôlée par de multiples systèmes régulateurs. Elle est généralement protectrice en participant aux processus de défense naturelle et à la réparation des tissus lésés. Si la réponse inflammatoire est inadaptée ou mal contrôlée ; elle peut devenir agressive. Ainsi, les syndromes inflammatoires sont fréquemment rencontrés en pratique clinique courante (25% à 30% des patients consultants ou hospitalisés) et le médecin doit évaluer leur importance et en faire le diagnostic étiologique car la réaction inflammatoire peut être associée à une très grande variété de situations pathologiques (infections, maladies de système, cancers, pathologies thrombo-emboliques...).
- La réaction inflammatoire peut être aiguë, voire suraiguë (quelques minutes à quelques jours). On peut citer l'exemple du syndrome inflammatoire aigu systémique (choc septique, syndrome de défaillance multiviscérale, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, pancréatites aiguës, syndrome d'écrasement, brûlures, formes graves d'ischémie - reperfusion).
- La réaction inflammatoire peut être chronique (semaines, années). Les maladies inflammatoires chroniques sont la 3ème cause de mortalité, après les affections cardiovasculaires et les cancers ; et une des premières causes de morbidité dans les " pays développés " (morbidité fonctionnelle des maladies inflammatoires chroniques au niveau de tissus cibles : articulations, tissus nerveux, muqueuse digestive, respiratoire...).
- La réaction inflammatoire peut être locale (vasodilatation locale, exsudation plasmatique et afflux local de cellules inflammatoires au niveau cutané à la suite d'une plaie ou au niveau de la muqueuse bronchique dans l'asthme allergique par exemple) ou générale (signes généraux comme la fièvre, production hépatique des protéines de la phase aiguë ; exemple du syndrome inflammatoire aigu systémique).

I DOCUMENT 1 : DESCRIPTION DE LA RÉPONSE INFLAMMATOIRE

Trois séquences d'événements complexes et intriqués composent la réponse inflammatoire :

1. Une phase d'initiation qui fait suite à un signal de danger d'origine exogène ou endogène et qui met en jeu des effecteurs primaires.
2. Une phase d'amplification avec la mobilisation et l'activation d'effecteurs secondaires.
3. Une phase de résolution et de réparation qui tend à restaurer l'intégrité du tissu agressé.

Ces trois phases mettent en action différents systèmes d'adaptation (le système immunitaire, le système neuroendocrinien) et impliquent de multiples médiateurs. La nature du développement de chacune de ces trois phases et la nature des effecteurs primaires et secondaires impliqués (cellules résidentes et recrutées ; médiateurs préformés et néoformés) conditionnent le profil d'expression clinique et biologique de la réponse inflammatoire (aiguë ou chronique, locale ou systémique, protectrice ou délétère). Quatre signes cliniques cardinaux caractérisent la réaction inflammatoire : rougeur, " tumeur " (œdème), chaleur et douleur.

I.1 PHASE D'INITIATION

Elle implique la mise en jeu d'effecteurs primaires variés (cellules, médiateurs) qui dépendent de la nature du facteur déclenchant. Il peut s'agir d'un facteur exogène (plaie, brûlure, agents chimiques, agents infectieux) ou d'une cause endogène (réaction d'hypersensibilité, lésion d'ischémie - reperfusion...). A titre d'exemple, nous décrirons cette phase d'induction à la suite d'un traumatisme (plaie) ou d'une infection (bactéries à gram négatif).

I.1.1 Cause traumatique

Nous prendrons l'exemple d'une plaie avec une brèche vasculaire. Cette lésion entraîne une réaction locale avec la mise en jeu du système de l'hémostase puis le recrutement de cellules inflammatoires. On note ainsi :

- Une activation des plaquettes¹ (adhésion, agrégation, dégranulation) qui favorise la libération de médiateurs (facteurs vasoactifs).
- Une activation des cellules endothéliales (expression accrue des molécules de surface et libération de médiateurs).
- Une activation des éléments du système contact et la libération de bradykinine (médiateurs vasoactifs, nociceptifs).
- Une activation de la coagulation avec la formation d'un caillot de fibrine.

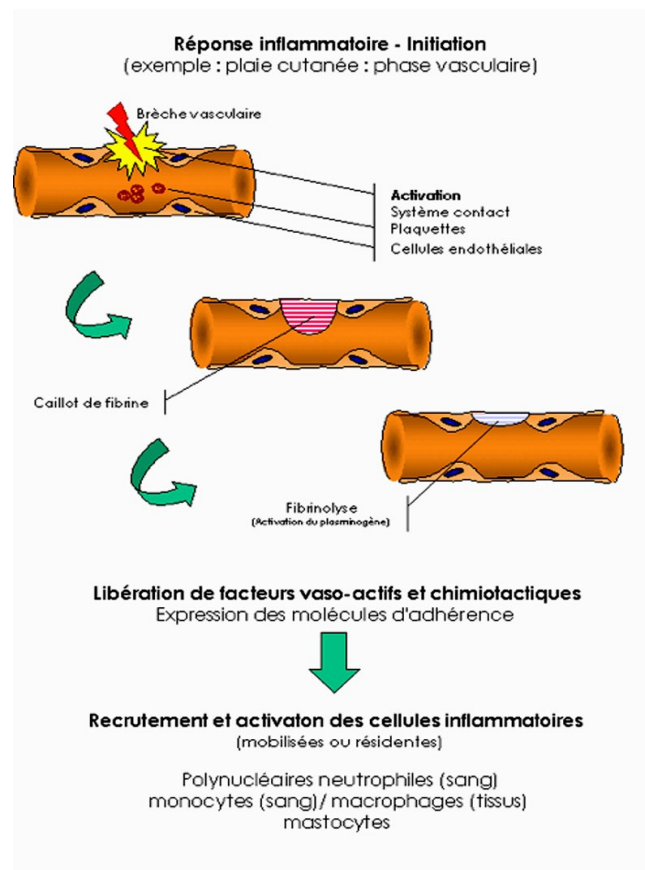
- Une activation de la fibrinolyse avec la dissolution du caillot de fibrine et production de plasmine qui active le complément et entraîne la libération d'anaphylotoxines C3a, C5a et de la C2-kinine (facteurs chimiotactiques, vasoactifs).

La libération de facteurs vasoactifs (vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire, œdème par exsudation plasmatique), de facteurs chimiotactiques et l'expression de molécules d'adhérence favorisent le recrutement des cellules inflammatoires. La réaction est aiguë et reste locale. Elle comporte un stade d'amplification avec l'afflux notamment de polynucléaires neutrophiles et un stade de réparation et de cicatrisation dépendante des fibroblastes. Dans l'exemple présent, les neutrophiles sont recrutés en 24 à 48 heures puis on note un afflux de monocytes. Les cellules phagocytaires vont éliminer les microorganismes, les débris cellulaires et les composants dégradés de la matrice. L'altération des leucocytes favorise la formation de pus.

I.1.2 Cause Infectieuse

Nous prendrons l'exemple d'une infection à bactéries gram négatif. Cette infection entraîne une activation de cellules souvent impliquées dans l'immunité naturelle (monocytes, macrophages). Cette activation cellulaire résulte de l'interaction entre un complexe LPS-LBP (lipopolysaccharide de la paroi bactérienne ou LPS associé à une protéine de liaison ou LBP pour LPS binding protein) et la molécule CD142 exprimée à la surface des monocytes. Cette activation des monocytes aboutit à la synthèse de médiateurs tels que l'IL1b, le TNF α . Dans ces circonstances, la réaction peut être générale et sévère. Elle se traduit par de la fièvre et peut conduire à des manifestations systémiques graves comme le choc septique.

Figure 1 : Réponse inflammatoire - Initiation



I.2 PHASE D'AMPLIFICATION

I.2.1 Afflux des cellules

Après l'étape d'initiation, la réaction inflammatoire se développe avec la migration et la domiciliation (mobilisation, margination, diapédèse) de différents types de cellules (effecteurs secondaires) au sein du foyer inflammatoire. Ce phénomène est lié à l'action coordonnée, d'une part de facteurs chimiotactiques, d'autre part de molécules d'adhérence exprimées à la surface des cellules sanguines circulantes et sur les autres surfaces de contact (endothélium, matrice extracellulaire). La cellule endothéliale, à l'interface sang/tissu, joue un rôle essentiel. La nature des facteurs chimiotactiques et des molécules d'adhérence impliqués détermine la composition de l'infiltrat cellulaire avec un afflux préférentiel de polynucléaires (neutrophiles ou éosinophiles) ou de monocytes. Les facteurs chimiotactiques recrutent mais aussi activent les cellules pour les rendre plus sensibles à l'action d'autres médiateurs grâce à l'expression accrue de molécules de surface (molécules d'adhérence, récepteurs de cytokines, de chémokines ou autres récepteurs).

1.2.1.1. Les molécules d'adhérence

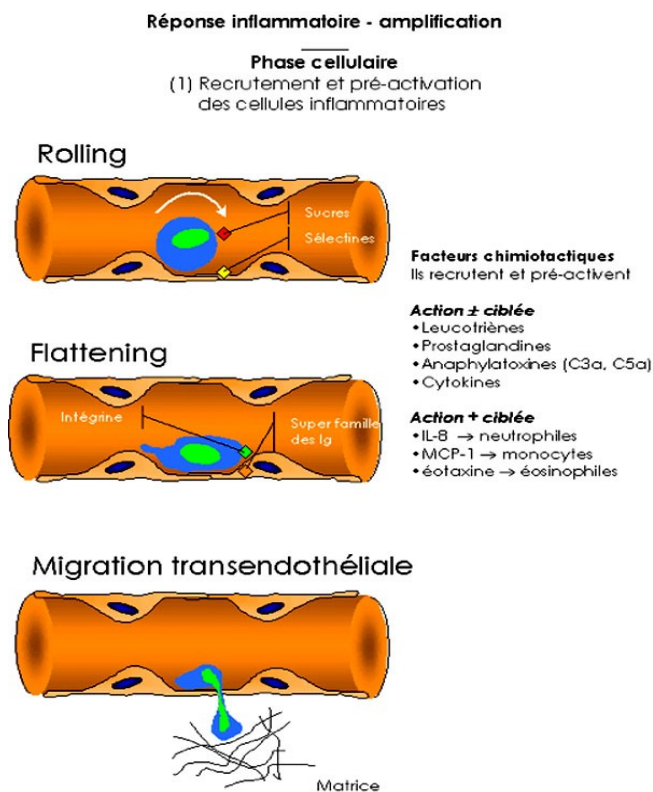
Une grande variété de molécules d'adhérence a été identifiée (les sélectines, les intégrines, la superfamille des immunoglobulines). Elles interviennent dans chacune des séquences de migration des leucocytes. On note d'abord une phase de décélération des leucocytes à la surface de l'endothélium (phénomène de "rolling"). Cette phase est liée à une interaction réversible, de faible affinité, entre les polysaccharides (à la surface des leucocytes) et les sélectines (à la surface des cellules endothéliales). Les leucocytes sont activés par ce premier contact et par la présence de facteurs chimiotactiques dans l'environnement vasculaire inflammatoire. Ils adhèrent alors plus fortement à l'endothélium (phénomène de "flattening") par l'intermédiaire de contacts entre les intégrines des leucocytes et les molécules de la superfamille des immunoglobulines des cellules endothéliales (VCAM-1, ELAM-1, ICAM-1). La migration trans-endothéliale s'opère alors (étape de diapédèse) et le leucocyte entre en contact, de l'autre côté de la paroi vasculaire, avec les éléments de la matrice extracellulaire. Cette étape finale dépend aussi d'interactions entre les intégrines et les membres de la superfamille des immunoglobulines. Il existe par ailleurs des contacts entre la molécule CD44 des leucocytes et l'acide hyaluronique de la matrice extracellulaire.

1.2.1.2. Les facteurs chimiotactiques

Les leucocytes expriment, de manière constitutive ou induite, des récepteurs de surface sensibles à l'action de facteurs chimiotactiques très variés (médiateurs lipidiques, anaphylatoxines, cytokines et chémokines). L'aptitude des leucocytes à répondre aux signaux chimiotactiques dépend du nombre et du type de récepteur exprimé à la surface de

la cellule. Certains facteurs exercent des effets sur une grande variété de cellules. D'autres ont des effets plus ciblés. Ainsi, de nombreuses cellules sont sensibles à l'action des médiateurs lipidiques tels que le PAF, acétylcholine, les leucotriènes (LTB₄, LTD₄...) ou les prostaglandines. Les anaphylatoxines C5a, C3a ; certaines cytokines et bien sûr les chémokines sont aussi chimiotactiques. En revanche, une action plus ciblée peut expliquer l'afflux préférentiel d'une population cellulaire au sein du foyer inflammatoire. L'IL8 exerce surtout ses effets sur la lignée neutrophile ; le MCP-1 agit sur la lignée monocytaire et sur les mastocytes ; l'IL5 et l'éotaxine sont très actifs sur la lignée éosinophile.

Figure 2 : Réponse inflammatoire - Amplification

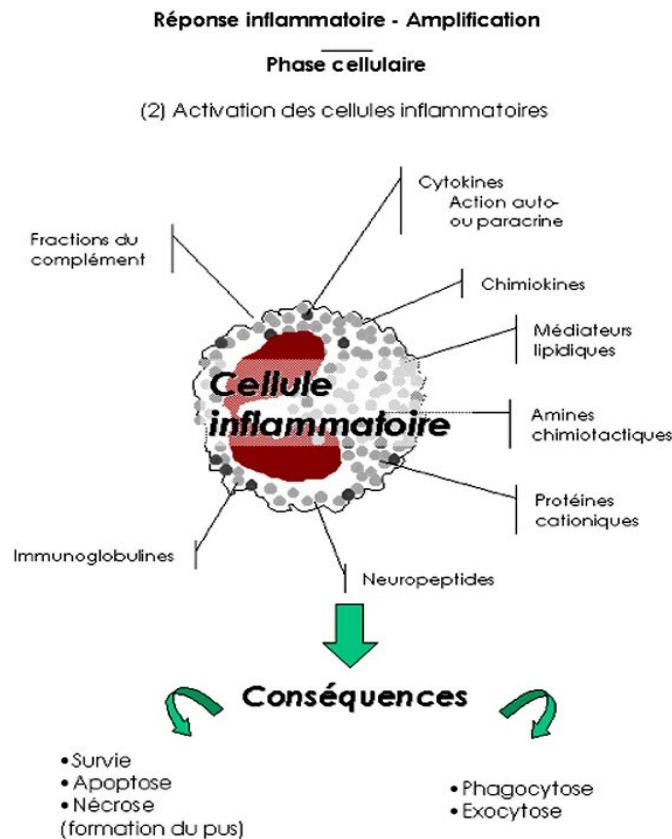


I.2.2 Activation des cellules

Les cellules recrutées (neutrophiles, éosinophiles, monocytes, lymphocytes) ou résidentes (mastocytes) sont sensibles aux nombreux messages que leur adresse leur environnement grâce à l'expression constitutive et surtout induite d'une grande variété de molécules de surface. Les cellules recrutées dans les tissus-cibles interagissent localement avec différents médiateurs libérés dans le foyer de la réaction (cytokines, chémokines, immunoglobulines, fractions du complément, médiateurs lipidiques, protéines cationiques, neuropeptides...). Le décodage et l'intégration de l'ensemble de ces signaux membranaires aboutissent alors à l'induction d'un programme fonctionnel (survie ou apoptose ou nécrose cellulaire ; phagocytose de micro-organismes de débris cellulaires ou exocytose de produits préformés ou sécrétion sélective de produits néoformés...). L'activation des cellules recrutées entraîne la production de chémokines et de cytokines comme l'IL-1, l'IL-6, le TNF α . Celles-ci

favorisent l'entretien et l'amplification de la réponse inflammatoire (action autocrine ou paracrine des cytokines).

Figure 3 : Réponse inflammatoire - Amplification



1.2.3 Les médiateurs préformés

Ces médiateurs, rapidement disponibles, peuvent être libérés en totalité après exocytose des granules des leucocytes (effet immédiat).

1.2.3.1. Les amines vasoactives

Elles sont surtout impliquées dans la phase d'initiation et exercent des effets vasomoteurs (histamine des mastocytes, sérotonine des plaquettes) mais aussi chimiotactiques (histamine des mastocytes).

1.2.3.2. Les protéases

Des protéases sont surtout impliqués dans la phase d'initiation de la réaction inflammatoire (phase vasculaire). Ils interagissent dans les systèmes de la coagulation, le système contact, la fibrinolyse, l'activation du complément (activateurs du plasminogène, kallikreine). Des sérine-protéases (plasmine, granzyme B) et surtout des metalloprotéases (MMPs stimulés par les cytokines pro-inflammatoires) agissent aux étapes ultérieures. En participant à la protéolyse matricielle, elles favorisent les migration des cellules au sein de la matrice

extracellulaire. Elles peuvent aussi exercer des effets délétères sur les tissus-cibles. Ces protéases sont sous le contrôle d'antiprotéases (α 1-antitrypsine, α 2-antiplasmine...) et d'anti-métalloprotéases (tissular inhibitor molecular protein ou TIMPs). Toute altération des équilibres protéases/anti-protéases peuvent entraîner de graves processus lésionnels (cf chapitre C. Réparation). Ainsi certains déficits en inhibiteurs de protéases comme les SERPINS (Serine-Protease-Inhibitors) tel que l'inhibiteur du C1 esterase est à l'origine de l'œdème angioneurotique. Le déficit en α -1 anti-trypsine s'observe dans l'emphysème pulmonaire. Cette activité protéolytique est accrue sous l'effet des cytokines comme le TGF β , l'IL1- β et le TNF α provenant des cellules inflammatoires.

1.2.3.3. Les protéines cationiques

Ces protéines cationiques sont particulièrement retrouvées dans les granules spécifiques des polynucléaires éosinophiles (major basic protein ou MBP, protéine cationique de l'éosinophile ou ECP, neurotoxine ou EDN, peroxydase spécifique de l'éosinophile ou EPO). Ces protéines sont cytotoxiques (caractère basique, activité perforine-like) et activatrices. Elles sont, en effet, capables de stimuler des cellules du voisinage et d'induire la libération d'autres médiateurs de la réponse inflammatoire tels que des médiateurs lipidiques, des cytokines, des chemokines (phénomène d'amplification de la réaction inflammatoire). Ces protéines basiques sont libérées après exocytose ou sécrétion. Leurs effets délétères ont surtout été décrits dans le cadre de la réaction inflammatoire dans l'asthme allergique (lésions de la muqueuse bronchique). Les polynucléaires neutrophiles exercent surtout des activités d'endocytose et de phagocytose. Ils participent ainsi à la destruction locale des micro-organismes extracellulaires et principalement des bactéries. Certaines enzymes impliquées dans ces processus de bactéricidie, notamment la myéloperoxydase ou MPO et la protéinase 3 sont la cible d'auto-anticorps dans certaines maladies inflammatoires (cf. les vascularites).

1.2.3.4. Les chémokines et les cytokines

Ces médiateurs ne sont pas uniquement le produit d'une néo-synthèse. A titre d'exemple, certains chemokines (eotaxine, RANTES) et cytokines (IL-4, IL-5, TNF α) sont stockées dans les granules spécifiques du polynucléaire éosinophile. Ainsi, elles sont immédiatement disponibles après activation cellulaire et dégranulation.

I.2.4 Les médiateurs néoformés

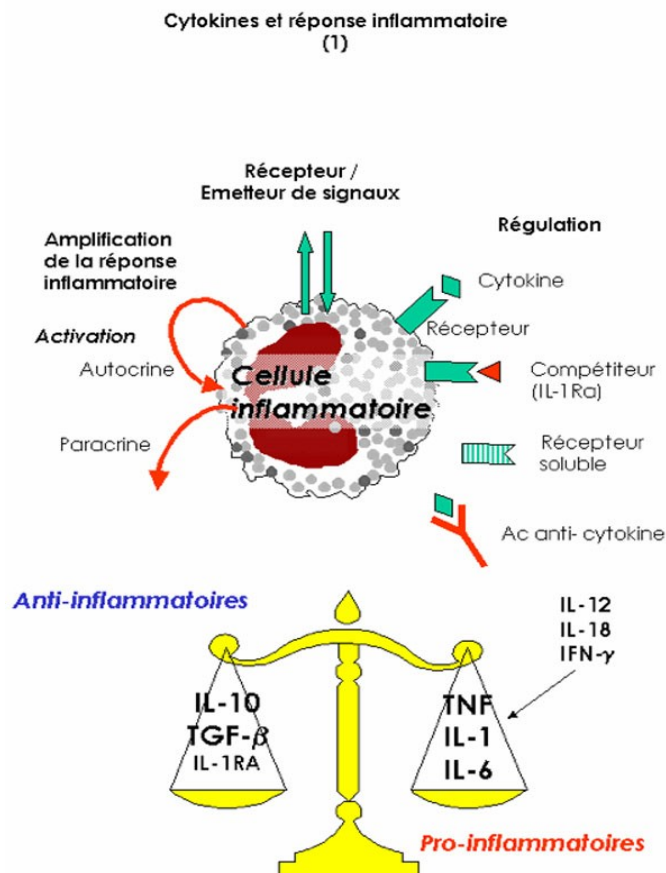
1.2.4.1. Les chémokines et les cytokines

Ces médiateurs jouent un rôle important à chacune des étapes de la réponse inflammatoire

(initiation, amplification, entretien ou résolution, réparation). Certaines caractéristiques de ces médiateurs permettent de mieux situer leur implication dans la réponse inflammatoire :

- Les cellules inflammatoires sont à la fois des émetteurs et des récepteurs de signaux dépendant des chémokines et de cytokines. Pour une cellule donnée, une boucle autocrine d'activation peut s'ajouter aux effets paracrines des médiateurs libérés par les cellules du voisinage recrutées et activées.
- Les capacités de pléiotropisme, de redondance, d'actions en cascade expliquent les multiples effets de ces médiateurs. Ils sont capables d'agir sur la croissance, la différenciation, la migration et l'activation des cellules inflammatoires. Ces effets peuvent s'exercer à proximité du foyer d'induction (action autocrine ou paracrine : réaction inflammatoire locale) ou à distance (fièvre, production hépatique des protéines de la phase aiguë de la réponse inflammatoire, réactions systémiques).

Figure 4 : Cytokines et réponse inflammatoire

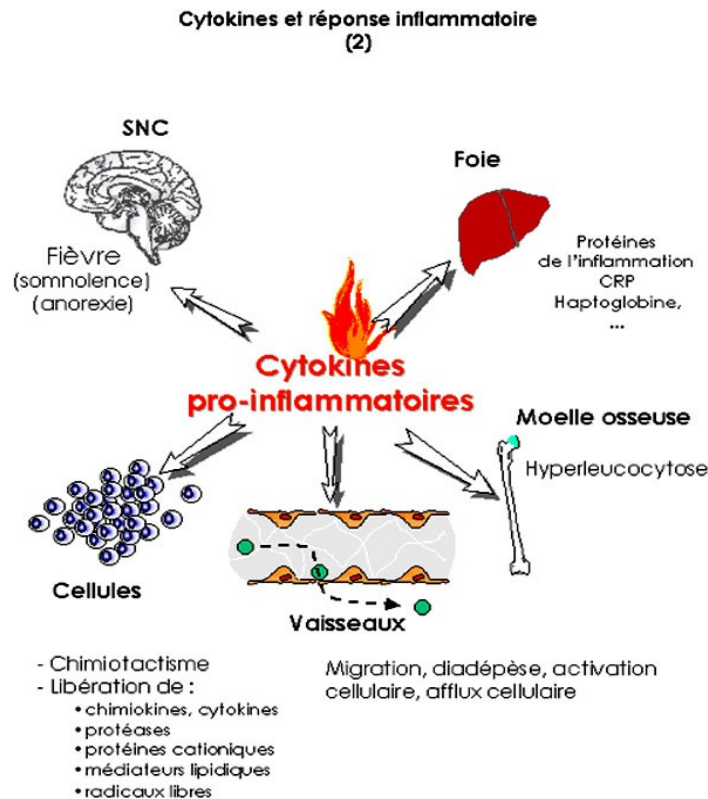


1.2.4.1.1. Effets pro-inflammatoires

Certains de ces médiateurs favorisent l'entretien ou l'amplification du processus inflammatoire. Il s'agit surtout de l'IL-1, l'IL-6 et du TNF alpha. Lors d'une agression, les cytokines pro-inflammatoires mobilisent les moyens de défense. Le réseau des cytokines est en connexion avec d'autres systèmes de communication impliqués dans les phénomènes d'adaptation (interdépendance des systèmes neuro-immuno-endocriniens). De multiples

signes clinico-biologiques observés lors d'un syndrome inflammatoire sont la conséquence des effets des cytokines sur le système nerveux (fièvre, somnolence, anorexie), sur le foie (production des protéines de l'inflammation), sur la moelle osseuse (hyperleucocytose), sur les vaisseaux (margination, diapedèse, activation des cellules recrutées), sur le muscle (cachexie) sur la production des protéases (synthèse accrue de MMPs). Un excès de production de cytokines telles que le TNF alpha peut entraîner une réaction inflammatoire systémique à l'exemple du choc septique des septicémies à gram négatif.

Figure 5 : Cytokines et réponse inflammatoire



1.2.4.1.2. Effets anti-inflammatoires

L'IL10, le TGF- β , l'IL-1-RA sont des exemples de cytokines anti-inflammatoires. Différents mécanismes permettent de limiter l'induction, l'entretien ou l'amplification d'une réponse inflammatoire :

- Cytokines antagonistes des cytokines pro-inflammatoires (exemples du TGF β et de l'IL10).
- Cytokines "compétitrices" qui bloquent le récepteur de cytokines pro-inflammatoires (exemple de l'IL-1 RA).

- Récepteur soluble de cytokine qui fixe la cytokine avant que celle-ci se lie à son récepteur membranaire (exemple du récepteur soluble du TNF).
- Anticorps anticytokine pro-inflammatoire (exemple de l'anticorps anti-TNF).

1.2.4.2. Les médiateurs lipidiques

Le PAF-acether et les éicosanoïdes (prostaglandines et leucotriènes) sont synthétisés à partir des phospholipides membranaires sous l'action d'enzymes (phospholipase A2 ; voie cyclo-oxygénase des prostaglandines et des thromboxanes, voie lipo-oxygénase des leucotriènes). Leur synthèse peut être induite par différents processus d'activation membranaire ("pontage" d'immunoglobulines de surface et dégranulation, activation des récepteurs de cytokines, action membranaire des protéines cationiques...). Ces médiateurs sont actifs sur un grand nombre de cellules impliquées dans la réponse inflammatoire. Ce sont de puissants facteurs spasmogènes (broncho-constriction) et vasoactifs (vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire) qui favorisent, en outre, la sécrétion de mucus, notamment dans l'asthme. Ils agissent aussi comme des facteurs chimiotactiques capables de préactiver les cellules pour les rendre plus sensibles à l'action d'autres médiateurs.

1.2.4.3. Les radicaux libres oxygénés et nitrés

1.2.4.3.1. Les principaux systèmes enzymatiques

Dans les mécanismes de défense dirigés contre les micro-organismes, trois systèmes enzymatiques dépendant de l'oxygène ont été décrits :

- Le système NADPH-Oxydase

Il permet aux neutrophiles et aux éosinophiles de générer des dérivés réactifs de l'oxygène comme l'anion superoxyde, l'eau oxygénée, le radical hydroxyl, le singulet d'oxygène.

- Le système peroxydase (Myéloperoxydase ou MPO des neutrophiles, peroxydase spécifique de l'éosinophile ou EPO) En présence d'éléments chimiques au caractère électronégatif et oxydant (iode, brome, chlore), ces enzymes agissent sur le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) puis se convertit en dérivés toxiques tels que l'acide hypochloreux.

- La voie de la NO synthase inductible par les cytokines pro-inflammatoires La formation de dérivés oxydés de l'azote aboutit à la production de monoxyde d'azote (NO) qui est toxique pour les micro-organismes.

1.2.4.3.2. Propriétés des radicaux libres

Ces radicaux libres et les molécules à potentialité oxydante sont agressifs vis à vis de l'agent infectieux (bactéricidie, Cf. granulomatose septique chronique lors de déficits en NADPH oxydase). En dehors du contexte infectieux, ils peuvent être agressifs pour la cellule (stress oxydatif) et les tissus par toxicité directe ou indirecte en activant d'autres systèmes (synthèse de médiateurs lipidiques, activation de la voie NFκB et production de cytokines

IL-1, TNF alpha). Différents systèmes de défense anti-oxydants sont donc indispensables à la survie des cellules et au maintien de l'intégrité des composants tissulaires (Superoxyde Dismutase ou SOD, système glutathion, catalase, rôle protecteur de la protéine Bcl2...).

I.3 PHASE DE RÉPARATION

La réponse inflammatoire est limitée dans le temps grâce à la mise en jeu de systèmes de contrôle de la phase d'amplification (cytokines anti-inflammatoires, anti-protéases, anti-radicaux libres). L'action complémentaire de cellules (macrophages, fibroblastes) et de nouveaux médiateurs (facteurs de croissance, cytokines) participe au remodelage du tissu (couplage équilibré entre synthèse et dégradation des protéines matricielles) et sa néovascularisation (migration et maturation des cellules endothéliales). Les chémokines jouent un rôle important dans l'angiogénèse¹. La nature du facteur déclenchant et l'efficacité des systèmes de contrôle et de réparation détermineront l'évolution du processus inflammatoire.

I.3.1 Résolution totale

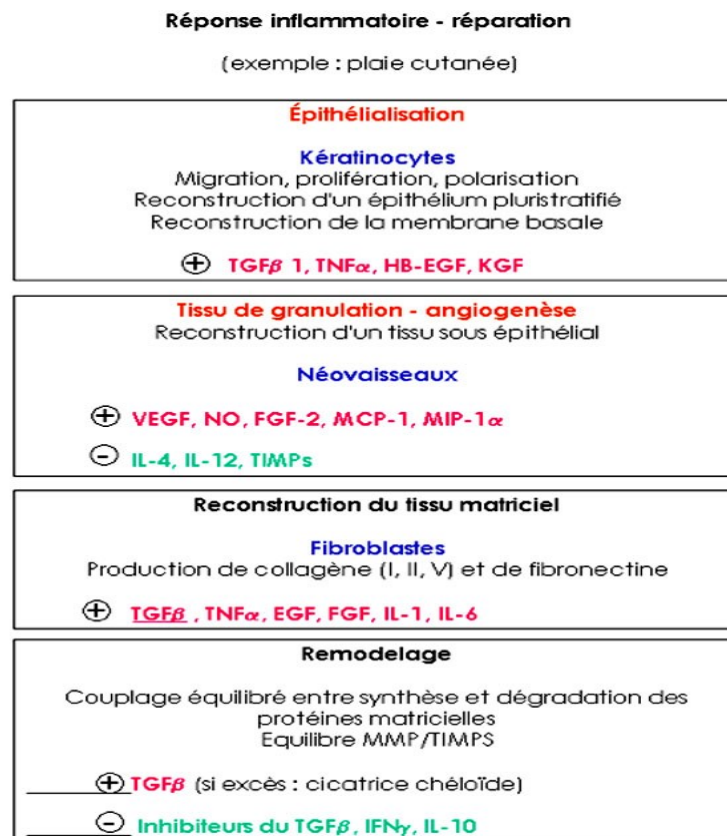
Dans ce cas, la réponse inflammatoire aboutit à la restitution ad integrum du tissu qui a été le siège de l'agression. Cette résolution est la conséquence des événements suivants :

- élimination du facteur déclenchant (agent infectieux par exemple) et phagocytose des débris cellulaires.
- efficacité des système de contrôle (système NADPH oxydase et anti-radicaux libre, par exemple) et efficacité des systèmes de réparation (cicatrisation)

I.3.2 Résolution partielle

- Défaut d'élimination du facteur déclenchant (persistance de l'antigène, du processus immunopathologique).
- Défaillance des systèmes de contrôle (déséquilibre de production entre cytokines pro et anti-inflammatoires, entre protéases et anti-protéases...)
- Inefficacité des systèmes de réparation qui ne parviennent pas à restaurer l'intégrité tissulaire.

Figure 6 : Réponse inflammatoire - Réparation



II DOCUMENT 2 : MÉCANISMES À L'ORIGINE DES SIGNES CLINICO-BIOLOGIQUES DE LA RÉACTION INFLAMMATOIRE

II.1 SIGNES CLINIQUES

- **Douleur** : Certains médiateurs, comme la bradykinine, libérés à la phase d'initiation de la réponse inflammatoire stimulent les voies nociceptives. La douleur elle-même peut entretenir un processus inflammatoire. Des neuropeptides comme la substance P peuvent stimuler des cellules inflammatoires et entraîner la libération de médiateurs vasoactifs ou chimiotactiques (Cf. interdépendance des systèmes neuro-immuno-endocriniens).
- **Rougeur-Cedème-Chaleur** : A la suite d'une agression tissulaire, une réaction vasculaire se développe rapidement. Elle se traduit par une étape très brève de vasoconstriction artériolaire, suivie par une vasodilatation des petits vaisseaux. Celle-ci entraîne une rougeur locale, un gonflement, une augmentation de la chaleur locale. C'est la libération de médiateurs vasoactifs (sérotonine, bradykinine, cytokines d'origine plaquettaire comme le VEGF) qui entraînent une vasodilatation mais aussi une augmentation de la perméabilité vasculaire. Celle-ci entraîne une

exsudation plasmatique avec œdème du tissu interstitiel. Cette phase vasculaire s'accompagne d'une augmentation locale de la viscosité sanguine, d'une activation locale des cellules endothéliales (expression de molécules d'adhérence, production de cytokines), des plaquettes (adhésion, agrégation, dégranulation avec libération d'amines vasoactives, de cytokines) qui vont contrôler l'hémostase mais aussi initier la réponse inflammatoire. L'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'action de facteurs chimiotactiques (amines et cytokines chimiotactiques), l'expression de molécules d'adhérence vont favoriser la phase cellulaire avec l'afflux local de leucocytes (margination, migration trans-endothéliale). Ces leucocytes préactivés par les facteurs chimiotactiques puis activés localement dans le foyer inflammatoire libèrent leurs médiateurs pro-inflammatoires (médiateurs lipidiques, cytokines, chémokines) et des médiateurs toxiques (protéines cationiques, radicaux libres...). La libération de ces médiateurs est un facteur d'entretien et d'amplification de la réaction. Des systèmes de contrôle vont se mettre en place pour limiter le processus (cf étape de réparation).

- **Fièvre** : Des médiateurs lipidiques comme la PGE2 et surtout les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6, le TNF alpha agissent sur l'hypothalamus et les systèmes de contrôle de la thermorégulation.
- **Anorexie** : Elle est liée à l'élévation des taux de leptine au cours des réactions inflammatoires.
- **Asthénie-Troubles du sommeil** : Ils sont liés à l'action des cytokines pro-inflammatoires sur l'hypothalamus.
- **Amaigrissement** : Il est aussi lié à l'action des cytokines pro-inflammatoires sur les muscles (TNF alpha aussi appelé cachectine).
- **Athérosclérose** : C'est une maladie inflammatoire chronique des grosses artères à localisation intimale initiée par des LDL oxydées (LDL ox). Ces LDL ox induisent entre autre l'expression de VECAM-1 et d'ICAM-1 à la surface des cellules endothéliales. La réactivité des cellules endothéliales au stimulus LDL ox est probablement sous contrôle génétique. Les statines seraient donc indirectement et dans ce contexte des thérapeutiques anti-inflammatoires majeures.

II.2 SIGNES BIOLOGIQUES

Les progrès dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la réponse inflammatoire ont été à l'origine du développement de méthodes d'explorations nouvelles et variées. Devant ce foisonnement, il importe de faire la part entre les examens qui apportent une information réellement utile pour le diagnostic ou la prise de décision et les examens en cours de validation dont l'indication doit encore être réservée aux protocoles de recherche clinique. :

- Examens utiles et validés : Hémogramme, Vitesse de Sédimentation, Electrophorèse des protéines sériques, " profil protéique ".
- Examens à valider : dosage des cytokines et chémokines, des formes solubles de molécules d'adhésion, des médiateurs lipidiques.

II.2.1 Hémogramme

2.2.1.1. Anémie Inflammatoire

Au cours des syndromes inflammatoires chroniques apparaissent une hyposidérémie et une anémie rarement inférieure à 8 g/dL. La ferritinémie augmente, la capacité totale de fixation de la sidérophylle tend à diminuer. Au contraire, en cas de carence martiale, les stocks en fer de l'organisme s'épuisent et afin d'essayer de compenser ce déficit, la capacité totale de fixation de la sidérophylle augmente. Dans une situation mixte inflammatoire et carencielle, la ferritinémie peut être anormalement normale voire diminuée. Si l'on retrouve une augmentation de la capacité totale de fixation de la sidérophylle au cours d'un syndrome inflammatoire, c'est qu'il y a une carence martiale qui va être confirmée par le dosage de la ferritinémie.

2.2.1.2. Hyperleucocytose

Une hyperleucocytose peut être liée à l'action de cytokines (facteurs de croissance, de différenciation, de chimiotactisme) ou de chémokines. Certaines chémokines exercent un effet ciblé sur certaines lignées de cellules sanguines ; l'IL-8 sur les polynucléaires neutrophiles, l'éotaxine sur l'éosinophile, le MCP-1 (Monocyte Chemo-attractant 1) sur les monocytes.

2.2.1.3. Hyperplaquettose

On note parfois une hyperplaquettose (Cf. Thème hémostasie et inflammation). Les interactions plaquettes-cellules endothéliales et leucocytes-cellules endothéliales jouent un rôle déterminant au cours d'une réaction inflammatoire, notamment grâce à l'action des molécules d'adhérence. Des molécules d'adhésion existent sous forme soluble dans le plasma. L'intérêt de ces " marqueurs " fait l'objet d'analyses dans le cadre de protocoles de recherche clinique.

II.2.2 Vitesse de sédimentation (VS)

La vitesse de sédimentation ou VS reste un examen de première intention indispensable. Les protéines de l'inflammation sont responsables d'une modification de la viscosité plasmatique, qui conduit à l'empilement des hématies en "rouleaux " qui sédimentent plus vite à 1 G que les hématies isolées. Examen biologique de routine de premier recours, dans bon nombre de démarches diagnostiques, la VS a pourtant bien des limites. Des facteurs physiologiques ou des situations non inflammatoires peuvent l'augmenter. Par ailleurs sa

normalité peut rassurer à tort. Lorsque devant une situation fruste, la VS est le seul paramètre perturbé, après un bilan simple de première intention, il faut établir une stratégie diagnostique qui doit tenir compte de la rentabilité des examens complémentaires et des coûts entraînés par leur prescription. En cas d'élévation de la VS, avant de conclure que cette élévation est due à un problème inflammatoire, il est indispensable de réaliser une électrophorèse des protéines sériques pour éliminer une dysglobulinémie mono ou polyclonale. De même, l'anémie et la grossesse entraînent une élévation de la VS.

II.2.3 Electrophorèse des protéines sériques

Au cours du syndrome inflammatoire, on note des modifications des taux des protéines plasmatiques. Certaines de ces modifications sont liées à l'activité de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL6 qui agit sur la synthèse protéique des hépatocytes. Le profil électrophorétique normal permet d'individualiser cinq fractions de l'anode vers la cathode : l'albumine (33 à 50g/l), les a1 globulines (1.5 à 4 g/l) qui comprennent l'a1 antitrypsine, l'orosomucoïde et l'a1 antichymotrypsine ; les a2 globulines (6 à 10 g/l) qui comprennent notamment l'alpha 2 macroglobuline, l'haptoglobine, la céruléoplasmine ; les b2-globulines (6 à 13 g/l) qui comprennent notamment la transferrine, le composant C3 du complément et les g globulines (7.5 à 16 g/l) qui comprennent les immunoglobulines. L'électrophorèse des protéines peut confirmer le syndrome inflammatoire en cas d'augmentation des fractions a1 et a2 globulines associée à une hypoalbuminémie.

II.2.4 Dosage des protéines de l'inflammation ou "profil protéique"

Les modifications du taux des protéines sériques peuvent être dosées en immunonéphélométrie et l'évaluation dans le temps des taux sériques peut avoir une grande valeur indicative. Trois groupes de protéines de la réponse inflammatoire ou PRI peuvent être individualisés en fonction de leurs propriétés.

2.2.4.1. Les PRI à amplitude de variation élevée

Les taux sériques peuvent être très élevés, jusqu'à 1000 fois la normale ; le délai de réponse est rapide (6 à 12 h) et la demi vie courte (1 jour). Parmi ces PRI, on peut classer la protéine C-réactive ou CRP (la CRP a une action opsonisante favorisant la phagocytose des cellules apoptotiques et active le complément) ; la protéine sérique amyloïde A ou SAA ; la procalcitonine. Le dosage de la CRP est justifié pour la recherche et le suivi d'un processus inflammatoire débutant. Des données récentes indiquent que des taux sériques élevés de procalcitonine seraient un indicateur précieux dans le cadre d'inflammations d'origine bactérienne.

2.2.4.2. Les PRI à amplitude de variation plus modérée

Les taux sériques sont de 200 à 400 fois la normale ; le délai de réponse est plus long (12 à 14

h) et la demi-vie plus longue (2 à 6 jours). Parmi ces PRI, on peut classer les anti-protéases (α_1 antitrypsine, α_1 antichymotrypsine), l'orosomucoïde, l'haptoglobine, le fibrinogène. A noter que l'haptoglobine se lie avec l'hémoglobine libre et permet son épuration.

2.2.4.3. Les PRI à amplitude de variation plus faible

Les taux sériques sont de 0.5 fois la normale, le délai de réponse est plus long (plus de 48 h) et la demi-vie est longue (3 à 5 jours). Parmi ces PRI, on peut classer la céruléoplasmine, la fraction C3 du complément.

2.2.4.4. Interprétation des PRI

Ainsi, pour interpréter les PRI dans le contexte d'un syndrome inflammatoire, il faut juger de l'élévation des taux mesurés en fonction de la PRI dosée et du stade d'évolution du processus inflammatoire. Dans ce contexte, on notera en parallèle l'abaissement du taux d'autres protéines plasmatiques telles que l'albumine ou la transferrine. Il est important de noter que les taux de certains PRI ne sont pas augmentés en cas de syndrome inflammatoire associé à une autre pathologie, ce qui peut compliquer l'interprétation des résultats. Ainsi :

- L'haptoglobine est abaissée en cas d'hémolyse ;
- La CRP est abaissée en cas de poussée lupique ;
- Le fibrinogène est abaissé en cas de CIVD ;
- Les fractions du complément peuvent être " consommées " en cas de maladies à complexes immuns comme dans le lupus.

II.2.5 Autres marqueurs de l'inflammation

Cette enquête ne sera indiquée que dans le cadre de protocoles de recherche clinique.

2.2.5.1. Les chémokines et les cytokines

La complexité de l'implication des cytokines dans la réponse inflammatoire et des interactions avec leurs récepteurs membranaires permet de juger de leur " valeur " très relative comme témoin potentiel d'un processus inflammatoire. Ainsi, l'immunodosage par ELISA de cytokines ou de récepteurs solubles de cytokines dans les liquides biologiques n'est pas justifié en pratique courante pour l'évaluation ou le suivi d'un processus inflammatoire. Les contraintes de recueil et de traitement des échantillons, les difficultés de standardisation sont autant d'écueils qui rendent délicate l'interprétation des résultats.

2.2.5.2. Les médiateurs lipidiques

En raison des difficultés liées aux conditions d'analyse et à l'interprétation des taux circulants de ces médiateurs de demi-vie brève à action locale ; le dosage du PAF-acether, de la PGD₂, du LTC₄ est actuellement réservé aux protocoles de recherche clinique.

III DOCUMENT 3 : CONDUITE À TENIR DEVANT UN SYNDROME INFLAMMATOIRE ET/OU UNE VS ÉLEVÉE INEXPLIQUÉE. CONDUITE À TENIR DEVANT UN SYNDROME INFLAMMATOIRE

Les signes généraux qui accompagnent habituellement une réaction inflammatoire aiguë sont la fièvre, l'asthénie, les troubles du sommeil et l'anorexie. Un tableau de cachexie, de déshydratation et une profonde asthénie évoquent un syndrome inflammatoire sévère et prolongé. Il faut aussi l'évoquer devant la découverte d'une amylose secondaire, d'une hypoalbuminémie sévère ou de thromboses.

Deux cas de figure principaux sont à considérer lors de la mise en évidence d'un syndrome inflammatoire, en fonction de l'histoire du malade :

- soit le patient présente une maladie connue ou facilement diagnostiquée. Dans cette situation, la cause la plus fréquente est une infection patente ou des brûlures. La disparition du syndrome inflammatoire permettra alors de s'assurer de la guérison du patient. Il est également habituel de noter un syndrome inflammatoire chez les patients atteints de cancer.
- soit aucune maladie n'est facilement identifiable. Il faut alors reprendre l'examen clinique et l'interrogatoire à la recherche d'une maladie pouvant être responsable de ce syndrome (infection, maladie de système, cancer, pathologie thrombo-embolique).

III.1 INFECTION

La moitié des syndromes inflammatoires sont d'origine infectieuse. Il peut s'agir d'un foyer chronique évoluant à bas bruit, d'une endocardite infectieuse, de la surinfection d'une prothèse articulaire ou valvulaire, d'un foyer infectieux sinusien, dentaire ou abdominal. Il faut aussi penser aux infections bactériennes chroniques telles que les borrélioses, les rickettsioses ou la tuberculose.

Les examens à réaliser dépendent des hypothèses évoquées :

- Hémocultures répétées ;
- Recherche de bacilles de Koch dans les crachats ;
- Sérologies virales et bactériennes (borrélioses, rickettsioses) ;
- Examen cyto bactériologique des urines ;
- Radiographie des sinus ;
- Orthopantomogramme ;
- Echographie cardiaque par voie transoesophagienne.

III.2 MALADIE DE SYSTÈME

Il faut évoquer notamment une maladie de Horton Cf Item 119, une pseudopolyarthrite rhizomélique, un lupus, une périartérite noueuse, une polyarthrite rhumatoïde.

Les examens à réaliser sont :

- La recherche de signes cliniques évocateurs ;
- La recherche de marqueurs biologiques d'auto-immunité (auto-anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde, autres auto-anticorps en fonction du contexte, Cf. Item 116) ;
- Un bilan du système du complément (activité CH50, dosage du C3 et du C4 sériques) ;
- Une biopsie d'artère temporale si on suspecte une maladie de Horton.

III.3 CANCER

Selon le contexte et l'âge, il faut rechercher des signes cliniques évocateurs. Les cancers à évoquer sont les lymphomes, les myélomes et les tumeurs solides, en particulier le cancer du rein.

Les examens à réaliser, selon les hypothèses évoquées par l'anamnèse et l'examen clinique sont :

- Une échographie abdominale ;
- Une gastro-coloscopie ;
- Un scanner thoraco-abdomino-pelvien ;
- Une mammographie ;
- Une bronchoscopie ;
- Un myélogramme ou une ponction biopsie osseuse ;
- Une biopsie ganglionnaire ;
- Une électrophorèse des protéines sériques à la recherche d'une dysglobulinémie monoclonale (cf. Item 126).

III.4 PATHOLOGIE THROMBO-EMBOLIQUE

Les examens à réaliser sont dans ce cas :

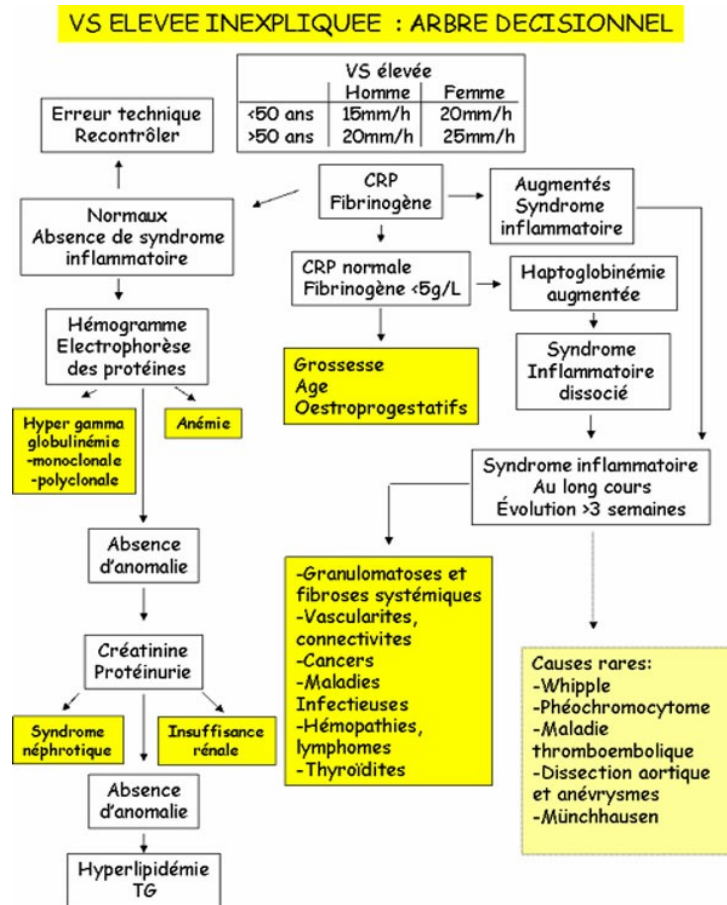
- Un écho-doppler veineux ;
- Une scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion ;

- Une angiographie.

III.5 CONDUITE À TENIR DEVANT UNE VS ÉLEVÉE INEXPLIQUÉE

Examen biologique de routine de première recours dans bon nombre de démarches diagnostiques, la VS a pourtant bien des limites. Des facteurs physiologiques ou des situations non inflammatoires peuvent l'augmenter. Sa normalité peut rassurer à tort. Lorsque devant une situation fruste la VS est le seul paramètre perturbé, après un bilan simple de première intention, il faut établir une stratégie diagnostique que doit tenir en compte de la rentabilité des examens complémentaires et des coûts entraînés par leur prescription (cf arbre décisionnel).

Figure 7 : VS élevée inexpliquée : arbre décisionnel



Quelles sont les valeurs normales de la VS et ses variations physiologiques ?

La VS normale est plus élevée chez la femme que chez l'homme, essentiellement en raison d'un taux d'hémoglobine plus bas chez la femme. D'autre part, la VS tend à augmenter avec l'âge ; des valeurs limites de normalité ont été proposées :

- Pour les hommes : $VS = \text{âge en années} / 2$
- Pour les femmes : $VS = \text{âge en années} (+10) / 2$

Sur de grands échantillons d'une population normale de plus de 60 ans, l'intervalle de normalité de la VS oscille entre 1 et 40 mm à la première heure. Il faut donc avant de considérer comme pathologique une élévation de la VS l'interpréter en fonction de l'âge et du sexe (Tableau 1).

Tableau 1 : Valeurs normales supérieures de la vitesse de sédimentation selon l'âge et le sexe

	HOMME	FEMME
AVANT 50 ANS	15 mm/h	20 mm/h
APRES 50 ANS	20 mm/h	25 mm/h

Ces faits sont controversés par quelques auteurs qui considèrent que chez le sujet âgé une VS supérieure à 20 mm/h est pathologique. Dans les critères de l'American College of Rheumatology de maladie de Horton, on considère la VS comme pathologique chez le sujet âgé lorsqu'elle est supérieure à 30 mm à la 1ère heure. Cette élévation tient surtout du fait de l'augmentation avec l'âge du taux de fibrinogène.

En dehors de l'âge et du sexe, d'autres facteurs physiologiques modifient la VS :

- La grossesse : au cours du troisième trimestre de grossesse, la VS peut atteindre 40 à 50 mm à la 1ère heure et se normalise à la fin du 1er mois suivant l'accouchement. cette augmentation est expliquée par une élévation du taux plasmatique du fibrinogène. Au cours de la grossesse, l'élévation de la VS n'est pas un marqueur d'inflammation.
- La prise d'oestroprogestatifs : la VS peut augmenter lors de la prise orale de contraceptifs par suite de l'augmentation de la synthèse hépatique du fibrinogène.

Si la VS est entre 20 et 40 mm/h, le dosage du couple CRP-fibrinogène permet de confirmer ou d'infirmier l'existence d'un authentique syndrome inflammatoire.

Quelles sont les causes pathologiques mais non inflammatoires d'augmentation de la VS ?

- L'anémie : la baisse du taux d'hémoglobine et donc de l'hématocrite provoque une sédimentation plus rapide des globules rouges. La VS peut atteindre 40 à 50 mm à la 1ère heure dans les anémies sévères. La VS se normalise parallèlement à la normalisation du taux d'hémoglobine ;
- Les hypergammaglobulinémie mono et polyclonales : les immunoglobulines monoclonales bénignes ou du myélome favorisent la constitution des rouleaux globulaires et accélèrent la sédimentation. Le VIH, l'hépatite chronique virale C s'accompagnent de façon presque constante d'une hyper-g-globulinémie polyclonale avec élévation de la VS sans syndrome inflammatoire (les protéines de

l'inflammation sont alors normales comme la CRP et le fibrinogène sauf complication intercurrente) ;

- Au cours des syndromes néphrotiques, la fuite urinaire des protéines de bas poids moléculaire comme l'albumine, l'orosomucoïde et la transferrine provoquent une activation de la synthèse des protéines hépatiques et entraîne une augmentation de la VS ;
- L'insuffisance rénale chronique est une cause classique d'élévation de la VS ; au stade terminal, la VS est ³ 25 mm à la 1ère heure dans plus de 90% des cas, ³ 100 mm à la 1ère heure dans 20% des cas. Plusieurs facteurs semblent intervenir comme l'anémie, l'hypocalcémie, l'augmentation du fibrinogène.
- Une forte hyperlipidémie peut être une source d'élévation importante de la VS qu'il s'agisse des triglycérides ou du cholestérol.
- Le tableau 2 rassemble les différents facteurs et causes pouvant modifier la VS.

Tableau 2 : Facteurs influençant la vitesse de sédimentation

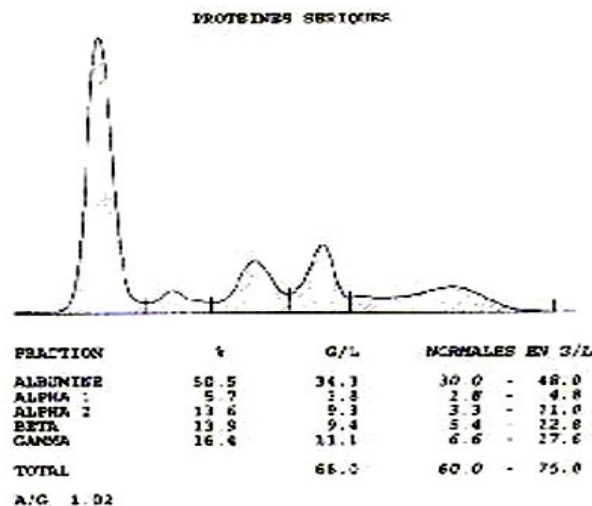
AUGMENTATION	
<ul style="list-style-type: none"> - Age - Sexe féminin - Anémie - Obésité - Grossesse - Hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie 	<ul style="list-style-type: none"> - Maladies inflammatoires - Hypergammaglobulinémie - Syndrome néphrotique - Insuffisance rénale, cardiaque - Température élevée de la pièce - Tube non vertical
DIMINUTION	
<ul style="list-style-type: none"> - Cryoglobulinémie - Polyglobulie - Forte hyperleucocytose - Hyperviscosités - Anémie hémolytique - Hémoglobinopathies - Hypofibrinogénémie 	<ul style="list-style-type: none"> - Corticoïdes - Cachexie - Insuffisance cardiaque congestive - Température basse de la pièce - Mesure de la VS plus de 2h après le prélèvement
SANS EFFET	
<ul style="list-style-type: none"> - Température corporelle- Période postprandiale 	<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments anti-inflammatoires

Il n'y a pas d'élément clinique d'orientation, l'élévation de la VS apparaît inexpliquée, quelle démarche diagnostique adopter ?

Une telle situation clinique, fréquente en médecine, justifie une démarche rationnelle dans la prescription des examens complémentaires. Si l'examen clinique et l'interrogatoire attentif n'apportent pas de fil conducteur, il faut :

- Contrôler la VS car une erreur technique a pu survenir,
- Confirmer l'origine inflammatoire de l'élévation de la VS en demandant le dosage de certaines protéines inflammatoires comme la CRP ou le fibrinogène,
- Réaliser une électrophorèse des protéines (figure 8).

Figure 8 : Profil électrophorétique normal

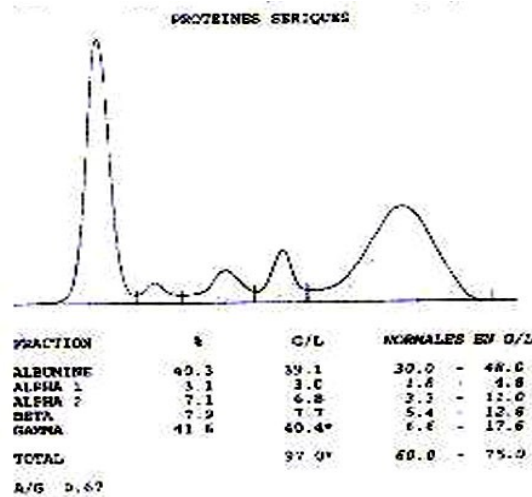


Cinq fractions sont ainsi individualisées (de l'anode vers la cathode) :

- L'albumine : 33 à 50 g/L ;
- Les a1-globulines : 1.5 à 4 g/L, elles comprennent l'a1-protéase inhibiteur (ou a1-antitrypsine), l'a1-glycoprotéine acide (ou orosomucoïde), l'a1-antichymotrypsine ;
- Les a2-globulines : 6 à 10 g/L (a2-macroglobuline haptoglobine, céruléoplasmine) ;
- Les b-globulines : 6 à 13 g/L (transferrine, composant C3 du complément, b-lipoprotéines) ;
- Les g-globulines : 7.5 à 16 g/L (immunoglobulines).

L'électrophorèse des protéines peut confirmer le syndrome inflammatoire en cas d'augmentation des fractions a1 et a2 mais elle peut être en défaut et être tout à fait normale alors que le syndrome inflammatoire est important. Par contre, tout son intérêt tient à la recherche d'une hypergammaglobulinémie poly ou monoclonale (Figure 9).

Figure 9 : Hypergammaglobulinémie polyclonale



Profil protéique correspondant

CRP	inf à 3.4 mg/L	(normale 0-6)
Orosomucoïde	1.09 g/L	(normale 0.44-1.30)
Haptoglobine	0.90 g/L	(normale 0.34-2.00)
Immunoglobuline A	0.51 g/L	(normale 0.88-4.10)
Immunoglobuline G	34.1 g/L	(normale 6.90-14.00)
Immunoglobuline M	0.76 g/L	(normale 0.34-2.10)

Tableau 3 : Etiologie des hypergammaglobulinémies polyclonales

MALADIES AUTO-IMMUNES	
- Lupus érythémateux systémique - Syndrome de Goujerot-Sjögren - Polyarthrite rhumatoïde -	Dermatopolymyosite - Sclérodermie
HEPATOPATHIES CHRONIQUES	
- Hépatites chroniques actives (IgG) auto-immunes ou virales B ou C - Cirrhose biliaires primitive (IgM)	Hépatopathies alcooliques (IgA)
PROCESSUS INFECTIEUX CHRONIQUES	

- Bactériens : septicémies, endocardite, foyer infectieux profond, tuberculose - Viraux : CMV, VIH, Virus Epstein Barr, hépatites virales	- Mycoses systémiques - Parasitoses : Kala-Azar, paludisme
PATHOLOGIES GANGLIONNAIRES	
- Lymphomes - Sarcôïdose	- Lym

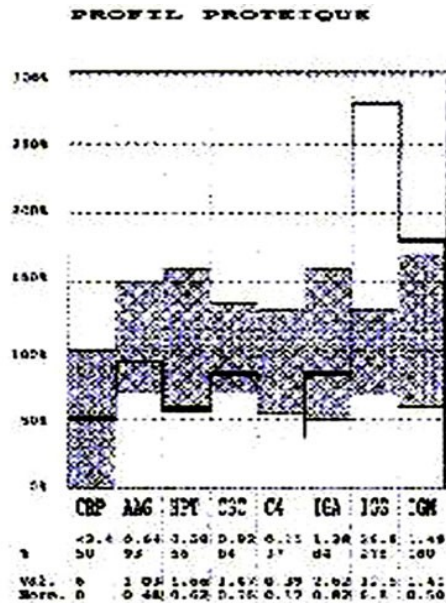
- **Place du profil protéique ciblé**

Le couple CRP-fibrinogène permet à faible coût de confirmer l'origine inflammatoire d'une VS élevée. Leur différence cinétique (Figure 9) permet une surveillance évolutive et apporte des arguments prédictifs de guérison.

Un profil protéique ciblé comportant le couple CRP-fibrinogène associé à la VS permet dans les 3 à 4 semaines du début du traitement d'une maladie infectieuse sévère (endocardite, pneumonie, méningite, par exemple) de s'assurer de l'évolution vers la guérison complète. Le premier marqueur à se normaliser est la CRP. Si la CRP ne se normalise pas à 3 ou 4 semaines, c'est que le problème infectieux reste entier. L'antibiothérapie doit être revue, d'autres prélèvements doivent être effectués. Dans le cas d'une maladie de Horton, suivre le couple CRP-fibrinogène permet de s'assurer qu'au 8ème jour la maladie est bien corticosensible, la CRP doit s'être normalisée. Le fibrinogène puis la VS reviendront à la normale dans un délai de 3 à 4 semaines après le début de la corticothérapie. Dès que la CRP est normalisée, on peut envisager la diminution régulière et progressive de la corticothérapie. En période post-opératoire, après retour à domicile, s'il y a un état fébrile et si la CRP reste augmentée après le 10ème jour post-opératoire, c'est qu'une complication est survenue (problème infectieux, thrombose veineuse profonde ?).

- **Le syndrome inflammatoire est confirmé, il évolue depuis plus de 3 semaines, il n'y a pas d'orientation clinique, quels examens complémentaires prescrire ?** Si le syndrome inflammatoire a une évolution de plus de trois semaines et qu'il reste sans cause déterminée après un examen clinique complet, il est alors licite de réaliser un profil protéique (Figure 10) qui peut parfois guider la démarche diagnostique :

Figure 10 : Exemple de profil protéique au cours d'un lupus systémique en poussée



(hypergammaglobulinémie IgG, CRP normale, baisse du C4 par activation du complément, baisse de l'haptoglobine par hémolyse intravasculaire) (CRP : C-réactive protéine, AAG = a1-glycoprotéine acide (orosomucoïde), C3c et C4= composants du complément, IG = immunoglobulines ; valeurs exprimées en mg/L et en %)

- Si la CRP est supérieure à 200 mg/L, une infection bactérienne est très probable : il peut aussi s'agir d'une affection néoplasique, d'une vascularite systémique, d'une maladie de Still ;
- La CRP peut être normale en cas de poussée lupique ;
- Si l'haptoglobinémie est diminuée, il y a hémolyse intravasculaire ou plus rarement déficit génétique en haptoglobine. Un test de Coombs doit être demandé et une hémolyse recherchée (NFS et réticulocytes, bilirubine, LDH) ;
- En cas d'hypocomplémentémie, il peut s'agir d'un lupus érythémateux systémique, d'une cryoglobulinémie, d'une endocardite bactérienne, plus rarement d'une glomérulonéphrite post-streptococcique parfois un déficit génétique.

Ensuite, de première intention, nous réalisons alors les examens rapportés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Examens de première intention à réaliser en cas de syndrome inflammatoire évoluant depuis plus de trois semaines et restant inexplicé après un examen clinique minutieux

- Numération formule - Bilan hépatique et rénal - Electrophorèse des protéines	- Hémocultures si la température matinale est supérieure à 37.5°C et vespérale supérieure à 38°C
--	--

- Profil protéique - Radiographie de thorax - Echographie abdominale	- ECBU et bandelette urinaire - IDR à la tuberculine
--	---

Au terme de ce bilan, on retrouve habituellement une cause dans 90% des cas (Tableau 6).

Tableau 5 : Examens complémentaires de 2ème intention (les examens 4, 5, 6, 7 et 8 sont faits de manière séquentielle)

- 1) Radiographie de sinus et radiographie dentaire
- 2) Biopsie d'artère temporale au delà de 55 ans
- 3) Anticorps antinucléaire, anticorps anticytoplasme des neutrophiles
- 4) Echographie cardiaque (5% des endocardites n'ont pas de souffle à l'auscultation)
- 5) Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- 6) Biopsie ostéomédullaire avec myéloculture
- 7) Scintigraphie gallium + technétium
- 8) Coloscopie

Tableau 6 : Etiologie des syndromes inflammatoires évoluant au long cours et pouvant se limiter au plan clinique à une asthénie, un amaigrissement ou une fébricule

- 1) Pathologies infectieuses*
 - Endocardite
 - Tuberculose pulmonaire, digestive, viscérale, médullaire
 - Abscesses profonds
 - Parasitoses et mycoses profondes
 - Infection virale chronique : VIH, hépatites B et C

- 2) Néoplasies*
 - Cancer profond
 - Cancer colique
 - Cancer avec métastases
 - Hémopathie
 - Lymphome hodgkinien et non hodgkinien
 - Leucémies

- 3) Maladies systémiques et rhumatologiques inflammatoires
 - Lupus érythémateux systémique
 - Maladie de Horton (si + de 55 ans)*
 - Périartérite noueuse*, maladie de Wegener
 - Myosite
 - Maladie de Still de l'adulte

- Rhumatismes inflammatoires chroniques*

4) Maladies thromboemboliques

5) Causes rares

- Maladie de Whipple
- Fièvres périodiques
- Phéochromocytome
- Thyroïdite
- Hépatopathie auto-immune
- Entéropathie inflammatoire
- Maladie de Münchhausen

**Causes les plus fréquentes chez le sujet âgé*

Bien entendu, la hiérarchie et la chronologie de ces différents examens doit dépendre de l'existence ou non d'une fièvre, d'une altération de l'état général (ces examens étant réalisés avec d'autant plus de rapidité qu'il y a une perte de poids importante), et selon les données de la numération formule (hyperleucocytose à neutrophiles ou lymphopénie ou éosinophilie, etc.)

On distingue à ce stade deux situations :

- L'état général est floride, un peu de recul peut être pris, l'examen clinique est renouvelé à 15 jours et à 1 mois, avec une surveillance évolutive de la VS et du couple CRP-fibrinogène. Certaines VS élevées restent inexplicables avec parfois plusieurs années de recul ;
- L'état général est altéré ; alors certains examens complémentaires doivent être renouvelés comme la radiographie de thorax, l'échographie abdominale, l'échocardiographie voire le scanner avec un intervalle de 15 jours à 2 mois selon le type d'examen.

• **Faut-il parfois proposer un traitement d'épreuve ?**

De telles situations sont rares et imposent une grande prudence :

- Un traitement antibiotique d'épreuve probabiliste s'il y a une fièvre d'accompagnement doit dans la mesure du possible être évité car, outre les résistances que l'antibiothérapie peut induire, le risque est important de masquer un site infectieux dont la stérilisation est rarement obtenue par une antibiothérapie brève. On risque par une telle attitude de provoquer un retard au diagnostic préjudiciable pour le malade. Une endocardite décapitée peut se compliquer d'abcès cérébral ou splénique.
- Un traitement antituberculeux d'épreuve peut être décidé en l'absence de preuve bactériologique devant un tableau clinique compatible surtout PIDR est

phlycténulaire, si les aspects scanographiques thoraciques sont évocateurs ou s'il existe une granulomatose viscérale en l'absence d'argument pour une sarcoïdose ;

- Un traitement corticoïde d'épreuve est parfois discuté devant une altération fébrile ou non de l'état général chez le sujet âgé en l'absence d'autre cause car il peut s'agir d'une forme fruste de maladie de Horton. Quel que soit l'âge, une altération isolée de l'état général peut révéler une périartérite noueuse, l'artériographie coeliomésentérique et rénale, les anticorps anticytoplasme des neutrophiles, la biopsie musculaire n'apportent pas toujours le diagnostic. Une corticothérapie d'épreuve peut être initiée si les examens du tableau 6 sont normaux. C'est dans ces situations qu'une surveillance rapprochée de la CRP est utile, si elle se normalise au 8ème jour, le syndrome inflammatoire apparaît corticosensible.

La décision d'un traitement d'épreuve fait en l'absence de diagnostic ne peut se concevoir qu'après un bilan complet négatif à condition qu'il soit initié dans le service hospitalier sous surveillance clinique ou biologique.

IV DOCUMENT 4 : POINTS D'IMPACTS SUR LES THÉRAPEUTIQUES ANTI-INFLAMMATOIRES

Les glucocorticoïdes sont de puissants agents anti-inflammatoires, aux points d'impact multiples sur les différentes étapes et sur différents mécanismes des réactions inflammatoires. Il est tentant de les utiliser en thérapeutique, cependant leurs effets secondaires peuvent être importants, ce qui justifie le développement d'approches alternatives. La meilleure connaissance des interactions moléculaires impliquant les différents acteurs de la réponse inflammatoire permet de mieux juger de l'intérêt de nouveaux ciblage pour de nouveaux traitements.

IV.1 EFFETS MULTIPLES : LES GLUCOCORTICOÏDES

Les glucocorticoïdes exercent surtout des effets inhibiteurs qui limitent l'action des principaux médiateurs de la réponse inflammatoire. Les principaux points d'impact sont :

- la synthèse de cytokines (inhibition surtout de la synthèse de l'IL-1, de l'IL-6, et à un moindre degré du TNF α)
- la production des médiateurs lipidiques (baisse de production des prostaglandines et des leucotriènes)
- l'action des protéases (inhibiteurs de la collagénase, de l'élastase, des activateurs du plasminogène)
- la synthèse de NO

- le trafic et la domiciliation des cellules inflammatoires (inhibition des facteurs chimiotactiques et baisse de l'expression des molécules d'adhérence)
- la perméabilité vasculaire (limitation des processus de vaso-perméabilité).

IV.2 EFFETS CIBLES SUR LES CYTOKINES

Nous avons vu l'importance du rôle joué par les cytokines pro-inflammatoires dans chacune des étapes de la réaction. Pour bloquer leurs effets, trois stratégies peuvent être envisagées :

4.2.1. Cytokines antagonistes :

On peut utiliser des cytokines antagonistes anti-inflammatoires telles que l'IL10 ou le TGF β . Dans la maladie de Crohn, des protocoles ont testé l'efficacité de traitements par l'IL10.

4.2.2. Récepteurs solubles des cytokines :

On peut utiliser des récepteurs solubles capables de lier la cytokine avant que celle-ci ne se fixe à son récepteur membranaire et n'induisse un signal d'activation à la cellule. Dans le cas du récepteur soluble du TNF à forte concentration, on note cet effet compétiteur. Dans la polyarthrite rhumatoïde, certains protocoles en cours utilisent des récepteurs solubles du TNF pour limiter le processus inflammatoire. Il faut noter, toutefois, que la liaison " récepteur soluble-ligand " peut aussi prolonger l'effet de la cytokine en rendant ce ligand moins sensible à la dégradation. Ce résultat s'observe avec le récepteur soluble du TNF à faible concentration ou avec le récepteur soluble de l'IL6.

4.2.3. Anticorps anti-cytokines :

Des anticorps monoclonaux " humanisés " anti-cytokines sont utilisés dans certains protocoles, notamment des anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde.

IV.3 EFFETS CIBLES SUR LES MÉDIATEURS LIPIDIQUES

Différents agents thérapeutiques peuvent bloquer l'action des médiateurs lipidiques. Il existe ainsi :

- des antagonistes du PAF-acether
- des anti-leucotriènes : des récepteurs de leucotriènes ont été caractérisés. Il s'agit de Cys LT1 qui fixe le LTC $_4$, le LTD $_4$, le LTE $_4$ et le Cys LT2 qui fixe le LTC $_4$ et le LTD $_4$. Des agents bloquant l'action de ces récepteurs ont été synthétisés. Certains de ces antagonistes sont utilisés dans l'asthme.
- des anti-cyclo-oxygénases : les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS bloquent la voie 5 cyclo-oxygénase ou 5-CO (Aspirine, Ibuprofène, Sulindac). Il

existe deux isoformes de la CO (COX1, COX2). Les prostaglandines produites par les COX1 (production constitutive) sont indispensables à la trophicité de certains tissus en particulier de l'estomac. Des anti-COX2, qui limitent la production de prostaglandines liée à la réaction inflammatoire (production inductible) ont peu d'effets sur l'estomac et sont aujourd'hui disponibles. L'Aspirine favorise aussi la synthèse d'eicosanoïdes anti-inflammatoires comme les lipoxines.

IV.4 EFFETS CIBLES SUR LES CHÉMOKINES ET LES MOLÉCULES D'ADHÉRENCE

Pour limiter l'afflux de cellules inflammatoires dans un tissu "agressé", on peut agir sur les facteurs chimiotactiques, notamment les chémokines, et sur les molécules d'adhérence.

4.4.1 Actions anti-chémokines

Certaines chémokines exercent des effets privilégiés sur une population cellulaire donnée. On peut citer, à titre d'exemple, le MCP-1 (monocyte chemo-attractant 1) actif sur les monocytes, l'IL8 actif sur le polynucléaire neutrophile, l'eotaxine actif sur le polynucléaire éosinophile. L'afflux local de leucocytes peut avoir des effets bénéfiques ou néfastes selon des situations. L'afflux de neutrophiles dans un foyer inflammatoire peut avoir des conséquences bénéfiques (endocytose, lyse de l'agent infectieux). En revanche, l'afflux d'éosinophiles semble être un facteur aggravant dans la réaction allergique. Un traitement anti-eotaxine ou anti-CCR3 (récepteur d'éotaxine) pourrait être utile. Il faut garder en mémoire que les récepteurs de chémokines n'ont pas pour seule propriété la capacité de fixer les chémokines. Ainsi le CCR3, récepteur de l'éotaxine est aussi le co-récepteur de la gp120 du VIH. Ces aspects sont à prendre en considération avant d'engager ces nouveaux choix thérapeutiques. Un autre exemple concerne les lésions athéromateuses : le blocage des interactions MCP-1/CCR2 est en cours d'évaluation.

4.4.2. Actions anti-molécules d'adhérences

Des modèles expérimentaux ont montré qu'une altération de l'expression de molécules d'adhésion par l'action d'anticorps monoclonaux bloquant ou après invalidation génique, peut limiter l'afflux des cellules dans un tissu "agressé". L'implication des molécules d'adhésion a été évoquée dans différentes situations pathologiques dont le choc septique ou le rejet de greffe. A l'avenir le blocage ciblé de leur action pourrait s'avérer utile. A titre d'exemple, on estime que dans les brûlures, environ 10% des lésions correspondent au traumatisme thermique direct et 90% à une réaction inflammatoire qui pourrait être supprimée ou diminuée en bloquant les molécules d'adhésion.

IV.5 ACTIONS CIBLES SUR LES LYMPHOCYTES CD4+

Les molécules CMH de classe II sont exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes et favorisent la coopération avec les cellules T CD4+. L'interféron gamma

accroît l'expression des molécules de CMH classe II. Les statines entraînent une inhibition de l'expression inducible du CMH de classe II par l'interféron gamma. Cette action entraîne une limitation de l'activation des lymphocytes CD4⁺ de polarité TH1 avec une baisse de la production des cytokines pro-inflammatoires.

Item 113 : Allergies et hypersensibilités de type I chez l'enfant et chez l'adulte : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principe du traitement

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	4
INTRODUCTION.....	4
I Épidémiologie.....	6
I.1 Épidémiologie des maladies fréquentes	6
I.2 L'influence de l'environnement	7
I.3 L'influence de l'âge	8
I.4 L'influence de la prédisposition génétique	9
II Les allergènes	10
II.1 Les pneumallergènes (inhalés)	10
II.2 Les trophallergènes (ingérés)	11
II.3 Les allergènes transcutanés.....	14
II.4 Les allergènes médicamenteux.....	14
II.5 Les allergènes professionnels	14
II.6 Les venins d'hyménoptères.....	14
III Manifestations cliniques et systémiques	15
III.1 Le choc anaphylactique : les principales causes.....	15
III.2 Le choc anaphylactique : présentation clinique	15
IV Mécanismes cellulaires et moléculaires de l'allergie – physiopathologie.....	17
IV.1 Sensibilisation	17
IV.2 Déclenchement de la réaction allergique IgE-dépendante	18
IV.3 Autres mécanismes.....	18
V La démarche diagnostique.....	19
V.1 Diagnostic de maladie atopique (allergie de type hypersensibilité immédiate, IgE-dépendante).....	19
V.2 Imputation de l'allergène – stratégie de l'interrogatoire.....	20
V.3 Examens complémentaires	22
V.3.1 Tests in vivo.....	22

V.3.1.1	Tests cutanés	22
V.3.1.2	Les intradermo-réactions	23
V.3.1.3	Les patch tests.....	23
V.3.1.4	Tests de provocation (en milieu hospitalier par des équipes spécialisées)	24
V.3.2	Tests in vitro.....	24
V.3.2.1	Les dosages des IgE sériques totales.....	25
V.3.2.2	Les recherches d'IgE spécifiques	26
VI	Principe du traitement	27
VI.1	L'éviction.....	27
VI.2	La pharmacothérapie.....	28
VI.3	Autres traitements.....	29
VI.4	L'immunothérapie (anciennement appelé désensibilisation, appelé plus récemment vaccination spécifique d'allergène)	29
VI.5	Perspectives thérapeutiques	30
VII	Lectures recommandées	30
Annexes	31
Bibliographie	31

OBJECTIFS

ENC :

- Expliquer l'épidémiologie, les facteurs favorisants et l'évolution des principales allergies de l'enfant et de l'adulte.
- Expliquer les principales manifestations cliniques et biologiques et argumenter les procédures diagnostiques.
- Argumenter les principes du traitement et de la surveillance au long cours d'un sujet allergique, en tenant compte des aspects psychologiques.

INTRODUCTION

Objectifs de l'ASSIM

Prévalence : En constante augmentation depuis 30 ans dans tous les pays développés ; concerne actuellement environ 25 % de la population française, tous âges confondus.

Urgence : Le choc anaphylactique, l'œdème de Quincke, l'asthme grave, sont des situations cliniques auxquelles tout médecin peut être confronté et qui requièrent un diagnostic et un traitement en urgence.

Intervention : La plupart des pathologies et des accidents allergiques peuvent être modifiées dans leur survenue ou leur évolution et leurs complications par une intervention préventive, curative, et éducative.

Gravité : Les situations d'urgence font courir un risque mortel ; par ailleurs la morbidité chronique en relation avec les pathologies allergiques a un impact important sur la qualité de vie et génère des coûts sociaux directs et indirects élevés.

Exemple éducatif : Les allergies constituent un modèle de pathologie « transversale » et « longitudinale » :

- expression clinique interdisciplinaire, susceptible de toucher des organes différents simultanément ou successivement ;
- pathologie possible tout au long de la vie : la prise en charge pédiatrique engage l'avenir ; par ailleurs le diagnostic d'allergie chez l'adulte peut avoir des conséquences sur la prise en charge des enfants de la famille concernée ;
- gestion « familiale » d'un problème de santé, en relation avec une prédisposition génétique ;

- importance des interventions non médicamenteuses (évitement, action sur l'environnement, alimentation, modification des activités professionnelles...). Une prise en charge « intelligente » implique une connaissance « intégrée » de la physiopathologie. Les recettes ne suffisent pas. Interférence avec les prises en charge nutritionnelle, vaccinale et infectiologique de la petite enfance. Nécessité de coordination avec des intervenants non médicaux (pour les mesures sur l'environnement ; à l'école, dans la pratique sportive, au travail...).

1. Objectifs généraux

- Savoir repérer la nature allergique d'un symptôme (A).
- Connaître les principaux allergènes (B).
- Savoir argumenter et mener un programme global de prise en charge d'un patient allergique (B).
- Savoir décrire les mécanismes essentiels de la réponse allergique pour comprendre la place des thérapeutiques immunologiques dans la prise en charge du patient allergique (C1).
- Savoir discuter la notion de « terrain atopique » (B).
- Savoir hiérarchiser et interpréter les examens qui permettent : (B)
 - d'évoquer l'allergie,
 - de confirmer la sensibilisation allergénique,
 - de prouver la présence de l'allergène dans l'environnement des patients.

2. Objectifs spécifiques

- Savoir hiérarchiser les principaux allergènes environnementaux en termes de fréquence, en relation avec l'âge, en termes de sévérité/urgence des manifestations cliniques (B).
- Savoir suspecter par l'interrogatoire les allergènes concernés dans la pathologie allergique présentée par le patient (B).
- Connaître l'existence des réactions croisées, savoir énumérer les principaux allergènes concernés et expliquer à un patient les conséquences possibles de cette particularité des réactions immunitaires en matière d'allergie (A).
- Discuter la place des examens complémentaires au cours d'une enquête allergologique (B).

- Savoir mener une enquête clinique et hiérarchiser les examens complémentaires après la découverte d'une éosinophilie sanguine (B).
- Savoir mener une enquête clinique et hiérarchiser les examens complémentaires après la découverte d'une hyper-IgE sérique (B).
- Savoir mener le raisonnement clinique permettant de suspecter la nature allergique d'une « intolérance médicamenteuse », d'une « intolérance alimentaire », d'une « pathologie professionnelle » (B).
- Savoir différencier « sensibilisation » et « allergie » et en tirer les conséquences pratiques pour la prise en charge du patient (B).
- Savoir expliquer les modalités pratiques de réalisation des tests cutanés (B).
- Savoir expliquer les tests de provocation en pathologie allergique. Décrire les tests possibles, leur intérêt respectif, leurs risques (B).
- Savoir conseiller un patient au décours d'un accident allergique (A).
- Reconnaître et traiter en urgence l'asthme allergique (A).
- Reconnaître et traiter en urgence l'œdème de Quincke et le choc anaphylactique (A).
- Savoir établir une prescription de trousse d'urgence chez un patient à risque allergique (A).
- Donner les règles de prescription et de surveillance des corticoïdes à usage local et systémique dans les pathologies allergiques (B).

I ÉPIDEMIOLOGIE

I.1 ÉPIDEMIOLOGIE DES MALADIES FREQUENTES

Ces affections touchent plus de 20 % des populations occidentales, affectant toutes les tranches d'âge. On peut considérer qu'à une période ou l'autre de sa vie, un français sur quatre a été, est ou sera allergique. Cette proportion est certainement sous-estimée si l'on prend en compte tous les types de manifestations allergiques, sachant, de plus, que certains patients n'auront jamais eu recours à un diagnostic ou à un suivi médical. Les manifestations cliniques en relation avec une hypersensibilité immunologique (allergie) peuvent être systémiques (œdème facial, dit œdème de Quincke, choc anaphylactique) ou localisées dans des organes-cibles : nez (rhinite et/ou sinusite allergique), œil (conjonctivite allergique), larynx (spasme laryngé, souvent dans le contexte d'une manifestation systémique), bronche (asthme), poumon (alvéolite allergique extrinsèque), tube digestif (spasmes, œdème muqueux, diarrhée, urticaire colique, rectite allergique), et peau (angio-

œdème, urticaire, eczéma (dermatite de contact, eczéma (dermatite atopique)). Cette question n'envisagera l'étude clinique que des manifestations systémiques, les autres manifestations, ciblées sur des organes, faisant l'objet de questions séparées.

Plus de 150 millions d'individus sont asthmatiques dans le monde – 3 millions en France. De 10 % à 20 % des enfants ont un eczéma dans certaines régions. La prévalence cumulative des rhinites et/ou conjonctivites allergiques est d'environ 30 millions en France.

Ces maladies sont chroniques évoluant par poussée. Le plus souvent, elles guérissent dans des délais variables, qui se comptent en général en années (> 90 %). Elles peuvent persister toute la vie voire être fatales.

Elles constituent un problème de santé publique, du fait des consultations répétées, de la consommation médicamenteuse et de l'impact des manifestations cliniques, même bénignes, sur la qualité de vie.

I.2 L'INFLUENCE DE L'ENVIRONNEMENT

L'augmentation de l'incidence de ces maladies au cours du dernier quart du 20^e siècle est considérable. De nombreuses études ont été réalisées depuis le début des années 1990, et d'autres sont en cours, pour comprendre les causes de cette augmentation et en assurer la prévention.

Une concentration élevée d'allergènes atmosphérique au cours de la petite enfance augmente l'incidence des maladies allergiques dont témoignent :

- une augmentation de la susceptibilité chez les enfants nés pendant la période pollinique,
- une fréquence plus élevée chez les enfants vivants dans des intérieurs à forte concentration en acariens.

L'influence d'un mode de vie occidental a été démontrée par l'augmentation de l'incidence de ces maladies dans les pays (ou les populations) dont les modes de vie ont changé rapidement en l'espace de quelques années, comme les pays de l'ex-bloc soviétique, l'Allemagne de l'Est après la réunification, la Chine urbaine du sud-est, après les changements politico-économiques survenus dans ces pays. Pour expliquer cette augmentation de l'incidence de la maladie atopique, des modifications du mode de vie sont incriminées. Un mode de vie de type « occidental », propre aux pays dits « développés », semble avoir favorisé cette recrudescence. Ce mode de vie comporte l'exposition aux polluants domestiques (tabagisme) et atmosphériques (particules de gazole), mais surtout une diminution de la pression infectieuse et des modifications nutritionnelles susceptibles de modifier la flore intestinale dès les premières semaines de vie. De nombreuses études

épidémiologiques montrent l'existence de plusieurs facteurs associés à une protection contre l'émergence des maladies allergiques : famille nombreuse, vie à la campagne, et plus précisément à la ferme, proximité des animaux (de la ferme, mais aussi domestiques, comme le chat...), consommation de lait cru, de laits et autres aliments fermentés, faible utilisation des antibiotiques dans la petite enfance.

Les modifications environnementales seraient responsables de l'induction d'une dysrégulation de la réponse immune, privilégiant une réponse de type Th2, au détriment de la réponse Th1. Elles interviendraient en interférant avec la mise en place et la modulation « normale » d'un système immunitaire mature, pour lesquels l'exposition aux agents microbiens, infectieux ou non (comme ceux de la microflore intestinale) est un élément majeur.

Ainsi l'amélioration de l'hygiène pourrait avoir un effet positif sur la prévention des infections mais négatif sur l'incidence des maladies allergiques.

I.3 L'INFLUENCE DE L'AGE

La fréquence des manifestations allergiques et la nature des organes cibles varient avec l'âge. L'apparition de sensibilisations allergéniques dans l'enfance sont prédictives de la survenue d'autres manifestations cliniques plus tard dans la vie, d'où la nécessité de considérer les pathologies allergiques, du moins celles qui sont en relation avec une augmentation de la production d'anticorps IgE contre les allergènes environnementaux comme un ensemble de manifestations diverses liées à un même terrain, immunologiquement défini. Dès le début du vingtième siècle, des médecins américains, Coca et Coke, avaient proposé de nommer ce terrain (ou cette prédisposition) « atopique » (c'est-à-dire « sans lieu », « étrange »). Cette définition d'abord clinique (prédisposition personnelle ou familiale à développer au cours de la vie plusieurs manifestations cliniques différentes comme l'eczéma constitutionnel de l'enfant, l'asthme, le rhume des foins...), s'est enrichie d'une composante biologique lorsque l'isotype IgE des anticorps a été découvert (présence d'anticorps IgE vis-à-vis de plusieurs allergènes alimentaires ou de l'environnement respiratoire) :

- les allergies alimentaires sont plus fréquentes chez le nouveau-né (intolérance aux protéines du lait de vache) et les nourrissons (albumine de l'œuf, soja...); les allergies respiratoires surviennent en général chez l'enfant plus âgé ou l'adulte ;
- les allergies cutanées (eczéma) sont fréquentes chez les nourrissons et les jeunes enfants ;
- l'asthme débute souvent chez l'enfant avec une possibilité de résolution à l'adolescence ou de passage à la chronicité ;

- l'apparition des rhinites allergiques est souvent plus tardive (chez l'adolescent ou l'adulte jeune).

Ces observations expliquent que le recours à un avis médical soit souvent fragmenté et variable selon la période de la vie : les motifs de consultation sont dermatologiques dans 50 % des cas, pulmonaires dans 40 %, et ORL dans 10 %, la symptomatologie rhinologique étant souvent non rapportée à une origine allergique, en dehors du « rhume des foins ».

I.4 L'INFLUENCE DE LA PREDISPOSITION GENETIQUE

Les facteurs génétiques de susceptibilité pour l'atopie ont été mis en évidence par des études familiales démontrant un taux de concordance supérieur chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes (77 % contre 15 % pour l'eczéma par exemple) et une héritabilité pouvant atteindre 75 % dans certaines familles. Dans une même famille les manifestations atopiques peuvent être différentes d'un sujet à l'autre. Un eczéma chez un parent favorise cependant l'expression de l'atopie sous forme d'un eczéma plutôt qu'un asthme ou une rhinite allergique suggérant l'existence de gènes de susceptibilité spécifiques de l'eczéma.

Deux types d'approches sont utilisés pour identifier ces gènes. L'approche des gènes candidats recherche si le polymorphisme connu des gènes impliqués dans la réponse immune allergique est lié à la pathologie. L'approche du clonage positionnel recherche dans les familles si des marqueurs de différentes régions chromosomiques sont liés à la maladie.

Les gènes polymorphiques candidats sont les gènes dont certains allèles sont associés à des manifestations atopiques et/ou des taux d'IgE sériques élevés dont :

- les gènes HLA (assurant la présentation des allergènes aux lymphocytes T CD4) ;
- la chaîne b pour le récepteur de haute affinité pour les IgE (Fc epsilon RI b) ;
- L'IL4 ;
 - le récepteur bêta - adrénergique;
 - le TNF ;
 - le CD14 (récepteur de haute affinité pour les lipopolysaccharides).

La recherche de liaisons entre l'atopie et des récepteurs chromosomiques a identifié la région 11 q 3 comme potentiellement impliquée.

II LES ALLERGENES

Les allergènes sont des antigènes qui entraînent la production d'IgE chez les individus génétiquement prédisposés.

Les allergènes sont nommés selon une nomenclature précise. Les 3 premières lettres indiquent le genre (ex : Fel pour Felis : chat) (la quatrième lettre indique l'espèce (ex d pour domesticus) suivie d'un numéro de purification (ex : Fel d 1).

Il s'agit le plus souvent de protéines et principalement de protéines très conservées au cours de l'évolution des espèces, comme les protéines enzymatiques.

Les allergènes sont classés en 5 grandes catégories :

- les pneumallergènes (inhalés),
- les trophallergènes (ingérés),
- les allergènes transcutanés,
- les allergènes médicamenteux,
- les allergènes professionnels,
- les venins.

Les allergènes les plus souvent en cause sont ceux :

- des pollens, dont ceux des graminées, des herbacées et des arbres (en particulier bouleau, frêne, au nord, olivier, cyprès, au sud),
- des acariens, dont les Dermatophagoïdes (Der p),
- des animaux domestiques dont le chat (Fel d), le chien, le cheval,
- du lait, de l'œuf, de l'arachide, des fruits exotiques,
- des venins d'hyménoptères (abeille, guêpe, frelon).

II.1 LES PNEUMALLERGENES (INHALES)

Ils sont responsables de manifestations allergiques ORL (rhinite), pulmonaires (asthme, alvéolite) et de conjonctivites. Les pneumallergènes de grandes tailles ($>10\mu$) provoquent rhinites et conjonctivites. Les pneumallergènes de taille inférieure à 10μ peuvent être responsables d'asthme. Seuls les pneumallergènes de taille inférieure à 4μ peuvent atteindre les alvéoles (alvéolites allergiques).

Les pneumallergènes sont soit saisonniers soit péri-annuels.

Les pneumallergènes saisonniers les plus fréquents sont les pollens :

- de graminées (ivraie, phléole, dactyle) de l'été à l'automne,
- d'arbres (bouleau, aulne, chêne) de l'hiver au printemps,
- d'herbacés (ambroisies) au printemps.

Les calendriers polliniques varient d'une région à l'autre et d'une saison à l'autre. Ils sont facilement accessibles (minitel ou internet). Les malades peuvent ainsi prendre des mesures préventives. Ces calendriers sont également d'une aide précieuse pour les médecins (recherche de l'allergène responsable de manifestations allergiques, conseils au patient).

Les pneumallergènes péri-annuels les plus fréquents sont :

- les acariens (*Dermatophagoïdes pteronissinus*),
- les pneumallergènes d'animaux domestiques dont principalement les chats,
- les pneumallergènes commensaux dont les pneumallergènes de bactéries, de champignons opportunistes (*Aspergillus*) et non opportunistes (*Trichophyton*). Les trichophytons semblent avoir une pénétration transcutanée plutôt que par inhalation.

II.2 LES TROPHALLERGENES (INGERES)

L'allergie alimentaire est le premier événement pathologique allergique qui apparaît chez le sujet atopique. La sensibilisation survient dans les premiers mois de la vie.

L'allaitement maternel ne semble pas modifier le futur de l'enfant atopique, en termes de survenue des manifestations cliniques. Tout au plus, la dermatite atopique surviendrait plus tard ; cependant on sait maintenant que les allergènes peuvent passer parfois la barrière placentaire et être ingérés avec le lait de la mère. Le régime alimentaire de la femme allaitante n'a pas d'influence significative sur la survenue des maladies allergiques chez l'enfant, ou au prix d'efforts très importants, pour un bénéfice modeste et limité aux atteintes cutanées. Chez le nourrisson aux antécédents atopiques familiaux, il est conseillé de ne pas diversifier trop tôt l'alimentation.

Les allergies alimentaires de mécanisme IgE-dépendant sont rares chez l'adulte (moins de 2 % des adultes dans la population générale) mais fréquentes chez l'enfant (10 % de enfants, voire davantage).

La prévalence de l'allergie alimentaire reste mal connue, présente chez 30-50 % des enfants atteints de dermatite atopique, 20 % des adultes allergiques, 2-8 % des asthmes et 10 % des chocs anaphylactiques. Des variations sont notées d'un pays à l'autre avec une origine alimentaire dans 40 % des chocs anaphylactiques aux USA.

Chez l'adulte, les allergènes alimentaires les plus fréquents sont d'origine animales (poisson de mer, crustacés, moules, huîtres), d'origine végétales (farines, cacahuètes, noix, amandes). Les drupacées (pomme, pêche, abricot), les ombellifères (carotte, céleri), les œufs, les crustacés, les poissons et le lait seraient responsables de 55 % des allergies alimentaires, 17 % seraient dues au farine de blé, aux légumineuses, à la banane, à l'avocat et au kiwi. Chez l'adulte, chacun des autres allergènes est responsable de moins de 2 % d'allergie (arachide, bœuf...). Ils sont responsables de manifestations digestives (5 % des cas) mais surtout systémiques : cutanéomuqueuses (80 % des cas), chocs (5 % des cas) ou respiratoires, oculaires ou autre (10 % des cas).

Chez l'enfant, contrairement à l'adulte, les allergènes alimentaires les plus fréquents sont essentiellement les protéines du lait de vache et l'œuf avant l'âge de 1an ; le lait, l'albumine de l'œuf, les farines et l'arachide (cacahuètes) entre 1 an et 5 ans. Les manifestations digestives et cutanées prédominent.

L'allergie aux protéines du lait de vache

Les premiers symptômes apparaissent pendant les 3 premiers mois de la vie. Les manifestations aiguës associent volontiers vomissements et diarrhées, et sont le résultat d'une hypersensibilité immédiate IgE-dépendante. D'autres tableaux à expression digestive prédominante sont caractéristiques : gastroduodénite avec vomissements, hématurie et stagnation pondérale, et colite avec diarrhée, douleurs et ballonnements abdominaux, et anémie. Le tableau d'entéropathie au lait de vache se caractérise par une atrophie villositaire. Une hypersensibilité retardée de type IV en est responsable. Sa présentation clinique associe diarrhée, ballonnements abdominaux, stagnation pondérale et anémie, conséquence d'une malabsorption digestive chronique et réalise un tableau proche de celui de la maladie cœliaque. On distingue les tableaux de malabsorption chronique (maladie cœliaque), des intolérances au gluten asymptomatiques. C'est souvent chez un nourrisson âgé de 9-18 mois qu'elle est reconnue, avec une diarrhée chronique, une malnutrition, un ballonnement abdominal, précédée d'une cassure de la courbe staturo-pondérale. Des tableaux plus insidieux et tardifs en sont des équivalents à minima avec douleurs abdominales, constipation, anorexie, retard statural.

Une myriade de symptômes extra-digestifs est possiblement associée à une allergie alimentaire, dont un tableau systémique de gravité variable, mais pouvant revêtir celle du choc anaphylactique. Les manifestations cutanées sont fréquentes, avec urticaires, œdème de Quincke ou tableau de dermatite atopique. Des manifestations respiratoires hautes et basses (rhinorrhée, bronchospasme) sont classiques mais plus rares, ainsi qu'une symptomatologie neurologique (irritabilité et insomnie).

Chez l'adulte, les principales manifestations cliniques sont un œdème labio-bucco-pharyngé et un prurit (syndrome oral de Lessof), ou une poussée urticarienne. Le choc anaphylactique ou ses équivalents sont fréquents.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, l'allergie « croisée » avec des allergènes inhalés peut être à l'origine de manifestations anaphylactiques chez les patients connus pour être sensibilisés à ces allergènes ; la survenue de ce type d'accident est imprévisible, elle semble plus fréquente chez les patients polysensibilisés ou dont le taux d'IgE spécifique est très élevé. Il existe en effet d'importantes similitudes antigéniques entre des agents de natures différentes : les pollens de bouleau et la pomme ; les pollens de graminées et le céleri, le coriandre, le persil ; le latex et le kiwi, la banane, la noix, la châtaigne, l'avocat ; les acariens et les mollusques (escargots), les blattes et les crustacés (crevettes), par exemple. À côté de ces allergies croisées, les allergènes masqués sont de plus en plus suspectés, notamment dans l'alimentation industrielle, où les constituants protéiques ne sont pas toujours identifiés.

Le diagnostic d'allergie alimentaire est facile en cas de manifestations cliniques évocatrices à type d'urticaire ou de rhinite et/ou conjonctivite survenant précocement (quelques minutes ou dizaine de minutes) après l'exposition à l'allergène, surtout si elles sont associées à un prurit et/ou un œdème des lèvres et du palais (syndrome oral). Le diagnostic est plus difficile en cas de manifestations digestives isolées en particulier chez l'enfant.

Les urticaires sont des manifestations fréquentes dont beaucoup ne donnent pas lieu à une consultation médicale, car les symptômes disparaissent rapidement, et leur étiologie est soit évidente pour le patient ou son entourage (aliment, médicament...), soit reste inexplicée. Les urticaires alimentaires peuvent être secondaires à une histamino-libération ou être médiée par un mécanisme IgE-dépendant. Les principaux aliments en cause sont ceux contenant les protéines du lait de vache, du soja, de l'arachide, de l'œuf, mais aussi des colorants, des conservateurs. L'origine alimentaire d'une urticaire aiguë, très souvent suspectée et invoquée par le patient lui-même, est souvent évoquée par excès (et par facilité) par le médecin. Elle doit être mise à l'épreuve d'un interrogatoire précis quant aux circonstances de l'apparition de l'urticaire, et en cas de doute, de tests allergologiques.

Les manifestations systémiques sont fréquentes chez l'enfant (urticaire). Elles peuvent être graves (œdème de Quincke) voire mortelles (choc) chez l'adulte. Les manifestations systémiques sévères semblent de plus en plus fréquentes également chez l'enfant (en particulier dans le cadre de l'allergie à l'arachide).

Enfin, il faut reconnaître les réactions dues à des aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs (chocolat, fraise...). Dans ce cas, il n'y a pas intervention des IgE, mais un simple passage systémique des médiateurs (l'histamine, en particulier), à partir de la lumière intestinale. Ces manifestations, communes chez l'enfant, disparaissent souvent à l'âge adulte.

II.3 LES ALLERGENES TRANSCUTANES

(Voir Item 114 : dermatite de contact : http://umof.univ-nantes.fr/immunologie/enseignement/immuno_114b/site/html/1.html).

II.4 LES ALLERGENES MEDICAMENTEUX

(Rédaction en cours)

II.5 LES ALLERGENES PROFESSIONNELS

(Rédaction en cours)

II.6 LES VENINS D'HYMENOPTERES

Les venins d'hyménoptères (guêpes, abeilles...) sont très allergisants.

Près de 20 % de la population est sensibilisée (présence d'IgE spécifiques sériques), mais tous les sujets sensibilisés ne font pas de manifestations allergiques systémiques.

Les manifestations cliniques sont dominées par le risque de choc surtout chez l'adulte. Les manifestations les plus fréquentes sont :

- cutanées : érythème associé à un œdème supérieur à 8 cm au point de piqûre survenant 1 à 2 heures après la piqûre. Il atteint son maximum à 24-48 heures et disparaît en une semaine environ. Cette réaction est à distinguer de la réaction non allergique locale au point de piqûre (apparition immédiate, petite taille, disparaissant plus rapidement) ; lorsque la piqûre a atteint un membre, l'atteinte du segment de membre non piqué est un argument en faveur d'une réaction allergique ;
- systémiques : urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique.

III MANIFESTATIONS CLINIQUES ET SYSTEMIQUES

III.1 LE CHOC ANAPHYLACTIQUE : LES PRINCIPALES CAUSES

Manifestation systémique la plus grave de l'allergie, elle peut être due à des allergènes protéiques, le plus souvent injectés ou ingérés, plus exceptionnellement respirés. Le choc anaphylactique est aussi une manifestation possible de l'allergie médicamenteuse, le médicament se comportant comme une haptène, et les manifestations systémiques graves survenant le plus souvent (mais non exclusivement) lors d'une injection parentérale.

Les allergènes protéiques le plus souvent en cause :

- les sérums, les venins d'hyménoptères (une dizaine de décès annuel en France) ou de serpents, les enzymes, les antigènes utilisés pour la désensibilisation ou la réalisation des tests cutanés, les antigènes parasitaires, dans le cadre de complications d'une maladie parasitaire (échinococcose, par exemple), les immunoglobulines humaines (traitement substitutif des déficits sélectifs), le latex (profession médicale, antécédents de spina bifida ou chirurgicaux) ;
- les aliments : lait, œuf, arachide sont le plus souvent en cause chez l'enfant ; crustacés, céleri, fruits exotiques sont les plus fréquents chez l'adulte. L'incidence aurait été multipliée par 5 en 10 ans. À titre d'exemple, les manifestations sévères en relation avec l'allergie alimentaire, ayant justifié le recours à un service d'urgence, recueillies par un réseau d'allergologues, ont concerné 80 patients en 10 mois en France en 2002. La modification des habitudes alimentaires (nouvelles protéines, âge d'introduction) est incriminée. Des facteurs déclenchants particuliers sont parfois présents, et doivent être recherchés par l'interrogatoire si l'aliment en question avait été antérieurement consommé sans problème : l'exercice physique (avant ou après la consommation de l'aliment), le stress.

Les allergènes médicamenteux, non protéiques le plus souvent en cause :

- les pénicillines (1/50000 injections), les anesthésiques et les curares.

III.2 LE CHOC ANAPHYLACTIQUE : PRESENTATION CLINIQUE

L'introduction d'un allergène par voie intraveineuse ou alimentaire, peut être responsable en quelques minutes ou heures, de l'apparition de symptômes systémiques, de gravité variable, le stade maximal étant représenté par un tableau de choc hypotensif. La gravité est souvent corrélée à sa rapidité d'installation. Il est parfois précédé d'un prurit, d'une réaction urticarienne, d'un flush cervico-facial, voire d'un œdème facial localisé. Des paresthésies (à

type de fourmillement), périlabiaux ou des extrémités, sont fréquemment observés comme signes avant-coureurs de choc anaphylactique. Le choc anaphylactique se caractérise par l'association d'une impression de mort imminente, d'une cyanose, d'une hypotension, d'un collapsus, d'une perte de conscience, des symptômes respiratoires (dyspnée, dysphonie, oppression thoracique), et digestifs (douleur abdominale, dysphagie, nausée, vomissement et diarrhée). La pâleur habituelle des chocs hypovolémiques ou septiques, et des malaises vagues, peut être remplacée par une coloration rose voir rouge de la peau (le choc « homard » des anesthésistes...).

Certains épisodes suraigus sont immédiatement létaux. L'évolution est le plus souvent favorable sous traitement adapté. Le pronostic est très directement lié à la rapidité d'intervention thérapeutique. Mais dans 10-20 % des cas, une aggravation secondaire se produit dans les 8 premières heures. Cette évolution biphasique requiert systématiquement une surveillance médicale prolongée de 12 à 24 heures.

La présentation clinique n'est pas spécifique, et le diagnostic reste très dépendant du contexte qui précède la perte de connaissance, des signes cliniques associés (signes respiratoires, urticaire, œdème facial, qui peuvent précéder mais aussi suivre le choc après sa récupération spontanée ou par le traitement).

Ce diagnostic passe secondairement (au moins 5 semaines après l'accident anaphylactique) par la positivité des tests cutanés, lorsque les antigènes sont disponibles. En effet, la dégranulation massive des mastocytes lors du choc est suivie d'une période « réfractaire » où les IgE fixées sur les récepteurs de haute affinité des mastocytes ne sont pas en nombre suffisant pour qu'on puisse reproduire le phénomène par l'application de l'allergène dans le derme par un « prick test ». Un interrogatoire allergologique orienté doit cependant être réalisé dans les heures ou jours immédiats après le choc pour obtenir une anamnèse de bonne qualité. Les données de cet interrogatoire « précoce » sont précieuses pour guider au mieux l'exploration allergologique secondaire par les tests.

- Pour les pénicillines, les déterminants allergéniques (épitopes) dits majeurs (pénicilloyl) et mineurs (benzylpénicilloate) sont connus, et disponibles. La recherche d'IgE spécifiques vis-à-vis du seul déterminant majeur est possible. Cependant, de nombreux cas d'allergie aux pénicillines sont actuellement dus à des déterminants différents, qui correspondent aux formes particulières des différentes générations de pénicilline (épitopes propres à l'amoxicilline, par exemple). Des tests cutanés par intradermoréaction, en commençant par des dilutions très faibles du médicament sous sa forme injectable, sous strict contrôle médical en milieu hospitalier, peuvent permettre d'affirmer le diagnostic.
- Pour les curares, l'évaluation passe par la réalisation des tests cutanés et la recherche d'IgE spécifiques.

- Pour la grande majorité des autres médicaments, aucune technique biologique spécifique n'est disponible ; des tests cutanés comme ceux décrits ci-dessus pour les pénicillines sont possibles, quand une forme injectable du médicament est disponible ; sinon, des tests épicutanés peuvent être tentés ; leur positivité affirme le diagnostic, mais leur négativité n'est pas garante de l'absence de sensibilisation.

Les chocs anaphylactiques d'origine alimentaire sont souvent précédés par des réactions limitées, notamment urticariennes, ou de gonflement labial et/ou péribuccal (syndrome oral). La réalisation de tests cutanés est indispensable, et dans les cas douteux on peut aller jusqu'à la réintroduction de l'aliment, dans de strictes conditions de surveillance hospitalière. Encore une fois, il est essentiel de confronter les résultats obtenus à l'interrogatoire. Certains chocs anaphylactiques après l'ingestion d'aliments n'interviennent que si l'ingestion est précédée ou suivie d'un effort physique, et dans ce contexte, les tests cutanés peuvent être négatifs. La négativité d'un test cutané n'exclut pas la responsabilité clinique de d'un allergène. Chez certains patients, connus pour leurs manifestations allergiques respiratoires, la présence d'une sensibilisation croisée à un pneumallergène rend la responsabilité de certains aliments connus pour contenir le même épitope très vraisemblable, et doit inciter à tester l'aliment ou les aliments suspectés.

Parmi les principaux diagnostics différentiels, la syncope vagale, les chocs toxiques, septiques, les crises comitiales, les crises de panique sont à éliminer. Ils ne sont en général pas précédés de la phase prodromique faite de paresthésies, de prurit et d'urticaire. Enfin, des chocs d'origines différentes peuvent se succéder, réalisant des tableaux complexes, dont le diagnostic étiologique est difficile.

IV MECANISMES CELLULAIRES ET MOLECULAIRES DE L'ALLERGIE - PHYSIOPATHOLOGIE

Le développement d'une allergie se fait en plusieurs étapes.

IV.1 SENSIBILISATION

La première étape est une étape de sensibilisation vis-à-vis d'un allergène.

Cette première étape peut avoir lieu pendant la vie intra-utérine (allergènes traversant la barrière placentaire). Elle survient le plus souvent pendant la petite enfance.

Cette sensibilisation résulte de la présentation d'un allergène aux cellules T CD4 par des cellules spécialisées dans cette fonction : les cellules dendritiques et les cellules de Langherans de la peau. La présentation de l'allergène active les lymphocytes T CD4 qui se

différencient en lymphocytes dits Th2 qui produisent de l'IL4 et de l'IL5. L'IL4 contribue à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et induit une production d'IgE par ces plasmocytes.

Une sensibilisation est une condition nécessaire mais pas suffisante pour qu'une maladie atopique s'exprime (environ 20 % des individus ont des signes de sensibilisation – test cutanés positifs – vis-à-vis d'un allergène donné, sans aucune manifestation clinique).

IV.2 DECLENCHEMENT DE LA REACTION ALLERGIQUE IGE-DEPENDANTE

La deuxième étape est une étape effectrice responsable des manifestations allergiques. Elle survient à l'occasion d'une nouvelle rencontre de l'allergène. Elle se décompose elle-même en deux phases : la phase aiguë et la phase inflammatoire :

- la phase aiguë résulte d'une réaction d'hypersensibilité immédiate : l'allergène interagit avec les IgE préformées fixées sur les récepteurs de haute affinité pour les IgE (FCεRI) sur les mastocytes. Ces cellules libèrent des médiateurs variés contenus dans des granules (principalement l'histamine) ou synthétisés à partir des phospholipides membranaires (leucotriènes, PAF-acéter) qui sont responsables de la phase aiguë, caractérisée par une vasodilatation, avec œdème et hypersécrétion muqueuse, et une contraction des muscles lisses (en particulier, bronchoconstriction). Ces effets, et leurs médiateurs, sont les cibles des principaux traitements symptomatiques de l'allergie (antihistaminiques, antileucotriènes, anti-dégranulants du mastocyte, bêta-stimulants...). Les mastocytes libèrent également des chimiokines et des cytokines qui contribuent au recrutement d'effecteurs secondaires dont les éosinophiles ;
- la phase inflammatoire est due au recrutement local d'éosinophiles mais également de macrophages, secondaire à la libération de cytokines et de chimiokines par les lymphocytes T CD4, les mastocytes et les basophiles. Cette deuxième phase survient quelques heures après la première. Son expression clinique est inconstante.

IV.3 AUTRES MECANISMES

La dermatite de contact est en relation avec une hypersensibilité retardée, vis-à-vis d'une petite molécule de type haptène, qui met en jeu une phase effectrice cytotoxique, où interviennent principalement les lymphocytes T CD8 (cf. *Item 114 : dermatite de contact* : http://umof.univ-nantes.fr/immunologie/enseignement/immuno_114b/site/html/1.html).

Dans la dermatite atopique, à la mise en œuvre des mécanismes généraux IgE-dépendants s'ajoute un mécanisme local d'hypersensibilité retardée cutanée, où l'allergène, protéique, présenté par les cellules de Langerhans de la peau aux lymphocytes T est en quelque sorte « concentré » par la présence d'IgE à la surface de ces cellules.

V LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

V.1 DIAGNOSTIC DE MALADIE ATOPIQUE (ALLERGIE DE TYPE HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE, IGE-DEPENDANTE)

Les signes cliniques sont souvent évocateurs :

- conjonctivite allergique,
- rhinite allergique,
- asthme,
- manifestations cutanées à type d'eczéma de contact, de dermatite atopique,
- manifestations systémiques à type d'urticaire ou d'œdème de Quincke.

Les signes cliniques sont parfois peu spécifiques :

- sinusites allergiques. Il faut alors rechercher un épaississement en cadre de la muqueuse à la radio des sinus ;
- diarrhée, vomissement. Il faut alors rechercher des signes associés : urticaire, dermatite atopique chez l'enfant ou prurit des lèvres et/ou du palais, fréquent chez l'adulte en cas d'allergie alimentaire ;
- manifestation systémique à type de malaise. La connaissance d'un terrain atopique personnel ou familial doit inciter à évoquer l'allergie, et à rechercher la consommation d'un aliment à l'origine d'une réaction croisée, ou la prise d'un médicament.

Des signes d'accompagnement sont à rechercher à l'interrogatoire pour conforter le diagnostic :

- prurit,
- chronologie : maladie chronique évoluant par poussées (favorisées par l'environnement et le stress), débutant souvent dans la petite enfance,

- survenue des symptômes quelques minutes (phase aiguë), plus rarement quelques heures (phase inflammatoire), après l'exposition à l'allergène et non influencée par la quantité d'allergène (de faibles quantités suffisent),
- histoire personnelle et familiale d'atopie (1/3 des enfants nés de mère atopique sont eux-mêmes atopiques).

V.2 IMPUTATION DE L'ALLERGENE - STRATEGIE DE L'INTERROGATOIRE

L'imputation des manifestations cliniques à un ou plusieurs allergènes se fait le plus souvent à l'interrogatoire qui doit être rigoureux et dont les objectifs sont :

- de faire le diagnostic : l'interrogatoire est un élément majeur pour le diagnostic,
- d'évaluer le retentissement sur la qualité de vie,
- d'imputer les manifestations allergiques à un ou plusieurs allergènes,
- de dégager une stratégie thérapeutique (évacuation de l'allergène) et préventive (éviter les facteurs sensibilisants).

Méthode :

- l'anamnèse familiale
- révèle un terrain atopique (élément essentiel pour le diagnostic),
- et permet une prise en charge globale des membres atteints dans la famille,
- l'identification précise de toutes les manifestations allergiques (actuelles et anciennes) :
- rhinite et/ou conjonctivite allergique et/ou asthme (ou bronchite asthmatiforme chez l'enfant) et/ou cutanée (dermatite atopique) et/ou systémique (urticaire, œdème de Quincke, malaise) et/ou digestive ;
- leur ordre chronologique d'apparition et éventuellement de disparition,
- la recherche des signes de gravité dont : durée, fréquence, intensité des manifestations,
- retentissement sur l'activité et l'humeur,
- manifestations systémiques en particulier malaise et/ou accès de pâleur exposant au risque de choc.

L'identification de l'allergène en cause est orientée par :

- le contexte de survenue : à l'intérieur, à l'extérieur, au cours de la vie privée, de la vie professionnelle, des loisirs, l'influence des saisons,
- la notion d'exposition : aux pneumallergènes dont les plus fréquents sont :
 - poussière (acariens),
 - animaux domestiques (chat ++, chien, cobaye, autre...),
 - pollen,
 - autres ;
- la notion d'exposition : aux trophallergènes dont les plus fréquents sont :
 - chez l'enfant : lait, blanc d'œuf, céréales, arachides, autres,
 - chez l'adulte : poisson, crustacé, groupe latex (banane, melon, kiwi, avocat), légumes, fruits, autres...

L'imputation d'un allergène est facile lorsqu'on a la séquence : exposition = manifestation ; éviction = amélioration voire guérison ; réexposition = rechute (unité d'action, de temps, de lieu...).

Elle peut être plus difficile en cas d'allergies croisées (acarien / escargots ; latex / kiwi ; bouleau / pomme ; moisissure des aliments périmés / roquefort).

La stratégie de prévention sera aidée par la recherche de causes sensibilisantes :

- à l'intérieur : atmosphère confinée, poussière, chauffage excessif, humidité, tapis, moquette (favorise la multiplication des acariens) ; des conseillers médicaux en environnement sont désormais formés pour aider l'enquête diagnostique et pratiquer des tests mettant en évidence qualitativement et quantitativement l'exposition du patient aux allergènes, qu'ils soient communs (acariens) ou non (plantes d'appartement, bois exotiques, produits ménagers ou de bricolage inhabituels)...
- à l'extérieur : l'exposition au soleil (UV), à la chaleur ; les efforts physiques, les sensibilisations ;
- au travail : l'exposition aux allergènes tels que farine, latex, matière plastique, résine, peinture, médicaments, métaux, cosmétiques, autres... ne peut pas toujours être évitée mais doit être repérée (le médecin du travail est un allié précieux pour le diagnostic !).

La tenue d'un cahier (alimentaire, environnemental, comportemental) par le patient lui-même, qui met en relation les symptômes avec des causes potentiellement allergéniques ou favorisantes peut aider au diagnostic, en particulier dans le cadre de l'allergie alimentaire. Une diététicienne peut contribuer à analyser ce cahier, pour repérer des aliments ou additifs masqués, et identifier des déséquilibres alimentaires susceptibles de favoriser une histamino-libération.

V.3 EXAMENS COMPLEMENTAIRES

V.3.1 Tests in vivo

V.3.1.1 Tests cutanés

Les Prick-tests sont les plus utilisés.

Indications

Les prick-tests ne sont pas faits systématiquement. Ils sont réservés aux malades à priori mono- ou pauci-sensibilisés chez lesquels une éviction (éventuellement une désensibilisation) est envisagée, et sont à la base du diagnostic allergologique. Ils sont réalisés en utilisant une batterie standard, qui utilise les allergènes les plus fréquents dans la population de la région considérée, et en testant par ailleurs spécifiquement les allergènes repérés par l'interrogatoire.

Contre-indications

- Grossesse,
- nourrisson (éventuellement enfant jusqu'à l'âge de 3 ans),
- dermatite atopique en poussée,
- infection cutanée,
- antécédents de manifestations systémiques graves,
- prise médicamenteuse risquant d'altérer le résultat ou de rendre le test dangereux ;
antihistaminique : responsable de faux négatifs, ils doivent être arrêtés 3 jours avant le test ;
corticoïdes : ils sont souvent compatibles avec des tests correctement interprétables, mais le test est ininterprétable en cas de négativité ; immunosuppresseurs ; certains médicaments psychotropes qui diminuent la réaction cutanée, bêtabloquants, qui peuvent être à l'origine

de réaction syndromique voire systémique, aux concentrations utilisées habituellement sans danger chez les sujets non traités).

Méthode

Une goutte de solution allergénique est appliquée sur la peau (face antérieure de l'avant-bras).

Sa pénétration transcutanée est assurée à l'aide d'une aiguille standardisée pénétrant le derme à travers la goutte sans faire saigner. La solution antigénique consiste en des préparations standardisées lyophilisées diluées au 1/20 ou 1/50. On utilise en première intention un mélange d'allergènes majeurs contenant des allergènes connus pour être fréquents dans la région.

L'interprétation se fait impérativement par rapport à un témoin négatif (solvant) et à un témoin positif (histamine ou phosphate de codéine). On mesure la papule d'une part et l'érythème adjacent d'autre part 10 à 15 minutes après l'injection (mesure des plus petit et plus grand diamètre).

La réaction précoce disparaît en quelques minutes. Une réaction plus tardive (4 à 5 heures) peut apparaître ultérieurement.

Une positivité (papule > 3 mm de diamètre) unique ou multiple peut être interprétée comme le témoin d'un terrain atopique mais ne signifie pas toujours que le ou les allergènes sont responsables des manifestations cliniques (positivité chez 10 à 20 % des sujets sans manifestations allergiques) : la pertinence du test, c'est-à-dire la relation de la positivité du test avec les manifestations cliniques doit toujours être soigneusement analysée.

Leur intérêt avant l'âge de 3 ans est discuté en raison de faux-négatifs possibles contre-indiqués avant l'âge de 1 an (ininterprétable).

V.3.1.2 Les intradermo-réactions

Elles tendent à être remplacées par les prick-tests, mieux acceptés, sans danger et souvent d'excellente valeur diagnostique. Elles gardent une place dans le diagnostic de l'allergie aux venins d'hyménoptère, et de l'allergie aux médicaments, en milieu hospitalier.

V.3.1.3 Les patch tests

Ils n'explorent pas le même type de réaction immunologique que les prick-tests et les intradermo-réactions, dont la lecture est faite quelques minutes après leur réalisation

puisqu'ils explorent l'hypersensibilité immédiate. Les patch-tests explorent au contraire (et reproduisent les lésions de) l'hypersensibilité retardée, et sont lus au minimum deux jours après leur réalisation. Dans l'eczéma de contact, on utilise une batterie d'allergènes chimiques standardisés, dilués dans la vaseline, appliqués sur la peau, sous occlusion, qui permettent d'identifier le(s) allergène(s) responsable(s) de la dermatite. Des allergènes spécifiques au patient (produits utilisés dans la vie domestique ou professionnelle) peuvent être ajoutés à cette batterie si l'interrogatoire le suggère. Dans la dermatite atopique, les allergènes protéiques (pneumallergènes et trophallergènes) peuvent être testés de cette façon, pour évaluer la responsabilité de ces allergènes dans la genèse de la dermatite, et guider une éventuelle éviction si elle paraît utile.

La lecture à 48 heures, à renouveler éventuellement à 72 et 96 heures, est à interpréter en fonction du contexte clinique (faux positifs et faux négatifs possibles). Là encore, l'analyse de la pertinence du test est essentielle. Ces tests peuvent, comme les prick-tests être pratiqués à tout âge, y compris chez des nourrissons et de jeunes enfants ; dans ce cas, la batterie standard est adaptée à cette situation particulière.

V.3.1.4 Tests de provocation (en milieu hospitalier par des équipes spécialisées)

Moins utilisés, ils reproduisent à minima les symptômes en introduisant l'allergène par la voie naturellement sensibilisante (respiratoire, digestive).

Le consentement éclairé du patient est nécessaire. Une surveillance stricte s'impose. Il peut s'agir de test de provocation nasale (avec rhinomanométrie), bronchique, alvéolaire (rarement), conjonctivale et digestive. Les tests de provocation respiratoire « réalistes » peuvent se révéler indispensables quand il s'agit de prouver la responsabilité d'un allergène professionnel.

V.3.2 Tests in vitro

Ils ne doivent pas être systématiques.

Ils sont indiqués en cas de :

- contre-indication de tests cutanés (lésions eczémateuses de l'avant-bras, antécédent ou risque de choc, risque de déclenchement d'un asthme, d'un choc...)
- difficulté d'interprétation des tests cutanés (traitement par des corticoïdes ou antihistaminiques)
- pour affirmer un diagnostic précis avant une désensibilisation ou une éviction.

V.3.2.1 Les dosages des IgE sériques totales

Ils ont peu d'intérêt en allergologie, car les causes d'élévation des IgE sont multiples, et de nombreux patients allergiques ont des taux sériques d'IgE normaux. Ils permettent éventuellement de repérer les patients atopiques (taux excédant la limite supérieure de la normale dont la valeur est donnée par le laboratoire, (les valeurs moyennes normales sont de 100-150 unités internationales (UI)/ml chez l'adulte. Ces valeurs sont plus basses chez l'enfant.

Valeurs normales en unités (KU/l ou UI/ml)	Âge de l'enfant
< 10	6 mois
< 20	1 an
< 40	2 ans
< 80	4 ans
< 100	6 ans
< 150	10 ans

Une élévation des IgE totales sériques (non spécifiques) doit être interpréter avec la plus grande prudence (20 % des individus sans manifestation allergique à un taux d'IgE > 150 UI/ml et 20 % des individus allergiques ont un taux < 150 UI/l). Une élévation des IgE totales sériques s'observent dans d'autres cadres pathologiques :

- parasitoses,
- déficit immunitaire (Buckley),
- myélome à IgE (rare),
- sarcoïdose,
- lymphomes,
- certaines infections virales (EBV, CMV), champignons (aspergillose).

La recherche du terrain atopique est plus sensible et plus spécifique en utilisant des tests multi-allergéniques détectant les IgE spécifiques aux allergènes environnementaux les plus courants (Type Phadiatop). Là encore, un test positif ne fait pas un diagnostic d'allergie, et

un test négatif n'élimine pas l'allergie chez le patient testé (allergène réellement en cause chez le patient absent du mélange testé, en trop faible quantité...).

V.3.2.2 Les recherches d'IgE spécifiques

Il est possible de tester plus de 500 allergènes différents ; il n'est pas question de rechercher les IgE sériques vis-à-vis de tous ces allergènes ; le nombre de dosage est d'ailleurs limité pour leur remboursement :

- l'orientation diagnostique par l'anamnèse, et les tests cutanés éventuellement, est primordiale ;
- ces analyses sont préconisées dans les mêmes indications que les tests cutanés et lorsque ceux-ci sont contre-indiqués ; dans certains cas ils peuvent compléter les tests cutanés, en particulier lorsqu'une évaluation plus quantitative de la sensibilisation est nécessaire, pour guider le choix d'une immunothérapie spécifique, par exemple. Dans un premier temps il est conseillé d'utiliser des mélanges : des pneumallergènes les plus fréquents (pollens et poussières de maison, acariens, moisissures, levures, chats) et/ou des trophallergènes les plus fréquents (lait, œuf, arachide, soja, blé, poisson).

Dans un deuxième temps, des tests plus spécifiques vis-à-vis d'un groupe d'allergènes (protéines du lait de vache) ou d'un allergène (caséine ou bêtalactoglobuline par exemple) peuvent être préconisés.

Les résultats sont donnés en unités et en classes de positivité.

Unités (UI/ml ou KU/l)	Classe	Interprétation
indélectable	Classe 0	faux négatifs possible (dépend de l'allergène testé) surtout chez les nourrissons
0,35 à 0,75	Classe I	faux positifs possible (plus de 20 % des cas)
0,75 à 3,5	Classe II	compatible avec une sensibilisation sans manifestation pathologique (20 %)
3,5 à 17,5	Classe III	allergie très vraisemblable à cet allergène (> 90 %)
> 17,5	Classe IV	allergie très vraisemblable possiblement définitive (valeur pronostique des résultats quantitatifs du test)

L'interprétation de ces dosages doit tenir compte de la méthode utilisée (et de la « marque » du dosage) ; deux résultats obtenus avec des techniques de dosage différentes ne sont pas comparables et si le suivi d'un patient s'impose, il doit être réalisé avec le même type de test.

VI PRINCIPE DU TRAITEMENT

VI.1 L'EVICITION

Le traitement de ces affections repose sur l'éviction de l'allergène en cause et la prophylaxie des expositions aux autres allergènes :

- conseiller l'éviction de(s) allergène(s) après les avoir identifiés et prodiguer des conseils pour rendre l'environnement moins sensibilisant,
- contrôler l'environnement :
 - les acariens : l'intérieur : entretien de la literie, prohiber les oreillers, coussins, avec des plumes, favoriser un intérieur sobre (limiter les fauteuils style confortables, les tapis, les moquettes, etc.), favoriser une hydrométrie normale (éviter l'humidité), le renouvellement de l'air, les températures intérieures n'excédant pas 20-22°C avec si possible des variations thermiques (baisse de la température la nuit) ;
 - les animaux domestiques : il n'est pas toujours possible de demander à un enfant de se séparer d'un animal domestique, il faut éviter la présence d'animaux (chats) dans les chambres d'enfant, favoriser les zones réservées aux enfants et d'autres réservées aux animaux ;
- les pollens :
 - tenir compte des calendriers polliniques,
 - limiter les accès à des espaces verts non entretenus ;
- les allergènes professionnels : se référer au tableau des maladies professionnelles, collaborer avec le médecin du travail pour un éventuel changement de poste.

VI.2 LA PHARMACOTHERAPIE

Traitements majeurs

Les corticoïdes sont efficaces sur la majorité des manifestations atopiques incluant asthme, rhinite allergique, conjonctivites allergiques et dermatite atopique. Leur mode d'action consiste en :

- une fixation sur des récepteurs cytosoliques,
- une translocation nucléaire,
- une inhibition de transcription (dont celle des gènes de cytokines).

Ils ne sont pas toujours efficaces sur l'eczéma de contact, en particulier quand l'allergène reste en contact avec la peau, ou vis-à-vis d'allergènes très sensibilisants. Ils agissent sur tous les signes de l'inflammation : œdème, érythème et prurit.

Cependant, leur utilisation est limitée par les effets secondaires indésirables.

Leur principale utilisation est sous forme d'application locale, cutanée, en crèmes et pommades, principalement dans la dermatite atopique (cf. *Item 114 : Dermatite atopique* : http://umrof.univ-nantes.fr/immunologie/enseignement/immuno_114c/site/html/1.html) ; nasale, en gouttes et nébuliseurs, où on les associe aux antihistaminiques par voie générale, pour la prise en charge de la rhinite allergique ; bronchique, sous forme de spray ou d'aérosols, dans l'asthme.

Les utilisations par voie générale ont des indications précises (voir cours suivants). En urgence, ils sont utilisés par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, pour traiter les manifestations œdémateuses (œdème facial, œdème de la glotte), urticariennes généralisées, et pour prévenir la phase secondaire de l'anaphylaxie. Ce ne sont pas des médicaments du choc anaphylactique, où l'adrénaline est formellement indiquée.

Ils sont contre-indiqués en cas d'infections virales et doivent être associés à des antibiotiques en cas de surinfections bactériennes ou à des antifongiques en cas de surinfections par des champignons.

Les antihistaminiques sont efficaces principalement, administrés per os, sur les rhinites et conjonctivites, l'urticaire, et les phénomènes œdémateux allergiques en application locale. Seuls les anti-récepteurs H1 de l'histamine sont actifs dans les pathologies allergiques ; les anti-H2 ont parfois été proposés en association, mais leur activité n'a jamais été formellement démontrée dans cette indication. Les antihistaminiques ont un effet vasoconstricteur et antiprurigineux. Leur action est immédiate. Les antihistaminiques de première génération avaient d'importants effets sédatifs ; cet effet secondaire a été très

atténué dans les produits de deuxième génération, et n'est souvent pas détectable dans ceux de troisième génération. L'utilisation des antihistaminiques par voie parentérale (en général de deuxième génération) a sa place, comme celle des corticoïdes, dans les phénomènes œdémateux et urticariens généralisés vus en urgence.

Les autres anti-médiateurs : les antileucotriènes ont désormais une AMM en France, dans l'asthme. Ils peuvent être utiles en cas de résistance aux traitements plus conventionnels de l'asthme ; certains patients sont de « bons répondeurs », certains autres semblent relativement réfractaires à leur action.

VI.3 AUTRES TRAITEMENTS

Les broncho-dilatateurs (bêta-agonistes) ont des indications dans l'asthme et dans les bronchospasmes des réactions anaphylactiques.

Les anticholinergiques peuvent être prescrits en cas de rhinite allergique ; ils induisent cependant une accoutumance et ne doivent être utilisés que ponctuellement.

Les cromones, qui agissent comme stabilisateurs de la membrane mastocytaire et anti-dégranulants, ont des actions limitées, en administration locale (nasale, oculaire, dans le rhume des foins, principalement ; bronchique, pour la prévention de l'asthme d'effort), ou par voie digestive, dans certains cas d'allergie alimentaire.

L'épinéphrine (adrénaline), alpha-bêta-agoniste d'action rapide, par voie intramusculaire ou intraveineuse, constitue le traitement de base des chocs dans les réactions anaphylactiques. Elle est maintenant disponible (et remboursée) sous forme de seringue ou de stylo auto-injectable, utilisables dans les trousse d'urgence pour les patients menacés de chocs anaphylactiques itératifs.

VI.4 L'IMMUNOTHERAPIE (ANCIENNEMENT APPELE DESENSIBILISATION, APPELE PLUS RECENTMENT VACCINATION SPECIFIQUE D'ALLERGENE)

Elle consiste en l'injection sous-cutanée, de façon répétée, de faibles doses d'allergènes purifiés. Ses indications ont été limitées au cours des dernières décennies en raison de ses effets secondaires d'une part et des progrès des méthodes préventives et de la pharmacothérapie d'autre part. Cette méthode connaît néanmoins une période de réhabilitation face à la purification (et/ou au clonage) des allergènes, à l'utilisation d'allergènes modifiés limitant les effets secondaires et à l'utilisation d'essais thérapeutiques contrôlés.

Ses indications effectives sont actuellement limitées :

- au venin d'hyménoptère (guêpes surtout) : dans ce cas, son efficacité est remarquable (plus de 95 % de bons résultats), et l'induction de l'immunothérapie peut être réalisée, sous contrôle médical strict, en quelques heures, ne nécessitant pas d'hospitalisation (technique « rush ») ;
- aux acariens, aux pollens, chez des patients mono- ou pauci-sensibilisés. Les poils d'animaux (chats) et certaines moisissures peuvent aussi être utilisés, mais les résultats aussi bien que la tolérance au traitement sont plus médiocres.

Des essais cliniques sont en cours pour une immunothérapie des allergies alimentaires, mais l'application clinique en routine n'est pas encore validée.

Les techniques d'immunothérapie sublinguale/orale commencent à être validées par des études contrôlées. Leur pratique risque de modifier l'utilisation de l'immunothérapie dans les années à venir.

L'immunothérapie n'a pas de place actuellement dans le traitement des hypersensibilités retardées de contact.

VI.5 PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Elles sont basées sur une meilleure connaissance de la physiopathologie des maladies allergiques. Elles se développent dans 2 directions :

- une optimisation de l'immunothérapie spécifique, en utilisant des allergènes recombinants, et ou en adjoignant à l'allergène un adjuvant destiné à moduler la réponse immunitaire (comme les motifs immunostimulants CpG) ;
- une modulation de la réponse immunitaire, par des cytokines et des anti-cytokines, ou par des anti-IgE.

Aucune n'a cependant encore atteint le stade d'application clinique malgré de multiples essais thérapeutiques.

VII LECTURES RECOMMANDEES

Barnes PJ. Therapeutic strategies for allergic diseases. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760) : B31-B38.

Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760) : B2-B4.

Corry DB, Kheradmend F. Induction and regulation of the IgE response. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760): 18-23.

Delman DCA, Casale TB, Corren J. *Manual of allergy and immunology*. 4e Éd. Philadelphie : Lippincott Williams and Wilkins ; 2002.

Grevers G, Rocken M. *Atlas de poche d'allergologie*. Paris : Flammarion Médecine/Sciences ; 2002.

Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760) : B2-B4.

Holt PG, Macambas C, Stumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760).

Homberg JC. Chapitre 5-7 : maladies allergiques. In : *Immunologie médicale*. Paris : Estem ; 2001. P. 103-117.

Mackay IR, Rosen FS. Allergy and allergic diseases. *The New England Journal of Medicine*. 4 janvier 2001 ; 344 (1) : 30-37.

Molina C. *L'allergie à l'aube du troisième millénaire*. Montrouge : John Libbey Eurotext ; 1995. 204 p. (Médecine-Sciences Sélection).

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- Barnes PJ. : Therapeutic strategies for allergic diseases. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760) : B31-B38.
- Cookson W. : The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760) : B2-B4.
- Corry DB, Kheradmend F. : Induction and regulation of the IgE response. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760): 18-23.
- Delman DCA, Casale TB, Corren J. : *Manual of allergy and immunology*. 4e Éd. Philadelphie : Lippincott Williams and Wilkins ; 2002.
- Grevers G, Rocken M. : *Atlas de poche d'allergologie*. Paris : Flammarion Médecine/Sciences ; 2002.
- Holgate ST. : The epidemic of allergy and asthma. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760) : B2-B4.

- Holt PG, Macambas C, Stumbles PA, Sly PD.: The role of allergy in the development of asthma. *Nature*. 25 novembre 1999 ; 402 (suppl 6760).
- Homberg JC.: Chapitre 5-7 : maladies allergiques. In : *Immunologie médicale*. Paris : Estem ; 2001. P. 103-117.
- Mackay IR, Rosen FS.: Allergy and allergic diseases. *The New England Journal of Medicine*. 4 janvier 2001 ; 344 (1) : 30-37.
- Molina C.: *L'allergie à l'aube du troisième millénaire*. Montrouge : John Libbey Eurotext ; 1995. 204 p. (Médecine-Sciences Sélection).

Item 114 : Urticaire et œdème de Quincke : diagnostic, étiologie, traitement

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	4
INTRODUCTION.....	4
I Physiopathologie	4
I.1 Les urticaires immunologiques.....	4
I.2 Les urticaires non immunologiques	5
II Diagnostic	6
II.1 Urticaire superficielle.....	6
II.2 Urticaire profonde.....	6
II.3 Formes cliniques.....	7
II.3.1 Manifestations associées.....	7
II.3.2 Variantes morphologiques.....	7
II.3.3 Formes évolutives	7
II.3.3.1 Urticaire aiguë	7
II.3.3.2 Urticaire chronique.....	9
II.3.4 Le syndrome de vascularite urticarienne	9
II.3.4.1 Particularités cliniques cutanées.....	9
II.3.4.2 Signes histologiques.....	9
II.3.4.3 Signes cliniques associés	10
II.3.4.4 Signes biologiques	10
III Diagnostic différentiel	10
IV Diagnostic étiologique.....	10
IV.1 Explorations « spécifiques »	11
IV.2 Principales causes d'urticaire.....	11
IV.2.1 Urticaires physiques	11
IV.2.1.1 Le dermographisme	11
IV.2.1.2 L'urticaire cholinergique.....	11
IV.2.1.3 L'urticaire retardée à la pression	12

IV.2.1.4	L'urticaire au froid	12
IV.2.1.5	L'urticaire aquagénique	12
IV.2.1.6	L'urticaire solaire.....	12
IV.2.2	Urticaires alimentaires.....	13
IV.2.3	Urticaires médicamenteuses	13
IV.2.4	Urticaires de contact	14
IV.2.5	Urticaires de cause infectieuse.....	14
IV.2.6	Urticaires et dysthyroïdie	14
IV.2.7	Urticaires d'environnement.....	15
IV.2.8	Urticaires idiopathiques.....	15
IV.3	Œdème angioneurotique héréditaire.....	15
V	Traitement.....	16
V.1	Traitements symptomatiques.....	16
V.1.1	Médicaments diminuant la synthèse d'histamine ou bloquant ses effets en agissant comme inhibiteurs compétitifs sur les récepteurs H1 (les plus fréquents) ..	16
V.1.2	Médicaments bloquant la dégranulation des mastocytes	17
V.2	Indications.....	17
V.2.1	L'urticaire aiguë superficielle isolée	17
V.2.2	L'urticaire chronique ou récidivante « idiopathique »	17
V.2.3	L'urticaire médicamenteuse	18
V.2.4	L'œdème de Quincke.....	18
V.2.5	Le choc anaphylactique.....	18
V.2.6	L'œdème angioneurotique héréditaire	18
VI	Annexes.....	Erreur ! Signet non défini.
	Recommandation	Erreur ! Signet non défini.

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une allergie cutanéomuqueuse aiguë et/ou chronique chez l'enfant et chez l'adulte.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

INTRODUCTION

L'urticaire, terme féminin venant du mot latin *urtica* signifiant « ortie », est une dermatose inflammatoire fréquente. Son diagnostic est en général facile : il repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique. L'urticaire peut être aiguë, chronique ou récidivante. Il s'agit d'un syndrome dont les causes sont multiples, parfois intriquées dans les formes chroniques, ce qui rend la démarche étiologique difficile et souvent décevante.

I PHYSIOPATHOLOGIE

La lésion d'urticaire correspond à un œdème dermique (urticaire superficielle) ou dermo-hypodermique (urticaire profonde) dû à une vasodilatation avec augmentation de la perméabilité capillaire consécutive à un afflux de médiateurs inflammatoires.

On distingue classiquement 2 grands types d'urticaires : les urticaires immunologiques qui dépendent essentiellement de la synthèse d'anticorps de type IgE (et/ou d'IgG4) et les urticaires non immunologiques, les plus fréquentes, totalement indépendantes d'une réponse immunitaire humorale ou cellulaire spécifique.

I.1 LES URTICAIRES IMMUNOLOGIQUES

Les réactions de type I au cours des urticaires immunologiques sont de très loin les plus fréquentes : après une sensibilisation à un antigène au cours de laquelle le système immunitaire a généré des IgE spécifiques de l'antigène (allergène), les IgE se sont fixées par leur fragment Fc aux récepteurs de haute affinité FcεR1 présents en nombre élevé sur les mastocytes et les basophiles et en nombre plus réduit sur les macrophages et les polynucléaires éosinophiles. Les IgE se sont également fixées aux récepteurs de faible

affinité RFceII (CD23) des polynucléaires éosinophiles, des plaquettes, des macrophages, cellules de Langerhans et lymphocytes B.

Le rôle des récepteurs de forte affinité (RFceI) est majeur et essentiel au cours de l'urticaire immunologique. Les IgE plasmatiques ont une faible concentration (100 à 200 ng/ml) et une courte durée de vie (2 à 3 jours). Par contre, ces IgE peuvent persister plusieurs mois fixées aux récepteurs de haute affinité des mastocytes du tissu conjonctif et des muqueuses. Après pénétration de l'allergène par voie transcutanée, aérienne ou digestive, celui-ci se fixe sur les IgE spécifiques ce qui provoque une agrégation des IgE de surface et crée ainsi un dimère de 2 récepteurs (haute +++ et faible + affinité) aux IgE. Pour cela il faut que l'allergène soit au moins divalent. La dimérisation de récepteurs entraîne l'activation des cellules et la libération des médiateurs.

Les réactions de type II font intervenir des anticorps anti-IgE ou anti- RFceI qui permettent aussi la dimérisation des récepteurs.

Les réactions de type III sont dues à la fixation de complexes immuns sur les RFcg présents sur les mastocytes ou bien de C3a et C5a sur leurs récepteurs, ce qui active la dégranulation mastocytaire.

Enfin, les mastocytes peuvent se comporter comme de véritables cellules présentatrices de l'antigène aux lymphocytes T et ainsi orienter la réponse immunitaire cellulaire vers une réponse de type Th2.

I.2 LES URTICAIRES NON IMMUNOLOGIQUES

Au cours des urticaires non immunologiques, le mode d'activation cellulaire est différent. En effet, les agents actifs tels que des substances endogènes comme les médiateurs du système nerveux végétatif, la substance P (et divers autres neuropeptides), des anaphylatoxines du complément (C3a et C5a), de chimiokines (MCP-1,2,3,4 MIP-1a, RANTES, IL-8), ou bien des substances exogènes appelées histamino-libératrices (lectines, polymyxine, codéine, anesthésiques, venins) agissent directement sur les cellules endothéliales ou stimulent de manière non spécifique les mastocytes et basophiles qui possèdent à leur surface de multiples récepteurs.

La fixation de ces médiateurs aux mastocytes peut également potentialiser un stimulus de dégradation en relation avec un mécanisme immunologique, ce qui explique que souvent des circonstances associées déclenchent ou exacerbent les poussées d'urticaire.

Certaines urticaires non immunologiques ne mettent pas en jeu les mastocytes mais sont en relation avec le passage anormal d'histamine au travers de la muqueuse intestinale, que l'histamine soit déjà contenue en excès dans l'aliment ingéré (certaines conserves de

poisson, certains fromages) ou produite dans la lumière intestinale à partir de composants présents dans l'aliment (fraises).

Que l'urticaire soit immunologique ou non, la phase effectrice de la réaction urticarienne va se décomposer en 2 étapes :

- l'étape précoce où dominant les effets des médiateurs primaires : histamine, leucotriènes, prostaglandines, cytokines et chimiokines synthétisées par les mastocytes ;
- l'étape tardive médiée par des médiateurs toxiques libérés par l'infiltrat inflammatoire secondaire composé essentiellement de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et de monocytes contrôlant la durée et l'intensité de l'inflammation.

II DIAGNOSTIC

II.1 URTICAIRE SUPERFICIELLE

Il s'agit de la forme commune dans laquelle l'œdème est dermique. Le diagnostic clinique est en général facile. Les lésions sont des papules ou plaques érythémateuses ou rosées, œdémateuses à bords nets. Elles sont fugaces (disparaissant en moins de 24 heures), récidivantes, migratrices et prurigineuses. Les lésions de grattage sont cependant rares. Le nombre, la taille et la forme des éléments sont extrêmement variables. Les lésions sont parfois absentes au moment de la consultation, mais l'interrogatoire retrouve ces caractéristiques cliniques. La biopsie cutanée n'est jamais nécessaire au diagnostic. Elle n'est justifiée qu'en cas de suspicion de vascularite urticarienne.

II.2 URTICAIRE PROFONDE

Il s'agit de l'angio-œdème (œdème de Quincke quand atteinte faciale) dans lequel l'œdème est hypodermique. Il peut toucher la peau ou les muqueuses et peut être isolé ou associé à une urticaire superficielle, aiguë ou chronique. La lésion est une tuméfaction ferme, mal limitée, ni érythémateuse ni prurigineuse, qui provoque une sensation de tension douloureuse et de cuisson. La localisation aux muqueuses de la sphère oro-laryngée conditionne le pronostic. L'apparition d'une dysphonie et d'une hyper-salivation par troubles de la déglutition sont des signes d'alarme qui peuvent précéder l'asphyxie si l'œdème siège sur la glotte. L'œdème de Quincke peut être le signe inaugural d'un choc anaphylactique. En cas d'œdème muqueux intestinal, les douleurs peuvent simuler une urgence chirurgicale et être à l'origine de laparotomies inutiles.

II.3 FORMES CLINIQUES

II.3.1 Manifestations associées

Une hyperthermie modérée, des douleurs abdominales ou des arthralgies peuvent être associées tant dans l'urticaire superficielle que profonde, surtout dans les formes profuses.

II.3.2 Variantes morphologiques

- **Formes figurées** : secondaires à la guérison centrale et à l'extension centrifuge des plaques. La taille des anneaux ou des arcs de cercle ainsi formés peut être très variable. Elles sont plus volontiers associées à une étiologie médicamenteuse.
- **Vésiculo-bulleuses** : rares mais possibles quand l'œdème est très important.
- **Formes hémorragiques** : exceptionnelles, dues à l'extravasation d'hématies et à la libération de substances anticoagulantes.
- **Formes purpuriques** : d'emblée ou secondaires au grattage.
- **Micropapuleuses** : évocatrices d'urticaire cholinergique.

II.3.3 Formes évolutives

II.3.3.1 Urticaire aiguë

Il s'agit le plus souvent d'un épisode unique et rapidement résolutif. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire. Il faut chercher par un interrogatoire patient, un élément déclenchant dans les heures ayant précédé l'éruption. Les médicaments (tableau I) et certains aliments (tableau II) sont les principales causes d'urticaire aiguë. Les urticaires récidivantes sont définies par un intervalle libre long entre chaque poussée.

Tableau I : Principaux médicaments responsables d'urticaires

- β -lactamines
- Produits de contraste iodés
- Anesthésiques généraux
- Curare
- Sérums et vaccins
- Codéine et morphiniques
- AINS
- Acide acétylsalicylique
- Vancomycine
- IEC

Tableau II : Principaux aliments causes d'urticaire

- Aliments allergisants
- Aliments histamino-libérateurs
- Œufs
- Fraise
- Arachide
- Lait de vache
- Poisson
- Chocolat
- Charcuterie
- Fromage
- Noisettes
- Fruits exotiques (kiwi)
- Oléagineux (blé, soja, lentilles)

II.3.3.2 Urticaire chronique

Les poussées, le plus souvent quotidiennes, évoluent depuis plus de six semaines. L'interrogatoire et l'examen clinique restent les éléments essentiels de la démarche étiologique. Les bilans exhaustifs et systématiques sont coûteux et inutiles, la majorité des urticaires chroniques ne faisant pas leur preuve étiologique.

Après échec d'un traitement antihistaminique bien conduit (posologie et durée suffisantes), un bilan minimum comprenant NFS et VS peut être demandé. Secondairement, la réalisation d'un bilan biologique plus exhaustif (protéinurie, hématurie, TSH, anticorps antithyroïdiens, électrophorèse des protéines sanguines, complément, anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde, cryoglobuline, sérologie des hépatites) se justifie, en dehors d'un point d'appel clinique précis, dans deux situations :

- urticaire commune associée à un syndrome inflammatoire persistant,
- syndrome de vascularite urticarienne.

II.3.4 Le syndrome de vascularite urticarienne

Il s'agit d'un syndrome anatomo-clinique, qui ne peut donc être retenu qu'en présence d'une urticaire chronique et d'une image histologique de vascularite.

II.3.4.1 Particularités cliniques cutanées

Celles-ci sont évocatrices mais inconstantes. Elles doivent faire réaliser une biopsie avec immunofluorescence directe (IFD). Les éléments urticariens sont de petite taille, peu ou pas prurigineux, volontiers entourés d'un halo de vasoconstriction et fixes (plus de 24 heures). Un purpura peut être associé qui explique les traces pigmentées persistantes après disparition des lésions.

II.3.4.2 Signes histologiques

Il existe une vascularite leucocytoclasique avec nécrose fibrinoïde des petits vaisseaux dermiques et non une simple turgescence des parois vasculaires. Par ailleurs, l'IFD, négative dans l'urticaire commune, est ici positive avec dépôts d'IgG, IgM et C3 dans la paroi des vaisseaux.

II.3.4.3 Signes cliniques associés

- Hyperthermie, arthralgies et troubles digestifs sont les plus fréquents.
- Des manifestations pulmonaires, rénales, oculaires, neurologiques, rhumatologiques peuvent également s'observer et conditionnent le pronostic.

II.3.4.4 Signes biologiques

- L'élévation de la VS est fréquente.
- Une hypocomplémentémie (CH50, C1q, C4, C2) n'est trouvée que dans la moitié des cas.
- La découverte d'autres anomalies, notamment immunologiques doit faire chercher une affection systémique qui peut apparaître secondairement, particulièrement un lupus érythémateux.

III DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La question se pose rarement car le diagnostic est en général évident.

On peut parfois discuter :

- un eczéma aigu du visage qui se distingue par l'absence de lésion muqueuse et surtout par le suintement qui ne s'observe jamais dans l'urticaire,
- une pemphigoïde au stade des placards urticariens pré-bulleux,
- une toxidermie maculo-papuleuse mais les lésions sont fixes,
- un exanthème viral,
- une maladie de Still qui se caractérise classiquement par une éruption fébrile à tendance vespérale, maculeuse ou parfois urticarienne.

IV DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

L'interrogatoire est indispensable car il permet parfois de trouver une étiologie évidente : médicament, aliment, contact, infection, piqûre d'hyménoptère. Il doit être approfondi et établit également la chronologie précise de l'éruption par rapport aux repas, aux prises médicamenteuses, aux activités, en particulier aux activités physiques et sportives.

IV.1 EXPLORATIONS « SPECIFIQUES »

Les tests de réintroduction in vivo de la substance supposée immunogène comportent un risque de choc anaphylactique. Ils ne doivent donc être réalisés qu'en milieu hospitalier, par des spécialistes disposant des moyens de faire face à une telle réaction. Ces tests ne doivent pas être pratiqués chez des patients traités par bêtabloqueurs (qui aggraveraient le choc) ni chez des patients sous antihistaminiques qui seraient responsables de tests cutanés faussement négatifs.

Pour certaines causes d'urticaire (urticaires allergiques vraies aux aliments, aux médicaments...) on peut s'aider de tests in vitro (dosage d'IgE spécifiques) ou in vivo (intradermo-réaction, prick-tests, voire test de réintroduction en milieu hospitalier).

IV.2 PRINCIPALES CAUSES D'URTICAIRE

IV.2.1 Urticaires physiques

Elles doivent être cherchées systématiquement à l'interrogatoire et confirmées par les tests physiques après arrêt de tout traitement antihistaminique au moins une semaine auparavant. Au cours des urticaires physiques, l'histamine est le principal acteur de la réaction.

IV.2.1.1 Le dermographisme

Encore appelé urticaire factice, il est déclenché par la friction cutanée. Il se traduit par des stries urticariennes en regard des lésions de grattage et peut être reproduit par le frottement à l'aide d'une pointe mousse. Le dermographisme peut être isolé ou associé à une urticaire d'autre étiologie. De cause inconnue, son évolution peut être prolongée.

IV.2.1.2 L'urticaire cholinergique

Elle se manifeste par de petites papules urticariennes de durée excédant rarement 30 minutes, siégeant principalement sur le tronc et déclenchées par la chaleur, la sudation, les émotions ou les efforts. L'intervention du système nerveux et de neuropeptides comme la substance P, le CGRP (Calcitonine Gene Related Peptide), la somatostatine, les

cholécystokinines ainsi que le VIP (Vasoactif Intestinal Peptide) peuvent jouer un rôle majeur dans l'induction ou la régulation de l'inflammation.

IV.2.1.3 L'urticaire retardée à la pression

L'urticaire retardée à la pression se traduit par un œdème douloureux survenant le plus souvent trois à douze heures après une forte pression (plante des pieds après une longue marche, fesses après une station assise prolongée, paume après le port d'un sac...). La durée d'évolution est très variable, allant de quelques semaines à plusieurs années. Le diagnostic est confirmé par la reproduction de la lésion après le port d'un poids. La lecture du test doit être tardive.

IV.2.1.4 L'urticaire au froid

Elle touche typiquement les mains et le visage. Les circonstances déclenchantes sont variées : eau ou air froids, pluie, neige, baignade. Le test au glaçon ou l'immersion du bras dans l'eau glacée, réalisée en milieu hospitalier, permet de reproduire la lésion. Cette urticaire est le plus souvent idiopathique, parfois liée à une virose, mais doit faire chercher une cryoglobulinémie ou des agglutinines froides. Cette urticaire impose de prendre beaucoup de précautions lors des baignades : risque d'hydrocution.

IV.2.1.5 L'urticaire aquagénique

Elle est rare et reproduite par l'application sur le dos d'une compresse mouillée à température ambiante pendant trente minutes.

IV.2.1.6 L'urticaire solaire

Rare, elle survient dans les premières minutes d'une exposition des zones habituellement couvertes et disparaît en moins d'une heure après la mise à l'ombre. Elle peut être très invalidante lorsque le seuil de déclenchement est bas et nécessite une prise en charge en milieu spécialisé.

IV.2.2 Urticaires alimentaires

Parfois, il s'agit d'une allergie vraie, IgE dépendante comme c'est le cas avec les protéines du lait de vache chez l'enfant, les œufs, les poissons et crustacés, la moutarde, l'arachide, le céleri, la pêche, l'amande, le tournesol, l'orange, les noisettes, le kiwi, les fruits exotiques, le blé, les lentilles. L'urticaire survient rapidement après l'ingestion et la responsabilité de l'aliment doit être mise en doute au-delà d'un délai de trois heures. De très nombreux aliments mais également additifs et conservateurs peuvent être impliqués, le plus souvent par un mécanisme non immunologique : aliments histaminolibérateurs (fraises, chocolat) ou riches en histamine ou en tyramine (fromages fermentés, charcuterie), consommés en grande quantité. Les urticaires déclenchées par la consommation de fraises se voient particulièrement chez l'enfant et disparaissent souvent avec l'âge. De vraies urticaires immunologiques IgE-dépendantes, vis-à-vis des allergènes de la fraise sont possibles mais très exceptionnelles.

L'interrogatoire, l'analyse du cahier alimentaire, le dosage des IgE spécifiques (RAST), les prick-tests, voire le test de réintroduction en milieu hospitalier doivent permettre de cibler le ou les aliments responsables et débouchent sur l'éviction définitive ou sur les corrections des déséquilibres alimentaires.

IV.2.3 Urticaires médicamenteuses

Il s'agit d'une cause assez fréquente d'urticaire aiguë (Tableau I). Les lésions apparaissent dans les minutes ou les heures qui suivent la prise du médicament et s'accompagnent souvent de signes systémiques. Tous les médicaments peuvent être en cause et ce quelles que soient leurs voies d'administration. Les urticaires médicamenteuses sont peu sensibles aux différents traitements et sont de résolution plus longue que les autres. De nouvelles lésions peuvent ainsi apparaître pendant plusieurs jours malgré l'arrêt du médicament responsable.

Il faut distinguer les médicaments qui interviennent par un mécanisme immunologique (allergie vraie) nécessitant donc une sensibilisation préalable de ceux qui sont histaminolibérateurs (pseudo-allergie). Dans la grande majorité des cas, l'urticaire médicamenteuse est pseudo-allergique (aspirine, AINS, morphiniques, curares, produits de contraste iodés, vancomycine,). Rarement, l'urticaire médicamenteuse est allergique due à des IgE spécifiques (pénicilline, curares, hypnotiques, produits de contraste iodés); dans ce cas elle est associée à des signes généraux d'anaphylaxie (œdème de Quincke, bronchospasme et choc). Certains médicaments comme les antibiotiques, les curarisants ou les produits de contraste iodés peuvent être responsables des deux mécanismes.

Il faut signaler la survenue d'œdème de Quincke chez 1 à 5 % des patients prenant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), le plus souvent quelques jours après le début du traitement et contre-indiquant définitivement toutes les molécules de cette classe thérapeutique, bien que ce type d'accident soit pharmacologique. Il semble également que la prise concomitante d'IEC puisse potentialiser l'effet dégranulant des allergènes sur les mastocytes.

IV.2.4 Urticaires de contact

Elles sont fréquentes et peuvent, comme les précédentes, être de mécanisme immunologique (latex, aliments, médicaments...) ou non immunologique (orties, méduses, chenilles processionnaires...). Les lésions apparaissent rapidement (moins de 30 minutes) au point de contact mais peuvent se généraliser secondairement avec risque de choc anaphylactique surtout dans les cas des réactions IgE dépendantes. Le diagnostic est confirmé par prick-tests lus entre la 20e et la 60e minute après leur pose ou par des épidermo-tests ouverts où l'application de la substance incriminée est faite directement sur la peau. L'allergie au latex est de plus en plus fréquente en particulier chez les personnels de santé, les sujets atopiques et les malades multi-opérés. Cette sensibilisation est à l'origine d'accidents peropératoires liés au contact avec les gants du chirurgien. Les épidermotests, les prick-tests et la recherche d'IgE spécifiques confirment le diagnostic.

IV.2.5 Urticaires de cause infectieuse

La plupart des viroses (hépatite B, MNI, CMV...) sont des causes classiques mais rares d'urticaire le plus souvent aiguë. Les parasitoses (giardiase, ascariadiase, toxocarose, kyste hydatique du foie..) et les infections bactériennes chroniques (*Helicobacter pylori*) sont plutôt responsables d'urticaire chronique. La responsabilité d'un foyer infectieux (granulome apical, sinusite chronique) dans les urticaires chroniques « idiopathiques » est une notion ancienne qui ne repose que sur quelques observations isolées.

IV.2.6 Urticaires et dysthyroïdie

Une dysimmunité thyroïdienne peut être retrouvée au cours de l'urticaire chronique. Des auto-anticorps (anti-thyroglobuline et/ou anti-thyropéroxydase) peuvent être mis en évidence, associés ou non à une thyroïdite de Hashimoto ou à une maladie de Basedow, généralement sans anomalie des hormones thyroïdiennes.

IV.2.7 Urticaires d'environnement

Les piqûres d'hyménoptères (abeilles, guêpes, frelons, bourdons) sont des causes fréquentes. Leur répétition expose au risque de choc anaphylactique (apiculteurs). Des intradermo-réactions et le dosage des IgE spécifiques permettent de confirmer le diagnostic.

Les pneumallergènes (acariens, phanères, pollens) sont rarement en cause. L'urticaire est alors souvent associée à des signes respiratoires et oculaires. La recherche d'IgE spécifiques et les prick-tests permettent de confirmer le diagnostic.

Le problème le plus difficile vient de la mise en évidence de réactions croisées entre les pneumallergènes et les allergènes alimentaires. C'est l'ingestion de l'aliment qui contient un allergène reconnu par les IgE développées contre les pneumallergènes qui sera à l'origine de l'urticaire. Même si on connaît bien actuellement les principales réactions croisées : plume et œuf, pollen de bouleau et pomme, pollen de graminée et céleri, coriandre, persil..., ficus et figues, latex et châtaignes, banane, avocat..., acariens et escargots, blattes et crevettes), il est très difficile de prédire si l'ingestion d'aliments sera effectivement capable de déclencher des symptômes et il n'est donc pas raisonnable d'interdire la consommation de tous les aliments contenant potentiellement des allergènes croisant avec les pneumallergènes auxquels est sensibilisé le patient.

IV.2.8 Urticaires idiopathiques

Les urticaires idiopathiques ou « en attente de diagnostic » regroupent la plupart des urticaires chroniques, puisque plus de 50 % d'entre elles ne font ou ne feront pas leur preuve étiologique. Dans ce contexte, il faut garder présent à l'esprit, que les causes d'urticaire peuvent être intriquées (urticaires multifactorielles), que les urticaires alimentaires sont probablement sous-estimées car difficiles à prouver et que le facteur psychogène représente un élément favorisant qu'il faut chercher et prendre en considération. Il est possible que l'anomalie à l'origine d'urticaire chronique soit une fragilité excessive des mastocytes qui dégranuleraient en réponse à des stimuli non spécifiques variés (stress par l'intermédiaire des neuromédiateurs). Enfin, certaines de ces urticaires pourraient être expliquées par la présence d'auto-anticorps IgG dirigés contre les IgE ou leurs récepteurs de forte affinité (RFcε1), responsables de la dégranulation des mastocytes et des basophiles.

IV.3 ŒDEME ANGIONEUROTIQUE HEREDITAIRE

Il est lié à un déficit quantitatif ou plus rarement qualitatif en inhibiteur de la C1 estérase. Il se traduit par des épisodes récidivants d'angio-œdème sans urticaire superficielle. Ces

épisodes sont évocateurs lorsqu'ils respectent les paupières et prédominent aux extrémités ainsi qu'aux organes génitaux externes. Le pronostic est conditionné par l'atteinte laryngée. L'atteinte digestive, fréquente et trompeuse, à type de douleurs abdominales ou de syndrome pseudo-occlusif, est souvent révélatrice. La notion de facteurs déclenchants est très évocatrice en particulier les traumatismes (chirurgie, endoscopie) et certains médicaments dont les œstrogènes.

La transmission est autosomique dominante mais il existe de rares formes acquises, parfois dans le contexte de maladies auto-immunes systémiques. Le diagnostic repose sur le dosage du C1 inhibiteur et des fractions C2 et C4 du complément. Le C1 inhibiteur peut être abaissé (déficit quantitatif) ou normal (déficit qualitatif) ; dans ce dernier cas, en cas de forte suspicion diagnostique, une étude qualitative de l'activation du complément peut être demandée à un laboratoire spécialisé.

V TRAITEMENT

Il doit évidemment être celui de la cause quand cela est possible : éviction d'un médicament, d'un ou plusieurs aliments ou agents contacts, traitement d'une infection ou d'une maladie systémique associée, suppression du facteur physique déclenchant.

V.1 TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

V.1.1 Médicaments diminuant la synthèse d'histamine ou bloquant ses effets en agissant comme inhibiteurs compétitifs sur les récepteurs H1 (les plus fréquents)

Médicaments diminuant la synthèse d'histamine ou bloquant ses effets en agissant comme inhibiteurs compétitifs sur les récepteurs H1 (les plus fréquents).

- Les antihistaminiques H2 peuvent être prescrits en association avec les anti-H1 dans les urticaires chroniques rebelles.
- Les antidépresseurs tricycliques : bien qu'ils soient anti-H1, anti-H2 et parfois anticholinergiques, ils ne sont jamais prescrits en première intention mais peuvent l'être dans certaines urticaires chroniques « idiopathiques » après échec des traitements classiques.

V.1.2 Médicaments bloquant la dégranulation des mastocytes

Médicaments bloquant la dégranulation des mastocytes :

- le kétotifène (Zaditen®),
- le cromoglycate disodique (Nalcron®, Intercron®),
- les corticoïdes : ils sont souvent prescrits en association à un anti-H1 et sur une courte durée (3 à 5 jours) dans les urticaires aiguës étendues et très prurigineuses. Dans ces formes profuses, leur intérêt est de soulager plus vite le malade de son prurit avec un risque assez faible d'effets secondaires. Leur prescription systématique reste discutable. En revanche, leur utilisation par voie IV n'est pas discutée dans l'œdème de Quincke.

V.2 INDICATIONS

V.2.1 L'urticaire aiguë superficielle isolée

Anti-H1 pendant une semaine éventuellement associés aux corticoïdes pendant les premiers jours, ces derniers étant donnés per os ou par voie parentérale dans les formes profuses.

V.2.2 L'urticaire chronique ou récidivante « idiopathique »

- Les anti-H1 sont toujours prescrits en première intention et pendant au moins trois mois puis arrêtés progressivement.
- En cas d'échec après quatre semaines de traitement, on peut soit augmenter la posologie, soit associer l'anti-H1 à une autre molécule (autre anti-H1, anti-H2, kétotifène, doxépine...). Il faut essayer plusieurs associations avant de conclure à l'inefficacité du traitement.
- L'hydroxyzine est souvent efficace dans l'urticaire cholinergique.
- Le dermatographisme peut nécessiter la prescription d'un anti-H1, éventuellement associé à un anti-H2 pendant plusieurs années.

V.2.3 L'urticaire médicamenteuse

L'éviction du médicament en cause et des molécules de la même famille est capitale au cours des urticaires médicamenteuses immunologiques impliquant des IgE spécifiques. C'est souligner l'importance du diagnostic de certitude et la remise d'une carte mentionnant clairement cette allergie et les signes cliniques observés, carte que doit porter le malade sur lui en permanence.

À l'inverse, de nombreux diagnostics d'urticaire médicamenteuse sont portés par excès : en cas de doute, un bilan à posteriori doit être réalisé afin de ne pas priver à tort le patient d'antibiotiques de 1^{re} ligne comme la pénicilline par exemple. Des réintroductions en milieu hospitalier peuvent être proposées.

V.2.4 L'œdème de Quincke

- L'adrénaline est le traitement d'urgences des formes graves (0,25 mg par voie IM à renouveler éventuellement).
- Si gêne laryngée : adrénaline en aérosol – Si dyspnée (œdème de la glotte) : adrénaline par voie IM (0,25 mg à 1 mg, à répéter éventuellement toutes les 15 minutes sans dépasser 1 mg dose totale) oxygène et hospitalisation d'urgence en réanimation.
- Corticoïdes : Célestène® ou Soludécadron® (4 à 8 mg) ou Solumédrol® (20 à 40 mg) par voie IM ou IV en fonction de la gravité.
- Anti-H1 : Polaramine® 1 amp par voie IM ou IV à renouveler en cas de besoin.

V.2.5 Le choc anaphylactique

- Adrénaline par voie IM (0,25 mg à 1 mg) ou en IV lente (0,25 mg à 1 mg dans 10 cc de sérum physiologique) en fonction de la gravité de l'état de choc.
- Remplissage vasculaire, alcalinisation, oxygène, intubation...

V.2.6 L'œdème angioneurotique héréditaire

Traitement prophylactique si plus d'une crise par mois.

- Androgènes : danazol (Danatrol®).

- Acide tranexamique (Exacyl®) en cas de contre-indication aux androgènes.

Traitement des crises.

- Acide tranexamique si crises peu importantes.
- Perfusion de C1 inhibiteur purifié : 1000 à 1500 U.

Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), Société Française de Dermatologie. Conférence de consensus : Prise en charge de l'urticaire chronique. HAS ; 8 janvier 2003. : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272211/prise-en-charge-de-l-urticaire-chronique

Item 114 : Eczéma allergique de contact : physiopathologie, diagnostic, étiologie, évolution, traitement

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	4
INTRODUCTION.....	4
I Physiopathologie	4
I.1 Phase de sensibilisation	4
I.2 Phase de déclenchement	5
II Diagnostic	6
II.1 Diagnostic positif	6
II.1.1 Forme typique : eczéma aigu.....	6
II.1.2 Formes cliniques	6
II.1.2.1 Formes topographiques	6
II.1.2.2 Formes symptomatiques.....	6
II.1.2.3 Formes chroniques.....	7
II.1.2.4 Eczéma de contact de l'enfant.....	7
II.1.2.5 Photoallergies	7
II.1.3 Examen histologique	7
II.2 Diagnostic différentiel.....	8
II.2.1 Dermite d'irritation.....	8
II.2.2 Dermatite atopique.....	9
II.2.3 Dysidrose	9
II.2.4 Œdème du visage	9
II.2.5 Phototoxicité.....	9
III Étiologie	9
III.1 Interrogatoire	10
III.2 Examen clinique	10
III.3 Tests épicutanés ou patch-tests	11
III.4 Causes identifiées	13
III.4.1 Allergènes professionnels	14

III.4.2	Médicaments topiques	14
III.4.3	Cosmétiques.....	15
III.4.4	Produits vestimentaires	15
III.4.5	Photoallergènes	15
III.4.6	Dermatoses aéroportées	15
IV	Évolution et complications.....	15
V	Traitement.....	16

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une allergie cutané-muqueuse aiguë et/ou chronique chez l'enfant et chez l'adulte.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

INTRODUCTION

L'eczéma allergique de contact (ou dermatite, ou dermatite de contact) est une dermatose très fréquente. Elle est due à une sensibilisation à des substances en contact avec le revêtement cutané, suivie d'une réaction immunitaire qui fait intervenir l'hypersensibilité retardée. Le diagnostic différentiel principal est la dermatite d'irritation de contact qui ne fait pas intervenir l'immunité lymphocytaire T spécifique.

I PHYSIOPATHOLOGIE

L'eczéma allergique de contact est une forme particulière de réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire secondaire à l'application sur la peau d'une substance exogène.

L'eczéma de contact évolue en deux phases :

- phase de sensibilisation,
- phase de déclenchement.

I.1 PHASE DE SENSIBILISATION

Phase de sensibilisation : cette phase peut durer de quelques jours à plusieurs années. Le produit sensibilisant exogène est le plus souvent une haptène, c'est-à-dire une substance non immunogène par elle-même, qui pénètre dans la peau, où elle s'associe à une molécule porteuse pour former un couple haptène-protéine qui constitue l'allergène complet. L'allergène est pris en charge par les cellules de Langerhans (cellules dendritiques) de l'épiderme. Les cellules de Langerhans subissent alors des modifications cellulaires et membranaires et expriment alors à leur surface le récepteur CCR7 (récepteur à la

chimiokine MIP-3 β) qui leur permet de se diriger vers la zone paracorticale des ganglions lymphatiques après avoir traversé la membrane basale, et migré à travers le derme. Pendant cette migration, elles subissent une maturation qui les rend capables d'activer des lymphocytes T « naïfs ». Les cellules de Langerhans matures présentent l'haptène en association avec des molécules HLA de classe I aux lymphocytes T CD8⁺ et en association avec des molécules HLA de classe II aux lymphocytes T CD4⁺. Les lymphocytes T capables d'interagir par leur récepteur (TCR) avec le complexe haptène-peptide/molécule du CMH sont activés, prolifèrent et se différencient alors en LT effecteurs et en LT « mémoires » circulants qui vont pouvoir retourner vers l'épiderme si l'antigène est réintroduit. Cette première phase dure de 5 jours chez la souris à 10-15 jours chez l'homme. Elle est cliniquement asymptomatique.

I.2 PHASE DE DECLENCHEMENT

Phase de déclenchement : elle survient chez un sujet sensibilisé, 24 à 48 heures après un contact avec le même antigène/haptène. La prise en charge de l'haptène par les kératinocytes et les cellules de Langerhans induit la production de cytokines et chimiokines qui permettent le recrutement dans le derme des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ « mémoires » qui portent à leur surface des récepteurs de chimiokines et des molécules de domiciliation appelées CLA pour « cutaneous lymphocyte antigen ». Les lymphocytes T CD8 jouent un rôle effecteur essentiel dans le déclenchement des lésions alors que les lymphocytes T CD4 semblent être doués de propriétés régulatrices aboutissant à la résolution de l'inflammation.

La plupart des lymphocytes T CD8 impliqués dans les réactions d'eczéma de contact synthétisent des cytokines de type Tc1 (IL-2, IFN- γ , lymphotoxine et TNF). La majorité des lymphocytes T CD4 synthétisent également des cytokines de type Th1 (IL2, IFN γ et TNF) mais un faible nombre de lymphocytes T CD4 synthétisent des cytokines de type Th2 (IL-10). Cette population CD4 de type Th2 pourrait jouer un rôle de régulation négative, comme la population de lymphocytes CD4⁺ CD25⁺, par l'intermédiaire de la synthèse d'IL-10. Les cytokines de type Th1 sont impliquées dans l'activation des mastocytes, à l'origine du recrutement des polynucléaires neutrophiles.

Les lymphocytes T CD8 exercent leurs activités cytotoxiques soit par la voie des granzymes et perforines qu'ils synthétisent, soit par la voie Fas/FasL. Ce sont eux qui en détruisant les kératinocytes et en les mettant en apoptose, sont responsables des lésions.

Les kératinocytes et les cellules endothéliales sont également activées. Les kératinocytes, sous l'action de l'IFN γ seul ou en association avec le TNF sécrètent d'autres cytokines et des chimiokines. Ces chimiokines (IP 10, MIG, I-TAC) attirent les lymphocytes T (de type Th1 et Tc1) portant CXCR3 qui représentent plus de 70 % de l'infiltrat cellulaire intra-

épidermique. Ensuite, au cours des phases plus tardives de la réaction, des chimiokines produites par des cellules dendritiques (I-309) attirent les lymphocytes Th2 et les lymphocytes régulateurs CD4⁺ CD25⁺ qui interviennent dans l'arrêt de la réaction.

II DIAGNOSTIC

II.1 DIAGNOSTIC POSITIF

II.1.1 Forme typique : eczéma aigu

L'eczéma aigu, de diagnostic clinique facile, évolue en quatre phases successives, le plus souvent intriquées :

- phase érythémateuse : placard érythémateux,
- phase vésiculeuse : vésicules remplies de liquide clair, confluant parfois en bulles,
- phase suintante : rupture des vésicules, spontanément ou après grattage,
- phase desquamative, suivie d'une guérison sans cicatrice.

Les lésions sont extrêmement prurigineuses.

Elles réalisent des placards à contours émiettés dont la topographie correspond à la zone de contact avec l'antigène.

II.1.2 Formes cliniques

II.1.2.1 Formes topographiques

- Au visage, en particulier sur les paupières, et sur les organes génitaux, l'eczéma prend un aspect très œdémateux.
- Aux mains et aux pieds, l'eczéma se présente sous forme de vésicules prurigineuses dures, enchâssées.

II.1.2.2 Formes symptomatiques

- L'eczéma nummulaire réalise des lésions érythémato-vésiculeuses en placards arrondis de quelques centimètres de diamètre.

- L'eczéma papulo-vésiculeux est une forme d'eczéma où les papulo-vésicules restent isolées les unes des autres.
- La dysidrose est caractérisée par des vésicules très prurigineuses des faces latérales des doigts. Ce tableau peut être dû à un eczéma de contact ou à d'autres causes (dermatite atopique, formes idiopathiques à récurrences saisonnières...).

II.1.2.3 Formes chroniques

- Elles sont caractérisées par un épaississement quadrillé de la peau (lichénification) et une hyperpigmentation.
- Sur les paumes et les plantes, les lésions sont fissuraires et hyperkératosiques.

II.1.2.4 Eczéma de contact de l'enfant

- Le jeune âge ne doit pas faire récuser un eczéma de contact et faire faire par excès un diagnostic de dermatite atopique, pas plus qu'interdire le recours aux tests épicutanés pour le diagnostic.

II.1.2.5 Photoallergies

- Dans le cas d'une photosensibilisation (à distinguer d'une phototoxicité), la substance exogène n'induit un eczéma de contact qu'après irradiation par les rayons ultraviolets.
- Les lésions débutent et prédominent sur les zones photo-exposées (visage, oreilles, dos des mains...).

II.1.3 Examen histologique

Une biopsie cutanée n'est pratiquée que dans les cas où le diagnostic d'eczéma est hésitant. Il ne permet pas de préjuger d'une étiologie par allergie de contact. L'examen histologique montre :

- des lésions essentiellement épidermiques : elles sont caractérisées par la spongiose (œdème dissociant les kératinocytes et aboutissant à la formation de vésicules intra-

épidermiques) et par l'exocytose (infiltrat de cellules mononucléées entre les kératinocytes) ;

- dans le derme : on observe un œdème et un infiltrat lympho-monocytaire à prédominance périvasculaire.

II.2 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

II.2.1 Dermite d'irritation

Elle est secondaire à des agressions physiques ou chimiques directes, qui ne nécessitent pas l'intervention de mécanismes immunologiques.

Les lésions siègent le plus souvent aux mains.

- Le tableau I donne les principaux éléments de diagnostic différentiel entre eczéma de contact et dermatite d'irritation.
- En réalité, la dermatite d'irritation favorise la pénétration des allergènes et la survenue d'un eczéma de contact et les deux entités sont souvent intriquées (main du cimentier liées à une allergie au chrome, dermatite des ménagères non spécifique, suivie quelques années plus tard d'un eczéma allergique de contact au nickel, aux caoutchoucs, aux parfums).

Tableau I : Éléments de diagnostic différentiel entre eczéma de contact et dermatite d'irritation

	Eczéma de contact	Dermite d'irritation
Lésions cutanées	Bords émiettés	Bords nets
Topographie	Peut déborder la zone de contact	Limitée à la zone de contact avec l'allergène
Symptomatologie	Prurit	Brûlure
Épidémiologie	Atteint quelques sujets en contact avec le produit	Atteint la majorité des sujets en contact avec le produit
Histologie	Spongiose, exocytose	Nécrose épidermique
Tests épicutanés	Positifs (lésion d'eczéma)	Négatifs ou lésion d'irritation

II.2.2 Dermatite atopique

La dermatite atopique réalise un tableau clinique très différent (qs). Cependant, les altérations cutanées liées à cette affection et l'application d'un grand nombre de produits topiques, dont les corticoïdes locaux, favorisent la survenue d'eczémas de contact chez les patients ayant une dermatite atopique.

II.2.3 Dysidrose

C'est un tableau clinique dont l'eczéma de contact n'est que l'une des causes possibles.

II.2.4 Œdème du visage

Le diagnostic différentiel doit être fait avec les autres causes d'œdème aigu du visage :

- Érysipèle : le placard inflammatoire bien limité peut être recouvert de vésicules. Frissons, fièvre, hyperleucocytose sont caractéristiques.
- Œdème de Quincke : pâle, indolore sans prurit ni fièvre, souvent accompagné d'urticaire.
- Zona : douleurs, vésicules hémorragiques ou croûteuses, topographie hémifaciale permettent le diagnostic.

II.2.5 Phototoxicité

C'est le résultat d'une brûlure excessive après exposition solaire due à la présence de métabolites photo-actifs dans la peau obtenus après la prise de certains médicaments (comme les quinolones). Le prurit et l'absence de fièvre sont des éléments en faveur du diagnostic d'eczéma ou de photoallergie.

III ÉTIOLOGIE

Tout eczéma doit faire l'objet de la recherche acharnée de l'allergène en cause, dont l'éviction conditionne l'absence de rechute.

III.1 INTERROGATOIRE

L'interrogatoire qui doit combiner connaissances, perspicacité et imagination, est un élément très important de l'enquête étiologique. Il permet parfois de suspecter un ou plusieurs allergènes et oriente les tests épicutanés. Les éléments importants à rechercher sont :

1. **la topographie initiale** : les lésions, initialement localisées à la zone de contact avec l'allergène, ont ensuite tendance à diffuser à distance et à se disséminer. La topographie initiale des lésions a une grande valeur d'orientation (par exemple lésions initialement localisées à la zone d'application d'un antiseptique aux mains ou aux pieds). Des localisations secondaires peuvent s'observer (caractéristiques eczéma du visage ou du scrotum dans le cas d'eczéma professionnels initialement localisés aux mains...). Des eczéma de contact « par procuration » peuvent même faire errer le diagnostic (allergies au parfum ou autre cosmétique du conjoint, à un topique médicamenteux appliqué à un enfant... ou à un animal !);
2. **les circonstances de déclenchement** : il faut faire préciser les activités ayant pu conduire à un contact avec un allergène particulier 24 heures à quelques jours avant le début des lésions : jardinage, bricolage, menuiserie, peinture... ; l'environnement professionnel, domestique ou de loisir doit être recherché ;
3. **la chronologie** : il faut préciser l'évolution des lésions au cours du temps, leur amélioration ou leur aggravation pendant les week-ends, les vacances ou d'éventuels arrêts de travail ;
4. **les traitements locaux utilisés** : il faut préciser tous les traitements locaux utilisés, ainsi que les produits d'hygiène, parfums et cosmétiques.

III.2 EXAMEN CLINIQUE

Certaines localisations ont valeur d'orientation : un eczéma du lobe des oreilles, du poignet et de l'ombilic fait évoquer une sensibilisation au nickel, un eczéma des paupières oriente vers une allergie aux cosmétiques ou au vernis à ongles, un eczéma des pieds oriente vers une allergie à un constituant des chaussures.

III.3 TESTS EPICUTANES OU PATCH-TESTS

- Ils sont indispensables pour le diagnostic de certitude de l'allergène en cause, qui conditionne souvent son éviction efficace. Le jeune âge ne contre-indique pas leur réalisation : au pire ils pourront être négatifs en raison d'une réactivité cutanée moindre ; si les signes cliniques le suggèrent, il ne faudra alors pas hésiter à les répéter quelques mois plus tard.
- Ils doivent être orientés par l'interrogatoire et l'examen clinique.
- Ils sont réalisés à distance de la poussée d'eczéma. Différents allergènes, généralement dilués dans la vaseline, sont appliqués sous occlusion sur le dos pendant 48 heures. La lecture est faite à 48 heures, 15 minutes après avoir enlevé les tests. Une deuxième lecture est réalisée après 72 à 96 heures, parfois à 7 jours pour certains allergènes (corticoïdes par exemple).
- Lecture :
 - + : réaction faiblement positive : érythème et infiltration discrète,
 - ++ : réaction fortement positive : érythème, infiltration, vésicules,
 - +++ : réaction violemment positive : vésicules coalescentes aboutissant à une bulle,
 - - : réaction négative : peau normale IR : réaction d'irritation ; une réaction d'irritation particulière est représentée par l'effet « savon », qui se traduit par un aspect érythémateux et luisant, tout particulièrement observé avec les produits détergents et certains cosmétiques.
- On réalise habituellement la batterie standard européenne, qui comprend les 23 substances les plus fréquemment en cause, les produits apportés par les malades et éventuellement des batteries spécialisées orientées (coiffure, cosmétiques, photographie, peintures...) (Tableau II). Des batteries plus limitées et adaptées sont proposées chez l'enfant. Des produits suspects apportés par le patient peuvent être testés, très dilués pour éviter des réactions de toxicité.

Tableau II : Batterie Standard Européenne des Allergènes

1. Bichromate de Potassium (ciment)
2. Para-phénylènediamine (PPD) (colorants foncés, teintures)
3. Thiuram Mix (caoutchoucs)
4. Sulfate de Néomycine (topiques médicamenteux)
5. Chlorure de Cobalt (ciment, métaux, colorants bleus)
6. Benzocaïne (anesthésique local)
7. Sulfate de Nickel (bijoux fantaisies, objets métalliques)
8. Clioquinol (antiseptique, conservateur)
9. Colophane (adhésifs, vernis, peintures)
10. Parabens Mix (conservateurs)
11. N-Isopropyl-N'-Phényl Paraphénylènediamine (IPPD) (caoutchoucs noirs)
12. Lanoline (cosmétiques, topiques médicamenteux)
13. Mercapto Mix (caoutchoucs)
14. Résine Epoxy (résines)
15. Baume du Pérou (cosmétiques, topiques médicamenteux)
16. Résine Paratertiaire Butylphénol Formaldéhyde (colle à chaussures)
17. Mercaptobenzothiazole (caoutchoucs)
18. Formaldéhyde (conservateur)
19. Fragrance Mix (parfums)
20. Lactone Sesquiterpene Mix (plantes « composées » : artichauts, dahlias, chrysanthèmes...)
21. Quaternium 15 (conservateur)
22. Primine (primevères)
23. Kathon CG (chlorométhyl isothiazolinone) (conservateur, cosmétiques)
24. Budesonide
25. Tixocortol 21-pivalate

- Les photopatch-tests sont des patch-tests suivis d'une irradiation par certaines longueurs d'ondes de rayons ultra-violet.
- Les principaux effets secondaires des tests sont en relation avec une toxicité directe du produit testé (ulcération) ou avec une sensibilisation induite par le test (réaction très tardive, et réaction « classique » lors d'un test ultérieur).
- La pertinence d'un test positif doit toujours être discutée : le test positif observé explique-t-il la poussée actuelle d'eczéma ou témoigne-t-il d'une sensibilisation ancienne sans rapport avec les lésions récentes ? Dans le cas des allergies d'origine professionnelle, la collaboration du médecin du travail de l'entreprise concernée est souvent précieuse, tant pour obtenir la nature et la composition des substances manipulées que pour établir la pertinence d'un test.
- Il existe des faux-positifs (principalement en relation avec des réactions d'irritation, ou en raison d'une sensibilisation antérieure qui n'est pas en relation avec l'eczéma récemment observé) et des faux-négatifs (en raison d'une faible réactivité cutanée, ou d'une trop faible concentration de la substance testée).
- Il existe des sensibilisations de groupe, attribuables au rapport de deux ou plusieurs allergènes avec des groupes chimiques qu'ils ont en commun. Ces réactions croisées expliquent la possibilité de récurrences malgré l'éviction de l'allergène : groupe de la paraphénylène diamine (PPD) dit groupe « para » (fonction amine en para) réunissant des teintures capillaires, des sulfamides et des anesthésiques locaux, groupe des parahydroxybenzoates (parabens) (conservateurs), groupe des phénothiazines (Phénergan R topique), groupe des antibiotiques dérivés de la désoxystreptomine (néomycine, gentamycine, kanamycine)...

III.4 CAUSES IDENTIFIEES

Les allergènes en cause sont très variés. Des « réseaux d'allergo-vigilance » assurent désormais une veille permanente de l'apparition de nouveaux allergènes et peuvent être consultés en cas de besoin. Les allergènes les plus fréquents sont les métaux, en particulier le nickel. La batterie standard européenne des allergènes comprend les allergènes les plus fréquemment en cause dans les pays européens (Tableau II) ; elle est périodiquement remise à jour en fonction de la présence et de l'utilisation des produits concernés.

III.4.1 Allergènes professionnels

Les eczémas de contact de cause professionnelle sont parmi les plus fréquentes des maladies professionnelles indemnisables. Les lésions sont plus fréquentes chez les hommes. Elles débutent et prédominent aux mains. Elles s'améliorent pendant les vacances.

Les professions les plus souvent à l'origine d'eczémas professionnels sont :

- *Métiers du bâtiment* : sels de chrome (ciment), cobalt (peinture, émail), résines époxy (colle, vernis, peinture), formaldéhyde (colle, textile), térébenthine (menuiserie, peinture), colophane (gants, pneus)...
- *Coiffeurs* : paraphénylène diamine et paratoluène diamine (teintures), thioglycolate (permanentes), caoutchouc (gants), conservateurs (shampoings), nickel (instruments)...
- *Métiers de l'industrie* : huiles de coupe, détergents, résines acryliques, bois exotiques...
- *Professions de santé* : antiseptiques (iodés, mercuriels, hexamidine), pénicillines, aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, phénothiazines, anesthésiques locaux, caoutchoucs naturels (latex) ou synthétiques (thiurams) (gants et matériels divers), acrylates des résines composites (prothésistes)...
- *Horticulteurs* : lactones sesquiterpéniques (ex : chrysanthèmes), primevères, pesticides, gants...

III.4.2 Médicaments topiques

Les lésions débutent sur la zone d'application. Les topiques les plus fréquemment en cause sont : néomycine, antiseptiques iodés et mercuriels, AINS, topiques antiprurigineux, baume du Pérou... Le sparadrap (colophane) peut également être en cause.

Les corticoïdes locaux peuvent se comporter comme des allergènes et induire des sensibilisations. Il faut penser à cette éventualité chez les patients qui appliquent de manière régulière des corticoïdes topiques ou dont les lésions sont non améliorées ou aggravées par l'application de corticoïdes. Les tests aux corticoïdes locaux sont positifs dans 2 à 4 % des eczémas chroniques. Une lecture tardive 7 jours après la pose des tests est souvent nécessaire.

III.4.3 Cosmétiques

Les lésions sont plus fréquentes chez les femmes. Elles prédominent sur le visage.

Les produits responsables sont : parfums, conservateurs, excipients, formaldéhyde (vernis à ongles), déodorants, shampooings, laques, baume du Pérou (rouge à lèvres, crèmes), paraphénylène-diamine (teintures)...

III.4.4 Produits vestimentaires

Les lésions prédominent sur le tronc et les plis (colorants et apprêts textiles) ou sur les pieds (cuir, colle des chaussures, caoutchouc...).

Les allergies au nickel sont très fréquentes. Elles sont causées par des bijoux fantaisie ou des accessoires (montre, boucle de ceinture).

III.4.5 Photoallergènes

Les lésions prédominent sur les régions découvertes. Il s'agit d'une réaction au cours de laquelle un antigène, modifié par les UV devient immunogène. De nombreux médicaments peuvent induire des réactions de photosensibilité, soit par voie systémique (sulfamides, phénothiazines, fénofibrate), soit par voie topique (kétoprofène).

L'eczéma photo-allergique de contact comporte même après éviction de l'allergène un risque de photosensibilité persistante.

III.4.6 Dermatoses aéroportées

Les lésions prédominent sur les zones du corps exposées à l'air : visage, cou, décolleté, mains, poignets, avant-bras, jambes (chez la femme) et peuvent s'étendre aux régions couvertes. Il faut les distinguer des eczémas photo-allergiques qui ne s'étendent pas aux zones protégées de la lumière.

IV ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS

L'éviction de l'allergène est suivie de la guérison de l'eczéma en dix à quinze jours. Une des rares exceptions à cette règle est représentée par l'allergie à l'urushiol, agent extrêmement

sensibilisant de certains végétaux rares en Europe mais communs aux États-Unis et au Canada (« poison ivy », « poison oak ») ou les lésions, très inflammatoires et prurigineuses peuvent persister plusieurs semaines sans nouveau contact avec l'allergène. En l'absence d'éviction, les lésions passent à la chronicité.

1. **Surinfection.** L'impétiginisation des lésions est suspectée devant la présence de croûtes jaunâtres, parfois associées à des adénopathies et à de la fièvre. Peu fréquente, elle doit être distinguée des croûtes succédant à la phase suintante.
2. **Érythrodermie.** L'érythrodermie est une généralisation des lésions sous forme d'érythème disséminé prurigineux squameux ou vésiculeux.
3. **Retentissement socio-professionnel.** Le handicap induit par les eczémas de contact chroniques, en particulier des mains, peut être considérable. Un reclassement professionnel est parfois inévitable.

V TRAITEMENT

L'éviction de l'allergène est une condition indispensable de la guérison. L'ubiquité de certains allergènes rend leur éviction difficile et rend compte de la chronicité de certains eczémas de contact. Il n'y a pas de possibilité de désensibilisation dans l'eczéma de contact.

Le traitement repose sur l'application de corticoïdes locaux de classe 2 pendant 1 à 2 semaines. Les dermocorticoïdes de classe 3 peuvent être utilisés sur le visage. Il n'y a pas d'indication à une corticothérapie systémique, sauf dans l'allergie à l'urushiol évoquée plus haut.

En cas d'infection, on associe une antibiothérapie générale pendant 7 jours, sans retarder le traitement par corticoïdes topiques.

Les eczémas de cause professionnelle justifient un arrêt de travail, la réalisation de tests épicutanés, ainsi que la possibilité de déclaration en maladie professionnelle indemnisable. En effet, les principaux allergènes susceptibles d'être à l'origine d'eczémas de contact sont listés dans les tableaux de maladies professionnelles indemnissables, au titre du régime général de l'assurance maladie ou au titre des régimes spécialisés (en particulier agricole). Un certificat doit être remis au salarié, qui jugera de l'intérêt pour lui de déclarer ou non sa pathologie. L'activité professionnelle doit, dans tous les cas où la poursuite du contact est inévitable, être aménagée en collaboration avec le médecin du travail ; il est vivement conseillé de rapporter la pathologie observée à l'observatoire des maladies professionnelles de l'inspection du travail du département du patient.

La prévention repose sur l'éviction des contacts avec les substances sensibilisantes. Des conseils adaptés doivent être donnés pour l'utilisation de crèmes « barrière », de gants, de

vêtements de protection, pour qu'une nouvelle sensibilisation ne vienne pas se substituer à celle que l'on souhaitait prendre en charge.

Il est important d'informer les patients sensibilisés et de leur remettre des listes de produits à éviter, et dans certains cas, des substances qui peuvent être responsables de réactions croisées. Même s'il n'est pas recommandé de réaliser des tests « prédictifs », qui risquent de plus de sensibiliser inutilement, des conseils de prévention doivent être donnés lors de l'entrée en apprentissage et/ou dans la vie professionnelle, pour les professions très exposées (coiffeurs, par exemple). Il faut déconseiller aux patients atteints de dermatite atopique le contact avec les substances fréquemment à l'origine de sensibilisations de contact.

Item 114 : Dermatite atopique : diagnostic, évolution, traitement

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	4
INTRODUCTION	4
I Physiopathologie	4
I.1 La phase de sensibilisation	5
I.2 La phase d'expression de l'eczéma	6
I.3 Régulation de l'inflammation cutanée	7
II Épidémiologie	7
III Diagnostic	8
III.1 Diagnostic positif	9
III.1.1 Nourrisson et jeune enfant (jusqu'à deux ans)	9
III.1.2 Chez l'enfant	9
III.1.3 Chez l'adolescent et l'adulte	10
III.2 Diagnostic différentiel	10
III.2.1 Nourrisson	10
III.2.2 Enfant, adolescent, adulte	11
IV Évolution	11
IV.1 Évolution globale	11
IV.2 Marqueurs biologiques de pronostic et de gravité	11
IV.3 Complications	12
IV.3.1 Surinfections cutanées bactériennes ou virales	12
IV.3.2 Retard de croissance	12
IV.3.3 Complications ophtalmologiques	12
IV.3.4 Dermites de contact	12
V Traitement	13
V.1 Prévention	13
V.1.1 Prévention et diététique	13
V.1.2 Prévention aéroallergénique	13

V.2	Prise en charge.....	14
V.2.1	Éducation et observance	14
V.2.2	Réalisation pratique du traitement.....	16
V.2.2.1	En poussées	16
V.2.2.2	Les dermocorticoïdes	16
V.2.3	Le traitement de maintenance.....	16
V.2.3.1	Émoullients	16
V.2.3.2	Dermocorticoïdes	17
V.2.4	Traitements d'exception.....	17
V.2.5	Contrôle des facteurs d'aggravation (Tableau II) et conseils d'hygiène de vie	17
V.2.6	Identification et / ou l'éviction certains allergènes	18

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une allergie cutanéomuqueuse aiguë et/ou chronique chez l'enfant et chez l'adulte.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

INTRODUCTION

La Dermatite Atopique (DA) (ou eczéma constitutionnel) est une affection inflammatoire prurigineuse chronique commune chez l'enfant et l'adulte jeune, qui est sous la dépendance de facteurs héréditaires mais dont l'augmentation de prévalence au cours des dernières décennies s'explique préférentiellement par l'influence de facteurs environnementaux encore mal compris.

Les caractéristiques anatomopathologiques sont très proches de celles observées dans l'eczéma de contact et incluent une atteinte épidermique prédominante avec un afflux de lymphocytes T (exocytose) et un œdème intercellulaire (spongieuse) réalisant des vésicules microscopiques. Le derme superficiel comporte un infiltrat mononucléé péri-vasculaire. La dilatation des capillaires superficiels est responsable de l'érythème et l'extravasation de protéines plasmatiques de papules œdémateuses. Les vésicules peuvent être visibles macroscopiquement. Leur rupture à la surface de la peau détermine le caractère suintant et croûteux des lésions, et constitue un excellent milieu de culture pour les contaminants bactériens, d'où la fréquence de la surinfection (impétiginisation) staphylococcique. Du fait du grattage, l'épiderme s'épaissit (lichénification) et devient, chez l'enfant et l'adulte moins susceptible à un suintement issu des vésicules. Les lésions de grattage peuvent cependant déterminer des brèches épidermiques et une exsudation secondaire.

I PHYSIOPATHOLOGIE

La DA est la manifestation cutanée de l'atopie, caractérisée par l'existence de manifestations d'hypersensibilité médiée par des IgE et par des lymphocytes T spécifiques. L'atopie, en relation avec une prédisposition génétique, de nature multigénique, à sécréter des quantités élevées d'IgE en réponse à des antigènes de l'environnement, encore appelés parfois « atopènes », peut s'exprimer par des manifestations respiratoires (asthme), ORL (rhinite), ophtalmologiques (conjonctivite), digestive (allergie alimentaire) et cutanées (DA). L'atopie

se définit par la coexistence dans la vie d'un individu (souvent à des périodes différentes de sa vie) de ces différents types de manifestations et/ou par l'existence d'une telle association chez plusieurs membres d'une famille.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des lésions d'eczéma impliquent trois partenaires : l'antigène, les cellules présentatrices d'antigène du groupe des Cellules Dendritiques (CD) et les Lymphocytes T (LT) spécifiques. Alors que, dans la réaction d'eczéma de contact, les molécules prises en charge par les Cellules de Langerhans (CL) sont des haptènes (molécules de faible poids moléculaire), qui diffusent à travers l'épiderme, au cours de la DA les antigènes/allergènes (acariens, phanères, pollens) sont de grosses protéines (plusieurs centaines de milliers voire millions de daltons) classiquement incapables de pénétrer facilement dans les couches superficielles de l'épiderme et d'être prises en charge par les CL. Cependant ces allergènes sont porteurs d'activité enzymatique de type protéasique, ce qui leur confère probablement la propriété de pénétrer l'épiderme et d'être pris en charge par les CL dont on connaît le rôle indispensable dans l'induction des réponses immunitaires spécifiques d'antigène. Le rôle de facteurs irritants associés sur une peau particulièrement sèche est également vraisemblable. La DA doit donc être considérée comme une hypersensibilité retardée de contact aux allergènes de l'environnement. Comme pour l'eczéma de contact, il faut considérer 2 phases : une phase de sensibilisation puis une phase d'expression de l'eczéma. L'expérience clinique montre que beaucoup de facteurs non immunologiques (psychologique, physiques, chimiques) vont permettre ou non le développement des lésions d'eczéma chez un individu sensibilisé.

I.1 LA PHASE DE SENSIBILISATION

Elle ne survient que chez des individus prédisposés génétiquement puisque les allergènes sont présents dans l'environnement habituel de tout individu. La sensibilisation s'effectue dans l'enfance. Elle peut se faire à partir de la pénétration cutanée des antigènes mais aussi par voie respiratoire ou digestive. La pénétration des allergènes à travers la peau est favorisée par les anomalies de la barrière qui caractérisent les patients atopiques. La peau atopique est sèche (xérose) et il manque le film hydrolipidique naturel protecteur qui limite le contact direct des molécules de l'environnement avec la couche cornée. Des anomalies de cohésion des cellules cornées majorent ce déficit de la barrière cutanée. Le prurit de l'eczéma atopique en dehors des poussées d'eczéma est lié à la xérose cutanée et aboutit à la pénétration des molécules en contact direct avec la peau. Les allergènes peuvent alors être pris en charge par les CL. Il est donc logique de penser que leur pénétration à travers l'épiderme puisse suffire à générer une sensibilisation lors des premiers contacts avec les allergènes, puis des lésions d'eczéma lors des contacts ultérieurs.

Néanmoins, la pénétration des allergènes n'est pas limitée au tissu cutané, mais peut se faire à travers toute interface milieu extérieur / épithéliums de revêtement, en particulier les

muqueuses respiratoires (pneumallergènes) et digestive (trophallergènes / allergènes alimentaires mais aussi pneumallergènes). L'allergène est alors pris en charge par des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes de ces différents épithéliums. Ces voies de pénétration muqueuse sont certainement très importantes pour la sensibilisation des nourrissons et des petits enfants puisque le système immunitaire muqueux est immature; la fonction de barrière réalisée par les IgA sécrétées n'est pleinement développée que vers l'âge de 10 ans et les 1ers mois de la vie sont cruciaux pour la mise en place correcte des mécanismes normaux de tolérance aux antigènes de l'environnement qui caractérisent l'immunité muqueuse. Il est également certain que l'inhalation de pneumallergènes ou l'ingestion de trophallergènes peuvent induire des poussées cutanées au cours de la DA.

Les lésions d'eczéma de la DA nécessitent une présentation de peptides d'allergènes par des cellules dendritiques à des LT spécifiques CD4⁺ et CD8⁺ par présentation de complexes peptide / CMH de classe II et de classe I respectivement dans les ganglions lymphatiques drainant le site de pénétration de l'antigène ainsi qu'à des lymphocytes B qui, différenciés en plasmocytes, synthétiseront des IgE. L'activation de sous-populations de LT CD4⁺ douées d'activité régulatrice (CD4⁺CD25⁺) est également possible. Des lymphocytes CD8⁺ de type Tc2 synthétisant de l'IL-5 et de l'IL-13 pourraient également être impliqués. Les LT mémoires quittent alors le ganglion et se retrouvent dans la circulation générale. La migration préférentielle dans les tissus cutanés serait liée à l'expression des molécules CLA (Cutaneous Lymphocyte Antigen) par les LT spécifiques autorisant une interaction avec des sélectines des veinules post-capillaires dermiques et ainsi leur reciblage vers les structures cutanées.

Ces IgE spécifiques des allergènes qui ont été synthétisées par les plasmocytes vont ensuite se fixer sur les CL cutanées qui possèdent des récepteurs de forte affinité, FcεRI capables de lier les Fc des IgE. L'expression des récepteurs aux IgE sur les CL n'est pas un phénomène stable mais varie considérablement en fonction de l'environnement de la cellule et du taux d'IgE circulant. Cette expression faible en peau non lésionnelle augmente beaucoup en peau inflammatoire de DA ou d'autres dermatoses. Ces observations suggèrent que des cytokines de type Th2 (IL-4, IL-13) produites par l'infiltrat inflammatoire modulent l'expression des FcR aux IgE.

I.2 LA PHASE D'EXPRESSION DE L'ECZEMA

Une fois l'individu sensibilisé par voie cutanée ou muqueuse, les contacts ultérieurs avec l'allergène en cause peuvent induire des lésions d'eczéma. L'allergène pénètre les couches superficielles de l'épiderme, est pris en charge par les CL épidermiques et des cellules dendritiques dermiques ayant des IgE fixées à leurs récepteurs de surface. Les allergènes fixés par les IgE induisent le pontage des molécules d'IgE aboutissant à 2 phénomènes: l'internalisation des allergènes et l'activation des CL, aboutissant à leur migration et à la

production de cytokines inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8 ou le TNF α . Après internalisation du complexe IgE / allergène, se déroule l'apprêtement des allergènes qui aboutit à l'expression de peptides dans les niches présentatrices des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

Les CL migrent dans le derme où elles sont alors capables de présenter les peptides aux LT spécifiques qui activés produisent des cytokines de type Th2 (IL-4, IL-5). L'IL-4 est le facteur principal de commutation isotypique IgG vers IgE et entretient donc la synthèse d'IgE et la production d'IL-5 est responsable de l'infiltration des lésions par des éosinophiles. L'activation des lymphocytes T est suivie de l'activation d'autres types cellulaires, kératinocytes et cellules endothéliales principalement, ce qui aboutit à la production de cytokines inflammatoires et à la production de chimiokines permettant le recrutement des cellules inflammatoires du sang vers la peau.

I.3 REGULATION DE L'INFLAMMATION CUTANEE

L'eczéma de la DA évolue par poussées entrecoupées de rémissions spontanées. Les mécanismes en cause dans la régulation de l'inflammation sont très mal connus. Des arguments indirects suggèrent que la résolution de l'eczéma de la DA passerait par l'activation de LT régulateurs de type 1 producteurs d'IFN γ , molécule inhibitrice de l'activation des lymphocytes effecteurs de type 2. Les études cinétiques de production de cytokines au cours du développement des réactions d'eczéma ont récemment montré que la physiopathologie de l'activation lymphocytaire T était en réalité plus complexe. Si 24 heures après le contact cutané avec l'allergène, les LT sont de type 2, dès 48 heures, les LT produisent des cytokines de type 1 (IFN γ , IL-2) ou des cytokines partagées par les 2 types 1 et 2, correspondant alors aux LT de type 0.

II ÉPIDEMIOLOGIE

Deux tiers des patients atteints de dermatite atopique ont un parent au premier degré atteint de dermatite atopique, d'asthme ou de rhinite allergique, en comparaison avec un tiers pour les sujets non atopiques. Il existe un certain degré de spécificité d'organe-cible dans la transmission du trait atopique : les patients atteints de DA ont 50 % de leurs enfants atteints de DA et jusqu'à 80 % si les deux parents sont atteints de DA. Toutes les études épidémiologiques indiquent une augmentation rapide de prévalence des maladies rattachées à l'atopie en Europe. La dermatite atopique est présente chez 10 à 25 % des enfants dans les études récentes, alors que les enquêtes des années 1960 indiquaient des prévalences aux environs de 5 %. Ces données sont interprétées comme reflétant l'influence de l'environnement, en particulier l'urbanisation des populations. L'augmentation de la

dermatite atopique, comme celle des autres manifestations de l'atopie pourrait être en relation avec des modifications du style de vie, plus « hygiénique », moins au contact de certains facteurs importants pour le développement du système immunitaire muqueux et général. Ainsi ont été évoqués les rôles protecteurs vis à vis de l'atopie de certaines endotoxines (présentes en grande quantité dans l'environnement de la ferme ou lors des contacts permanents avec les animaux), ou encore d'un régime alimentaire des nourrissons (avec une diversification tardive et la consommation de lait cru) qui détermine une flore intestinale favorable à une différenciation normale des mécanismes de tolérance muqueux.

III DIAGNOSTIC

Le diagnostic de DA est clinique et anamnestique (Tableau I).

Tableau I : Critères de diagnostic de la dermatite atopique de l'United Kingdom Working Party

Critère obligatoire : dermatose prurigineuse associé à 3 ou plus des critères suivants :
1. Antécédents personnels d'eczéma des plis de flexion (fosses antécubitales, creux poplités, face antérieure des chevilles, cou) et / ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans.
2. Antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foins (ou antécédents d'asthme, de dermatite atopique, ou de rhinite allergique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans).
3. Antécédents de peau sèche généralisée (xérose) au cours de la dernière année.
4. Eczéma des grands plis ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant au-dessous de 4 ans.
5. Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable chez les plus de 4 ans seulement).

(D'après Williams et al. Br J Dermatol. 1994 ; 131 : 406-416)

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire au diagnostic positif. Une éosinophilie et une augmentation des IgE sériques sont fréquemment observées. Leur recherche n'est pas indispensable.

III.1 DIAGNOSTIC POSITIF

III.1.1 Nourrisson et jeune enfant (jusqu'à deux ans)

La DA commence communément dans les premiers mois de la vie généralement vers 3 mois, mais parfois dès le premier mois. Elle associe les signes suivants :

- **Le prurit** : Il est souvent net et responsable de troubles du sommeil dès les premiers mois. Le grattage manuel est souvent précédé de mouvements équivalents dès le 2e mois : frottement des joues contre les draps et les vêtements, agitation et trémoussement des membres et du tronc.
- **La topographie des lésions** : L'atteinte est symétrique et concerne les convexités des membres, du visage avec un respect assez net de la région médiofaciale, en particulier la pointe du nez. Sur le tronc, les lésions s'arrêtent généralement à la zone protégée par les couches. L'atteinte des plis est parfois notée dès cet âge. Au cuir chevelu, certains enfants ont une atteinte initialement « séborrhéique », comportant des squames jaunâtres, grasses.
- **L'aspect des lésions** : Il est variable selon la gravité de la DA et le moment de l'examen (poussées ou rémission). Les lésions aiguës sont suintantes puis croûteuses, et souvent impétiginisées. Elles sont mal limitées le plus souvent. La xérose cutanée n'est pas toujours au premier plan. Dans la deuxième année, la peau tend à devenir sèche de façon plus constante. Dans les formes mineures, les lésions sont peu inflammatoires et palpables sous forme de rugosité cutanée des convexités. Les éléments de description les plus utiles pour établir un score lésionnel d'intensité chez le nourrisson sont : l'érythème, l'œdème (papules œdémateuses), les excoriations qui témoignent objectivement du prurit, et le suintement associé aux croûtes qui témoigne de l'acuité des poussées vésiculeuses. Les lichénifications ne commencent à apparaître que dans l'enfance, mais parfois plus tôt dans la deuxième année chez les enfants noirs ou asiatiques.

III.1.2 Chez l'enfant

Au-delà de deux ans, les lésions cutanées sont volontiers plus localisées aux plis (cou, coudes, genoux) ou comportent des zones ciblées- mains et poignets, chevilles, mamelon, fissures sous auriculaires - qui subsistent de façon chronique et parfois isolées. Des poussées saisonnières sont notées le plus souvent en automne et en hiver. Certains enfants restent handicapés par des poussées plus généralisées qui peuvent revêtir un aspect de prurigo aux membres. Dans les formes graves, une atteinte inversée pour l'âge peut encore toucher les faces d'extension des membres en particulier aux coudes et genoux. La

lichénification prédomine sur les zones d'érythème et d'œdème. Les signes mineurs comme la pigmentation infraorbitaire, les plis sous-palpébraux (Dennie-Morgan) sont plus nets. La xérose est un élément plus constant que chez le nourrisson et pose fréquemment le problème d'une ichtyose vulgaire associée. Ce trait est fréquemment retrouvé chez un des parents. L'amélioration de cette xérose est constante en été et nécessite des soins émollients redoublés en hiver. Au visage, mais aussi parfois de façon plus diffuse, des « dartres » achromiques (pityriasis alba) constituent un motif de consultation esthétique, en particulier après l'été. Un aspect de pulpites sèches parfois fissuraires des mains et des pieds ainsi qu'une dyshidrose peuvent parfois être la seule manifestation de l'atopie.

III.1.3 Chez l'adolescent et l'adulte

La DA manifeste une période de recrudescence à l'adolescence souvent à l'occasion de conflits psychoaffectifs ou de stress. Si le début de l'affection est situé à cette époque de la vie, les critères anamnétiques pour la période infantile sont souvent pris en défaut. Un début tardif à l'âge adulte, bien que difficile à exclure, doit faire effectuer des examens complémentaires, pour éliminer une autre affection (gale, dermatite de contact, dermatite herpétiforme ou pemphigoïde bulleuse, maladie de Hodgkin...). Parmi les aspects symptomatiques, les formes graves peuvent se manifester à l'extrême sous un aspect érythrodermique, ou plus communément sous forme de prurigo lichénifié prédominant aux membres. Des aspects cliniques similaires à la période de l'enfance sont associés, en particulier l'atteinte lichénifiée flexurale. L'atteinte « tête et cou » est commune.

III.2 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

III.2.1 Nourrisson

Il inclut la gale, la dermatite séborrhéique et le psoriasis. Un examen physique complet est impératif pour ne pas porter par excès un diagnostic de DA devant toute dermatose « eczématiforme ». La notion de chronicité et d'évolution à rechute est importante pour le diagnostic et les formes débutantes sont d'interprétation difficile. En cas de doute, une biopsie sera effectuée. L'eczéma de contact est possible à tout âge et même chez le nourrisson. Un interrogatoire dans ce sens est impératif et éventuellement des tests cutanés appropriés doivent être réalisés en cas de doute. En cas de point d'appel supplémentaire : infections cutanées et / ou profondes répétées, anomalie de la croissance, purpura, fièvre inexplicée, des examens complémentaires immunologiques seront nécessaires à la recherche d'une DA ou d'un tableau eczématiforme révélateur d'un syndrome génétique impliquant un déficit immunitaire.

III.2.2 Enfant, adolescent, adulte

Il est d'autant plus restreint que la notion de chronicité avec évolution à rechutes est bien établie. Les diagnostics de dermatite de contact et parfois de psoriasis doivent être éliminés. Les tests allergologiques sont alors utiles pour trouver le facteur de contact en cause.

IV ÉVOLUTION

IV.1 ÉVOLUTION GLOBALE

La période du nourrisson est celle qui comporte le plus de formes étendues mais l'évolution est spontanément bonne, avec une rémission complète dans la majorité des cas. Les formes persistant dans l'enfance sont plus localisées. La résurgence à l'adolescence ou chez l'adulte jeune est possible, fréquemment dans un contexte de stress.

La survenue d'autres manifestations atopiques est habituelle sous forme de manifestations respiratoires (asthme vers 2 à 3 ans, puis rhinite), d'autant plus fréquente qu'il y a des antécédents familiaux atopiques au premier degré. Les épisodes cutanés peuvent coexister avec l'atteinte respiratoire ou alterner. L'asthme patent (ou les équivalents asthmatiques, sous forme de toux sèche nocturne, gêne respiratoire avec wheezing – sifflement expiratoire – au froid, à l'effort, au rire ou lors d'épisodes infectieux ORL ou respiratoires) devient souvent plus gênant pour l'enfant que l'eczéma.

Une allergie alimentaire, responsable de manifestations d'hypersensibilité immédiate (urticairique, œdème de Quincke voire choc anaphylactique) peut coexister avec une DA. Il est en revanche rare que l'allergie alimentaire s'exprime par des lésions isolées de DA.

IV.2 MARQUEURS BIOLOGIQUES DE PRONOSTIC ET DE GRAVITE

Le taux des IgE sériques est proportionnel à la gravité de la dermatite atopique. Aucun autre marqueur n'a actuellement sa place en routine.

IV.3 COMPLICATIONS

IV.3.1 Surinfections cutanées bactériennes ou virales

Dans toutes les périodes d'activité de la maladie, les surinfections cutanées bactériennes ou virales sont les complications les plus communes. Le staphylocoque doré colonise habituellement la peau de l'atopique. L'impétiginisation est difficile à apprécier dans les formes aiguës exsudatives. La présence de lésions vésiculo-bulleuses inhabituelles fera évoquer le diagnostic de surinfection et prescrire un traitement antibiotique local ou général pour éviter une infection systémique. L'herpès (HSV1 essentiellement) est responsable de poussées aiguës parfois dramatiques (pustulose disséminée de Kaposi-Juliusberg). Une modification rapide de l'aspect des lésions et / ou la présence de vésiculopustules, en association avec de la fièvre doivent suggérer cette complication et faire mettre en œuvre d'un traitement antiviral.

IV.3.2 Retard de croissance

Un retard de croissance peut être associé dans les DA graves et se corrige souvent de façon spectaculaire quand la DA est traitée efficacement. Le rôle des dermocorticoïdes dans le retard de croissance n'est par contre pas établi.

IV.3.3 Complications ophtalmologiques

Elles sont rares (kératoconjonctivite, cataracte).

IV.3.4 Dermites de contact

Compte tenu de l'importance des soins locaux dans cette affection, il y a un risque important de sensibilisation de contact au long cours. Il est donc nécessaire d'évoquer cette hypothèse et de tester (tests épicutanés) les patients qui répondent mal aux traitements habituels, l'éviction de l'agent sensibilisant pouvant alors améliorer considérablement la symptomatologie. Ces données obligent à une attitude préventive dans l'utilisation des topiques potentiellement à risque (conservateurs, parfums, néomycine...) et des métaux, nickel en particulier (percement d'oreilles, bijoux fantaisie).

V TRAITEMENT

V.1 PREVENTION

L'atopie est un problème émergent de santé publique en particulier pour les pays riches. Les coûts directs et indirects liés à la dermatite atopique et à l'asthme sont importants en raison du nombre des patients et de la chronicité des symptômes. Des recommandations générales sur l'habitat, l'alimentation infantile et les facteurs adjuvants qui accroissent de façon non spécifique la réponse IgE comme le tabagisme passif font l'objet d'un consensus.

V.1.1 Prévention et diététique

Les informations sur la prévention diététique sont les plus controversées. L'intérêt de l'allaitement maternel reste discuté. La diversification alimentaire précoce semble augmenter l'incidence de la DA, et secondairement les sensibilisations aux aéroallergènes. À l'opposé, l'administration de probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus*) qui sont des micro-organismes commensaux de la flore intestinale semble prévenir les manifestations d'atopie en particulier la DA. L'ensemble de ces données mérite d'être confirmé. L'intervention diététique par l'éviction d'allergènes alimentaires s'accompagne parfois d'amélioration spectaculaire en particulier chez le nourrisson. Les allergènes les plus souvent trouvés par la réalisation de prick tests ou la recherche d'IgE spécifiques sont ceux de l'œuf, du lait de vache et de l'arachide. Un essai d'éviction accompagné d'une surveillance de l'évolution clinique peut être réalisé en particulier lorsque l'allergène alimentaire soupçonné est unique. La suspicion de sensibilisations alimentaires multiples ne doit pas déboucher sur des régimes d'exclusion « sauvages » dont les effets délétères sur la croissance sont rarement contrebalancés par une amélioration de la DA.

V.1.2 Prévention aéroallergénique

Les tests épicutanés aux aéroallergènes, qui induisent une réponse eczémateuse chez les patients, ont permis de confirmer que l'eczéma de la DA était une hypersensibilité retardée de contact aux pneumallergènes. Il importe donc de prendre pour cible essentielle de la prévention primaire et secondaire les aéroallergènes d'intérieur : dans les pays occidentaux, les enfants passent 90 % du temps à l'intérieur. Les aéroallergènes domestiques (acariens, animaux à fourrure, jouets en peluche, « pièges à poussière ») sont surtout des cibles pour la prévention de l'asthme, mais il est souhaitable de les intégrer dans le schéma de prévention global de l'atopie. Les aéroallergènes domestiques comme les acariens peuvent contribuer aux symptômes cutanés en tant qu'allergènes de contact. L'utilisation préventive de housses d'oreiller et de matelas en polyuréthane est efficace pour diminuer l'exposition aux acariens.

V.2 PRISE EN CHARGE

V.2.1 Éducation et observance

Dans une affection chronique comme la dermatite atopique, la demande des malades ou de leurs parents est importante à cerner pour obtenir une adhésion au projet thérapeutique. Les points majeurs sont les suivants :

- La dermatite atopique est une affection chronique. Son traitement doit l'être également et donc adapté à cette réalité. Ceci doit être clair dans l'exposé du projet thérapeutique. La « guérison » n'est pas l'objectif proche.
- Les soins locaux sont indispensables, ils permettent de rétablir la barrière cutanée compromise par l'eczéma.
- Les dermocorticoïdes sont efficaces et non dangereux quand ils sont utilisés judicieusement, sous surveillance médicale. Ils ne favorisent pas l'apparition de l'asthme. Leur utilisation inadéquate ou leur sous-utilisation est la cause majeure de la sensation d'impuissance ou de refus thérapeutique de certaines familles.
- Les alternatives aux traitements locaux sont limitées et doivent être pesées en fonction de l'observance de cette prise en charge de base. Les traitements généraux, en dehors des antibiotiques et antiviraux, qui sont parfois nécessaires, ne viennent qu'en complément lors des poussées ou en cas d'échec d'un traitement local correctement effectué.
- Des explorations allergologiques qui peuvent avoir pour conséquence de modifier l'environnement ou l'alimentation, si les arguments sont solidement étayés, pourront être envisagées en cas d'échec d'un traitement local correctement effectué.
- Une information sur les facteurs aggravants doit être donnée (Tableau II).
- Dans les formes graves, une hospitalisation reste totalement justifiée pour parfaire l'éducation ou pour réaliser correctement certains tests.

Tableau II : Conseils

A- Mesures non spécifiques

- Habillement : éviter les textiles irritants (laine, synthétiques à grosses fibres) ; préférer coton et lin.
- Éviter l'exposition au tabac.
- Maintenir une température fraîche dans la chambre à coucher. Ne pas trop se couvrir la nuit.
- Exercice physique, sport, à conseiller. Douche et émoullients après, en particulier pour la natation (irritation des désinfectants chlorés).
- Augmenter les applications d'émoullients par temps froid et sec.
- Se méfier des contagés herpétiques.
- Vacciner normalement.

B- mesures spécifiques vis-à-vis des allergènes

- Nourrisson : Allaitement maternel prolongé, pas de diversification alimentaire précoce.
- Éviter l'exposition aux animaux domestiques (chat, chien, cobaye...). La présence d'un chat dans l'environnement domestique, à condition qu'elle soit intervenue avant la naissance de l'enfant a été associée dans les études épidémiologiques à un certain degré de protection contre les manifestations de l'atopie (à l'échelle d'une population). Il est cependant évident qu'à titre individuel, l'exposition à des allergènes de chat vis-à-vis desquels l'enfant serait sensibilisé est contre-indiquée.
- Acariens domestiques, moisissures : dépoussiérage (aspiration régulière, éponge humide...), housses de literie anti-acariens recommandées, contrôler l'humidité par une ventilation efficace de l'habitation.

V.2.2 Réalisation pratique du traitement

V.2.2.1 En poussées

L'objectif est de réduire l'inflammation et le prurit pour soulager le patient. Dans la majorité des cas, les soins locaux, qui peuvent être associés, permettent de traiter efficacement les poussées de DA.

V.2.2.2 Les dermocorticoïdes

Un dermocorticoïde puissant ou modérément puissant sera utilisé en fonction de la gravité (une seule application quotidienne jusqu'à amélioration franche, généralement 4 à 8 jours).

5. 2. 2. 2. 1 - Antiseptiques/antibiotiques

La peau doit être soigneusement nettoyée pour éliminer les croûtes et effectuer ainsi une désinfection de surface. Une solution antiseptique à la chlorhexidine pourra être utilisée pendant quelques jours (un usage prolongé serait irritant). Les produits topiques sont appliqués sur la peau encore humide. Un traitement antibiotique local biquotidien (fusidate de sodium) poursuivi sur 2 à 3 jours améliore nettement le score lésionnel au stade aigu. Il ne doit pas être poursuivi de façon chronique pour éviter l'émergence de souches bactériennes résistantes.

5. 2. 2. 2. 2 - Antihistaminiques

Donnés seuls ils sont habituellement insuffisants pour traiter une poussée de DA. À titre d'appoint, ils peuvent être indiqués pendant quelques jours. Les produits à composante sédatrice sont jugés généralement plus efficaces.

V.2.3 Le traitement de maintenance

V.2.3.1 Émoullients

Il faut prescrire une utilisation quotidienne de quantités importantes d'émoullients, d'autant plus que la xérose cutanée est plus marquée. Il est souhaitable d'appliquer les émoullients après le traitement de la poussée aiguë, car leur tolérance est médiocre sur peau

inflammatoire. Les savons sont à éviter pour l'irritation causée par la libération de bases et les syndets surgraissés seront préférés.

V.2.3.2 Dermocorticoïdes

Ils doivent être appliqués de façon intermittente sur les zones inflammatoires (1 à 3 fois par semaine). Des quantités de l'ordre de 15 à 30 grammes de dermocorticoïdes peuvent être utilisées sur une base mensuelle sans effet adverse systémique ou cutané pour un enfant de moins de 2 ans. La quantité de dermocorticoïdes utilisée par mois jointe à l'utilisation de scores cliniques permet l'ajustement du traitement.

V.2.4 Traitements d'exception

Le recours à d'autres traitements reste exceptionnel :

- La photothérapie combinée UVA-UVB permet de délivrer des doses faibles avec un bon résultat thérapeutique en 6 semaines de traitement. L'accessibilité à ce type de traitement est un facteur limitant chez des enfants scolarisés pouvant en bénéficier (à partir de 7-8 ans) et chez l'adulte.
- La ciclosporine per os a été utilisée chez l'adulte et plus rarement dans les formes graves de l'enfant avec une bonne efficacité. Ce médicament peut faire passer un cap quand tout a échoué dans une DA grave, sur une période de quelques mois seulement, pour éviter les effets secondaires rénaux.
- Les immunosuppresseurs locaux (tacrolimus et pimecrolimus) sont en cours de commercialisation et apparaissent très efficaces sur les lésions de DA à tous les stades. Leurs effets secondaires à distance ne sont pas évalués pour l'instant. Leur prescription doit donc être prudente.

V.2.5 Contrôle des facteurs d'aggravation (Tableau II) et conseils d'hygiène de vie

Le patient doit pouvoir mener une vie la plus normale possible et il n'est pas souhaitable d'introduire des mesures trop contraignantes. Il faut donc adapter les mesures à la gravité de la symptomatologie. Chez le nourrisson, la détection précoce et les mesures de prévention de l'asthme sont une partie importante de l'information. Les vaccinations peuvent être effectuées sans risque sur peau non infectée.

V.2.6 Identification et / ou l'éviction certains allergènes

On conseillera d'éviter l'exposition aux allergènes les plus communs chez les patients atteints de formes mineures ou modérées, sur une base probabiliste et préventive, et l'on réservera une enquête approfondie en milieu spécialisé aux formes graves ou résistant aux traitements conventionnels bien conduits. Les séjours climatiques en altitude peuvent constituer une alternative thérapeutique dans les formes cutané-respiratoires graves d'atopie chez l'enfant avec sensibilisation aux acariens, quand la maladie retentit sérieusement sur la scolarité.

Item 115 : Allergies respiratoires chez l'enfant et l'adulte

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	5
INTRODUCTION.....	5
I La maladie asthmatique.....	5
I.1 Introduction.....	5
I.2 Facteurs prédisposants de la maladie asthmatique	6
I.2.1 Facteurs génétiques	6
I.2.2 Atopie.....	6
I.3 Exposition allergénique	7
I.3.1 Les pneumallergènes	7
I.3.2 Les trophallergènes	7
I.3.3 Les allergènes professionnels.....	8
I.3.4 Allergie et intolérance alimentaire.....	8
I.4 Les facteurs favorisants.....	8
I.4.1 Les médicaments.....	8
I.4.2 Le tabagisme	9
I.4.3 La pollution atmosphérique et/ou le style de vie	9
I.5 Les facteurs aggravants.....	10
I.5.1 Le tabagisme	10
I.5.2 La pollution domestique ou atmosphérique.....	10
I.5.3 Les infections.....	10
I.5.4 Les maladies ORL	10
I.5.5 Le reflux gastro-œsophagien	11
I.5.6 Les facteurs hormonaux	11
I.5.7 Les facteurs psychologiques	11
I.5.8 L'exercice	11
I.6 Les formes cliniques de l'asthme allergique	12
I.6.1 La forme typique : l'asthme aux acariens	12

I.6.2	Les autres asthmes allergiques	12
I.6.3	Les asthmes professionnels	13
I.7	Diagnostic	13
I.7.1	Interrogatoire.....	13
I.7.2	Les tests cutanés.....	14
I.7.3	Dosages biologiques – une hyper-éosinophilie	14
I.7.4	Tests de provocation spécifique.....	14
I.8	Traitement et prise en charge du patient asthmatique allergique	15
I.8.1	Les traitements antiallergiques	15
I.8.2	Le traitement de fond	16
I.8.3	Prise en charge d'un patient asthmatique.....	16
I.8.4	Traitement de l'asthme chronique : objectifs à atteindre.....	17
I.8.5	Traitement d'urgence des crises d'asthme grave.....	18
II	Les pneumopathies d'hypersensibilité	19
III	Les rhinites	19
III.1	Définition, épidémiologie	19
III.2	Diagnostic.....	20
III.2.1	Interrogatoire	20
III.2.2	Examen clinique.....	20
III.2.3	Examen en rhinoscopie antérieure, au spéculum bivalve	21
III.2.3.1	Les tests cutanés	21
III.2.3.2	Dosages biologiques.....	21
III.2.3.3	Recherche d'une hyper-éosinophilie nasale.....	21
III.2.3.4	Les tests de provocation nasale.....	21
III.2.3.5	Les examens radiologiques.....	22
III.3	Traitements	22
III.3.1	Éviction allergénique	22
III.3.2	Traitements médicamenteux.....	23

III.3.2.1	Les traitements locaux	23
III.3.2.2	Les traitements généraux	23
III.3.3	Les traitements chirurgicaux.....	24
III.3.4	L'immunothérapie spécifique	24
III.3.5	La stratégie thérapeutique dépend de la gravité de la rhinite.....	24
IV	Déficits immunitaires	25
V	Annexes.....	Erreur ! Signet non défini.
En savoir plus	Erreur ! Signet non défini.

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une allergie respiratoire chez l'enfant et chez l'adulte.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

INTRODUCTION

Généralités

Les allergies respiratoires couvrent un éventail de pathologies sous-tendues par des mécanismes immunologiques de divers types.

Les plus fréquentes, et leur fréquence dans les pays dits « développés » a presque doublé tous les dix ans depuis quarante ans, sont dues à des mécanismes IgE-dépendants, qui associent des manifestations aiguës, en relation avec la dégranulation des mastocytes en présence d'allergènes de l'environnement, et des manifestations chroniques, liées à l'infiltration des muqueuses respiratoires par des cellules inflammatoires, tout particulièrement les éosinophiles. Elles s'inscrivent dans le cadre des manifestations de l'atopie.

Moins fréquentes sont les autres pathologies pulmonaires dues à une hypersensibilité immunologique contre d'autres antigènes, rencontrés dans l'environnement ou dans des circonstances particulières d'exposition, souvent professionnelles. On les rassemble souvent sous le terme de « pneumopathies allergiques extrinsèques » ou « pneumopathies d'hypersensibilité ». Les mécanismes immunologiques sont multiples : on privilégiait classiquement la présence d'anticorps précipitants ; on sait actuellement qu'interviennent aussi des réactions d'hypersensibilité retardée, et que la présence et l'intervention des IgE est possible.

I LA MALADIE ASTHMATIQUE

I.1 INTRODUCTION

La fréquence de l'asthme allergique (ou extrinsèque, ou associé à un terrain atopique) varie en fonction de l'âge mais aussi du sexe. En effet, les garçons sont plus souvent atopiques.

Globalement sa prévalence se situe en France aux alentours de 5 %. Parmi la population asthmatique, 50 % ont des tests cutanés positifs ou des IgE vis-à-vis des principaux pneumallergènes contre 20 % dans le reste de la population générale. Ces chiffres illustrent parfaitement l'extrême fréquence de l'association asthme et atopie. Il faut donc rechercher des arguments en faveur d'une origine allergique devant toute pathologie asthmatique. Cette identification a un intérêt non seulement diagnostique mais également thérapeutique puisqu'elle permet parfois une éviction antigénique efficace.

I.2 FACTEURS PREDISPOSANTS DE LA MALADIE ASTHMATIQUE

I.2.1 Facteurs génétiques

Le principal facteur de risque prédisposant au développement d'un asthme reste l'existence d'autres cas familiaux. Le phénotype asthme est fortement associé aux régions chromosomiques 5q31.1-q33.1, qui codent pour de nombreuses cytokines impliquées étroitement dans la physiopathologie de l'inflammation bronchique associée à la maladie asthmatique, comme les interleukines (IL-) 5, 4 et 13... L'asthme est une maladie polygénique et de nombreux autres gènes candidats ont été identifiés ou proposés pour jouer un rôle (gène codant pour la chaîne bêta du récepteur de haute affinité pour les IgE, mais aussi d'autres gènes sans relation avec l'immunité mais intervenant dans l'hyperréactivité bronchique).

I.2.2 Atopie

Définie initialement sur des critères cliniques, personnels et familiaux, par Coca et Cooke aux USA dans les années 1920, elle a été ensuite associée à la prédisposition à produire des IgE en réponse aux allergènes de l'environnement. Par extension, elle peut être définie comme une prédisposition à développer une réponse lymphocytaire de type Th2 (production préférentielle d'IL- 4, 5, 6, 9, 10, 13 et de GM-CSF). Ce profil de production des cytokines rend compte de la production d'IgE mais aussi du rôle central des lymphocytes T dans ce processus et de l'activation des polynucléaires éosinophiles. L'asthme est une manifestation clinique fréquente de l'atopie au même titre que les rhinites et l'eczéma dit « atopique ». Cette association est très pertinente chez l'enfant, moins chez l'adulte chez qui des tests cutanés sont moins souvent positifs vis-à-vis des allergènes communs, et où les concentrations d'IgE sériques sont plus faibles ; on parle alors d'asthme intrinsèque.

I.3 EXPOSITION ALLERGENIQUE

La sensibilisation des voies aériennes ou le déclenchement de la maladie asthmatique sont, dans l'asthme allergique, en relation avec l'exposition aux allergènes.

I.3.1 Les pneumallergènes

Les allergènes en cause sont essentiellement des allergènes inhalés. Signalons en particulier le rôle important des allergènes domestiques, initialement reconnus comme présents dans la « poussière de maison » : il s'agit des acariens, et en particulier sous nos climats de *Dermatophagoides pteronyssinus*, des blattes, des squames de chiens, de chats, de certaines moisissures comme *Alternaria*. D'autres sont extra-domestiques, et parmi ceux-ci, notamment les pollens de graminées, d'arbres, d'herbacées. Lorsque l'agent sensibilisant est présent en permanence dans l'environnement on parle d'allergie perannuelle ou permanente. Dans le cas des pollens, mais aussi de certaines moisissures, le déclenchement des crises est en relation avec un calendrier précis, qui correspond à la présence de l'agent sensibilisant dans l'environnement ; on parle alors d'allergie saisonnière ou intermittente.

I.3.2 Les trophallergènes

Les allergènes d'origine alimentaire sont responsables d'asthme surtout pendant l'enfance. Des signes digestifs ou cutanés accompagnent alors parfois la symptomatologie asthmatique. Chez l'enfant, l'œuf, le poisson, le lait et l'arachide sont les plus fréquemment en cause. Chez l'adulte par contre, les trophallergènes sont rarement à l'origine d'une pathologie asthmatique. Quand c'est le cas, il s'agit essentiellement des fruits et des légumes comme le soja, le céleri, le kiwi. Les mollusques (escargots, fruits de mer) sont particulièrement impliqués dans la survenue de manifestations respiratoires chez l'adulte. Chez l'enfant comme chez l'adulte, des « réactions croisées » entre pneumallergènes et trophallergènes peuvent être responsables de manifestations respiratoires : c'est le cas dans l'exemple précédent où des réactions croisées existent entre les mollusques et les acariens, les crustacés et les blattes ; on peut noter aussi celles observées entre le latex et châtaigne, avocat, et divers fruits exotiques ; le pollen de bouleau et la pomme ; les pollens de graminées et le céleri et divers épices... Dans les récentes études de cohortes d'enfants « à risque » d'atopie, en raison de leurs antécédents familiaux, la sensibilisation à l'œuf dans la petite enfance est prédictive de l'apparition d'allergie respiratoire plus tard dans la vie, et en particulier d'asthme.

I.3.3 Les allergènes professionnels

Plus de 250 substances ont été incriminées comme étant possiblement à l'origine de la survenue ou de l'aggravation d'une pathologie asthmatique. Une origine professionnelle est retrouvée dans 10-15 % des asthmes et il s'agit de la première maladie respiratoire professionnelle. On distingue des allergènes de haut poids moléculaire (latex, céréales, allergènes d'origine animale, enzymes) qui sont capables de déclencher une réaction immunologique allergique classique, dépendante d'IgE spécifiques. Ces dernières peuvent être mises en évidence par des tests cutanés ou un dosage d'IgE spécifiques. Par opposition, on identifie les allergènes de bas poids moléculaire (isocyanates, aldéhydes, résines, persulfates, certains médicaments, certains métaux comme le chrome, le nickel, le platine) qui se comportent comme des haptènes fixés sur des protéines porteuses. La présence d'IgE spécifiques n'est pas constante dans la mesure où elles peuvent être dirigées également contre toute ou partie de la protéine porteuse. Les asthmes allergiques professionnels figurent sur les tableaux spécifiques des maladies professionnelles indemnisées au titre du régime général et/ou au titre du régime agricole d'assurance maladie.

I.3.4 Allergie et intolérance alimentaire

La plupart des asthmes allergiques alimentaires s'observent chez des sujets jeunes sensibilisés au lait de vache, à l'œuf ou aux arachides. La fréquence des allergies alimentaires diminue avec l'âge et les aliments sont des causes exceptionnelles d'asthme chez l'adulte. À signaler, un peu en marge des allergies alimentaires, les 4-8 % d'asthmatiques intolérants aux sulfites (conservateur). Ils sont classiquement responsables des crises induites par les vins blancs.

I.4 LES FACTEURS FAVORISANTS

I.4.1 Les médicaments

Aspirine et Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS). Ils peuvent être responsables du syndrome de F. Widal avec polyposse naso-sinusienne, asthme volontiers sévère et intolérance à l'aspirine. Il s'agit d'une intolérance, plus que d'une allergie avec des anomalies portant sur le métabolisme de l'acide arachidonique, et serait présente chez 10-20 % des asthmatiques. Sa physiopathologie n'est que partiellement comprise et connue. Tous les anti-inflammatoires sont alors contre-indiqués lorsque le diagnostic est porté. Les nouveaux AINS anti-COX 2 (célécoxib CELEBREX et rofécoxib VIOXX), plus récemment développés semblent être des alternatives intéressantes. Les sulfites, utilisés comme

conservateurs ou dans le processus de vinification, sont susceptibles d'agir par un mécanisme analogue et l'intolérance aux sulfites est présente chez 4 à 8 % des asthmatiques.

À côté de la classique intolérance aux AINS, d'autres médicaments doivent être connus pour leur effet bronchoconstricteur. Il s'agit principalement des bêta-bloquants, qui sont contre-indiqués chez l'asthmatique. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont plus souvent responsables d'une toux, et plus rarement à l'origine d'un bronchospasme ou d'un asthme. De façon générale, il faut retenir que tous les traitements inhalés peuvent potentiellement être responsables d'une toux et d'un bronchospasme.

I.4.2 Le tabagisme

Le tabagisme maternel favorise le développement de l'asthme infantile.

I.4.3 La pollution atmosphérique et/ou le style de vie

Les grandes études épidémiologiques réalisées au cours des 15 dernières années n'ont pas démontré de rôle de la pollution industrielle (dioxydes de soufre, d'azote...) dans l'augmentation de la prévalence de la maladie asthmatique allergique. La pollution par les gaz d'échappement des véhicules à moteur, et tout particulièrement par les particules provenant de la combustion du gasoil, a été mise en cause. Les particules agiraient à tous les niveaux de la sensibilisation allergénique et de la mise en jeu des réactions IgE-dépendantes. Le mode de vie « urbain », avec l'augmentation de la concentration de certains allergènes (acariens de la poussière de maison...) liée au chauffage central et à la politique d'isolement des habitations dans le cadre des économies d'énergie, pourrait être aussi en cause. Paradoxalement, c'est plutôt le rôle protecteur du mode de vie « rural » qui a pu être démontré : il combinerait un certain style de vie (vie à la ferme, nombreux enfants dans les fratries, niveau d'hygiène inférieur, multiplication des infections de la petite enfance) et certaines caractéristiques environnementales et nutritionnelles (endotoxines dans l'environnement des animaux de la ferme, consommation de lait cru...). La présence d'autres animaux domestiques, comme les chats, pourrait également jouer un rôle protecteur. Cette fonction protectrice de l'exposition allergénique semble dépendante du moment de l'exposition et de la « maturation » du système immunitaire. En effet, si l'exposition débute dès les premières semaines de vie, elle semble protectrice, tandis qu'une exposition qui débute plus tardivement pendant l'enfance semble jouer un rôle plutôt néfaste. Ces observations épidémiologiques sont à l'origine de l'hypothèse dite « hygiéniste » de l'augmentation des maladies allergiques atopiques : le système immunitaire, insuffisamment sollicité au cours des premiers mois de vie, privilégierait les réponses cytokiniques Th2 et les réactions immunes qui lui sont associées.

I.5 LES FACTEURS AGGRAVANTS

Certaines expositions ou comportements peuvent aggraver un asthme.

I.5.1 Le tabagisme

Qu'il soit actif ou passif, il est délétère par son action irritante et inflammatoire directe sur les voies aériennes.

I.5.2 La pollution domestique ou atmosphérique

Elle semble importante dans l'augmentation de la sévérité de l'asthme dans nos sociétés occidentales. Tous les polluants atmosphériques sont potentiellement en cause : dioxyde de soufre, d'azote, particules de diesel, ozone.

I.5.3 Les infections

La majorité des exacerbations d'asthme chez l'enfant sont liées à des infections virales en relation avec certains virus qui ont la particularité de susciter des réponses anticorps à IgE (VRS, virus influenzae, para-influenzae...). Il s'agit également de facteurs aggravants chez l'adulte. Cependant, la relation physiopathologique entre une infection virale dans l'enfance et le développement d'un asthme est complexe et encore incertaine. La plupart du temps, les infections virales de la petite enfance, ne sont pas suivies d'asthme à la maturité. Les sifflements précoces de l'enfance ne sont prédictifs d'asthme que chez les enfants à risque, c'est-à-dire avec des antécédents d'asthme maternel, ou ayant des concentrations sériques élevées d'IgE.

Les infections « non sifflantes », à l'inverse, pourraient être associées à un moindre risque de sensibilisation allergénique, comme cela a été évoqué plus haut, dans le cadre de l'hypothèse « hygiéniste » de l'augmentation de prévalence de l'atopie.

I.5.4 Les maladies ORL

Asthme et rhinite/sinusite sont fréquemment associées. Les relations de l'une sur l'autre ont été débattues pendant de nombreuses années. Un récent consensus, publié par l'OMS,

retient la relation physiopathologique et clinique entre les deux types de manifestations allergiques respiratoires, et impose sa prise en compte dans l'attitude diagnostique aussi bien que thérapeutique.

I.5.5 Le reflux gastro-œsophagien

Il est 3 fois plus fréquent chez l'asthmatique que dans la population générale et ceci d'autant plus que l'asthme est sévère et ancien. Il a été montré que le reflux pouvait exacerber la symptomatologie asthmatique, et être responsable d'un bronchospasme.

I.5.6 Les facteurs hormonaux

Ils sont fréquemment évoqués dans l'aggravation ou l'amélioration d'une pathologie asthmatique mais les relations qui existent entre un statut hormonal et le bronchospasme sont mal connues. La puberté, la ménopause, la grossesse ont été décrites comme pouvant déséquilibrer une pathologie asthmatique. Ainsi la prévalence de l'asthme est plus élevée chez la fille après la puberté et il existe un 2^e pic de fréquence de l'asthme après la ménopause. L'effet de la grossesse est plus variable avec 1/3 d'amélioration, 1/3 de patientes stables, et 1/3 d'aggravation. On parle également d'asthme prémenstruel. Cette notion est encore très discutée et ses mécanismes sont mal connus.

I.5.7 Les facteurs psychologiques

Comme dans toute maladie chronique, l'asthme peut retentir sur le psychisme et inversement. Il est à signaler également que les difficultés psychiques peuvent contribuer à une prise en charge plus difficile de la maladie.

I.5.8 L'exercice

Un bronchospasme survenant 5 à 15 minutes après un exercice est présent chez un asthmatique sur 2. L'asthme induit par l'exercice témoigne de l'hyperréactivité bronchique. Sa physiopathologie reste débattue, et même si elle est différente de celle de l'asthme allergique, elle peut cependant être à l'origine de crises ou aggraver la crise, chez l'asthmatique allergique, et contribuer à la chronicité de l'inflammation bronchique. De plus, l'exercice physique avant ou après l'ingestion d'un trophallergène peut être chez certains patients indispensable au déclenchement d'une crise. Cette association peut rendre

difficile l'identification de l'allergène, incapable à lui seul de déclencher la manifestation clinique.

I.6 LES FORMES CLINIQUES DE L'ASTHME ALLERGIQUE

I.6.1 La forme typique : l'asthme aux acariens

Il se développe essentiellement chez l'enfant et chez l'adulte jeune, sur un terrain allergique. Souvent le patient a des antécédents de dermatite atopique, et la symptomatologie respiratoire basse est associée à une rhinite qui en général a précédé la symptomatologie respiratoire de quelques années. Les crises sont habituellement très caractéristiques avec une dyspnée expiratoire accompagnée d'une toux sèche, qui connaît volontiers une recrudescence nocturne ou au petit matin, responsable de réveils à répétition. Le traitement bronchodilatateur permet d'accélérer la rétrocession des symptômes. La crise s'achève en général par une expectoration claire et perlée. Le caractère répété des crises, les circonstances de déclenchement identique évoquent l'origine allergique de la pathologie. On parle d'unité d'action (mêmes symptômes), de lieu (par exemple dans la chambre à coucher), et de temps (même période de l'année ; mais ce facteur n'est caractéristique qu'en cas de manifestations saisonnières ou dans l'allergie professionnelle). Dans l'asthme allergique aux acariens, les recrudescences sont surtout automnales, favorisées par le contact avec la literie et accompagnées d'une symptomatologie très caractéristique. Cet asthme est en général peu sévère et les mesures d'éviction sont souvent très efficaces.

I.6.2 Les autres asthmes allergiques

Les pollens induisent plus souvent une rhinite qu'un asthme mais l'asthme exclusivement pollinique représente tout de même 15 % des asthmes atopiques. Les asthmes allergiques ont une recrudescence saisonnière lorsqu'ils sont purement associés à une sensibilisation pollinique. Il est bon de se rappeler que chaque asthme allergique répond à des facteurs déclenchants et à des caractéristiques de temps et de lieux, eux-mêmes très dépendants des caractéristiques propres de l'allergène en cause. La symptomatologie est facilement modifiée lorsque le patient présente des symptômes en relation avec des sensibilisations vis-à-vis de multiples allergènes. L'identification d'un facteur déclenchant principal est cependant précieuse pour guider les mesures préférentielles d'éviction ou, lorsqu'elle est indiquée, l'immunothérapie spécifique.

I.6.3 Les asthmes professionnels

Ils représentent à peu près 2 à 15 % des asthmes. C'est la plus fréquente des maladies respiratoires d'origine professionnelle. Classiquement, il survient chez un travailleur n'ayant pas d'antécédent respiratoire connu et notamment pas d'antécédent d'asthme. Il survient au travail, s'améliore ou disparaît lors des périodes de congé. C'est une étiologie à laquelle il faut penser de manière systématique. Le diagnostic doit être porté car l'éviction améliore l'asthme de manière importante, et ce d'autant que ces asthmes sont volontiers sévères. La présence de l'allergène en cause dans l'environnement non professionnel du patient, ou lors d'activités de loisir, peut cependant compliquer le diagnostic. La reconnaissance au titre de maladie professionnelle apporte, en principe, des avantages pour le patient mais aussi pour la collectivité. La déclaration de maladie professionnelle est cependant parfois une arme à double tranchant qui peut exposer le salarié ; aussi la décision de déclaration doit-elle être discutée avec ce dernier. En cas de non-déclaration, et d'aménagement de poste en accord avec le médecin du travail de l'entreprise, l'asthme, l'asthme professionnel doit être notifié à l'observatoire national des asthmes professionnels. Compte tenu du nombre de substances capables d'induire une symptomatologie asthmatique, il est bon de se reporter à certaines sources informatiques. Par ailleurs un contact personnel avec le médecin du travail de l'entreprise concernée est toujours souhaitable et contribue souvent grandement au diagnostic et à la prise en charge du patient.

I.7 DIAGNOSTIC

I.7.1 Interrogatoire

Il repose comme pour toute pathologie allergique sur un interrogatoire précis et rigoureux, associé à un examen clinique de qualité. L'interrogatoire reste une étape clef du diagnostic.

L'interrogatoire doit préciser la périodicité de la symptomatologie, son caractère transitoire ou permanent et essayer de rassembler des arguments pour une origine allergique aux symptômes. Il s'agit principalement des antécédents personnels et familiaux d'atopie, d'eczéma, d'asthme, de rhinite. Le caractère saisonnier des symptômes oriente d'avantage vers une allergie pollinique. Ces fluctuations saisonnières sont dépendantes des périodes de pollinisation, elles-mêmes dépendantes des variations géographiques et climatiques. Les caractéristiques du milieu de vie doivent être précisées (habitat, profession, tabagisme, pollution atmosphérique...) ainsi que des circonstances possibles et spécifiques de déclenchement ou d'aggravation de la symptomatologie. Une bonne connaissance des allergènes potentiels et des principales réactions croisées est indispensable à la réalisation d'un bon interrogatoire, car, en matière d'allergie, « on ne trouve que ce qu'on a recherché ».

Simple pour les allergènes les plus courants, l'interrogatoire peut devenir long et difficile en cas de poly-sensibilisation ou de sensibilisation à des allergènes « rares ». Un carnet d'enquête personnalisée, rempli par le patient sur une semaine, voire une visite à domicile par un(e) technicien(ne) d'environnement, peuvent se révéler particulièrement précieux pour dépister des allergènes et/ou des circonstances d'exposition inhabituels. Le recours à un médecin formé spécifiquement en allergologie doit être envisagé.

I.7.2 Les tests cutanés

Il s'agit de la méthode diagnostique la plus sensible et la moins chère pour faire la preuve d'une sensibilisation vis-à-vis de différents allergènes. La technique du prick-test est à utiliser en 1^{re} ligne.

- Les prick-tests.
- Les intra-dermoréactions.

I.7.3 Dosages biologiques - une hyper-éosinophilie

IgE spécifiques.

I.7.4 Tests de provocation spécifique

Ils sont d'une façon générale considérés comme dangereux. Ils ne sont réalisés qu'en milieu hospitalier, et le plus souvent dans une problématique de recherche. Ils sont cependant réalisés de manière un peu plus fréquente dans le diagnostic d'asthme professionnel. En effet, la reconnaissance de l'antigène peut aider à l'éviction mais aussi à la reconnaissance au titre de maladie professionnelle. Le patient est exposé à des concentrations progressivement croissantes d'allergènes et le Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) est mesuré de manière très régulière. Un abaissement d'au moins 20 % de celui-ci est considéré comme représentatif d'une bronchoconstriction significative, secondaire à l'exposition antigénique. Il est bon de se souvenir qu'une bronchoconstriction tardive peut s'observer (classiquement de la 6^e à la 24^e heure) qu'une surveillance prolongée des patients est nécessaire. Il faut se rappeler également que la négativité d'un test n'élimine pas forcément le diagnostic d'asthme professionnel. En effet, l'allergène testé n'est pas forcément celui en cause dans la pathologie asthmatique.

Des tests « réalistes » sont parfois utiles : ils sont pratiqués sous surveillance rapprochée sur des patients en cabine, manipulant les produits utilisés en milieu professionnel ou de loisir,

dans des conditions proches de leur utilisation normale. Des symptômes cliniques comme la toux peuvent être des équivalents d'asthme et doivent savoir être interprétés dans le contexte de ces épreuves de laboratoire. C'est également le cas pour les épreuves d'asthme induit par l'exercice, sensibilisées par la respiration d'air sec et /ou froid, et éventuellement associées à l'ingestion d'un allergène alimentaire suspect.

Un test de provocation orale en simple ou double aveugle peut se révéler indispensable, dans certains cas, à prouver la responsabilité d'un allergène alimentaire dans le déclenchement d'une crise d'asthme : dans ce cas, l'épreuve suit les règles générales de ce type de test, et comporte la surveillance respiratoire évoquée plus haut pour les tests de provocation respiratoire.

I.8 TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE DU PATIENT ASTHMATIQUE ALLERGIQUE

I.8.1 Les traitements antiallergiques

Éviction des allergènes.

C'est le traitement étiologique par excellence.

Désensibilisation spécifique.

Elle est aussi appelée immunothérapie et c'est le seul traitement spécifique de l'allergie. Elle est réalisée, généralement par voie sous-cutanée, pour les acariens, les pollens, et certaines moisissures comme *Alternaria* et *Cladosporium*. L'efficacité et l'innocuité de l'immunothérapie spécifique dépend du respect de certaines règles.

L'immunothérapie en pratique consiste à injecter des doses croissantes d'un extrait allergénique standardisé jusqu'à une dose d'entretien renouvelée chaque mois pendant au moins 3 ans. Potentiellement, il existe un risque de déclenchement d'une réaction allergique locale ou générale et chez l'asthmatique, de déclencher des crises d'asthme parfois sévères. Dans l'asthme, uniquement les patients stabilisés pourront bénéficier de cette thérapeutique. Elle traite également la rhinite. Des complications locales, au point d'injection, sous la forme d'érythème et/ou d'œdème, accompagnés de prurit, sont possibles ; si elles sont importantes, elles imposent de réduire momentanément la progression des doses.

Plus récemment, la désensibilisation par voie sublinguale/orale a été introduite et a fait l'objet de nombreux essais contrôlés, qui montrent son intérêt dans le traitement de la rhinite. Pour le contrôle de l'asthme, peu d'études sont actuellement disponibles et elles doivent être réalisées pour obtenir des garanties quant à son efficacité et innocuité.

I.8.2 Le traitement de fond

Il est dépendant de la sévérité de l'asthme. Celle-ci peut être classée en fonction des critères établis par les consensus GINA (Global INitiative on Asthma) en 1998 et 2002.

Cette classification est instituée sur des critères cliniques diurnes et nocturnes et sur des modifications des débits expiratoires de pointe. Quatre paliers sont décrits :

- *Palier 1* : asthme intermittent, symptômes diurnes moins d'1 fois/semaine avec des patients asymptomatiques et des débits expiratoires de pointe normaux entre les crises. Les symptômes nocturnes sont très rares la nuit (moins de 2 fois/mois). Les débits expiratoires de pointe sont à 80 % des valeurs prédites, avec une variabilité de moins de 20 %.
- *Palier 2* : asthme persistant léger, symptômes diurnes à 1 fois/semaine et moins d'une fois/semaine, des symptômes nocturnes plus de 2 fois/mois, des débits expiratoires de pointe à 80 % des valeurs prédites et une variabilité comprise entre 20 et 30 %.
- *Palier 3* : asthme persistant modéré avec des symptômes quotidiens, utilisation quotidienne de bêta 2 mimétiques et des crises qui sont susceptibles de perturber les activités normales. Les symptômes nocturnes sont présents plus de 2 fois/semaine. Le débit expiratoire de pointe est compris entre 60 et 80 % des valeurs prédites, la variabilité est de plus de 30 %.
- *Palier 4* : asthme persistant sévère, avec des symptômes permanents, limitant les activités physiques. Les symptômes nocturnes sont fréquents et les débits expiratoires de pointe sont £ à 60 % des prédites avec une variabilité toujours supérieure à 30 %.

Remarques : Il est important de se rappeler qu'à l'intérieur de ces catégories, un patient est susceptible de présenter des exacerbations aiguës de la pathologie. Il est aussi susceptible avec traitement ou spontanément, d'évoluer vers un palier inférieur ou supérieur. Enfin, simplement une des caractéristiques du palier 4 permet de classer l'asthme en persistant sévère.

I.8.3 Prise en charge d'un patient asthmatique

C'est avant tout la nécessité d'éduquer les patients pour l'établissement d'une relation de confiance avec le soignant, de déterminer et de suivre la sévérité de la maladie, d'éviter et de contrôler les facteurs de déclenchement de la maladie, d'établir un plan de prise en

charge au long cours de la maladie chronique et de ses épisodes aigus et enfin d'assurer un suivi médical régulier et adapté à la sévérité de la pathologie. L'objectif est d'assurer le contrôle de la maladie asthmatique

Le patient doit savoir se servir d'un appareil de mesure du Débit Expiratoire de Pointe (DEP), ou « peak-flow », pour évaluer lui-même son évolution et faciliter sa prise en charge médicale et l'adaptation thérapeutique (fiche DEP). Le suivi de la maladie asthmatique est facilité par la tenue d'un carnet où sont notées les crises, et les circonstances qui les ont déclenchées et la mesure du peak-flow matin et soir.

Des centres d'éducation de l'asthmatique sont maintenant présents dans de nombreux hôpitaux, et/ou régions en milieu extrahospitalier, et peuvent grandement contribuer à la prise en charge des patients, en particulier des enfants.

I.8.4 Traitement de l'asthme chronique : objectifs à atteindre

L'objectif est de contrôler la pathologie c'est-à-dire d'obtenir par le traitement une absence de symptômes notamment nocturnes, un faible nombre, une absence de crise d'asthme aiguë, absence d'hospitalisation, une faible consommation de bêta-2 mimétiques (moins d'une fois/jour), peu de répercussion sur l'activité socio-professionnelle, une absence de limitation de l'activité physique ou d'effort, une fonction respiratoire normale ou avec les valeurs supérieures à 80 % des prédites, peu ou pas de variabilité des débits expiratoires de pointe, et pas ou peu d'effet secondaire induit par les médicaments.

La stratégie pharmacologique peut être résumée comme suit, en fonction de la sévérité de la pathologie asthmatique.

Asthme intermittent, Le traitement de fond n'est pas nécessaire, et des bêta-2 mimétiques inhalés de courte durée d'action (CDA) peuvent être pris à la demande. Des bêta-2 mimétiques ou du cromoglycate de sodium peuvent être pris de manière préventive avant un exercice ou une exposition aux allergènes. Il faut particulièrement veiller à ce que la prise des bêta-2 mimétiques soit effective, en éduquant le patient à utiliser correctement les dispositifs d'inhalation. Cet apprentissage est une part intégrante de l'acte thérapeutique.

Asthme persistant léger, un traitement de fond est requis, mais mal codifié. On propose soit une corticothérapie inhalée à une posologie variant de 200 à 500 µg /jour ou du cromoglycate de sodium ou du nédocromyl de sodium ou de la théophylline à libération prolongée. On peut proposer également les anti-récepteurs des leucotriènes (montélukast) mais leur place n'est pas parfaitement déterminée. Les bêta-2 mimétiques inhalés CDA sont pris à la demande en cas de symptômes, mais le conseil est de ne pas dépasser 3 à 4 prises/jour.

Asthme persistant modéré, le traitement de fond associe des corticoïdes inhalés à une posologie supérieure ou égale à 500 µg/jour, plus bronchodilatateur longue durée d'action (LDA) si besoin (théophylline, ou bêta-2 mimétiques LDA). Ici aussi, les anti-récepteurs des leucotriènes peuvent être proposés en association avec les corticoïdes du fait de leur action synergique. Les bêta-2 mimétiques inhalés CDA sont à prendre également à la demande sans dépasser si possible 3 à 4 prises quotidiennes.

Asthme persistant sévère, les corticoïdes inhalés sont utilisés à une posologie variant entre 800 et 2000 µg/jour, associés à des bronchodilatateurs d'action prolongée (bêta-2 mimétiques LDA) et/ou théophylline à libération prolongée ; des corticoïdes administrés au long cours par voie systémique (comprimés ou gouttes) sont parfois indispensables. Les bêta-2 mimétiques CDA sont pris à la demande en fonction des symptômes.

D'une manière générale, il est bon de revoir les patients tous les 3 à 6 mois. Si la pathologie semble contrôlée pendant au moins 3 mois, une réduction graduelle du traitement par palier est possible. Par contre, si le contrôle n'est pas atteint, il faut envisager de passer à un palier supérieur thérapeutique. En premier lieu, il faut revoir toutes les causes d'échecs du traitement (technique inappropriée, observance insuffisante, contrôles de l'environnement et des autres facteurs déclenchants non obtenus).

I.8.5 Traitement d'urgence des crises d'asthme grave

Le traitement d'une exacerbation dépend de sa gravité. A domicile, elle débute par une évaluation clinique, une mesure des DEP, une oxygénothérapie (6-8 l/min), des bêta-2 agonistes (nébulisation ou aérosol-doseur, 6-8 bouffées) et des corticoïdes per os (prednisolone, Solupred, 1 mg/kg/jour). En cas d'amélioration franche, un traitement ambulatoire est suffisant (prednisone 1 mg/kg/jour pendant 10 jours, majoration du traitement de fond et consultation pneumologique sous 8-10 jours). En l'absence d'amélioration ou en présence d'une aggravation secondaire, l'hospitalisation est requise, assurée par transport médicalisé. La structure d'accueil hospitalière dépend de la gravité clinique. En réanimation, l'administration d'un mélange oxygène-hélium (Héliox), diminue les résistances bronchiques à l'écoulement des gaz, facilite le travail respiratoire et peut parfois permettre d'éviter l'intubation. La ventilation assistée, de type hypoventilation contrôlée, sous sédation et/ou curarisation, est difficile, associée à de nombreuses complications et à une mortalité importante (10-25 %). Les bêta-2 agonistes sont administrés par voie intraveineuse (salbutamol 0,1-0,2 mg/kg/min, en augmentant en cas d'échec, par palier toutes les 15 minutes, jusqu'à une dose plateau de 1 mg/kg/min), ainsi que les corticoïdes (méthylprednisolone, Solumédrol, 1 mg/kg/j). L'utilisation d'adrénaline pourra être discutée. L'évaluation clinique et la réponse au traitement doivent être rapprochées.

II LES PNEUMOPATHIES D'HYPERSENSIBILITE

Cours en préparation.

III LES RHINITES

La rhinite allergique s'inscrit dans le cadre général de la maladie allergique atopique. La démarche pour établir le diagnostic de rhinite allergique repose avant tout sur un interrogatoire bien conduit et un examen clinique soigneux. Le bilan complémentaire est centré sur la réalisation des tests cutanés. Son intérêt repose essentiellement sur l'identification d'un ou plusieurs antigènes et de leur responsabilité dans l'apparition de la symptomatologie. Elle permet parfois d'engager une éviction antigénique ou une immunothérapie spécifique. La prise en charge actuelle repose sur un traitement symptomatique et efficace par antihistaminiques et/ou corticoïdes locaux qui permet de contrôler la symptomatologie. Cependant, les liens étroits entre rhinite et asthme allergique sont de plus en plus reconnus, et pourraient dans un avenir proche inciter à une prise en compte plus précoce et plus sérieuse de cette pathologie un peu négligée par le passé.

III.1 DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE

Il s'agit d'une maladie très fréquente puisqu'elle touche 10 à 40 % de la population générale. Les études épidémiologiques ont montré que son incidence avait été multipliée par 3 ou 4 en quelques décennies ; et des études médico-économiques, réalisées aux USA, ont révélé que malgré son apparente bénignité, cette pathologie était responsable d'une morbidité non négligeable, d'un retentissement important sur la qualité de vie, et d'un coût élevé pour la société. Cette pathologie est rare avant l'âge de 5 ans, débute le plus souvent à la puberté pour les rhinites allergiques polliniques et plus tard, entre 15 et 30 ans, pour les rhinites per-annuelles. Les intrications avec les autres maladies allergiques sont importantes, notamment avec la pathologie asthmatique. On estime que 20 % des rhinites allergiques sont associées à un asthme. Cette association semble plus fréquente lorsque la rhinite est per-annuelle. Dans l'allergie saisonnière, en relation avec les pollens, la rhinite est souvent associée à une conjonctivite : c'est le classique « rhume des foins ». La nature allergique de certaines sinusites est vraisemblable, mais sa reconnaissance comme telle varie selon les pays... largement acceptée aux USA, elle est moins volontiers reconnue en Europe. La rhinite allergique est associée à une physiopathologie dépendante des IgE. Elle fait intervenir un premier contact avec l'antigène (sensibilisant). Les contacts ultérieurs (déclenchants) sont responsables de manifestations cliniques biphasiques : immédiate et tardive. La phase immédiate, se caractérise par un prurit nasal, une rhinorrhée aqueuse et

une obstruction nasale, puis à distance de 6 à 24 heures avec ce contact antigénique une symptomatologie plus chronique à type d'obstruction nasale s'installe.

III.2 DIAGNOSTIC

III.2.1 Interrogatoire

La triade obstruction nasale, rhinorrhée, et éternuement est très évocatrice. L'obstruction nasale quand elle existe est souvent bilatérale. La rhinorrhée est souvent aqueuse et les éternuements interviennent en salve et précèdent la rhinorrhée. Cette scène clinique caractéristique peut s'associer à un prurit nasal ou oculaire avec larmoiements. Des céphalées, notamment frontales peuvent être associées et traduisent une participation sinusienne. Parfois un jetage postérieur avec sensation de picotements pharyngés est noté, associé à des troubles olfactifs. Enfin, des signes généraux, et des troubles du sommeil peuvent être rapportés. Des analyses récentes scientifiquement conduites ont montré qu'ils étaient plus fréquents qu'on ne le pensait antérieurement.

L'interrogatoire recherche la périodicité, l'intensité, le caractère transitoire ou permanent des symptômes et l'importance de la gêne ressentie, pour déterminer la gravité de la pathologie. Le consensus *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA 2000) différencie les rhinites intermittentes dont les symptômes sont présents moins de 4 j/semaine ou moins de 4 semaines/an, des rhinites persistantes dont les caractéristiques sont opposées. Elles sont légères ou modérées-sévères, en l'absence ou en présence de troubles du sommeil, de perturbations des activités sociales, scolaires, professionnelles et du caractère peu ou très gênants des symptômes respectivement. Cette classification supprime la notion de rhinite saisonnière et perannuelle, et guide le choix thérapeutique.

III.2.2 Examen clinique

Il débute par une inspection de la pyramide nasale, retrouvant parfois un pli nasal caractéristique chez l'enfant. D'orientation horizontale, il est lié aux frottements répétés du nez. Un second pli palpébral inférieur est lui aussi caractéristique, et observé plus fréquemment chez l'enfant allergique, en particulier lorsqu'une dermatite atopique est associée.

III.2.3 Examen en rhinoscopie antérieure, au spéculum bivalve

Il permet d'examiner les cornets et l'état de la muqueuse. Classiquement, on trouve une hypertrophie de la muqueuse des cornets inférieurs avec une hypersécrétion nasale. Cet aspect macroscopique se normalise lors des périodes d'accalmies cliniques. L'intérêt de cette exploration rhinoscopique, est surtout d'éliminer une déviation septale, une sinusite chronique, une polypose naso-sinusienne. Pour compléter cet examen, une naso-fibroscopie souple peut être réalisée pour une exploration plus complète des fosses nasales et du méat moyen. Au terme de ces investigations, le diagnostic de rhinite allergique devient très probable. Les examens complémentaires seront alors prescrits pour confirmer le diagnostic.

III.2.3.1 Les tests cutanés

Ils sont réalisés et interprétés selon les modalités précédemment décrites pour l'asthme.

III.2.3.2 Dosages biologiques

Ils ont également les mêmes indications que dans l'asthme et doivent être interprétés en fonction des résultats des tests cutanés et de la connaissance des réactions croisées.

III.2.3.3 Recherche d'une hyper-éosinophilie nasale

Elle peut être faite grâce à la réalisation d'un frottis ou d'un brossage nasal. Une infiltration de la muqueuse par des polynucléaires éosinophiles n'est pas synonyme d'allergie. La réalisation de ces examens n'est pas conseillée en routine. Les indications plus fines pourraient peut-être se dégager (suivi de la pathologie, sensibilité aux corticoïdes...), mais elles doivent être mieux validées par des études bien conduites. Une hyperéosinophilie importante sur le frottis nasal, associé à la négativité du bilan allergologique évoque une pathologie de type « NARES » (*Non-Allergic Rhinitis with EoSinophilia*).

III.2.3.4 Les tests de provocation nasale

Ils permettent d'évaluer la réactivité spécifique de la muqueuse nasale à différents allergènes. Ils sont évalués par rhinomanométrie. On mesure les modifications manométriques nasales avant et après l'introduction de l'allergène. Un doublement des résistances, ou des manifestations cliniques doses-dépendantes, sont considérés comme des

tests positifs et spécifiques vis-à-vis des antigènes utilisés. Ils peuvent rendre service lorsqu'il existe une discordance entre l'interrogatoire, les tests cutanés et/ou le dosage des IgE spécifiques.

Ils peuvent permettre d'éviter la réalisation de test de provocation bronchique beaucoup plus dangereux notamment chez le patient asthmatique, et ils ont un intérêt en pathologie professionnelle pour la reconnaissance au titre de maladie professionnelle.

III.2.3.5 Les examens radiologiques

Ils ne sont pas systématiques. La radiographie des sinus est en général inutile. La participation sinusienne est effectivement fréquente, associée aux rhinites chroniques. Les radiographies standards ne permettent pas l'exploration des sinus éthmoïdaux. Elles permettent toutefois d'éliminer une rhino-sinusite aiguë évolutive, infectieuse, bactérienne ou fongique. La tomodensitométrie permet de visualiser l'ensemble des cavités sinusiennes. Elle n'est pas toujours nécessaire à l'inventaire d'une rhinite chronique allergique pure. Elle doit précéder un examen endoscopique.

III.3 TRAITEMENTS

Le récent rapport de l'OMS a insisté sur la nécessité de prendre en charge correctement la rhinite allergique dans la perspective.

III.3.1 Éviction allergénique

C'est la première étape du traitement antiallergique, et elle sous-entend que les allergènes en cause ont été clairement identifiés. Elle est relativement facile à appliquer pour les allergènes domestiques (acariens, phanères animaux et blattes). Elle peut permettre, lorsqu'elle est bien faite d'éliminer la symptomatologie et les prises médicamenteuses. Rarement elle est suffisante pour faire disparaître l'ensemble de la symptomatologie et elle est impossible lors des rhinites allergiques polliniques. Elle prend toute son importance dans les rhinites allergiques d'origine professionnelle.

III.3.2 Traitements médicamenteux

III.3.2.1 Les traitements locaux

Les corticoïdes locaux agissent sur tous les symptômes de la rhinite allergique. Ils sont présentés sous forme de solution aqueuse et doivent être pris le plus souvent de manière mono-quotidienne. La corticothérapie locale doit être prescrite en 1^{re} intention dans les rhinites chroniques allergiques et le plus souvent, elle est associée à un traitement antihistaminique. Les antihistaminiques locaux peuvent être utilisés dans le traitement des rhinites allergiques. Il n'y a pas alors d'effet secondaire général et leur efficacité semble tout à fait comparable à celle des antihistaminiques administrés par voie générale.

Les anticholinergiques : le bromure d'ipratropium a un intérêt dans la rhinite aqueuse ou séro-muqueuse. Il n'a pas ou peu d'effet sur la congestion nasale, le prurit et les éternuements. Son intérêt apparaît limité en pratique clinique.

Les anti-dégranulants des mastocytes. Ils sont principalement représentés par les formulations locales des cromones (cromoglycate de sodium, nédocromyl). Ils semblent jouer un rôle préventif vis-à-vis des réactions allergiques. Ils sont particulièrement efficaces chez l'enfant, et bien tolérés.

III.3.2.2 Les traitements généraux

Les antihistaminiques sont indiqués en traitement symptomatique des rhinites allergiques. Les antihistaminiques des nouvelles générations n'ont pas ou peu d'effet sédatif (nouvelles molécules) et sont efficaces essentiellement sur les éternuements et l'écoulement nasal. L'obstruction nasale est souvent mal contrôlée par ces médicaments, bien que les derniers composés proposés semblent un peu plus efficace sur ce symptôme.

De nombreuses molécules sont actuellement disponibles (Clarityne®, Zyrtec®, Telfast®, Mizollen®, Aérius®...), qui sont à utiliser en fonction de leur efficacité et de leur tolérance individuelle.

Les corticoïdes par voie générale en cure courte peuvent rendre service lors de rhinite allergique particulièrement sévère, où l'intensité et la symptomatologie doivent être contrôlées rapidement. Elle peut faciliter l'action secondaire des traitements locaux prescrits en relais. Il faut éviter les corticoïdes injectables retard, qui ne sont justifiés que lorsqu'une rhinite saisonnière isolée est parfaitement contrôlée avec une seule injection annuelle.

III.3.3 Les traitements chirurgicaux

Il s'agit d'indication portant sur le cornet inférieur, où des réductions de la muqueuse, et de l'os turbinale peuvent être réalisées. Ces traitements permettent de limiter l'obstruction nasale. Ils sont peu ou pas efficaces sur les autres symptômes de la rhinite et ne dispensent pas des thérapeutiques habituelles prescrites. On distingue la turbinoplastie qui intéresse la muqueuse du cornet inférieur par cautérisation ou vaporisation au laser et la turbinectomie au cours de laquelle une partie de l'architecture osseuse et la muqueuse du cornet inférieur est résequée.

III.3.4 L'immunothérapie spécifique

C'est le traitement antiallergique par excellence. Il s'agit d'un traitement plus long dont le bénéfice doit être mis en balance avec les autres options thérapeutiques. Classiquement et encore actuellement, il est proposé au patient ayant des symptômes intenses chez qui les traitements chroniques médicamenteux sont indispensables, ou lorsque l'éviction est impossible. Cependant il est possible qu'à la fois la mise à disposition de méthodes sûres et efficaces d'immunothérapie par voie orale et une nouvelle conception de la prise en charge des rhinites allergiques dans le contexte général de la maladie allergique atopique soient à l'origine d'un renouvellement des indications de l'immunothérapie, qui pourraient devenir à la fois plus fréquentes et plus précoces.

III.3.5 La stratégie thérapeutique dépend de la gravité de la rhinite

- Les rhinites intermittentes légères sont traitées par antihistaminique local ou oral ou décongestionnant.
- Les rhinites intermittentes modérées-sévères et persistantes légères sont traitées par antihistaminique oral ou local et/ou décongestionnant ou corticoïdes locaux. La symptomatologie est réévaluée 2-4 semaines plus tard. Si amélioration, le traitement est poursuivi pendant 1 mois, sinon les posologies sont augmentées.
- Les rhinites persistantes modérées-sévères sont traitées par corticoïdes locaux, puis réévaluées 2-4 semaines plus tard. En cas d'amélioration, le traitement est poursuivi pendant un mois, sinon après avoir éliminé une erreur diagnostique, une observance thérapeutique insuffisante, la posologie des corticoïdes locaux est augmentée. En présence d'une rhinorrhée prédominante, un anticholinergique est associé, un antihistaminique s'il s'agit d'éternuements prédominants, une corticothérapie systémique courte et des décongestionnants locaux en cas

d'obstruction prédominante. L'échec peut nécessiter un avis chirurgical de désobstruction.

IV ITEM 115 BIS : DEFICITS IMMUNITAIRES

Objectifs ECN : Argumenter les principales situations cliniques et/ou biologiques faisant suspecter un déficit immunitaire chez l'enfant et chez l'adulte.

Déficits Immunitaires – Module 8 ; octobre 2009. :

http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/page73/files/page73_1.ppt. Un cours à Nancy (en PowerPoint) avec quelques liens vers des ressources en français et en anglais.

Suarez F. Déficit Immunitaire. *La Revue du Praticien*. 20 avril 2010 ; 60 : 551-558. :

http://www.ceredih.fr/documents/DIH_RevPrat_Suarez_2010.pdf. (ECN Question n°115 bis.)

Item 116 : Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	4
I Introduction	4
II Mécanismes fondamentaux	6
II.1 Tolérance du soi	6
II.1.1 La tolérance des lymphocytes T	7
II.1.2 Trois mécanismes additionnels	8
II.1.3 La délétion et l'anergie des lymphocytes B	8
II.1.4 L'autotolérance	9
II.2 Mécanismes de l'auto-immunisation	9
II.3 Mécanismes des lésions	10
II.3.1 Maladies par auto-anticorps ou avec auto-anticorps ?	10
II.3.2 Rôle des auto-anticorps	11
II.3.3 Rôle des lymphocytes T	12
III Aspects épidémiologiques	13
III.1 Incidence et prévalence	13
III.2 Sex ratio	14
III.3 Facteurs génétiques	14
III.4 Facteurs environnementaux	15
IV Aspects diagnostiques	17
IV.1 Diagnostic biologique	17
IV.1.1 Les auto-anticorps les plus pertinents	17
IV.1.1.1 Auto-anticorps anti-antigènes nucléaires	18
IV.1.1.2 Autres auto-anticorps non spécifiques d'organe	21
IV.1.2 Les autres éléments biologiques	27
IV.2 Diagnostic clinique	29
IV.2.1 Les maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organe	29
IV.2.1.1 Lupus Érythémateux Aigu Disséminé (LEAD) ou Systémique (LES)	29

IV.2.1.2	Sclérodermie	32
IV.2.1.3	Polymyosite et dermatopolymyosite	35
IV.2.1.4	Syndrome de Gougerot-Sjögren	36
IV.2.1.5	Syndrome de Sharp ou connectivité mixte	38
IV.2.1.6	Remarque sur les vascularites avec auto-anticorps	38
IV.2.2	Maladies auto-immunes spécifiques d'organe	39
IV.2.2.1	Les endocrinopathies dysimmunitaires.....	39
IV.2.2.2	La maladie cœliaque	44
V	Principes du traitement des maladies auto-immunes.....	46
VI	Surveillance au long cours d'une maladie auto-immune systémique	49
VI.1	Surveillance de la maladie	49
VI.2	Surveillance du traitement	50
VI.3	Évaluer le retentissement socio-professionnel et psychologique.....	51

OBJECTIFS

ENC :

- Expliquer l'épidémiologie, les facteurs favorisants et l'évolution des principales pathologies auto-immunes d'organes et systémiques.
- Interpréter les anomalies biologiques les plus fréquentes observées au cours des pathologies auto-immunes.
- Argumenter les principes du traitement et de la surveillance au long cours d'une maladie auto-immune.

I INTRODUCTION

Les maladies auto-immunes sont des maladies dans lesquelles les lésions observées sont dues à la mise en jeu d'une réaction immunitaire vis-à-vis des constituants du soi. Il faut cependant savoir que la présence d'auto-anticorps, généralement à taux faible et non pathogènes, est un phénomène normal chez un sujet sain. Les Maladies Auto-Immunes (MAI) ne peuvent donc être définies que sur un ensemble de critères cliniques et biologiques déterminés, parmi lesquels le titre des auto-anticorps (aAc) est fondamental. Ces maladies peuvent être schématiquement divisées en maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou de tissus (comme les thyroïdites auto-immunes, la myasthénie et le pemphigus) et maladies auto-immunes non spécifiques d'organes encore appelées maladies systémiques (autrefois nommées collagénoses, terme limitatif et incorrect qu'il ne faudrait plus utiliser).

Principales maladies auto-immunes

Maladies auto-immunes non spécifiques d'organe :

- Lupus érythémateux disséminé
- Sclérodermie
- Dermatopolymyosite
- Polymyosite
- Syndrome sec de Gougerot-Sjögren
- Polyarthrite rhumatoïde
- Syndrome des anti-phospholipides

Maladies auto-immunes spécifiques d'organe :

- Glandes endocrines
 - Thyroïdites : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow
 - Maladie d'Addison
 - Diabète insulo-dépendant
 - Polyendocrinopathies
- Tractus gastro-intestinal
 - Maladie de Biermer
 - Maladie cœliaque
- Rein
 - Syndrome de Goodpasture
- Muscle et nerfs
 - Myasthénie
 - Polyneuropathies
 - Guillain-Barré
 - Sclérose en plaques
- Œil

- Uvéite
- Ophtalmie sympathique
- Peau
 - Pemphigus, pemphigoïde bulleuse, pelade, vitiligo
- Foie
 - Hépatites auto-immunes
 - Cirrhose biliaire primitive

Le prototype de ces dernières est le lupus érythémateux aigu disséminé ou systémique (LED, LEAD ou LES). La prévalence globale des MAI, même si certaines d'entre elles sont très rares, fait de ce groupe de maladies un problème de Santé publique, au même titre que les maladies cardiovasculaires et cancéreuses. Enfin, une meilleure compréhension de leur physiopathologie a permis des progrès considérables dans la thérapeutique des plus graves d'entre elles. Après un bref rappel indispensable des mécanismes fondamentaux, physiologiques et physiopathologiques, nous suivrons le plan fixé par l'intitulé de la question : aspects épidémiologiques, aspects diagnostiques (en insistant sur le diagnostic biologique et en ne prenant que quelques exemples pour illustrer le diagnostic clinique qui fait spécifiquement l'objet d'autres questions du programme) et principes du traitement. Nous concluons par la surveillance au long cours des MAI systémiques.

II MECANISMES FONDAMENTAUX

II.1 TOLERANCE DU SOI

La tolérance est un état de non-réponse immunitaire à un antigène, spécifique de cet antigène. C'est un phénomène actif, induit par un contact préalable avec l'antigène. Normalement, un organisme est tolérant à ses propres constituants : c'est la tolérance du soi ou auto-tolérance. Celle-ci implique les lymphocytes T et, à un moindre degré, les lymphocytes B.

Mécanismes de la tolérance du soi

Tolérance T :

- Délétion (centrale, intra-thymique)
- Mécanismes complémentaires :
 - Anergie (centrale ou périphérique)
 - Suppression
 - Ignorance

Tolérance B :

- Délétion (dans moelle osseuse)
- Anergie
- Défaut de coopération T

II.1.1 La tolérance des lymphocytes T

La tolérance des lymphocytes T est induite essentiellement dans le thymus par délétion clonale, pendant la maturation des clones T autoréactifs (c'est-à-dire dont les récepteurs, les TCR, peuvent reconnaître un épitope du soi).

Le répertoire T est en effet façonné par le double jeu des sélections positive, puis négative. Sans revenir sur la génération aléatoire de la diversité des TCR, il faut se rappeler que, dans un premier temps, dans le cortex thymique, les lymphocytes T ayant acquis des TCR fonctionnels vont être sauvés d'une mort programmée apoptotique si ces récepteurs reconnaissent avec une avidité suffisante les molécules du CMH exprimées sur les cellules épithéliales thymiques ; c'est la sélection positive ; elle concerne des cellules T CD4⁺/CD8⁺ qui deviennent alors des T CD4⁺ ou des T CD8⁺ selon qu'elles ont reconnu une molécule de classe II ou de classe I, respectivement. Dans un second temps, les cellules CD4⁺ ou CD8⁺ qui reconnaissent, semble-t-il avec une assez forte avidité, un épitope du soi présenté à la jonction cortico-médullaire par des cellules dendritiques ou des macrophages, en association avec une molécule du CMH, sont éliminées par apoptose : c'est la sélection négative ou délétion clonale.

Ainsi, la grande majorité des clones T autoréactifs sont éliminés. Cependant, certains d'entre eux échappent à la délétion clonale thymique, soit parce que l'autoantigène correspondant

n'est pas exprimé dans le thymus (autoantigènes séquestrés), soit parce que l'épitope en question n'est pas reconnu avec une avidité suffisante pour entraîner la délétion du clone.

II.1.2 Trois mécanismes additionnels

Trois mécanismes additionnels contribuent à l'autotolérance en contrôlant les clones T ayant échappé à la délétion clonale thymique.

- L'ignorance, ou indifférence des lymphocytes T, concerne les épitopes présentés par les cellules des tissus qui n'expriment pas de molécules du CMH : les lymphocytes T peuvent entrer en contact avec eux sans les « voir », puisqu'ils ne peuvent reconnaître qu'un complexe épitope-CMH. C'est par exemple le cas des hématies et du tissu adipeux.
- L'anergie est un état de non-réponse spécifique induit dans un lymphocyte T par une stimulation antigénique non accompagnée des signaux de costimulation délivrés par certaines molécules membranaires des cellules présentatrices d'antigènes (CD80, CD86). Ces molécules sont exprimées essentiellement par des cellules présentatrices activées ; en leur absence, le lymphocyte T n'est pas tué, mais fonctionnellement inactivé, anergisé.
- Le troisième mécanisme est le contrôle des clones T autoréactifs par des lymphocytes T suppresseurs.

II.1.3 La délétion et l'anergie des lymphocytes B

La délétion et l'anergie des lymphocytes B peuvent survenir au cours de leur maturation dans la moelle osseuse ou plus tard, dans les organes lymphoïdes secondaires, ganglions lymphatiques, rate, tissu lymphoïde associé aux muqueuses.

La tolérance des lymphocytes B est moins efficace que celle des lymphocytes T. Cependant, la pleine activation des lymphocytes B nécessite, dans la majorité des cas, la coopération de cellules T. Donc, en l'absence de lymphocytes T autoréactifs fonctionnels, les lymphocytes B autoréactifs seront peu activés et ne sécréteront, au mieux, que des aAc dits naturels, d'isotype IgM, de faible titre, polyspécifiques et non pathogènes.

Autoanticorps naturels, autoanticorps pathologiques

	Autoanticorps naturels	Autoanticorps pathologiques
Spécificité	polyspécifiques	monospécifiques
Affinité	faible	forte
Isotypes	Ig M	Ig G > Ig M
Idiotypes	publiques	privés
Gènes VH	germinaux	mutés

II.1.4 L'autotolérance

Au total, l'autotolérance repose essentiellement sur la tolérance des lymphocytes T dont on peut penser qu'elle pourra être « court-circuitée » de différentes manières, fournissant alors aux lymphocytes B le 2^o signal nécessaire à la production de grandes quantités d'aAc potentiellement pathogènes.

II.2 MECANISMES DE L'AUTO-IMMUNISATION

Les mécanismes conduisant à une production d'aAc pathogènes par une rupture durable de l'autotolérance sont mal connus. La contribution indiscutable de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux ainsi que les résultats obtenus dans les modèles expérimentaux de maladies auto-immunes montrent que cette rupture est multifactorielle. Les principaux mécanismes qui pourraient être impliqués, non mutuellement exclusifs, sont les suivants :

- Court-circuit des lymphocytes T auxiliaires tolérants : un antigène exogène peut présenter des similitudes de structure avec un antigène du soi de telle sorte que la même molécule portera des épitopes du non-soi et un épitope du soi. Ainsi, des lymphocytes T reconnaissant un épitope étranger, non toléré, pourront coopérer avec des lymphocytes B dirigés contre l'épitope commun au soi et à l'antigène exogène, permettant ainsi aux lymphocytes B de produire de grandes quantités d'aAc. Ce mimétisme moléculaire pourrait rendre compte du rôle des infections dans l'auto-immunité. De façon analogue, la modification physique (U V, chaleur) ou chimique (médicaments hapténiques) d'un auto-antigène peut déclencher une auto-immunisation.

- L'expression anormale des molécules HLA de classe II à la surface de cellules, qui, naturellement, n'en expriment pas, peut permettre à des lymphocytes T ayant échappé à la délétion et à l'anergie de reconnaître un autoantigène. Des infections, en particulier virales, peuvent induire une telle expression. Cela n'est pas suffisant expérimentalement pour induire une maladie auto-immune, mais dans la mesure où l'auto-immunisation est multifactorielle, ce mécanisme peut être un des éléments impliqués. Un défaut de contrôle par des cellules T suppressives peut aussi contribuer à l'auto-immunisation, comme le montrent certains modèles animaux et comme le suggèrent les déficits en fonctions T-suppressives constatés dans nombre de maladies auto-immunes.
- Une hyperactivité des lymphocytes T et/ou B est aussi évoquée et constatée dans certaines maladies auto-immunes, en particulier systémiques. Elle peut être due à une infection des lymphocytes B par le virus d'Epstein Barr, à une activation polyclonale par un super antigène d'origine infectieuse, à une réaction du greffon contre l'hôte chez un receveur de moelle osseuse, à un traitement par l'IL2 ou encore à un défaut d'apoptose. On peut, là aussi, souligner le caractère multifactoriel de l'auto-immunité-maladie, car si une infection EBV s'accompagne en effet de la production d'aAc, celle-ci est transitoire et ne conduit qu'exceptionnellement à une maladie auto-immune.
- Un défaut de contrôle par le réseau idiotypique est aussi suggéré par des modèles animaux et par l'efficacité du traitement de certaines auto-immunisations par les immunoglobulines intraveineuses dont on a pu montrer que les anticorps anti-idiotypes étaient parfois le principe actif.
- Enfin, le système immunitaire ne développe pas de tolérance vis-à-vis des autoantigènes séquestrés de l'œil, des testicules ou du cerveau. Une lésion traumatique de ces tissus peut conduire à une auto-immunisation.

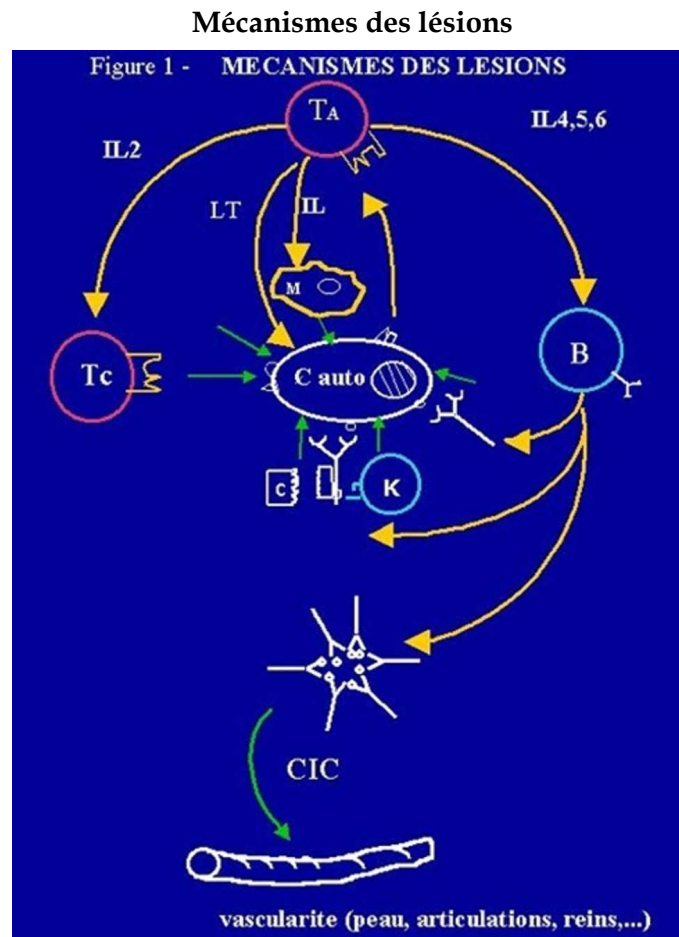
II.3 MECANISMES DES LESIONS

II.3.1 Maladies par auto-anticorps ou avec auto-anticorps ?

Les aAc sont, à ce jour, les principaux marqueurs immunologiques des maladies auto-immunes ; cependant, pour certains d'entre eux, la question se pose de savoir s'ils sont la cause ou la conséquence des lésions observées. C'est pourquoi il est plus correct de définir les maladies auto-immunes comme des maladies avec aAc (avec des taux significatifs de certains aAc) plutôt que comme des maladies par aAc. La meilleure preuve de leur pathogénicité est donnée par l'efficacité du transfert de la maladie, ou au moins des symptômes, par le sérum d'un animal atteint à un animal sain. Chez l'homme, ce type de

preuve est apporté par la constatation du transfert transitoire de la maladie ou de ses symptômes par les aAc IgG de la mère au fœtus (lupus néonatal, hyperthyroïdie néonatale...).

II.3.2 Rôle des auto-anticorps



Les auto-Ac peuvent être responsables des lésions de plusieurs façons :

- en fixant et en activant le système du complément sur la membrane de la cellule portant l'antigène cible, provoquant la lyse de cette cellule (anémie hémolytique auto-immune) ;
- en opsonisant la cellule ou la structure portant l'autoantigène correspondant, provoquant ainsi sa destruction par les macrophages (purpura thrombopénique idiopathique) ;
- en modifiant le signal transmis par un récepteur cellulaire, soit dans le sens de l'activation, comme les anti-récepteurs de la TSH dans la maladie de Basedow, soit dans celui de l'inhibition, comme les anti-récepteurs de l'acétylcholine dans la

myasthénie qui participent avec d'autres mécanismes au blocage de la plaque motrice ;

- en provoquant la formation durable de Complexes Immuns Circulants (CIC) qui pourront se déposer dans les vaisseaux et entraîner des lésions de vascularite dans divers organes, sans rapport avec la spécificité tissulaire des auto-anticorps (lupus érythémateux systémique) ;
- en formant in situ des complexes immuns générant une réponse inflammatoire et une altération de l'organe cible (pemphigus, pemphigoïde, syndrome de Goodpasture).

II.3.3 Rôle des lymphocytes T

Des lymphocytes T peuvent aussi, et ce de manière conjointe ou isolée, être directement responsables des lésions de certaines maladies auto-immunes. Ceci a été démontré dans des maladies auto-immunes expérimentales comme l'Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale (EAE) et le Diabète InsulinoDépendant (DID) de la souris NOD, par exemple, où la maladie n'est pas transmissible par le sérum, mais seulement par les lymphocytes T. C'est probable, mais moins facile à prouver, dans certaines maladies auto-immunes humaines comme la Polyarthrite Rhumatoïde (PR) et le DID.

III ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

III.1 INCIDENCE ET PREVALENCE

Prévalence des principales MAI (pour 105 habitants)

Polyarthrite rhumatoïde	500 (H) à 4000 (F)	75 à 90 % = F
Pathologies thyroïdiennes auto-immunes	100 (H) à 1000 (F)	90 % = F
Maladie cœliaque	100 à 500	
Diabète insulino-dépendant	200 à 300	
Syndrome de Gougerot-Sjögren	100 à 500	90 % = F
Lupus érythémateux aigu disséminé	15 à 20	70 à 95 % = F
Pemphigoïde bulleuse	10 à 20	
Cirrhose biliaire primitive	10 à 15	90 % = F
Sclérodemie	3 à 25	75 % = F
Polymyosites et dermatomyosites	6 à 7	
Myasthénie	5	
Granulomatose de Wegener	2 à 3	
Syndrome de Goodpasture	<1	
Polychondrite atrophiante	<1	
Fasciite à éosinophiles	<1	
Maladie de Biermer	?	
HAI	0,5	
Pemphigus vulvaire	0,13	

L'épidémiologie des maladies auto-immunes reste difficile à déterminer avec précision, car il faut éviter les biais de sélection liés au regroupement des patients dans les grands centres hospitaliers. Par exemple, les pathologies thyroïdiennes auto-immunes sont extrêmement fréquentes avec une prévalence de l'ordre de 1 % chez la femme qui est touchée 5 à 10 fois

plus souvent que l'homme. La polyarthrite rhumatoïde et le syndrome de Gougerot-Sjögren sont aussi des maladies systémiques fréquentes. La prévalence de la polyarthrite rhumatoïde est de 1000 à 4000 pour 100 000 habitants chez la femme et 300 à 1000 pour 100 000 habitants chez l'homme. Pour le syndrome de Gougerot-Sjögren, la prévalence est de 100 à 500 cas pour 100 000 habitants. Le diabète insulino-dépendant est aussi une maladie fréquente avec une prévalence de 200 à 300 pour 100 000 habitants. La prévalence de la maladie coéliqua paraît largement sous-estimée (100 à 200 pour 100 000 habitants) puisque des études récentes de dépistage des formes frustes la situent à près de 1/200 ! Le lupus érythémateux systémique est une maladie beaucoup plus rare avec une prévalence de 15 à 50 pour 100 000 habitants. Il en est de même pour la sclérodémie qui a une prévalence d'environ 20 pour 100 000 habitants. L'incidence de la sclérodémie est cependant probablement sous-estimée, car les premiers symptômes ne sont souvent rattachés à la maladie que plusieurs années plus tard. La prévalence de la dermatopolymyosite est d'environ 5 à 10 cas pour 100 000 habitants. Au total, une meilleure efficacité diagnostique, l'augmentation de la durée de vie des populations et la diminution de la mortalité des maladies auto-immunes les plus sévères, grâce à une meilleure prise en charge thérapeutique, donnent à ce groupe de pathologies une prévalence globale de 5 à 10 %, ce qui en fait un problème de Santé publique important que l'on situe juste derrière les cancers et les maladies cardiovasculaires.

III.2 SEX RATIO

De façon générale, les maladies auto-immunes s'observent préférentiellement chez la femme. Dans le lupus érythémateux systémique, la prédominance féminine est très nette avec un sex ratio de 9 pour 1. Pour la sclérodémie, la prédominance féminine est de 3 à 6 femmes pour 1 homme. Ces maladies s'observent à tout âge mais, chez la femme, préférentiellement en période d'activité ovarienne, avec un pic de fréquence entre 10 et 40 ans pour le lupus érythémateux systémique et entre 30 et 50 ans pour la sclérodémie. Le syndrome de Gougerot-Sjögren touche les femmes dans 90 % des cas et s'observe surtout autour de la période de la ménopause (âge moyen lors de l'apparition du premier symptôme : 43 ans).

III.3 FACTEURS GENETIQUES

Les maladies auto-immunes sont d'origine multifactorielle. En effet, la prédisposition à ces maladies repose le plus souvent à la fois sur des facteurs propres à l'individu (facteurs génétiques et endocriniens) et des facteurs d'environnement. L'existence d'une prédisposition génétique est démontrée par les formes familiales de maladies auto-

immunes spécifiques ou non spécifiques d'organes (la fréquence des formes familiales du lupus érythémateux systémique est évaluée à environ 8 %) et surtout par la concordance de ces maladies chez les jumeaux monozygotes (25 % et 30 % de concordance dans le lupus et le diabète insulino-dépendant, respectivement). Cependant cette concordance n'est que partielle, ce qui suggère le rôle d'autres facteurs, en particulier l'environnement.

Les facteurs génétiques associés aux maladies auto-immunes ont initialement concerné certains phénotypes du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Leur implication comme terrain génétique favorisant l'émergence de maladies auto-immunes est variable selon les maladies étudiées. Certains allèles de DR1 (DRB1*01...) et DR4 (DRB1*0401, 0404 et 0405) sont des facteurs de risque pour la polyarthrite rhumatoïde, les allèles de susceptibilité codant pour une séquence d'acides aminés commune en position 70-74 de la chaîne DR β . Dans le cas du diabète insulino-dépendant les allèles DR3 et DR4 (surtout s'ils sont associés) et plus encore certains allèles DQB1 sont des gènes de susceptibilité, avec un rôle favorisant ou protecteur en fonction de la séquence de la molécule codée. 90 % des patients ayant une maladie cœliaque expriment l'allèle DQ2 (DQ2=DQA1*0501/DQB1*02..).

L'implication des gènes du CMH est par contre plus faible, bien que significative, pour la plupart des autres maladies auto-immunes ; c'est par exemple le cas pour DR2 ou DR3 dans le lupus érythémateux systémique (38 % des LES possèdent DR3, contre 20 % chez les témoins).

Les déficits en fractions précoces du complément (C1q, C1r, C1s, C2 et C4) sont associés à une incidence accrue de maladies auto-immunes : déficit homozygote en C4 (75 % de lupus), en C1q (90 % de lupus). Le déficit en immunoglobulines A est également fréquemment associé à des désordres auto-immuns (maladie cœliaque, par exemple).

Actuellement d'autres gènes sont en étude au cours des maladies auto-immunes, comme les gènes de certains récepteurs des immunoglobulines et des récepteurs des lymphocytes T, des gènes de cytokines et des gènes régulant les phénomènes d'apoptose (Fas ligand, bcl2...) ou l'activation lymphocytaire (CTLA-4, CD40 ligand...).

Au total, la susceptibilité aux maladies auto-immunes est polygénique, ce que confirment les études en cours dans les modèles animaux : 7 à 10 loci sont impliqués dans la susceptibilité à l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale ; il en est de même pour le diabète insulino-dépendant et le lupus murin.

III.4 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Parmi les facteurs d'environnement incriminés, l'implication des infections est suggérée par de nombreux arguments indirects, comme, par exemple, une fréquence anormalement élevée d'anticorps antiviral d'Epstein-Barr dans la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en

plaques. Il existe aussi, pour ces deux maladies, un gradient géographique de fréquence Sud / Nord qui ne peut se résumer à la seule contribution de facteurs génétiques, suggérant là encore l'implication de facteurs environnementaux. Plus pertinentes sont les communautés de structures entre bactéries et auto-antigènes qui rendent compte de la pathogénie de l'arthrite aux adjuvants du rat (communauté de structure entre *Mycobacterium tuberculosis* et la membrane synoviale des articulations) et de celle du rhumatisme articulaire aigu de l'homme (communauté de structure entre la protéine M du streptocoque et l'endocarde). Cependant de tels arguments directs sont rares et les infections ne sont sans doute pas, à elles seules, responsables de maladies auto-immunes.

Les hormones sexuelles ont un rôle important dans l'apparition de maladies auto-immunes. Ceci est démontré dans les modèles expérimentaux animaux. Dans l'espèce humaine, la survenue des maladies auto-immunes préférentiellement chez les femmes en période d'activité génitale et les rôles parfois aggravants de la grossesse et de la contraception hormonale confirment cette importance. La grossesse et les traitements inducteurs de l'ovulation peuvent aggraver un lupus érythémateux systémique (grossesse ou post-partum immédiat). De façon générale, les œstrogènes sont impliqués dans le déclenchement de l'auto-immunité, avec les mêmes réserves que celles déjà citées concernant le rôle des infections : ce sont probablement des facteurs déclenchants qui révèlent la présence d'un terrain auto-immun sous-jacent.

Les rayons ultraviolets sont également capables de déclencher une maladie auto-immune et on connaît le caractère très photosensible de l'éruption cutanée du lupus.

De même, certains médicaments induisent l'apparition d'aAc et de certaines manifestations cliniques de maladies auto-immunes (le modèle classique est celui du traitement par procainamide dans l'apparition d'un lupus érythémateux systémique). Des médicaments plus récemment utilisés comme l'interféron alpha (prescrit par exemple dans le traitement des hépatites virales) et les anti-tumor necrosis factors alpha peuvent induire une auto-immunité biologique qui peut même parfois s'accompagner de manifestations cliniques.

L'exposition professionnelle à des substances toxiques a été impliquée dans la survenue d'une sclérodermie. L'exposition à la silice est parfois retrouvée chez les patients présentant une sclérodermie. Les sujets en contact avec du chlorure de vinyle peuvent développer un syndrome de Raynaud avec sclérose cutanée et une acro-ostéolyse. La recherche d'un facteur d'environnement doit donc être systématique lors du diagnostic de sclérodermie, surtout si elle survient chez un homme. Enfin, la sclérodermie et la dermatopolymyosite sont parfois associées à un cancer et sont alors considérées comme des syndromes paranéoplasiques. Ces deux maladies imposent donc la recherche d'une néoplasie sous-jacente.

IV ASPECTS DIAGNOSTIQUES

IV.1 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

IV.1.1 Les auto-anticorps les plus pertinents

Les aAc sont les principaux marqueurs immunologiques des maladies auto-immunes. Ils sont utiles dans trois circonstances : établir un diagnostic difficile, poser le diagnostic étiologique d'un syndrome ou suivre l'évolution d'une maladie auto-immune sous traitement. Par contre, ils ne peuvent pas servir d'outil de dépistage d'une maladie auto-immune donnée au sein de l'ensemble d'une population du fait de la faible prévalence de la maladie considérée et de la présence de quelques porteurs sains d'aAc dans la population normale.

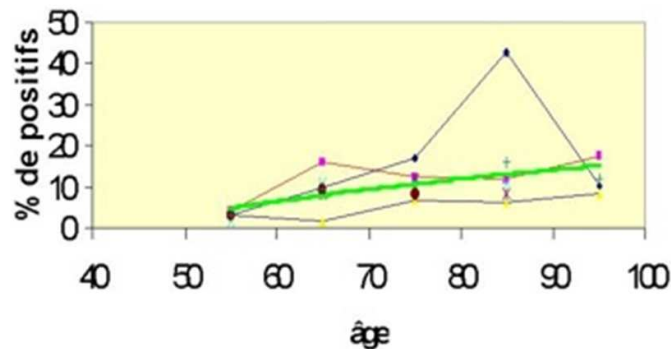
Auto-anticorps chez l'individu sain

Spécificité	%
Anti-cellules pariétales gastriques	3-5 %
Anti-mitochondries	1-4 %
Anti-muscle lisse	3-6 %
Anti-thyroperoxydase	7 %
Anti-thyroglobuline	2-23 %
Facteur rhumatoïde	4-14 %
Anti-nucléaires	2-5 %
Anti-phospholipides	2-15 %

L'existence de l'auto-immunité « physiologique », qui se traduit par des taux faibles ou très faibles d'aAc chez l'individu normal, permet de bien comprendre la notion de seuil : un titre d'aAc inférieur à ce seuil n'aura pas de signification pathologique. Ce seuil est variable d'un aAc à un autre, selon la technique utilisée pour sa détection et, éventuellement, selon le sexe et l'âge (figure) ; il doit être signalé par le biologiste et pris en compte par le clinicien.

Anti-noyaux et vieillissement

Figure 2 - **anti-noyaux et vieillissement**



Nous n'envisagerons ici que les aAc les plus pertinents sur le plan du diagnostic ; successivement les aAc anti-antigènes nucléaires, non spécifiques d'organe, les autres aAc non spécifiques d'organe et les aAc spécifiques d'organe ou, du moins, associés à des maladies auto-immunes spécifiques d'organe.

IV.1.1.1 Auto-anticorps anti-antigènes nucléaires

La recherche d'aAc anti-noyaux des cellules (AN) est le test de dépistage le plus sensible et le plus utilisé pour les maladies auto-immunes systémiques. Ce test utilise actuellement des cellules d'origine cancéreuse (HEp2) fixées sur une lame et la présence d'anticorps anti-nucléaires est révélée par une technique d'immunofluorescence indirecte. La positivité du test indique la présence d'anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes nucléaires que l'on pourra ensuite caractériser par d'autres techniques. On peut déjà apprécier le type de fluorescence (homogène souvent associée à la présence d'anticorps anti-histone ou anti-ADN, périphérique plus évocatrice de la présence d'anti-ADN, mouchetée associée à la présence d'anticorps reconnaissant diverses nucléoprotéines solubles comme les Sm, les RNP, SS-A et SS-B et enfin nucléolaire ou centromérique au cours de la sclérodermie). Il faut aussi apprécier le titre des AN qui se définit par l'inverse de la dernière dilution du sérum testé pour laquelle ils restent positifs. Le seuil est fixé autour de 80 ou 100, voire plus haut, chez l'individu âgé, surtout la femme. Dans le lupus systémique, les AN sont présents dans plus de 90 % des cas et ils ont souvent des titres supérieurs à 500. Ces aAc peuvent toutefois être également observés dans d'autres maladies auto-immunes systémiques avec une fréquence assez élevée.

Les données de la littérature sont très discordantes (variations techniques, biais de recrutement, etc...) : de 13 à 96 % (!) au cours des sclérodermies, de 40 à 70 % dans le

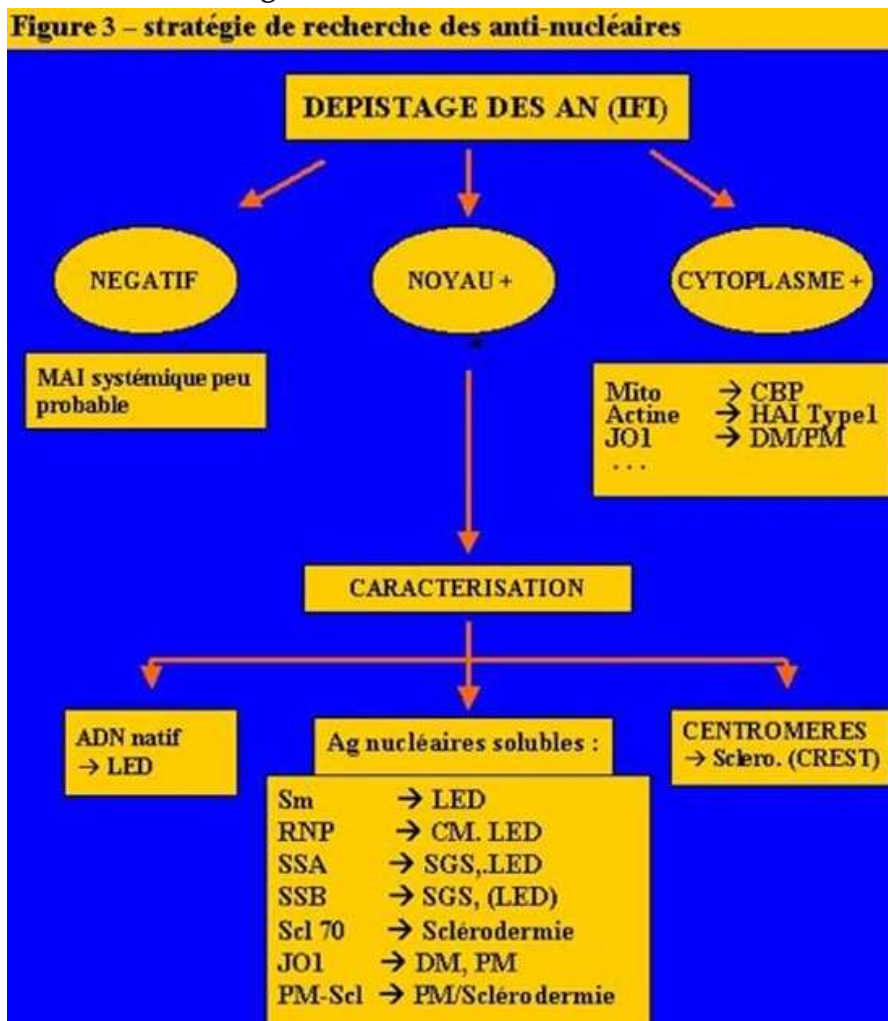
Syndrome de Gougerot-Sjögren, de 15 % à 30 % dans les dermatopolymyosites, de 30 à 70 % dans la Polyarthrite Rhumatoïde, et de 100 % dans les Connectivites Mixtes. Il peut aussi être positif, mais en général à des titres faibles de l'ordre de 100 ou 200, dans diverses maladies (leucémies, cancers, infections virales..) et même chez des sujets normaux, surtout âgés. C'est donc, vis à vis du lupus systémique, un test très sensible mais peu spécifique.

La mise en évidence d'anticorps anti-ADN natif (ADNn) est le signe biologique le plus spécifique du lupus systémique. Le test de référence est le test radio-immunologique de Farr, mais d'autres sont couramment utilisés comme le test d'immunofluorescence indirecte sur le kinétoplaste de *Crithidia luciliae* ou des tests ELISA. Le test de Farr est positif chez 50 à 95 % des sujets atteints de lupus systémique. Plus souvent positive en phase active qu'en phase inactive de la maladie, la détection d'anticorps anti-ADNn peut se négativer sous traitement et est donc utile au suivi thérapeutique. Ces anticorps ne sont qu'exceptionnellement positifs dans d'autres maladies que le lupus systémique et constituent donc un test très spécifique et assez sensible.

Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA, pour « extractable nuclear antigens » ou anti-ECT, pour extraits cellulaires thymiques) reconnaissent des protéines non basiques et relativement solubles dans les tampons salins. Nombre de ces protéines solubles sont liées à des petits ARN riche en uridine, présents dans le nucléoplasme, le nucléole mais aussi, pour certains, le cytoplasme. Cette catégorie regroupe principalement les anticorps anti-Sm, -RNP, -SS-A(Ro), -SS-B(La), -PMScl, -JO1 et -Scl70. La recherche de ces anticorps n'est indiquée, en règle, que lorsque le dépistage des AN par immunofluorescence s'est révélé positif. Elle fait appel à des techniques d'immunoprécipitation complétées de plus en plus souvent par des techniques immunoenzymatiques pour leur caractérisation. Les anticorps anti-Sm ne se rencontrent guère que dans le lupus systémique, dont ils sont très spécifiques, mais leur sensibilité est faible (20 à 30 %). Les anti-RNP ne sont pas spécifiques d'une maladie auto-immune mais ils sont presque toujours positifs (93 à 100 % des cas) dans les Connectivites Mixtes (CM) où leur négativité doit faire discuter la justesse du diagnostic. Ils sont en effet présents dans seulement 30 à 40 % des cas de lupus systémique et 15 à 20 % des cas de sclérodémie. Au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), les anticorps anti-SS-A et anti-SS-B s'observent dans 40 à 60 % des cas ; mais, dans le lupus systémique, les anticorps anti-SSA sont présents dans 25 à 35 % des cas et les anticorps anti-SS-B dans 10 % des cas ; les anticorps anti-SS-B sont donc un peu plus spécifiques du SGS, mais très peu sensibles. L'intérêt des anticorps anti-SS-A réside plutôt dans les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire que l'on peut observer chez les nouveau-nés issus de mères anti-SS-A positives ; cependant, même dans ce cas, cet accident ne survient que dans environ une grossesse sur 20. Les anticorps anti-SS-A cytoplasmiques peuvent échapper au dépistage des AN par immunofluorescence ; il est donc légitime de les rechercher même si les AN sont négatifs, dans les cas suivants : a) suspicion de lupus néonatal ou de Bloc Auriculo-Ventriculaire (BAV) congénital, b) avortements à répétition, c) grossesse à risque de a ou b, et d) Lupus Cutané Subaigu (Nomenclature des Actes de Biologie Médicale). Les

anticorps anti-PM-Scl s'observent plutôt au cours d'une forme mixte de polymyosite avec sclérodermie. Les anticorps anti-JO1 (dirigés contre une sous-unité de l'histidyl-tRNA synthétase) s'observent au cours des dermatomyosites ou polymyosites (@ 20 % des cas ; surtout ceux qui comportent une fibrose pulmonaire interstitielle diffuse). Les anticorps anti-Scl 70, dirigés contre l'ADN topoisomérase I, sont spécifiques de la sclérodermie systémique et s'observent dans 20 à 50 % des cas (ils se révèlent habituellement par une fluorescence mouchetée). Enfin, les anticorps anti-centromères sont presque spécifiques d'une forme particulière de Sclérodermie, le syndrome de CREST (qui associe des calcifications sous cutanées, un syndrome de Raynaud, une atteinte œsophagienne (esophagus en anglais d'où le E de l'acronyme), une sclérodactylie et des télangiectasies). En résumé, la recherche des AN est le test de dépistage des maladies auto-immunes systémiques, les anticorps anti-ADN natif et les anticorps anti-Sm sont spécifiques du lupus systémique et les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles sont des marqueurs plus ou moins spécifiques d'entités nosologiques dont le diagnostic clinique est souvent malaisé, d'où leur utilité.

Stratégie de recherche des antinucléaires



IV.1.1.2 Autres auto-anticorps non spécifiques d'organe

4. 1. 1. 2. 1 - Anticorps anti-phospholipides

Les anticorps anti-phospholipides représentent une famille très hétérogène d'aAc qui font partie intégrante de la définition du syndrome des antiphospholipides (SAPL). Ce syndrome associe des thromboses, des avortements ou des pertes fœtales répétés et des anticorps anti-phospholipides. Les principaux sont les anti-cardiolipide (ACL), les anticoagulants circulants (ACC) et les anticorps anti- bêta 2 glycoprotéine 1 (A β 2GP1) :

Les ACL sont mis en évidence par un test de type ELISA. Ils sont fréquents dans le lupus systémique, surtout si celui-ci est compliqué d'un SAPL (dit SAPL secondaire), ainsi que dans le SAPL isolé (dit primaire). Les ACL se rencontrent aussi dans nombre de maladies infectieuses auquel cas ils ne s'accompagnent pas de thromboses, ce qui rend leur présence peu spécifique. Les ACL du lupus et du SAPL se distinguent de ceux que l'on rencontre dans les infections car ils persistent pendant plus de 3 mois à des taux relativement élevés et sont d'isotype IgG.

Les anticoagulants circulants de type lupique, ou lupus anticoagulants, ainsi nommés parce qu'ils ont initialement été mis en évidence chez des patients lupiques, sont des anticorps antiphospholipides induisant un allongement des tests de coagulation in vitro. Vis-à-vis du SAPL, ils ont à peu près la même sensibilité que les ACL, mais leur recherche en est complémentaire, car ils peuvent être seuls positifs, et réciproquement.

Les anti- β 2GP1 ne se rencontrent guère dans les infections et sont donc plus spécifiques du SAPL vis-à-vis duquel ils sont cependant moins sensibles que les ACL ou les ACC.

4. 1. 1. 2. 2 - Facteurs Rhumatoïdes

Les Facteurs Rhumatoïdes (FR) sont des aAC dirigés contre le fragment constant Fc des IgG humaines et/ou animales. On les détecte et on les dose par le test au latex, dans lequel les FR de classe IgM agglutinent des particules de latex ou de polystyrène recouvertes d'IgG humaines, et par la réaction de Waaler-Rose, où ces anticorps agglutinent des hématies humaines Rh - recouvertes d'anticorps de lapin anti hématies humaines. Ces tests d'agglutination ne détectent pratiquement pas les éventuels FR d'isotype IgA ou IgG, mais sont, en pratique, suffisants pour le diagnostic de la Polyarthrite Rhumatoïde. La sensibilité et la spécificité des FR dépendent beaucoup du contexte clinique : la sensibilité est d'environ 80 % dans une polyarthrite rhumatoïde évoluant depuis quelques années mais seulement de l'ordre de 30 % dans les premiers mois de la maladie (contre 0 à 6 % chez les sujets sains) ; la spécificité est médiocre (40 %) si le contexte clinique est mal ciblé (fièvre, baisse de l'état général, arthralgies diffuses), mais bonne (80 %) s'il s'agit de polyarthrites. En effet, les FR sont fréquents dans les maladies infectieuses chroniques et non exceptionnels dans

d'autres maladies auto-immunes et chez les sujets sains (0 à 6 %), surtout âgés. Des titres élevés de FR semblent être associés à un mauvais pronostic.

4. 1. 1. 2. 3 - Anticorps anti-mitochondries

Les anticorps anti-mitochondries les plus fréquemment rencontrés et les plus utiles sont révélés et dosés en routine par immunofluorescence sur des coupes de foie, de rein et d'estomac de rat ou de souris (on parle de « triple substrat », dans lesquelles les anticorps se fixent sur le cytoplasme des cellules riches en mitochondries. L'antigène cible est le plus souvent une sous-unité de 70 kD de la pyruvate deshydrogénase. Ces anticorps, à un titre supérieur ou égal à 80, sont très caractéristiques de la cirrhose biliaire primitive (CBP), avec une sensibilité de l'ordre de 90 à 99 %, ainsi qu'une très bonne spécificité, puisqu'on ne les trouve que rarement ailleurs. Il s'agit donc d'Ac non spécifiques d'organe qui sont cependant très spécifiques d'une maladie auto-immune limitée au foie.

4. 1. 1. 2. 4 - Anticorps anti-muscles lisses

Les anticorps anti-muscles lisses les plus intéressants en clinique sont les anticorps anti-actine qui, à un titre supérieur ou égal à 80, sont très spécifiques des hépatites chroniques auto-immunes (en particulier des hépatites auto-immunes de type 1), avec une grande sensibilité.

On les détecte par immunofluorescence sur « triple substrat », où ils se fixent sur les muscles lisses des vaisseaux sanguins, et on les caractérise par immunofluorescence sur cellules HEp2 où ils se fixent sur les filaments d'actine du cytosquelette. Les autres antigènes du cytosquelette sont la cible d'auto-anticorps de moindre intérêt car beaucoup moins spécifiques.

4. 1. 1. 2. 5 - Anticorps anti-microsomes

Les anticorps anti-microsomes de Foie et de Rein (ou anti-MFR ou encore anti-LKM pour Liver/Kidney Microsomes, ou encore anti-Reticulum Endoplasmique) sont aussi détectés par immunofluorescence sur « triple substrat ». Les plus utiles en clinique sont les anti-LKM1, dirigés contre le cytochrome P450 2D6, et rencontrés dans les hépatites auto-immunes de type 2 (titre supérieur ou égal à 80 dans 80 % des cas), mais aussi dans l'hépatite virale C (1 à 5 %) et dans les hépatites induites par l'halotane (25 %).

4. 1. 1. 2. 6 - Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires

Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ou ANCA pour anti-Neutrophil Cytoplasm Antibodies) sont révélés par immunofluorescence indirecte sur des polynucléaires neutrophiles étalés sur une lame de verre et fixés par l'éthanol. Deux aspects prédominant : un marquage du cytoplasme définissant les cANCA (cytoplasmic ANCA) avec une fluorescence clairement cytoplasmique et granulaire ; ils correspondent le plus souvent à des anticorps anti-protéinase 3 que l'on peut caractériser et doser par ELISA et qui sont très spécifiques de la granulomatose de Wegener (sensibilité autour de 66 % et spécificité autour de 98 %). Fait intéressant, le titre des cANCA diminue quand le traitement est efficace, mais la valeur prédictive de rechute attribuée à une remontée du titre est discutée. Le deuxième aspect est moins spécifique : il s'agit, sur des polynucléaires fixés à l'éthanol (mais pas si la fixation est réalisée en formol), d'un marquage périnucléaire définissant les pANCA (perinuclear ANCA) dont la cible est, une fois sur deux environ, la myéloperoxydase.

De très nombreuses autres enzymes des polynucléaires peuvent être la cible d'auto-anticorps de type ANCA, qui peuvent également survenir de façon secondaire à une inflammation aiguë, par exemple dans le cadre d'une infection. Les anticorps anti-myéloperoxydase, et, à un moindre degré, les anticorps anti-protéinase 3, sont des marqueurs sensibles d'autres vascularites systémiques telles que la polyangéite microscopique, le syndrome de Churg et Strauss et la glomérulonéphrite sclérosante pauci-immune. Dans le syndrome de Goodpasture, les anticorps anti-membrane basale glomérulaire sont associés une fois sur deux à des ANCA.

4. 1. 1. 2. 7 - Auto-anticorps associés à des maladies auto-immunes spécifiques d'organe

Nous décrirons sous ce titre des aAc spécifiques de tissus et en rapprocherons les anti-gliadine parce qu'ils sont associés à la maladie cœliaque.

4. 1. 1. 2. 8 - Anticorps antithyroïdiens

Les anticorps anti-Thyroglobuline (TG) et les anticorps anti-thyropéroxydase (TPO) se dosent par ELISA et les anticorps anti-récepteurs de la TSH, par une technique radio-immunologique.

Les anticorps anti-TPO sont pratiquement constants dans la thyroïdite de Hashimoto (titres élevés) et dans le myxoédème primitif et très fréquents dans la maladie de Basedow (75 %). Les anticorps anti-TG sont un peu moins sensibles (85 et 50 %, respectivement) et exceptionnellement isolés ; leur recherche n'est donc indiquée que devant des anticorps anti-TPO négatifs dans un contexte où une thyroïdite auto-immune est néanmoins

suspectée. Les anticorps anti-TG et anti-TPO sont positifs chez 4 à 8 % des sujets sains et plus encore chez la femme et après 60 ans. Ils sont assez souvent positifs dans d'autres maladies auto-immunes, sans que l'atteinte fonctionnelle de la glande thyroïde soit fréquente.

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont de bons éléments de diagnostic de la maladie de Basedow car ils sont présents à des titres élevés dans 90 % des cas, alors que leur présence est rare dans les autres thyroïdites et exceptionnelle chez les sujets sains.

Ces auto-anticorps sont clairement pathogènes, car ils stimulent le récepteur de la TSH sur les thyrocytes, mimant l'action de l'hormone et sont associés à des taux sériques très bas de celle-ci. L'activation cellulaire qu'ils induisent est responsable de l'hyperthyroïdie observée dans la maladie de Basedow. Dans de très rares cas, les anticorps anti-récepteurs de la TSH peuvent être bloquants et responsables alors d'une hypothyroïdie associée à des taux très élevés de TSH circulante. Ces IgG traversent le placenta et peuvent entraîner une hyperthyroïdie néonatale transitoire (dans seulement 1 à 5 % des cas).

4. 1. 1. 2. 9 - Anticorps anti-peau

Ce sont de bons éléments de diagnostic dans les maladies auto-immunes bulleuses. Leur pathogénicité a souvent été démontrée et leurs cibles identifiées. Ils sont dépistés, au laboratoire, par des tests d'immunofluorescence soit directe, sur une biopsie de peau lésée, soit indirecte, sur des coupes de peau humaine ou de lèvre de lapin. Les anticorps anti-substance intercellulaire (inter-kératinocytaires) définissent le groupe des Pemphigus (pemphigus vulgaire, pemphigus superficiel et pemphigus paranéoplasique), tandis que les anticorps dirigés contre la jonction dermo-épidermique se rencontrent dans les Pemphigoïdes (pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde cicatricielle, pemphigoïde gestationis), la dermatose à IgA linéaires et l'épidermolyse bulleuse acquise.

4. 1. 1. 2. 10 - Anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine

Le dosage des anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine (anti-RACH) est un dosage radio-immunologique. La présence des anti-RACH est très spécifique de la myasthénie. Sa sensibilité est moyenne dans la myasthénie oculaire (50 à 60 %) et excellente dans la myasthénie généralisée (80 à 95 %). La corrélation des titres avec l'activité de la maladie rend ce test utile au suivi thérapeutique. Ces anticorps sont pathogènes, comme en témoignent, entre autres, les syndromes myasthéniques transitoires observés chez 10 à 20 % des nouveau-nés de mère myasthénique.

4. 1. 1. 2. 11 - Anticorps anti-estomac

Les anticorps anti-cellules pariétales gastriques et anti-Facteur Intrinsèque sont associés à la gastrite atrophique de type A et à l'anémie de Biermer qui paraît en découler par défaut d'absorption de la vitamine B12. Les anticorps anti-cellules pariétales sont recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupes d'estomac de rat ou de souris ; ils reconnaissent l'ATPase H⁺/K⁺ dépendante (ou pompe à protons) ; Ils sont très fréquents dans l'anémie de Biermer (70 à 100 %), un peu moins dans la gastrite atrophique (20 à 50 %) et surtout peu spécifiques puisque on en trouve fréquemment dans les endocrinopathies auto-immunes, notamment thyroïdites et DID, dans les cancers gastriques (20 à 40 %) et même chez les sujets sains, surtout âgés (5 à 15 %). Les anticorps anti-Facteur Intrinsèque sont, par contre, des marqueurs très spécifiques de l'anémie de Biermer, mais leur sensibilité est plus faible (50 à 70 % des patients).

4. 1. 1. 2. 12 - Anticorps anti-membrane basale glomérulaire

Les anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG) sont, au mieux, détectés par immunofluorescence directe sur la ponction biopsie rénale des patients atteints de syndrome de Goodpasture ; un dépôt linéaire d'IgG est très spécifique de cette maladie. Ces anticorps peuvent aussi être recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupes de reins humains ou simiens ainsi que par ELISA. Ces anticorps reconnaissent aussi le même épitope sur la membrane alvéolaire pulmonaire, ce qui explique l'habituelle atteinte pulmonaire de ce syndrome.

4. 1. 1. 2. 13 - Anticorps antisystème nerveux

Les anticorps anti-MAG (myelin associated glycoprotein) sont des IgM monoclonales associées à des neuropathies sensitives ou sensitivomotrices démyélinisantes. On ne les recherche donc que dans le cadre de neuropathies associées à une IgM monoclonale sérique. Les anticorps anti-gangliosides sont dirigés contre des glycolipides ubiquitaires dont le Système Nerveux est particulièrement riche. Les plus fréquemment observés en clinique sont les anticorps anti-GM1. Des IgM (polyclonales) anti-GM1 peuvent être détectées chez 30 à 50 % des patients atteints de Neuropathies Motrices Multifocales avec Bloc de Conduction. Ces auto-anticorps ont un grand intérêt pronostic car leur présence prédit une sensibilité de la neuropathie au traitement par des immunoglobulines intraveineuses.

4. 1. 1. 2. 14 - Auto-anticorps associés au diabète

Parmi les nombreux auto-anticorps associés au Diabète InsulinoDépendant auto-immun (DID), quatre méritent une mention spéciale : les anticorps dirigés contre les cellules b des îlots de Langerhans (ou ICA pour islet cell antibody, objectivés par immunofluorescence indirecte sur coupes de pancréas, les anticorps anti-Glutamic Acid Decarboxylase (ou-anti-GAD), les anticorps anti-IA-2 dirigés contre une protein-tyrosine-phosphatase des îlots de Langerhans et les anticorps anti-insuline.

La recherche des ICA est la technique originale ; elle détecte les anticorps anti-GAD et les anticorps anti-IA-2, mais pas les anticorps anti-insuline qui peuvent être les premiers à apparaître. La mise en évidence d'anticorps anti-insuline n'a aucune valeur si le patient a reçu un traitement par insuline. Les anticorps anti-GAD (présents dans 80 % des cas au début de la maladie), anti-IA-2 et anti-insuline (présents dans 50 % des cas au début de la maladie) sont plus fiables et intéressent le clinicien à deux titres : la présence d'au moins un de ces trois auto-anticorps affirme l'étiologie auto-immune d'un diabète et, chez les sujets à risque (enfant ou germain d'un patient atteint de DID ayant un des génotypes HLA de susceptibilité-cf.chap 3.3), a une valeur prédictive du développement d'un DID d'autant plus élevée qu'elle est associée à un ou deux autres autoanticorps. Malheureusement, à ce jour, cette prédiction ne peut pas être suivie d'une thérapeutique préventive efficace. Ces anticorps ne semblent pas avoir d'intérêt dans le suivi thérapeutique : ils tendent spontanément à disparaître au cours de l'évolution de la maladie, lorsque les îlots de Langerhans sont totalement détruits et qu'il n'y a plus d'auto-antigènes. Seuls les anticorps anti-GAD peuvent persister car l'enzyme qu'ils reconnaissent est présente dans d'autres tissus que le pancréas.

4. 1. 1. 2. 15 - Auto-anticorps associés à la maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une maladie complexe. D'une part, c'est une intolérance au gluten, caractérisée par la présence d'anticorps anti-gliadine (qui ne sont pas des aAc), d'isotype IgG et surtout IgA. D'autre part, c'est une maladie auto-immune avec des réponses IgG et surtout IgA contre l'endomysium des fibres musculaires lisses et la réticuline. Le principal autoantigène reconnu par les anticorps anti-endomysium est la transglutaminase tissulaire (tTG). Les IgA anti-endomysium et les IgA anti-tTG sont les aAc les plus sensibles (85 à 100 %) et les plus spécifiques (95 à 100 %) vis-à-vis de la maladie cœliaque et de la dermatite herpétiforme qui en est probablement la forme cutanée. Les anticorps anti-endomysium se recherchent par immunofluorescence indirecte sur coupes d'œsophage de singe qui est actuellement la meilleure technique validée. Cependant elle n'est pas toujours facile à interpréter, relativement lourde à mettre en œuvre et semi-quantitative. La recherche des IgA anti-transglutaminase en ELISA semble constituer une alternative intéressante, notamment pour le dépistage des formes frustes, dépistage nécessaire car il justifie la mise

en place d'un régime sans gluten. Les anticorps anti-gliadine, si l'on dose les IgG et les IgA, ont une sensibilité à peu près équivalente aux IgA anti-endomysium, mais une spécificité insuffisante : on en rencontre dans la Polyarthrite Rhumatoïde, des hépatopathies, et certaines néphropathies. Ils semblent cependant intéressants, d'une part chez les enfants de moins de 2 ans chez lesquels les IgA anti-gliadine pourraient apparaître avant les IgA anti-endomysium et, d'autre part, en cas de déficit en IgA où seules des IgG anti-gliadine peuvent être présentes. Les anticorps anti-réticuline se sont avérés moins sensibles et moins spécifiques (mais ce point est encore discuté) que les anticorps anti-endomysium. Enfin, le titre des anticorps anti-gliadine et celui des anticorps anti-endomysium diminue en quelques mois au cours d'un régime sans gluten bien suivi, et augmente à nouveau en cas d'écart de régime, ce qui fait de ces anticorps de bons outils de suivi du traitement.

IV.1.2 Les autres éléments biologiques

Les anomalies biologiques fréquemment observées au cours de ces maladies concernent les perturbations de l'hémogramme, les troubles de la coagulation, une hypergammaglobulinémie, un syndrome inflammatoire et les signes biologiques témoins d'une souffrance viscérale. Anémie, leucopénie et thrombopénie sont fréquentes.

- L'anémie peut avoir diverses étiologies. Il peut s'agir d'une anémie hémolytique auto-immune, d'une anémie par carence martiale (hémorragie, trouble de l'absorption), d'une anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique, d'une anémie par microangiopathie thrombotique, par phénomène immuno-allergique (médicaments), d'origine mégaloblastique (en cas de maladie de Biermer associée) ou enfin par érythroblastopénie (particulièrement en cas de thymome). Il est important de noter que l'origine inflammatoire de l'anémie est rare (peut se voir dans le lupus, la sclérodermie ou le syndrome de Gougerot-Sjögren).
- Une leucopénie inférieure à 4 g/l, avec le plus souvent une lymphopénie inférieure à 1 g/l ou parfois une neutropénie inférieure à 2 g/l, est souvent observée dans les maladies auto-immunes. Le mécanisme de la lymphopénie et de la neutropénie est habituellement auto-immun, la production médullaire de ces cellules restant normale.
- Une thrombopénie inférieure à 100 g/l est aussi fréquente. Elle est le plus souvent d'origine auto-immune et la profondeur de la thrombopénie est très variable (du véritable purpura thrombopénique auto-immun avec un taux de plaquettes inférieur à 20 g/l à la thrombopénie modérée autour de 80-100 g/l n'entraînant pas de manifestations hémorragiques). Plus rarement, la thrombopénie peut être associée à un purpura thrombotique thrombocytopénique. Dans le contexte d'un lupus érythémateux systémique, la thrombopénie peut être associée à la présence

d'anticorps anti-phospholipides (cf. Item 117 : Diagnostic des connectivites : http://umvf.univ-nantes.fr/immunologie/enseignement/immuno_117a/site/html/1.html).

Les troubles de la coagulation incluent l'allongement du temps de céphaline activé secondaire à la présence d'anticorps anti-phospholipides. Il peut y avoir dans quelques cas des auto-anticorps dirigés contre un facteur de la coagulation (principalement anti-facteur VIII). Des perturbations globales de la coagulation peuvent également s'observer en cas de phénomène de coagulation intravasculaire aiguë disséminée. L'électrophorèse des protéines sériques met souvent en évidence une hypergammaglobulinémie polyclonale, témoignant de l'intensité de la réponse humorale au cours de ces maladies. L'augmentation forte et quasi élective des IgG se rencontre surtout dans les hépatites auto-immunes ; celle des IgM, dans la cirrhose biliaire primitive. Dans les maladies auto-immunes systémiques, l'hypergammaglobulinémie porte sur les trois isotypes avec une prédominance pour les IgG. Une immunoglobuline monoclonale est relativement fréquente dans le syndrome de Gougerot-Sjögren (16 à 70 %). Un syndrome inflammatoire est assez fréquemment observé au cours de la polyarthrite rhumatoïde et de la dermatopolymyosite. Dans le lupus, il est classique d'observer une accélération de la vitesse de sédimentation (VS), mais celle-ci n'est pas d'origine inflammatoire puisque la protéine C-réactive est normale. Elle est le résultat le plus souvent d'une hypergammaglobulinémie ou d'une anémie, toutes deux responsables d'une accélération de la VS. Les anomalies biologiques en rapport avec une souffrance viscérale peuvent concerner pratiquement tous les organes dans les maladies auto-immunes systémiques et sont ciblées sur l'organe lésé en cas de maladies auto-immunes spécifique d'un organe. Au cours du lupus et de la sclérodermie, l'atteinte rénale constitue un critère de mauvais pronostic. Elle doit être recherchée par un dosage de l'urée sanguine, de la créatininémie et un calcul de la clairance de la créatinine. Une étude du sédiment urinaire et de la protéinurie sur 24 heures est également indispensable. Une atteinte hépatique, habituellement d'origine auto-immune, peut également être associée. L'atteinte musculaire (élévation des CPK et de l'aldolase) est classique dans les polymyosites ou les dermatopolymyosites, mais elle peut également être le signe d'une hypothyroïdie auto-immune. Les autres anomalies dépendent de l'organe lésé : hypo- ou hyperthyroïdie au cours respectivement des maladies de Hashimoto et de Basedow, insuffisance surrénalienne au cours de la maladie d'Addison auto-immune, hyperglycémie du diabète de type I, perturbation de la fonction hépatique au cours de la cirrhose biliaire primitive... Enfin, dans les maladies auto-immunes systémiques, il existe fréquemment des perturbations du système du complément, soit par déficit génétique (se référer à ce qui a été noté plus haut) soit par consommation du complément par les immunoglobulines ou les complexes immuns. De même, il peut exister une cryoglobulinémie, le plus souvent polyclonale (de type III), notamment dans le lupus, la polyarthrite rhumatoïde ou le syndrome de Gougerot-Sjögren.

IV.2 DIAGNOSTIC CLINIQUE

Il s'agit d'un simple rappel des principaux signes cliniques des maladies auto-immunes qui sont, pour la plupart, traitées ailleurs dans le programme du deuxième cycle.

IV.2.1 Les maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organe

IV.2.1.1 Lupus Érythémateux Aigu Disséminé (LEAD) ou Systémique (LES)

Le lupus érythémateux systémique est le prototype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organes. Sa pathogénie n'est toujours pas bien connue. Elle fait intervenir les immuns complexes circulants (anticorps anti-ADN/ADN) qui peuvent se déposer dans différents tissus, dont les reins, et être responsables de lésions. Cependant, les mécanismes lésionnels sont en fait beaucoup plus complexes. De même, on ne connaît pas la cause de l'hyperactivité polyclonale des lymphocytes B responsable de la production d'aAc. Il est aussi difficile d'expliquer l'immunisation contre des constituants cellulaires habituellement non exprimés à la membrane et donc inaccessibles au système immunitaire. Des anomalies de l'apoptose cellulaire responsables de la présentation aux lymphocytes de fragments nucléaires non exprimés jusqu'alors, et donc considérés comme du « non soi », pourraient expliquer en partie la possibilité d'auto-immunisation.

La symptomatologie clinique du LES est très variable d'un individu à l'autre et pratiquement tous les organes peuvent être touchés par la maladie. La maladie évolue habituellement par une succession de poussées et de rémissions. Les atteintes viscérales s'associent lors des poussées à des signes généraux (fièvre, asthénie, amaigrissement). Seules les principales manifestations cliniques observées au cours du LES seront énoncées (pour approfondir, se référer à l'Item 117 : Diagnostic des connectivites : http://umvf.univ-nantes.fr/immunologie/enseignement/immuno_117a/site/html/1.html).

- Manifestations dermatologiques : elles sont très fréquentes, observées dans près de 80 % des cas. L'érythème en aile de papillon du visage, qui a donné son nom à la maladie (lupus pour « masque de loup »), est maculeux ou maculopapuleux finement squameux. On peut aussi observer un érythème du décolleté, des faces d'extension des coudes et des genoux, et des lésions érosives de la muqueuse buccale. Le caractère photosensible des lésions est typique. L'exposition aux U V (au soleil) peut déclencher une poussée lupique. Le livedo et l'alopecie ne sont pas spécifiques, mais ils sont évocateurs de la maladie.
- Manifestations rhumatologiques : elles sont souvent inaugurales. Elles comprennent des arthromyalgies, des oligo- ou polyarthrites aiguës, le plus souvent bilatérales et

symétriques, touchant les mains, les genoux et les chevilles. Elles sont le plus souvent non déformantes et les radiographies ne montrent pas de destruction osseuse. Des ténosynovites et des ostéonécroses aseptiques sont possibles.

- Manifestations rénales : elles conditionnent le pronostic de la maladie et doivent toujours être recherchées. Les lésions prédominent dans les glomérules mais peuvent aussi être interstitielles, tubulaires ou vasculaires. Elles sont classées en 6 formes par l'OMS : la glomérulonéphrite membranoproliférative (classe IV) est la forme la plus fréquente mais aussi la plus grave.
- Manifestations neurologiques : il s'agit de crises comitiales, de manifestations centrales déficitaires (hémiplégie, monoplégie), de méningite lymphocytaire aseptique et plus rarement d'une chorée, d'une encéphalopathie, d'une paralysie des nerfs crâniens ou d'une neuropathie périphérique. Les troubles psychiques sont fréquents allant du trouble de l'humeur au syndrome confusionnel.
- Manifestations vasculaires : elles comprennent le syndrome de Raynaud, l'hypertension artérielle (secondaire à l'atteinte rénale le plus souvent), ou une vascularite (pouvant se localiser dans la peau ou le système nerveux central).
- Manifestations cardiaques : les trois tuniques peuvent être touchées avec possibilité de péricardite, d'endocardite amicrobienne (endocardite de Libman Sacks) et de myocardite.
- Autres : atteinte respiratoire (pleurésie, infiltrats parenchymateux), hypertension artérielle pulmonaire, adénopathies périphériques, splénomégalie, atteinte abdominale (pancréatite, perforation digestive) et atteinte oculaire (rétinite, névrite optique).

Le LES se caractérise par la présence d'anticorps anti-nucléaires dont l'aspect en immunofluorescence est le plus souvent homogène ou moucheté, et d'anticorps anti-ADN natif, résultat biologique le plus spécifique de cette maladie. Des anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires solubles (anti-Sm, très spécifiques, anti-SSA-Ro, -SSB-La, -RNP) peuvent également être observés.

Un ensemble de critères (critères de l'American Rheumatism Association) tenant compte des manifestations cliniques et des anomalies biologiques les plus évocatrices de cette maladie permet de poser le diagnostic du LES. Cependant ces critères servent surtout pour étudier de façon homogène des patients atteints de lupus (essais thérapeutiques) et sont d'un apport diagnostique modéré à l'échelon individuel.

Cas particulier : le lupus induit : Il s'agit de manifestations cliniques et biologiques de lupus induites par un traitement médical. Cette pathologie a une fréquence d'environ 10 % des cas de lupus et doit toujours être recherchée eu égard à la forte consommation de médicaments, en France notamment. Deux critères sont nécessaires pour le diagnostic de lupus induit :

1. les signes cliniques et biologiques doivent être absents avant la prise du traitement et régresser progressivement à son arrêt ;
2. la réintroduction du médicament (éthiquement difficile à réaliser, mais parfois involontaire) est responsable de la réapparition des signes pathologiques.

Les principaux médicaments responsables de lupus induit sont l'hydralazine (antihypertenseur) et la procaïnamide, qui ont été retirés du marché, la D-pénicillamine, l'isoniazide, les bêtabloquants et les anticonvulsivants (carbamazépine).

Principaux médicaments inducteurs de lupus

- Procaïnamide (retiré)
- Hydralazine (retiré)
- Isoniazide (Rimifon®)
- D-pénicillamine (Trolovol®)
- Bêtabloquants (Sectral®)
- Sulfasalazine (Salazopyrine®)
- Carbamazépine (TégrétoL®)

D'autres médicaments sont responsables de l'apparition d'anticorps anti-nucléaires mais sans manifestations cliniques : ce sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et le minoxidil.

Les caractéristiques du lupus induit sont :

- absence de prédominance féminine,
- rareté de l'atteinte rénale (ou atteinte bénigne),
- présence d'anticorps anti-nucléaire de type anti-histone, sans anticorps anti-ADN natif (ou alors à de faibles taux). Cependant, les anticorps anti-histone ne sont pas spécifiques du lupus induit.

Le traitement consiste à l'arrêt du médicament inducteur, avec, dans certains cas, une corticothérapie transitoire.

IV.2.1.2 Sclérodermie

La sclérodermie est une affection généralisée du tissu conjonctif, des artérioles et des microvaisseaux conduisant à une fibrose et à une oblitération vasculaire. Son nom vient de l'aspect de sclérose cutanée caractéristique de cette maladie. Les liens entre les aAc sériques observés dans cette maladie et les anomalies du tissu conjonctif (augmentation de la quantité de collagène) ainsi que les altérations histologiques de la paroi des vaisseaux ne sont pas bien compris. Les aAc pourraient léser directement les cellules endothéliales mais il semble que l'immunité cellulaire soit plus impliquée que l'immunité humorale, en particulier par la sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance tels le TGFbeta (Transforming Growth Factor beta) et le FGF (Fibroblast Growth Factor). Le diagnostic de cette maladie est avant tout clinique et les résultats des examens complémentaires ne font que conforter le clinicien. Il existe trois formes de sclérodermie : la forme cutanée diffuse, la forme cutanée limitée et les sclérodermies localisées.

- La forme cutanée diffuse ou sclérodermie systémique débute rapidement après le premier symptôme de la maladie (classiquement moins de un an), qui est le plus souvent un syndrome de Raynaud (phénomène vasomoteur paroxystique des extrémités déclenché par le froid). Les crises peuvent se rapprocher et les mains peuvent rester blanches ou bleues avec une froideur permanente, phénomène appelé acrosyndrome. Cette atteinte est le plus souvent symétrique et peut conduire à des troubles trophiques cutanés liés à l'ischémie avec des ulcérations punctiformes et des escarres pulpaire pouvant aboutir à la nécrose d'un doigt et à l'amputation. La capillaroscopie, qui étudie la microcirculation, montre une raréfaction du lit capillaire avec des capillaires dystrophiques et irréguliers et des mégacapillaires qui sont un élargissement irrégulier de l'anse capillaire, aspect caractéristique de cette forme de sclérodermie et que l'on n'observe pas dans les syndromes de Raynaud primitifs (appelés aussi « maladie de Raynaud ») ou secondaires (associés à d'autres maladies auto-immunes). L'atteinte cutanée est diffuse avec une prédominance de la sclérose sur les mains, le visage et le décolleté. Elle conduit à une limitation de l'ouverture buccale, un effacement des lèvres, une limitation de l'amplitude articulaire des doigts empêchant une extension/flexion complète et parfois des avant-bras avec flessum irréductible. Il peut y avoir des troubles de la pigmentation (hyper ou hypopigmentation) ou un prurit.
- Cette forme de sclérodermie est associée à la présence d'anticorps anti-topoisomérase I (ou anti-Scl 70) dans 15 à 50 % des cas. Ces anticorps sont responsables en immunofluorescence indirects d'un marquage nucléaire finement moucheté.
- La forme cutanée limitée est caractérisée par une atteinte cutanée localisée aux extrémités. Le syndrome de Raynaud est classiquement présent depuis des années

(10 à 15 ans) avant l'apparition de la sclérose cutanée et cette forme atteint les femmes plus tardivement que la forme diffuse. Les principales manifestations se résument sous l'acronyme CREST pour Calcifications sous-cutanées (apparaissant sur la radiographie des mains ou s'extériorisant sous la peau principalement au niveau des mains mais aussi des avant-bras, coudes, genoux et crêtes iliaques), Raynaud, atteinte œsophagienne, Sclérodactylie et Télangiectasies (de taille variant de 2 à 20 mm de diamètre et localisées sur le visage ou les mains). La présence d'au moins trois critères (sur les 5) est nécessaire au diagnostic. Le syndrome de Raynaud et l'atteinte œsophagienne sont les manifestations les plus fréquentes (près de 95 % des cas) alors que la calcinose sous cutanée est la manifestation la plus rare (10 à 20 % des cas). Le CREST est une forme d'évolution lente comparée à la précédente et de pronostic moins sévère en dehors du risque d'hypertension artérielle pulmonaire. Les anticorps antinucléaires sont positifs avec une fluorescence de type centromérique dans 70 à 80 % des cas. Cet aspect est très spécifique du CREST.

Ces deux formes (mais surtout la forme diffuse) peuvent être associées à des atteintes viscérales variées, qu'il faudra rechercher par l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens paracliniques, et qui sont les suivantes :

- Atteinte digestive : tout le tube digestif est concerné. Il peut exister une dysphagie avec des brûlures rétrosternales, des éructations ou un pyrosis. Les lésions œsophagiennes ne sont pas spécifiques de la sclérodermie puisqu'elles peuvent s'observer dans d'autres maladies auto-immunes comme le lupus systémique mais elles sont fréquentes au cours de la sclérodermie. L'étude radiocinétique du transit œsophagien objective une diminution de l'activité péristaltique et une dilatation de l'extrémité inférieure de l'œsophage. La manométrie œsophagienne montre le plus souvent une perte du tonus du sphincter œsophagien inférieur. La pHmétrie révèle un fréquent reflux œsophagien. La fibroscopie œsogastrique permet d'évaluer les lésions œsophagiennes (ulcération, œsophagite, endobrachyœsophage...). L'atteinte intestinale est responsable d'un syndrome de pseudo-occlusion intestinale ou d'un syndrome de malabsorption, en rapport avec une pullulation microbienne. L'atteinte colique peut être responsable d'une constipation opiniâtre. L'atteinte hépatique est rare en dehors de l'association d'une cirrhose biliaire primitive avec la sclérodermie de type CREST connue sous le nom de syndrome de Reynolds.
- Atteinte pulmonaire : elle se traduit par une dyspnée d'effort, une toux sèche, des douleurs thoraciques et des râles crépitants. Les lésions vont du trouble de la diffusion à la fibrose pulmonaire interstitielle sévère et à l'hypertension artérielle pulmonaire. Cette dernière peut être primitive ou secondaire à la fibrose pulmonaire. Il existe une fréquence accrue de cancer du poumon au cours de la sclérodermie, surtout en cas de fibrose pulmonaire. Les examens paracliniques permettant d'évaluer l'atteinte pulmonaire comprennent la radiographie du

poumon, un scanner pulmonaire en coupes fines (aspect réticulaire, réticulo-nodulaire et aspect classique en « rayon de miel »), des épreuves fonctionnelles respiratoires avec étude de la diffusion (troubles de la diffusion alvéolo-capillaire et syndrome restrictif) et une échographie-doppler cardiaque pour évaluer le degré d'hypertension artérielle pulmonaire. Le lavage bronchoalvéolaire permet de recueillir les cellules inflammatoires mais il est de moins en moins pratiqué. La biopsie pulmonaire n'est réservée qu'à des cas particuliers.

- Atteinte rénale : c'est la cause majeure de décès et son pronostic est redoutable. Environ 45 % des sclérodermies diffuses développent une atteinte rénale avec, le plus souvent, une insuffisance rénale aiguë accompagnée d'hypertension artérielle. On parle alors de « crise rénale sclérodermique ». Les lésions observées sur un prélèvement de ponction/biopsie du rein sont d'origine vasculaire ischémique par atteinte des petits vaisseaux.
- Atteinte musculaire : présente dans la majorité des sclérodermies, elle comprend des myalgies associées à un déficit des muscles proximaux. Le taux des CPK et d'aldolase sérique peut être augmenté. Parfois, il existe une véritable myosite inflammatoire associée et l'on parle de sclérodermatomyosite.
- Atteinte cardiaque : elle comprend la péricardite qui peut être aiguë ou chronique, la cardiomyopathie secondaire à l'ischémie myocardique et les troubles du rythme et de la conduction. L'évaluation cardiaque nécessite un électrocardiogramme, une échocardiographie et un enregistrement Holter ECG. L'hypertension artérielle est souvent associée à l'atteinte rénale.
- Atteinte articulaire : elle peut être la première manifestation de la sclérodermie. Il existe des arthralgies voire des arthrites et des ténosynovites. Associée à l'atteinte cutanée, elle peut être responsable d'une importante invalidité.
- Atteinte osseuse : des résorptions des houppes des dernières phalanges, une ostéolyse concernant toute une phalange avec perte de l'extrémité du doigt, et un déchaussement dentaire par alvéolyse peuvent être observés.
- Atteinte neurologique : il s'agit essentiellement de la névralgie du trijumeau. Plus rarement, il existe un syndrome du canal carpien ou une neuropathie périphérique.

Les facteurs de mauvais pronostic sont l'atteinte rénale, l'atteinte cardiaque et l'aggravation rapide de la sclérose cutanée.

Les sclérodermies localisées regroupent les morphées (plaques de sclérose cutanée), les sclérodermies en bandes (qui réalisent sur le visage un aspect en « coup de sabre »), les sclérodermies en goutte (réalisant des petites zones de sclérose) et les sclérodermies régionales ou monoméliques atteignant le plus souvent un membre.

IV.2.1.3 Polymyosite et dermatopolymyosite

Ces maladies sont à la frontière entre maladies auto-immunes spécifiques d'organes et maladies auto-immunes systémiques.

Ces deux maladies ont des manifestations clinico-biologiques communes mais leur physiopathologie est différente.

La dermatopolymyosite fait intervenir l'immunité humorale (lymphocytes B et anticorps) et l'activation du complexe d'attaque membranaire du complément (C5 à C9). Les phénomènes immunologiques se localisent dans le périmysium, essentiellement au niveau des vaisseaux. Il en résulte une oblitération vasculaire et une ischémie musculaire conduisant à l'atrophie périfasciculaire des fibres musculaires. La polymyosite fait intervenir, quant à elle, plutôt l'immunité cellulaire avec principalement le recrutement des lymphocytes T CD8+. Les phénomènes immunologiques se localisent dans l'endomysium et conduisent à une agression directe des fibres musculaires.

Les signes cliniques d'appel sont surtout musculaires mais ils peuvent être cutanés (dans la dermatopolymyosite) ou respiratoires. Il faut d'emblée évoquer une forme particulière appelée syndrome des antisynthétases, qui s'observe dans 10 à 20 % des cas et dont le pronostic est redoutable. Cette forme comprend une atteinte pulmonaire interstitielle diffuse pouvant évoluer rapidement vers la fibrose et l'insuffisance respiratoire, et se caractérise au niveau immunologique par la positivité des anticorps anti-JO1 dirigés contre une sous-unité de l'histidyl-tRNA synthétase. Elle est souvent associée à une polyarthrite, un phénomène de Raynaud, une hyperkératose fissuraire des mains et des doigts, parfois même à des lésions de vascularite distale. En dehors de ce syndrome les signes cliniques observés au cours des polymyosites ou dermatopolymyosites sont les suivants et sont souvent associés à des signes généraux (asthénie souvent majeure aggravée par la faiblesse musculaire, amaigrissement, fièvre) :

- Atteinte musculaire : elle touche la partie proximale des membres et les muscles paravertébraux. L'intensité du déficit musculaire est variable. Les myalgies sont inconstantes. L'atteinte des muscles pharyngés et de l'œsophage peut être responsable de dysphonie, de dysphagie et de fausses routes, représentant un critère de gravité.
- Atteinte cutanée de la dermatopolymyosite : il s'agit principalement d'un érythème des paupières ayant un aspect « lilacé », de lésions érythématosquameuses localisées sur le dos de la main, en regard des articulations des doigts (appelées papules de Gottron), plus rarement observées au niveau des coudes, et d'un érythème péri-unguéal parfois douloureux à la mobilisation de l'ongle (signe de la manucure).

- Atteinte pulmonaire : plusieurs mécanismes sont possibles avec une hypoventilation secondaire à la faiblesse musculaire ou une pneumopathie interstitielle d'évolution fibrosante.
- Atteinte cardiaque : il peut s'agir de troubles du rythme et de la conduction par atteinte des fibres musculaires cardiaques.
- Atteinte rhumatologique : elle comprend essentiellement des arthralgies et plus exceptionnellement des arthrites.

Le diagnostic de ces maladies fait appel à un certain nombre de critères cliniques, biologiques (élévation des CPK), électromyographiques (tracé myogène) et histologiques. Les critères de Bohan et Peter sont les plus utilisés et sont les suivants :

1. déficit musculaire bilatéral et symétrique des ceintures scapulaires et pelvienne,
2. élévation du taux sérique des CPK,
3. triade caractéristique à l'électromyogramme : potentiels d'unité motrice courts et polyphasiques, activité spontanée de repos avec fibrillation et décharges répétées à haute fréquence,
4. biopsie musculaire caractéristique,
5. manifestations cutanées typiques de la dermatopolymyosite.

Le diagnostic de polymyosite est affirmé avec certitude par la présence de 3 des 4 premiers critères, celui de la dermatopolymyosite nécessite en plus la présence de signes cutanés.

IV.2.1.4 Syndrome de Gougerot-Sjögren

Il s'agit là encore d'une maladie frontière entre les MAI spécifiques et les MAI non spécifiques d'organe, du fait de l'atteinte préférentielle des glandes exocrines (principalement lacrymales et salivaires). On peut parler d'exocrinopathie auto-immune. Dans sa physiopathologie, cette maladie s'éloigne des maladies auto-immunes stricto sensu puisqu'il s'agit davantage d'un syndrome lymphoprolifératif bénin. Il existe une infiltration lymphocytaire T au niveau des organes atteints, principalement T CD4+ avec une réponse immunologique de type Th1. Cette maladie peut être associée à la survenue d'un syndrome lymphoprolifératif malin, de localisation extra-nodale (glandes salivaires, estomac et poumon) et d'aspect histologique de type MALT (lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses ou Mucosae Associated Lymphoid Tissue).

Il existe deux formes de syndrome de Gougerot-Sjögren : la forme primitive isolée et la forme secondaire associée à une autre maladie auto-immune, la plus fréquente étant la polyarthrite rhumatoïde (mais aussi LEAD, Sclérodermie et Thyroïdite de Hashimoto).

Les signes cliniques sont les suivants :

- la xérophtalmie : c'est une sécheresse oculaire et la patiente se plaint de manquer de larmes ou a l'impression d'avoir parfois du sable dans les yeux. Il peut y avoir une photophobie associée. Les complications graves sont la kératoconjonctivite sèche et les ulcérations cornéennes. L'examen ophtalmologique permet d'évaluer la sécrétion lacrymale (test de Schirmer) et de rechercher des lésions de la conjonctive et de la cornée (test au rose Bengale ou, plus spécifique, le test au vert de lissamine).
- la xérostomie : c'est la sensation de bouche sèche, résultant du manque de salive. Il peut aussi y avoir des sensations de brûlures buccales et la langue peut apparaître décapillée et fissurée. Il existe une détérioration de l'état dentaire. L'examen retrouve souvent une hypertrophie des glandes salivaires (parotides, glandes sous maxillaires). Un test simple de mise en évidence d'une sécheresse buccale est le test au sucre (mesure du temps que met à fondre un morceau de sucre posé sur la langue chez le patient et un sujet témoin).
- La biopsie des glandes salivaires accessoires permet d'objectiver un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire, des lésions canalaire, une déplétion des acini et l'aspect le plus évocateur qui est la sialadénite focale. La densité des infiltrats lymphocytaires est appréciée selon les critères de Chisholm et Mason sur une échelle de 0 à 4.
- Les autres localisations viscérales de cette maladie sont pulmonaire (trachéo-bronchite sèche, bronchectasies, bronchites à répétition, fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, pleurésie et pneumonie interstitielle lymphocytaire), digestive (dysphagie, gastrite atrophique, pancréatite aiguë ou chronique, insuffisance pancréatique exocrine et hépatomégalie), génitale (sécheresse avec prurit et dyspareunie), cutanée (purpura), articulaire (arthralgies, polyarthrite et myalgies), neurologique (déficit centraux, paralysie des nerfs crâniens, myélopathie, neuropathie périphérique et troubles de l'humeur), rénale (tubulopathie et plus rarement glomérulopathie) et cardio-vasculaire (syndrome de Raynaud, vascularite cutanée ou neurologique, péricardite).

Le syndrome de Gougerot-Sjögren se caractérise par la fréquente positivité des anticorps anti-nucléaires, de fluorescence mouchetée, avec une positivité des anticorps anti-SSA dans 30 à 60 % des cas et des anticorps anti-SSB dans 20 à 40 % des cas. Les recherches de facteurs rhumatoïdes, de cryoglobulinémie et d'une hypergammaglobulinémie sont fréquemment positives.

IV.2.1.5 Syndrome de Sharp ou connectivité mixte

Ce syndrome est un véritable syndrome de chevauchement où des signes cliniques d'une sclérodermie, d'un lupus systémique, d'une polymyosite et d'une polyarthrite rhumatoïde peuvent être présents. Il se caractérise par la présence d'anticorps anti-nucléaires donnant une fluorescence mouchetée et identifiés comme des anti-RNP (ribonucléoprotéines). Ces derniers ne sont cependant pas pathognomoniques de ce syndrome, et peuvent être détectés chez des patients souffrant de lupus systémique.

La prévalence de cette maladie est mal connue et serait inférieure à celle du lupus et de la sclérodermie.

Les femmes sont plus fréquemment atteintes.

Cette maladie auto-immune est habituellement bénigne, c'est-à-dire qu'elle ne menace pas d'organe de façon vitale, comme cela est le cas pour le rein dans la sclérodermie, par exemple. Cliniquement, la patiente se plaint d'arthralgies, de myalgies, d'un syndrome de Raynaud d'évolution progressive, avec des doigts « boudinés ». Biologiquement, il existe un syndrome inflammatoire non spécifique, une leucopénie, une anémie, une thrombocytopénie et une hypergammaglobulinémie polyclonale. La capillaroscopie peut montrer des mégacapillaires. Les enzymes musculaires sont en règle normales. Le tableau rhumatismal a une évolution non déformante et non destructrice. Il peut y avoir une atteinte pulmonaire avec fibrose pulmonaire et hypertension artérielle pulmonaire. L'association à un syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquente.

L'évolution du syndrome de Sharp peut se faire vers un tableau de lupus, de sclérodermie, de polyarthrite rhumatoïde ou de polymyosite, mais des rémissions complètes sont possibles.

IV.2.1.6 Remarque sur les vascularites avec auto-anticorps

Les vascularites systémiques ne sont habituellement pas considérées comme des maladies auto-immunes. Pourtant, certaines d'entre-elles sont fortement associées à la présence d'auto-anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Ces auto-anticorps seraient pathogènes pour la paroi vasculaire et responsables d'atteintes inflammatoires pariétales. Ils augmentent aussi l'activation des polynucléaires neutrophiles et la libération par ces cellules d'enzymes et de radicaux oxygénés responsables de lésions tissulaires. Face à un tableau clinique évocateur, la présence d'ANCA de fluorescence cytoplasmique (c-ANCA) et de spécificité anti-protéinase 3 permet de conforter le diagnostic de granulomatose de Wegener (c-ANCA présents dans 90 % des cas). De même,

dans un contexte clinique évocateur, ces auto-anticorps suggèrent fortement, lorsque leur fluorescence est périnucléaire (p-ANCA) et leur spécificité dirigée contre la myéloperoxydase, le diagnostic de polyangéite microscopique (p-ANCA présents dans 50 à 80 % des cas), de syndrome de Churg et Strauss (p-ANCA présents dans 60 % des cas) ou de glomérulonéphrite nécrosante pauci-immune.

IV.2.2 Maladies auto-immunes spécifiques d'organe

IV.2.2.1 Les endocrinopathies dysimmunitaires

L'origine auto-immune de nombreuses endocrinopathies est connue depuis le milieu du XX^e siècle. Certaines ont une forte incidence et l'atteinte auto-immune constitue le facteur essentiel de leur pathogénie. C'est le cas pour les maladies auto-immunes thyroïdiennes (thyroïdite chronique lymphocytaire de Hashimoto, maladie de Basedow) ou du pancréas (diabète de type 1). D'autres sont plus rares et l'élément dysimmunitaire ne constitue qu'une des étiologies, parmi d'autres, de l'atteinte endocrinienne. C'est le cas de certaines insuffisances surrénaliennes primitives ou d'atteintes ovariennes responsables par exemple d'une ménopause précoce. Toutes ces atteintes endocriniennes peuvent rester isolées ou s'intégrer dans le contexte plus vaste des polyendocrinopathies auto-immunes (PEA).

4. 2. 2. 1. 1 - Aspects immunologiques

4. 2. 2. 1. 1. 1 - Rôle des auto-anticorps

Bien que le rôle prépondérant des lymphocytes T soit démontré dans la pathogénie des atteintes glandulaires dans ce type de pathologie, les marqueurs d'auto-immunité sont les auto-anticorps circulants spécifiques d'organe. À l'exception des anticorps anti récepteurs de la TSH, ces auto-anticorps ne sont pas directement impliqués dans le processus pathologique. La genèse proprement dite de la pathologie dysimmunitaire reste inexplicée bien que certains caractères génétiques (diabète de type 1) ou des infections virales (diabète de type 1, thyroïdite de Hashimoto) puissent être suspectés. La cytotoxicité des auto-anticorps vis-à-vis de la glande n'est pas prouvée.

En bref : les auto-anticorps sont les marqueurs de la pathologie utiles au diagnostic et au suivi des patients mais ne constituent pas l'élément déterminant de la pathologie.

4. 2. 2. 1. 1. 2 - Les auto-anticorps circulants

4. 2. 2. 1. 1. 2. 1 - Ils sont détectés par immunofluorescence indirecte, par ELISA ou par radio-immunologie. Leur sensibilité est de l'ordre de 60 à 90 %. Ce sont pour les principales maladies :

- diabète de type 1 : anticorps anti-cellules d'îlots, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-phosphatase et anti-insuline.
- thyroïdite : anticorps anti-thyropéroxydase (TPO), anti-thyroglobuline (TG).
- Basedow : anticorps anti-TPO, et anti-TG ; et anticorps thyroestimulants anti-récepteur de la TSH (TRAC).
- insuffisance surrénale : anticorps anti-cellules surrénaliennes et antienzymes de la stéroïdogénèse (anti-21-hydroxylase et anti-20-22 desmolase).
- insuffisance gonadique : anticorps anti-ovaire.
- hypoparathyroïdie : anticorps anti-parathyroïde.

4. 2. 2. 1. 1. 2. 2. - Intérêt de la recherche des auto-anticorps

La recherche systématique des auto-anticorps permet de faire le diagnostic de l'étiologie auto-immune de la pathologie endocrine. Dans le cadre des PEA elle permet, chez les sujets atteints et les apparentés, la détection des atteintes infracliniques, qui se traduiront plus tard par une atteinte biologique puis clinique, et donc d'orienter les paramètres de la surveillance.

Dans les populations à risque, la détection d'auto-anticorps pourra permettre d'envisager des traitements immunomodulateurs à visée préventive, lorsqu'ils auront prouvé leur efficacité, ce qui n'est pas le cas actuellement.

4. 2. 2. 1. 2 - Les principales atteintes endocriniennes

Thyroïde. Il s'agit de la thyroïdite de Hashimoto qui évolue à long terme vers une hypothyroïdie avec goitre hétérogène, du myxoedème primitif par thyroïdite atrophique, et de la maladie de Basedow (hyperthyroïdie avec goitre diffus et exophtalmie).

- **Diabète** de type 1. Il s'agit du diabète maigre du sujet jeune, insulino-dépendant.
- **Insuffisance surrénalienne primitive non tuberculeuse.** Elle est rare mais constitue maintenant en France la première cause de l'insuffisance surrénalienne depuis la diminution de la tuberculose.

- **Insuffisance gonadique.** Elle atteint essentiellement les femmes et se manifeste par une ménopause précoce avec stérilité.
- **Diabète insipide central.** Les étiologies les plus fréquentes du diabète insipide central acquis de l'adulte sont d'origine organique (tumeurs hypothalamo-hypophysaires). En l'absence d'étiologie tumorale il faut évoquer la possibilité d'une atteinte auto-immune, qui doit être un diagnostic « par défaut », difficile à prouver car la recherche des auto-anticorps anti-posthypophyse est délicate.
- **Hypophysite :** À prédominance féminine, elle se manifeste chez l'adolescente et la femme adulte par des céphalées frontales et des troubles du cycle menstruel, parfois associés à une galactorrhée. La prolactinémie peut être modérément élevée, ce qui peut conduire à la présomption d'adénome hypophysaire à prolactine. L'image IRM de l'hypophyse est assez caractéristique : hypophyse globalement augmentée de volume, hyperdense et hétérogène, sans image d'adénome individualisable, ce qui conduit à un diagnostic par défaut. Le diagnostic est difficile à prouver compte tenu de l'absence habituelle d'anticorps circulants spécifiques.
- **Hypoparathyroïdie.** Les hypoparathyroïdies acquises de l'adulte sont rares en dehors des causes iatrogènes (post-chirurgicales). En l'absence d'autre étiologie on peut envisager une origine dysimmunitaire.

Toutes ces endocrinopathies, hormis le cas de la maladie de Basedow, ont en commun une destruction progressivement totale du parenchyme endocrine atteint et se traduisent par un syndrome déficitaire en règle générale facile à substituer. Il n'y a pas à l'heure actuelle de traitement immuno-modulateur susceptible de prévenir, faire régresser ou ralentir la maladie dysimmunitaire.

4. 2. 2. 1. 3 - Les PolyEndocrinopathies Auto-immunes (PEA)

4. 2. 2. 1. 3. 1 - Définition

Les PEA sont définies par l'existence, chez un même individu, d'au moins 2 affections endocriniennes d'origine auto-immune. Elles sont fréquemment associées à d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organe, non endocrines.

4. 2. 2. 1. 3. 2 - Prévalence

Elle est de l'ordre de 10 à 15 % au cours des diabètes de type 1 et des maladies thyroïdiennes auto-immunes, et atteint 50 % au cours des insuffisances surrénales primitives auto-immunes.

4. 2. 2. 1. 3. 3 - Classification

Elle se fait sur des critères cliniques et génétiques qui sont résumés sur les tableaux suivants.

Fréquence des différentes affections de la PEA de type I

Affection	Sujets atteints (%)
Candidose	73-100 %
Atteintes endocriniennes :	
● maladie d'Addison	72-100 %
● hypoparathyroïdie	76-79 %
● insuffisance gonadique	17-60 %
● diabète de type 1	7-12 %
● thyroïdites	4-11 %
Atteintes ectodermiques :	
● hypoplasie de l'émail dentaire	77 %
● dystrophie unguéale	52 %
● kératopathie	35 %
● alopecie étendue	29-32 %
● vitiligo extensif	8-13 %
Atteintes digestives :	
● malabsorption	18-22 %
● gastrite atrophique	13 %
● hépatite chronique	13 %

Fréquence des différentes affections de la PEA de type II

Affection	Sujets atteints (%)
Maladie d'Addison	80-98 %
Thyroïdites auto-immunes	69-85 %
Diabète de type 1	40-52 %
Insuffisance gonadique	3,6-9 %
Vitiligo	4,5 %
Maladie de Biermer	0,5-4,5 %
Alopécie	0,5-9 %
Malabsorption	0-4,5 %
Hépatite chronique	rare
Hypoparathyroïdie	0 %
Candidose	0 %

PEA de type 1 :

C'est la forme la plus rare. Elle se caractérise par l'association PEA-candidose-dystrophie ectodermique. Elle peut être sporadique ou familiale avec une transmission autosomique (chromosome 21) récessive. Les manifestations débutent dans l'enfance ; la candidose apparaît vers l'âge de 5 ans, l'hypoparathyroïdie vers l'âge de 10 ans, les autres atteintes, variables, complètent progressivement le tableau jusqu'à l'âge adulte.

PEA de type 2 :

Elle correspond au syndrome de Schmidt. Dans sa forme familiale (50 % des cas) la transmission est polygénique à pénétrance variable et à prédominance féminine, associée aux allèles HLA DR3 et DR4. La maladie se révèle habituellement après 20 ans. Les endocrinopathies les plus fréquemment associées à l'insuffisance surrénale, qui est quasi toujours présente, sont la thyroïdite de Hashimoto, le diabète de type 1 et l'insuffisance gonadique. Les atteintes non endocriniennes les plus fréquemment rencontrées sont le vitiligo, l'anémie de Biermer et un syndrome de malabsorption (maladie cœliaque).

IV.2.2.2 La maladie cœliaque

C'est une maladie fréquente avec une prévalence en Europe pouvant aller jusqu'à 1/ 200. En France, la maladie cœliaque atteindrait 120 000 à 600 000 sujets. Elle est surtout observée chez l'enfant entre 6 et 12 mois (après l'introduction du gluten alimentaire), mais elle peut aussi être diagnostiquée à tout âge, même après 65 ans. La maladie cœliaque est plus fréquente chez les blancs et chez les femmes.

La maladie cœliaque résulte d'une hypersensibilité à un antigène contenu dans le gluten alimentaire. Le gluten est présent dans les céréales, essentiellement le blé, le seigle, l'avoine et l'orge. C'est la fraction protéique appelée prolamine qui est responsable de la toxicité des céréales. Les prolamines du blé sont les gliadines, celles du seigle sont les sécalines et celles de l'orge les hordéines. Ces protéines sont riches en lysine et en glutamine. Le mécanisme physiopathogénique le plus admis est le suivant : dans la lamina propria de la muqueuse digestive, la gliadine forme un complexe avec la transglutaminase, enzyme qui déamine certains résidus glutamine. Il en résulte une augmentation de l'immunogénicité de la gliadine. Les macrophages de la muqueuse digestive présentent ensuite le complexe transglutaminase/gliadine aux lymphocytes T CD4+. Les lymphocytes T activés vont alors stimuler la production d'anticorps anti-gliadine et d'auto-anticorps anti-transglutaminase par les plasmocytes à immunoglobuline A des muqueuses. Les anticorps sont retrouvés dans les muqueuses mais aussi dans le sérum où ils sont habituellement dosés. Ils sont capables d'induire des lésions digestives par un mécanisme de cytotoxicité dépendante des anticorps et par activation du complément. L'immunité cellulaire est aussi fortement impliquée et il existe une forte expansion dans les muqueuses des lymphocytes T intraépithéliaux capables de sécréter des cytokines, en particulier l'interferon-gamma. L'activation cellulaire (macrophages, lymphocytes, plasmocytes) et la synthèse locale de cytokines sont responsables des lésions histologiques observées. Il existe aussi une susceptibilité génétique à la maladie cœliaque et la plupart des patients sont porteurs d'un phénotype HLA DQ2 et DR3 (ou, pour ceux n'exprimant pas le DR3, DR7 et DR5).

La forme classique est celle d'une diarrhée chronique d'intensité variable avec stéatorrhée macroscopique. Elle est associée à un syndrome de malabsorption, une perte de poids et de fréquentes douleurs abdominales et/ou un météorisme abdominal. Cette forme correspond généralement à une atteinte étendue de l'intestin grêle. Il n'est pas rare que la maladie cœliaque ait une présentation extra-digestive avec des symptômes digestifs discrets voire absents. Il peut alors exister des manifestations articulaires (arthrites périphériques), des manifestations neurologiques (état démentiel, épilepsie, affections démyélinisantes et polyneuropathie), une élévation des transaminases hépatiques, une aphtose récurrente, une ostéopénie, une dermatite herpétiforme (la maladie cœliaque s'observe dans 75 % des cas chez les patients atteints de dermatite herpétiforme), une aménorrhée primaire ou secondaire et une anémie microcytaire par carence en fer ou macrocytaire par carence en folates. Cette forme correspond, en général, à une atteinte limitée du grêle proximal.

L'évaluation biologique révèle le plus souvent des signes de malabsorption d'intensité variable ; hypocholestérolémie, hypocalcémie, hypokaliémie, hypoalbuminémie, baisse du temps de prothrombine...

La maladie cœliaque s'accompagne de trois types principaux d'anticorps : les anticorps anti-gliadine, les anticorps anti-endomysium des fibres musculaires lisses et les anticorps anti-transglutaminase tissulaire. Ces anticorps peuvent être d'isotype G ou A. Il faut penser au déficit sélectif en IgA qui peut provoquer des faux négatifs dans la sérologie pour les auto-anticorps d'isotype A. Les taux de ces anticorps diminuent sous régime sans gluten et sont indirectement un bon moyen d'apprécier la bonne observance du régime par le patient.

La maladie cœliaque s'étend du duodénum au grêle distal. C'est au niveau de la jonction duodéno-jéjunale que se fait généralement la biopsie. La lésion caractéristique comprend une atrophie villositaire totale ou subtotale, une hypertrophie des cryptes, une dystrophie entérocytaire, une lymphocytose intraépithéliale et un infiltrat de neutrophiles, éosinophiles et plasmocytes dans la lamina propria.

Trois critères sont reconnus pour poser le diagnostic de la maladie cœliaque ; la présence d'une lésion histologique caractéristique, un syndrome de malabsorption et une amélioration clinique et histologique (régression de l'atrophie villositaire en un an environ) sous régime sans gluten. Des études sont en cours pour apprécier la pertinence de la positivité des anticorps observés au cours de la maladie cœliaque dans le diagnostic de la maladie. La MC peut être associée à d'autres maladies comme le diabète insulino-dépendant, la cirrhose biliaire primitive, l'hypothyroïdie, le déficit en immunoglobuline A, la colite microscopique, la trisomie 21 et, surtout, la dermatite herpétiforme, qui est une autre forme d'intolérance au gluten.

Le traitement de la maladie cœliaque est essentiellement fondé sur le régime sans gluten. Il permet d'obtenir une rémission clinique, biologique et histologique. Il existe des listes de régimes spéciaux adaptés aux patients. Chez l'adulte, le régime sans gluten doit rester strict et définitif. L'Association Française des intolérants au gluten (AFDIAG) met à disposition des documents et des conseils. Un remboursement des produits de substitution (45 €/mois) est offert aux patients. La maladie cœliaque peut se compliquer de lymphome malin non Hodgkinien (de localisation le plus souvent digestive) et de cancers épithéliaux (grêle, pharynx et œsophage), surtout en cas de régime non ou mal suivi. On appelle sprue réfractaire les maladies cœliaques résistantes au régime sans gluten (après avoir éliminé une mauvaise observance au régime). Il existe dans ce cas un risque important de lymphome intestinal.

V PRINCIPES DU TRAITEMENT DES MALADIES AUTO-IMMUNES

Le traitement des maladies auto-immunes a plusieurs objectifs : prévenir les poussées de la maladie, s'opposer à l'évolutivité des atteintes viscérales, préserver l'insertion socio-professionnelle et guérir la maladie tout en évitant les effets indésirables des traitements. Le traitement immunologique des maladies auto-immunes repose sur trois points : supprimer les aAc pathogènes (plasmaphérèse), éviter leur production en agissant sur l'activation des lymphocytes et sur la synthèse de cytokines (immunosuppresseurs tels que les corticoïdes, la cyclosporine A, les molécules interférant avec le métabolisme des purines telles que l'azathioprine Imurel® ou le mycophénolate mofétil Cellcept®) et, de façon plus subtile, modifier la réponse immune pour la rendre non-pathogène (principe de l'immunomodulation par exemple par un effet inhibiteur direct sur les lymphocytes par le biais de CTLA4, en modifiant l'équilibre Th1/Th2 par l'interleukine-4 ou en inhibant l'action cytotoxique du TNF α par des anticorps anti-TNF α).

Les effets des thérapeutiques immunosuppressives les plus utilisées sont brièvement rappelés ci-dessous :

- Les corticoïdes : Ils ont des propriétés à la fois immunosuppressives et anti-inflammatoires, agissant sur les lymphocytes T, la production d'anticorps et sur la transcription des gènes de nombreuses cytokines. Il s'agit de la prednisone (Cotancyl®), de la prednisolone (Solupred®) ou de la méthylprednisolone (Solumedrol®) pour la forme administrée par voie intraveineuse. Les corticoïdes exercent leurs effets par le biais de récepteurs intra cytoplasmiques. Ils inhibent la synthèse de facteurs de transcription impliqués dans la production de nombreuses cytokines.
- Ils ont aussi des effets sur la synthèse et la sécrétion de nombreuses protéines. In vivo, ils inhibent l'accès des leucocytes au site de l'inflammation. En inhibant la production de cytokines, ils dépriment l'activité des macrophages et des neutrophiles. Ils dépriment également la synthèse Ils dépriment également la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes, en inhibant l'activité de la phospholipase A2. Ce sont aussi de puissants inhibiteurs des protéases et de la production des dérivés NO par inhibition de la NO-synthase. Ils sont capables d'induire l'apoptose des thymocytes et des lymphocytes T activés.
- La cyclosporine A : cette substance, initialement connue comme antifongique, a révélé d'excellentes propriétés immunosuppressives. Son mécanisme d'action est sélectif et réversible vis-à-vis des lymphocytes T activés, en particulier les lymphocytes T CD4 $^{+}$. La cyclosporine A se lie à des récepteurs intracytoplasmiques, les cyclophilines, de la famille des immunophilines. Le complexe cyclosporineA/cyclophiline inhibe l'activité de la calcineurine qui est une

phosphatase activatrice de NFATc. Il en résulte un blocage de la transcription des gènes de l'interleukine 2 et d'autres cytokines. Le nom commercial est le Neoral®. Le métabolisme de la cyclosporine est très variable d'un sujet à un autre, ce qui conduit à ajuster les doses (en fonction du résultat du dosage sérique) pour chaque patient. Cette molécule est très souvent utilisée dans la prévention du rejet de greffe allogénique.

- L'azathioprine (Imurel®), le mycophénolate mofétil (Cellcept®) et le méthotrexate (Méthotrexate®) : Ce sont des immunosuppresseurs à action cytotoxique agissant comme inhibiteurs du métabolisme des purines. Ils inhibent ainsi la prolifération cellulaire T et B, la formation d'anticorps et la glycosylation des molécules d'adhésion. Ces molécules ont aussi une toxicité sur les cellules hématopoïétiques.
- L'azathioprine est inactive in vivo mais elle est dégradée en 6-mercaptopurine et en thioinosine monophosphate qui sont des métabolites actifs. L'acide mycophénolique est le métabolite actif du mycophénolate mofétil. Ce dernier semble avoir un effet immunosuppresseur plus important que l'azathioprine pour prévenir le rejet de greffe. Son utilisation dans le traitement des maladies auto-immunes est beaucoup plus récente. Le méthotrexate est un inhibiteur de la tétrahydrofolate réductase, qui bloque la synthèse de thymidilate, la synthèse de novo des purines et la division cellulaire.
- Le cyclophosphamide (Endoxan®) : c'est un agent alkylant formant des liaisons covalentes au niveau de l'ADN et conduisant à la mort des cellules en division. Son action se fait essentiellement sur les lymphocytes B (suppression de la production d'anticorps) et sur les lymphocytes T CD8+.
- Les Immunoglobulines intraveineuses. Après la mise en évidence de leur efficacité dans le traitement du purpura thrombopénique auto-immun, leur effet bénéfique s'est étendu à d'autres maladies auto-immunes. Elles sont utilisées dans la myasthénie, les polymyosites, les dermatopolymyosites, le lupus et les anémies ou thrombopénies auto-immunes. Les mécanismes d'action de ce traitement sont multiples et pas toujours bien prouvés : effets provoqués par la fixation au récepteur Fc (blocage des récepteurs Fc, activation des signaux intracellulaires par le récepteur Fc), atténuation des lésions tissulaires induites par le complément, modification de la structure et de la solubilité des complexes immuns, libération de cytokines anti-inflammatoires, modulation de l'expression des molécules d'adhésion, blocage de l'effet des auto-anticorps pathogènes par des anticorps anti-idiotypes contenus dans la préparation, action sur le réseau idiotypique, contrôle du répertoire des cellules B et contrôle de l'activation de clones lymphocytaires...

Chaque maladie auto-immune a son schéma thérapeutique propre avec ses indications de traitement purement symptomatique, anti-inflammatoire, immunosuppresseur ou/et substitutif.

Dans les formes mineures du lupus érythémateux aigu disséminé, comme, par exemple, une forme modérée articulaire, le traitement fait appel à un traitement considéré comme immunomodulateur qui est un antimalariques de synthèse (hydroxychloroquine, Plaquenil®).

Ce traitement est très utilisé dans la forme cutané-articulaire du lupus systémique avec une bonne efficacité. Son mécanisme d'action reste mal connu : diminution de la sensibilité aux ultraviolets, inhibition de la formation de complexes immuns et des phénomènes inflammatoires consécutifs à leurs dépôts, inhibition de la présentation de l'antigène par les macrophages. Dans les formes de lupus systémique avec une atteinte viscérale plus diffuse ou plus sévère, les corticoïdes représentent le traitement le plus souvent prescrit. Le traitement de certaines formes histologiques d'atteinte rénale nécessite une association corticoïdes/cyclophosphamide (Endoxan®). Plus récemment, le mycophénolate mofétil a été proposé dans le traitement des glomérulonéphrites lupiques prolifératives.

La corticothérapie reste la base du traitement des dermatopolymyosites et polymyosites. Les doses vont de quelques milligrammes jusqu'au gramme par jour. Cependant, ce traitement a pour limite de ne pas être sélectif et d'entraîner de nombreux effets indésirables quand il est prescrit au long cours. Le méthotrexate est essentiellement utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde sévère. Dans les autres maladies auto-immunes, il est le plus souvent utilisé en cas d'atteintes viscérales graves ou en cas de corticorésistance ou de corticodépendance.

Les échanges plasmatiques n'ont plus guère d'indication car les traitements médicaux actuels contrôlent mieux les maladies auto-immunes. Les rares indications concernent les formes fulminantes non contrôlées par les traitements médicaux ou les manifestations de vascularite associée à la polyarthrite rhumatoïde. Ce traitement est lourd de mise en œuvre et n'est pas dénué d'effets indésirables.

Il faut noter que le traitement du syndrome de Gougerot-Sjögren est avant tout symptomatique (traitement de la xérostomie et de la xérophtalmie) et que les corticoïdes ou autres immunosuppresseurs ne sont utilisés que lors d'atteintes viscérales extra-glandulaires graves. Le Plaquenil® est aussi utilisé.

La sclérodermie pose de gros problèmes thérapeutiques car aucun traitement ne permet à ce jour de contrôler l'évolutivité de la sclérose cutanée. Le traitement des troubles ischémiques périphériques fait appel à des vasodilatateurs puissants (analogue de la prostacycline ou Iloprost®, nécessitant une perfusion intraveineuse continue).

Dans la myasthénie, l'exérèse chirurgicale du thymus reste la règle avec des cas de régression de la maladie.

Pour les endocrinopathies auto-immunes, le traitement est purement symptomatique, le rapport bénéfice/risque des immunosuppresseurs étant trop faible.

Plus récemment des autogreffes de moelle osseuse ont été proposées pour traiter les formes graves et rebelles de certaines maladies auto-immunes (lupus systémique, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde essentiellement). Le but est d'éliminer la production de lymphocytes auto-réactifs par une immunosuppression très forte et de réinjecter des cellules souches sélectionnées pour restaurer un système immunitaire moins auto-immun.

Enfin, il ne faut jamais oublier l'importance de l'éducation du patient, de son information et de son adhérence au traitement. Des mesures symptomatiques comme la kinésithérapie, le traitement de la douleur, des atteintes viscérales, une prise en charge psychologique des handicaps ne doivent pas être oubliées. De même, la prévention solaire, l'arrêt d'un traitement hormonal contenant des œstrogènes et l'éviction de certains médicaments inducteurs de manifestations auto-immunes doivent être signalés au patient.

VI SURVEILLANCE AU LONG COURS D'UNE MALADIE AUTO-IMMUNE SYSTEMIQUE

On se limitera aux maladies auto-immunes systémiques, les maladies auto-immunes spécifiques d'organe posant chacune des problèmes différents et très spécifiques.

VI.1 SURVEILLANCE DE LA MALADIE

L'évolution des maladies auto-immunes est d'un grand polymorphisme, la maladie pouvant rester bénigne ou évoluer vers des manifestations viscérales graves. Un examen clinique et un interrogatoire orienté doivent être régulièrement faits. Pour le lupus systémique, il faut vérifier l'absence d'atteinte rénale et neurologique, qui représente deux atteintes viscérales majeures. Dans la polymyosite, il faut évaluer cliniquement l'importance du déficit musculaire et vérifier l'absence d'atteinte respiratoire et l'absence de dysphagie. Dans la sclérodermie, la surveillance cutanée est de règle, à la recherche de complications trophiques périphériques et il faut procéder régulièrement à des mesures de pressions artérielles. Une hypertension artérielle pourrait être le signe clinique d'une atteinte rénale liée à la sclérodermie, dont le pronostic est gravissime. Enfin, pour le syndrome sec de Goujerot-Sjögren, il faut examiner les aires parotidiennes, vérifier l'absence de complications ophtalmiques induites par le syndrome sec et rechercher d'éventuelles manifestations viscérales extraglandulaires (atteintes pulmonaires et articulaires, par

exemple). En plus d'une surveillance clinique rigoureuse, il faut ajouter une surveillance biologique.

Surveillance biologique d'un lupus

- Vitesse de sédimentation, CRP
- Électrophorèse des protides, immunoglobulines
- NF sanguine, hémoglobine, plaquettes
- Fonction rénale : urée, créatinine, protéinurie des 24h, CBU
- Antinucléaires (titre, aspect)
- Anti-ADN natif
- (anti-ECT, Sm, U1-RNP, Ro, etc.)
- Anticorps anticardiolipine ou antiphospholipides, anticoagulant lupique
- Complément : CH50, C3, C4

Cette dernière doit vérifier l'absence d'atteintes viscérales propres à chacune de ces maladies auto-immunes. D'une façon générale, la surveillance biologique comprend : un hémogramme, un dosage des paramètres de l'inflammation (VS, CRP, fibrinémie), un ionogramme, des enzymes musculaires, des LDH, une électrophorèse des protéines, l'étude des fonctions rénale et hépatique et une étude de la protéinurie et du sédiment urinaire. Un contrôle des aAc ainsi qu'un dosage du complément doivent également être faits. La périodicité dépend essentiellement de la clinique. Une surveillance par imagerie ou autres examens paracliniques complémentaires doit également être faite, selon la maladie auto-immune. À titre d'exemple, il faut régulièrement vérifier l'absence d'hypertension artérielle pulmonaire au cours d'un CREST syndrome grâce à une échographie cardiaque couplée au doppler cardiaque et faire des examens ophtalmiques réguliers au cours d'un syndrome sec.

VI.2 SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Cette surveillance est, là encore, clinique et paraclinique. Il faut surveiller la tolérance de chaque traitement et l'apparition d'éventuels effets indésirables ou complications (diabète ou ostéoporose cortico-induits, insuffisance rénale sous cyclosporine, atteinte ophtalmique sous antipaludéens de synthèse...). Il faut aussi vérifier l'observance thérapeutique car ces traitements sont pris au long cours. Enfin, on peut également évaluer le degré d'immunosuppression de ces patients sous traitement immunosuppresseur par une

numération lymphocytaire avec immunophénotypage des lymphocytes circulants (immunité cellulaire), une électrophorèse des protéines sériques et un dosage pondéral des immunoglobulines (immunité humorale).

VI.3 ÉVALUER LE RETENTISSEMENT SOCIO-PROFESSIONNEL ET PSYCHOLOGIQUE

Il faut habituellement déclencher, dans le cadre d'une maladie auto-immune, une prise en charge complète (à 100 %) pour maladie de longue durée, ce qui permet au patient de bénéficier de soins gratuitement. Dans la mesure du possible, le maintien d'une activité professionnelle devra être favorisé et il faut discuter, par exemple avec le médecin conseil, si une modification du poste de travail s'impose. Il faut renseigner les patients sur l'existence de nombreuses associations de malades, auxquelles ils peuvent adhérer, qui soutiennent les patients atteints de maladie auto-immune. Un soutien psychologique est souvent nécessaire pour ces maladies chroniques qui induisent souvent un syndrome dépressif réactionnel. Il peut se résumer à un soutien par l'entourage familial ou nécessiter une prise en charge psychologique voire psychiatrique spécifique. Un traitement antidépresseur est parfois nécessaire.

Item 117 : Diagnostic des connectivites

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	3
INTRODUCTION.....	3
I Le lupus érythémateux systémique	4
I.1 Clinique.....	5
I.1.1 L'appareil locomoteur.....	5
I.1.2 La peau et les muqueuses.....	8
I.1.3 Le rein.....	9
I.1.4 L'appareil respiratoire.....	11
I.1.5 L'appareil cardiovasculaire.....	11
I.1.6 Le système nerveux	12
I.1.7 Le foie et l'appareil digestif	13
I.1.8 Les organes lymphoïdes	14
I.2 Biologie.....	14
I.2.1 Les Auto-anticorps AntiNucléaires (AAN)	14
I.2.1.1 Les anticorps anti-ADN natif.....	16
I.2.1.2 Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles.....	16
I.2.2 Les anticorps anti-phospholipides	18
I.2.3 Le complément sérique	19
I.2.4 La Vitesse de Sédimentation globulaire (VS).....	20
I.2.5 Numération formule sanguine.....	20
I.2.6 Protidogramme	21
I.3 Physiopathologie	22
II Bibliographie.....	23
III Annexes.....	24
Bibliographie	24

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer un lupus érythémateux disséminé et un syndrome des anti-phospholipides.

INTRODUCTION

Les connectivites sont des maladies inflammatoires systémiques qui peuvent toucher tous les tissus et tous les organes. Les atteintes les plus fréquentes sont cutanées, articulaires et rénales. Une telle communauté de symptômes peut rendre difficile le diagnostic différentiel des connectivites. Ce sont les caractéristiques cliniques, comme le type et la topographie de l'atteinte cutanée ou articulaire, et leur association avec certaines atteintes viscérales, qui vont orienter le diagnostic vers une maladie particulière. Quand une connectivite est mono- ou pauci-symptomatique, le diagnostic clinique peut être très difficile, voire impossible. Quand la symptomatologie est riche, le diagnostic est plus aisé mais le pronostic est généralement plus sérieux, du moins à court terme. Dans bien des cas, les examens biologiques constituent une aide précieuse pour préciser un diagnostic différentiel cliniquement hésitant. Ils permettent d'abord d'authentifier le syndrome inflammatoire général et de déceler une éventuelle consommation de certaines fractions du complément. Dès le stade préliminaire des investigations biologiques, certains profils protéiques peuvent orienter le diagnostic vers une connectivite particulière. Les lésions inflammatoires sont la conséquence d'une réaction auto-immune systémique au cours de laquelle sont produits divers auto anticorps le plus souvent non spécifiques d'organes. La détection d'auto-anticorps dans le sérum est une opération indispensable qui permet de distinguer les connectivites les unes des autres. Ces maladies étant toutes de cause inconnue, aucune investigation complémentaire n'est à l'heure actuelle disponible pour une recherche étiologique. Dans certains cas cependant, la survenue de la maladie est favorisée par le terrain génétique, et le phénotype de certains antigènes HLA peut étayer un diagnostic. Enfin, les investigations complémentaires biologiques et anatomo-pathologiques permettent de reconnaître les complications viscérales et d'en évaluer la gravité. Afin de retracer le cheminement diagnostique du praticien, le cas d'une patiente ou d'un patient consultant pour une éruption cutanée et des douleurs articulaires sera étudié selon plusieurs modalités d'expression clinique et selon diverses associations symptomatiques. On déterminera ainsi dans quel cas il est légitime d'envisager le diagnostic de lupus systémique, de dermatomyosite, de polyolomyosite, de sclérodermie, de périartérite noueuse, et de syndrome de Gougerot-Sjögren.

I LE LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE

Le LES se caractérise par des atteintes pluritissulaires polymorphes, erratiques, mal systématisées, souvent déconcertantes. Plus les manifestations sont nombreuses, plus le diagnostic est aisé, mais plus le pronostic est péjoratif, pouvant aller jusqu'à mettre en jeu la vie du patient. Au contraire, lorsque la maladie est mono- ou pauci-symptomatique, le diagnostic est hésitant, et il peut errer plusieurs mois, mais la vie du patient n'est pas menacée en l'absence d'atteinte d'un organe vital. Des critères ont été définis en 1982, et révisés en 1997 par l'« American College of Rheumatology », pour le diagnostic de la maladie.

Tableau 1 : Critères diagnostiques du lupus érythémateux systémique (1982, modifiés en 1997)

- 1. Éruption malaire en aile de papillon
- 2. Éruption de lupus discoïde
- 3. Photosensibilité
- 4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées
- 5. Polyarthrite non érosive
- 6. Pleurésie ou péricardite
- 7. Atteinte rénale :
 - protéinurie > 0,5 g/24h
 - ou cylindres urinaires
- 8. Atteinte neurologique
- 9. Désordres hématologiques :
 - anémie hémolytique avec hyperréticulocytose
 - ou leucopénie < 4000/mm³
 - ou lymphopénie < 1500/mm³
 - ou thrombopénie < 100 000/mm³
- 10. Désordres immunologiques :
 - présence d'anticorps anti-ADN natif
 - ou présence d'anticorps anti-Sm

- présence d'un anticorps anti-phospholipides (Ac IgG ou IgM anti-cardiolipine ou anticoagulant lupique ou sérologie syphilitique dissociée : VDRL+, TPHA-
- 11. Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires

Il est admis que qu'au moins 4 critères doivent être présents chez un patient pour que le diagnostic puisse être établi avec certitude. Dans la majorité des cas le LED survient chez une femme jeune entre 20 et 30 ans. Les trois manifestations cliniques les plus fréquentes sont articulaires, cutanées et rénales. Chacune de ces atteintes a des caractéristiques qui permettent de la rattacher à la maladie lupique. La présence de certains anticorps antinucléaires et une diminution du complément dans le sérum permettent de confirmer le diagnostic.

I.1 CLINIQUE

I.1.1 L'appareil locomoteur

C'est l'appareil le plus fréquemment touché, puisqu'une atteinte articulaire ou osseuse est observée au moins une fois au cours de la maladie chez 95 % des malades. Les atteintes articulaires, présentes chez 60 % des patients, constituent schématiquement 2 tableaux selon leur allure évolutive :

- La polyarthrite aiguë se manifeste par l'atteinte fluxionnaire de plusieurs articulations: surtout les doigts, les poignets, les genoux, les chevilles et les orteils au début, avec une tendance à la généralisation.
- La polyarthrite subaiguë, moins inflammatoire, peut devenir chronique et être confondue avec une polyarthrite rhumatoïde. Les arthrites du LED, contrairement à celles de la polyarthrite rhumatoïde, n'évoluent pas vers la destruction articulaire. Elles peuvent en revanche se compliquer de ruptures tendineuses (« rhumatisme de Jaccoud ») entraînant des déformations: pouce en « z », doigts en « col de cygne », coup de vent cubital pouvant prêter à confusion avec une polyarthrite rhumatoïde. Les radiographies permettent de redresser le diagnostic en ne montrant aucune des destructions propres à cette dernière affection.

Le LES peut aussi se compliquer d'ostéonécroses aseptiques indépendamment de la corticothérapie qui peut aussi les favoriser. Ces infarctus osseux frappent électivement la tête et les condyles fémoraux, les plateaux tibiaux. Ils peuvent survenir en dehors de toute poussée de la maladie et se traduisent par une douleur mécanique d'apparition brutale. La résonance magnétique nucléaire révèle les anomalies plus précocement que la radiologie standard. Les lésions de vascularite auxquelles on a pu attribuer l'ostéonécrose du lupus

n'ont jamais été observées par les anatomo-pathologistes. Cette complication, d'autre part, survient souvent en l'absence d'un syndrome des anti-phospholipides favorisant les thromboses vasculaires: autant dire que l'on n'en connaît pas l'étiologie. Les muscles peuvent aussi être affectés par le LES. Les patients se plaignent de myalgies d'horaire inflammatoire et l'on constate souvent une élévation modérée des enzymes musculaires dans le sérum. Lorsqu'elle est pathologique, la biopsie musculaire montre une atrophie des fibres avec parfois une vascularite et un infiltrat lymphoïde.

Tableau 2 : Fréquence des différentes manifestations cliniques de la maladie lupique

Systemiques : - Fièvre, malaise, anorexie, nausées, perte de poids	95 %
Ostéo-articulaires : - Arthralgies, myalgies - Polyarthrite non érosive - Déformation des mains - Myopathies, myosites - Nécrose ischémique des os	95 % 95 % 60 % 10 % 40 %, 5 % 15 %
Cutanées : - Éruption malaire - Lupus discoïde - Photosensibilité - Ulcérations buccales - Alopécie - Vascularites - Panniculites	80 % 50 % 15 % 70 % 40 % 40 % 20 % 5 %
Hématologiques : - Anémie hémolytique - Leucopénie - Lymphopénie	85 % 10 % 65 % 50 %

- Thrombopénie	15 %
- Anticoagulant circulant	15 %
- Splénomégalie	15 %
- Lymphadénopathie	20 %
Neurologiques :	60 %
- Psychoses	10 %
- Comitialité	20 %
- Migraines	25 %
- Neuropathies périphériques	15 %
Cardiaques et pulmonaires :	60 %
- Pleurésie	50 %
- Péricardite	30 %
- Myocardite	10 %
- Endocardite	10 %
- Effusions pleurales	30 %
- Fibrose interstitielle	5 %
Rénales :	50 %
- Protéinurie, cylindres urinaires	50 %
- Œdème des membres inférieurs	
- Hypertension artérielle	
Gastro-intestinales :	45 %
Thromboses :	15 %
Avortement spontané :	30 %
Oculaires :	15 %

I.1.2 La peau et les muqueuses

Les signes cutanés varient de l'érythème en ailes de papillon (vespertilio) siégeant sur les ailes du nez, les pommettes, le front et le menton (15 % des éruptions cutanées), aux ulcérations semblables à des morsures de loup (lupus). L'érythème est déclenché par l'exposition aux rayons ultra-violets B plus qu'aux rayons ultra-violets A. A cause de cette photosensibilité, l'éruption ne se limite généralement pas au visage, mais peut s'étendre à toutes les zones cutanées exposées au soleil.

Environ 15 % des malades ayant un LES ne présentent pas de vespertilio, mais un lupus discoïde chronique (LDC) caractérisé par des lésions papulo-squameuses très infiltrées, à évolution centrifuge, qui peuvent laisser des cicatrices indélébiles. Il existe aussi des LDC isolés, non accompagnés de signes systémiques. Seulement 5 % d'entre eux évoluent vers le LES. Une forme particulière, le lupus cutané subaigu, s'individualise aussi bien cliniquement que biologiquement: les lésions érythémato-papuleuses extensives, souvent squameuses, ont un contour polycyclique et ont tendance à confluer. Après leur disparition, elles laissent souvent une dépigmentation avec parfois une atrophie épidermique. Le lupus cutané subaigu est fréquemment associé aux anticorps anti-Ro/SSA et à un déficit en fraction C2 du complément.

D'autres lésions non spécifiques du lupus peuvent séger sur d'autres parties du corps, notamment les membres. Ce peuvent être des lésions érythémateuses d'apparence banale ou, plus rarement, des bulles, un érythème polymorphe en cocardes, une urticaire, des lésions lichénoïdes ou une panniculite.

En dehors des lésions propres du tissu cutané, la vascularite qui caractérise le lupus peut toucher les vaisseaux de la peau et entraîner des lésions nécrotiques. Les lésions, parfois discrètes, punctiformes, traduisent toujours l'évolutivité de la maladie. Il faut les rechercher au pourtour des ongles et à la pulpe des doigts et des orteils où elles apparaissent sous forme de taches purpuriques parfois ulcérées, souvent minuscules.

Des lésions muqueuses, notamment buccales, mais aussi nasales, génitales et rectales peuvent être observées. Elles ressemblent à des aphtes mais sont moins creusantes. Parmi les phanères, ce sont surtout les cheveux qui sont atteints. Une alopecie en plaque, plus rarement diffuse, peut accompagner les poussées et régresse après la fin de la poussée.

On observe le dépôt en bande d'immunoglobulines et de fractions du complément le long de la membrane basale dermo-épidermique. Ce « Lupus Band Test » (LBT) est particulièrement caractéristique du LES quand les dépôts sont constitués d'IgG et de C1q. Le LBT est positif dans plus de 75 % des cas lorsque la biopsie est réalisée en peau pathologique, et dans 50 % des cas en peau saine. La positivité est en faveur de l'évolutivité de la maladie. Des IgM, du C3 et d'autres fractions du complément peuvent se déposer mais ces dépôts sont moins caractéristiques du LES.

I.1.3 Le rein

L'insuffisance rénale est rare puisqu'elle ne se manifeste que dans environ 10 % des cas de LES. En fait, l'atteinte rénale est probablement beaucoup plus fréquente, mais le plus souvent silencieuse sur le plan clinique, se limitant à une protéinurie (chez environ la moitié des patients atteints de LES). Lorsqu'elle doit se manifester, l'atteinte rénale est généralement présente dès la première poussée et peut révéler la maladie dont elle conditionne le pronostic. Il n'y a pas de corrélation entre la gravité de l'atteinte générale et celle de la néphropathie. L'atteinte rénale se traduit par une hypertension artérielle, une augmentation de la créatininémie, une protéinurie et une hématurie microscopique avec une hyperleucocyturie. Il est utile de la caractériser pour déterminer le traitement à appliquer. Une ponction-biopsie rénale est indiquée lorsque le patient a une hypertension artérielle apparue dans le contexte du lupus ou des signes biologiques de souffrance rénale : protéinurie ou hématurie non expliquée par une cause urologique, élévation de la créatinine sérique. Les lésions histologiques observées après ponction-biopsie rénale sont rarement évolutives. Elles sont hiérarchisées par « classe » et ne changent en principe pas au cours de l'évolution du lupus, bien que certaines aggravations aient été observées (Tableau 3).

Tableau 3 : Classification de l'OMS des glomérulonéphrites lupiques

	Clinique	Histologie	Traitement
Classe I Normal	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de signes 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune lésion 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de traitement
Classe II Glomérulonéphrite mésangiale pure <ul style="list-style-type: none"> • A : légère • B : modéré 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de traduction clinique • Discrète protéinurie 	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions glomérulaires minimales • Foyer de prolifération mésangiale endothéliale segmentaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de traitement
Classe III Glomérulonéphrite segmentaire <ul style="list-style-type: none"> • A : nécrose • B : active + nécrose • C : sclérose 	<ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie avec ou sans hématurie 	<ul style="list-style-type: none"> • Prolifération mésangiale, endothéliale et épithéliale • Lésions en croissants 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticothérapie à forte dose
Classe IV Glomérulonéphrite diffuse <ul style="list-style-type: none"> • A : pure • B : nécrose • C : nécrose + sclérose • D : sclérose 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome néphrotique impur avec hématurie • Élévation de la créatininémie • Hypertension artérielle 	<ul style="list-style-type: none"> • Identique à la classe III avec en plus des lésions vasculaires en « fil de fer » 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoïdes IV à très fortes doses
Classe V Glomérulonéphrite extramembraneuse <ul style="list-style-type: none"> • A : pure • B : nécrose • C : nécrose 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome néphrotique avec hématurie 	<ul style="list-style-type: none"> • Épaississement diffus • Dépôts granuleux de C3 et d'IgG sur le versant externe de la membrane glomérulaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de traitement corticoïdes

<ul style="list-style-type: none"> + sclérose • D : sclérose 		<ul style="list-style-type: none"> • Dépôts de C1q et C4 	
<p>Classe VI</p> <p>Glomérulonéphrite avec sclérose avancée</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie • Insuffisance rénale chronique 	<ul style="list-style-type: none"> • Sclérose glomérulaire généralisée • Fibrose interstitielle 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticothérapie inefficace

I.1.4 L'appareil respiratoire

L'atteinte la plus fréquente est la pleurésie (50 % des cas), uni- ou bilatérale, parfois inaugurale, se manifestant par de la toux et des douleurs thoraciques. La ponction pleurale ramène un liquide inflammatoire riche en albumine et en cellules lymphoïdes, contenant parfois des anticorps antinucléaires. Leur détection ne s'impose généralement pas dans la mesure où ils sont présents avec une plus grande fréquence dans le sérum.

Plus rarement, on constate sur la radiographie et la tomodensitométrie du thorax, des infiltrats interstitiels dont la topographie varie au cours du temps. Les infiltrats de nature infectieuse sont de loin les plus fréquents au cours du LES. La nature lupique de lésions pulmonaires (20 % des cas) ne doit donc être admise qu'avec circonspection et lorsque les tests microbiologiques sont négatifs. Les infiltrats lupiques régressent en général rapidement grâce aux corticoïdes, mais on peut craindre dans certains cas l'évolution vers une fibrose interstitielle (5 % des cas) et l'insuffisance respiratoire chroniques qui ne seront plus sensibles à la corticothérapie. Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent un syndrome restrictif et une diminution de la capacité de transfert de l'oxyde de carbone qui s'aggravent au fil du temps. Une hypertension artérielle pulmonaire est de survenue exceptionnelle au cours du LES.

I.1.5 L'appareil cardiovasculaire

Le cœur : Des trois tuniques cardiaques, c'est le péricarde qui est le plus souvent touché (30 %) des cas. Comme la pleurésie, la péricardite peut être latente, n'entraîne pas de tamponnade, régresse rapidement sous corticoïdes et n'évolue pas vers la constriction. La myocardite (10 % des cas), liée à une vascularite coronaire, est très rare. Elle se traduit par des troubles du rythme, une tachycardie et finalement par une insuffisance cardiaque. Depuis l'utilisation des corticoïdes, l'endocardite verruqueuse de Libman-Sacks est devenue l'exception. Elle touchait essentiellement les valves mitrales et aortiques.

Les vaisseaux : 20 % environ des patients éprouvent un syndrome de Raynaud aux doigts, mais aussi aux orteils et, plus rarement, au nez. Ces troubles vasomoteurs peuvent entraîner une gêne fonctionnelle, mais habituellement pas de nécrose des extrémités. La capillaroscopie montre une augmentation de la taille des capillaires mais aucun signe propre à la sclérodermie.

Les gros troncs vasculaires comme la crosse aortique ne sont en principe pas atteints. En revanche, surtout si un syndrome des anticorps anti-phospholipides est associé, des thromboses artérielles ou veineuses, centrales ou périphériques peuvent survenir.

I.1.6 Le système nerveux

Au cours du LES, peuvent survenir des atteintes du système nerveux central et du système nerveux périphérique.

Le système nerveux central : la manifestation la plus fréquente est la céphalée, parfois d'allure migraineuse (25 % des cas). La deuxième manifestation par ordre de fréquence (20 % des malades) est la comitialité généralisée, avec des signes électro-encéphalographiques d'épilepsie essentielle. Cette comitialité est parfois accompagnée de troubles psychiques. Les crises peuvent être indépendantes des poussées de lupus.

Des troubles moteurs d'origine centrale, tels qu'une hémiplégie, une monoplégie, ou une paraplégie due à une myélite transverse, peuvent apparaître de façon brutale (15 % des cas). Ils accompagnent généralement une poussée de LES et sont généralement de mauvais pronostic. D'exceptionnelles thrombophlébites du sinus longitudinal supérieur ont été observées.

Le système nerveux périphérique est aussi souvent touché (15 % des cas). Les atteintes peuvent inclure les nerfs crâniens comme les nerfs oculomoteurs. La neuropathie périphérique se traduit généralement par une multi- ou une mononévrite due à une vascularite des vasa nervorum. Elle peut être confirmée par une biopsie neuromusculaire éventuellement guidée par un électromyogramme préalable.

Les phénomènes de vascularite responsables de l'ensemble des troubles neurologiques, aussi bien centraux que périphériques, peuvent faire partie d'un syndrome des anticorps anti-phospholipides; dans ce cas, on pourra trouver des anticorps anti-cardiolipine et anti-bêta 2-GP1 dans le sérum.

Un syndrome méningé peut survenir exceptionnellement à l'occasion d'une poussée. Le LCR est inflammatoire, avec essentiellement des éléments lymphocytaires. Le diagnostic différentiel avec une origine infectieuse peut être difficile. La normalité du taux de CRP sérique est en faveur d'une méningite purement inflammatoire entrant dans le cadre de la maladie lupique.

Le LES peut se compliquer de manifestations psychiatriques isolées qui inaugurent parfois la maladie. Il peut s'agir d'un syndrome dépressif, d'un délire, d'une désorientation, d'hallucinations ou d'une psychose paranoïde ou schizoïde. En l'absence d'autres signes cliniques évocateurs de la maladie, ou de syndrome inflammatoire, le diagnostic peut être très difficile.

Il faut inclure dans les atteintes neurologiques, les complications oculaires. Ce sont, avant tout, des conjonctivites et des épisclérites, mais, outre des paralysies oculomotrices dues à une neuropathie périphérique, on peut observer une vascularite rétinienne. Elle se traduit par des exsudats cotonneux typiques de la rétinite dysorïque. Ils sont non spécifiques du LES et sont souvent associés à des hémorragies (5 % des cas). Plus rarement, le fond d'œil révèle une thrombose de l'artère centrale de la rétine ou d'une artère cilio-rétinienne.

I.1.7 Le foie et l'appareil digestif

Le foie : Le diagnostic différentiel entre une hépatite auto-immune et une hépatite lupique est parfois très difficile. Les signes cliniques et biologiques de la cytolyse hépatique sont les mêmes quelle que soit l'étiologie. Une élévation isolée des transaminases sériques est observée chez 40 % des malades. L'association d'autres signes cliniques caractéristiques du LES, comme une atteinte cutanée ou rénale, peut permettre de clarifier le diagnostic. En leur absence, les investigations biologiques peuvent aussi orienter vers une étiologie: une hépatite auto-immune de type I s'accompagne d'anticorps anti-muscle lisse, une hépatite auto-immune de type II, d'anticorps anti-LKM-1. Dans les deux cas on peut détecter aussi des anticorps anti-nucléaires, mais en principe jamais d'anticorps anti-ADNn ni d'anticorps anti-Sm. Au contraire, au cours des atteintes hépatiques du LES ces derniers auto-anticorps sont souvent détectés, et si les anticorps caractéristiques des hépatites auto-immunes sont présents, c'est en général à des taux très modérés. L'histologie hépatique n'est pas toujours d'une grande aide pour le diagnostic différentiel.

Le tube digestif : les atteintes du tube digestif au cours du LES sont plus souvent d'origine iatrogénique, liées à la prise d'anti-inflammatoires, que spécifiques de la maladie. Les malades éprouvent dans 30 % des cas des nausées, des douleurs abdominales et de la diarrhée. Les symptômes liés à une vascularite sont très rares et variables selon la topographie. En cas d'atteinte d'un gros tronc artériel, un syndrome pseudo-chirurgical peut survenir, aboutissant dans des cas exceptionnels, à une perforation intestinale. Une microvascularite peut entraîner un syndrome de malabsorption.

Tableau 4 : Critères d'évolutivité du LES

1. **Cliniques** (signes généraux et signes fonctionnels)
2. **Vitesse de sédimentation**
3. **Taux sérique de CH50, C3 et C4** (chez les patients n'ayant pas un déficit congénital)
4. **Variation du taux sérique d'Ac anti-ADN natif**

NB :

- La CRP n'augmente pas au cours des poussées de LES.
- Le titre des AAN détectés par IFI n'est pas un bon critère d'évolutivité du LES.

I.1.8 Les organes lymphoïdes

Une splénomégalie et des adénomégalies sont palpées dans 15 % des cas.

I.2 BIOLOGIE

On peut distinguer les examens biologiques permettant de poser le diagnostic de LES et ceux qui permettent d'apprécier l'évolutivité de la maladie (Tableau 4). Les examens complémentaires permettant de déceler les complications viscérales sont propres à chaque atteinte et ne sont pas envisagés ici. Le premier examen biologique qui a permis de caractériser la maladie lupique est la formation in vitro de cellules LE. Bien que cet examen soit aujourd'hui obsolète et remplacé par la détection des anticorps antinucléaires (AAN), les cellules LE reflètent un phénomène physiopathologique probablement à l'origine des poussées de LES. Le phénomène LE représente en effet la phagocytose de cellules en apoptose, qui déclenche la réaction auto-immunitaire aboutissant à la production d'auto-anticorps antinucléaires et aux manifestations cliniques de la maladie.

I.2.1 Les Auto-anticorps AntiNucléaires (AAN)

Les AAN sont les marqueurs sériques les plus caractéristiques du LES. Ce sont des immunoglobulines spécifiques de différents composants nucléaires : acides nucléiques, histones, ribonucléoprotéines. Leur détection globale est réalisée en général par un test d'immunofluorescence indirecte sur un frottis cellules HEp-2, cellules malignes humaines

possédant un noyau volumineux et donc particulièrement propices à la détection des AAN. Les résultats sont rendus en titres d'anticorps.

L'interprétation d'une recherche d'AAN peut être difficile: d'une part, la présence d'AAN ne traduit pas toujours une maladie auto-immune. L'auto-immunité ne procède pas du mode « tout ou rien », et certains AAN (surtout lorsqu'ils sont de l'isotype IgM) peuvent être détectés chez des sujets ayant un syndrome inflammatoire non auto-immun. D'autre part, l'interprétation peut être rendue difficile par la faiblesse d'un titre d'anticorps. Un taux bas d'AAN peut n'avoir aucune signification pathologique chez un adulte, surtout s'il a plus de 70 ans. Un faible taux d'AAN peut cependant traduire dans certains cas une maladie débutante et, chez l'enfant, il est rarement dépourvu de signification pathologique. La présence d'AAN dans un sérum doit donc être interprétée en fonction de la clinique car, si des AAN sont détectés chez 99 % des patients ayant une poussée de LES, de nombreuses autres maladies inflammatoires auto-immunes ou non peuvent aussi en comporter. Pour permettre une interprétation du résultat des AAN, la confrontation clinico-biologique doit être doublée d'une détermination des spécificités de ces anticorps. Seules certaines spécificités permettent d'affirmer presque à tout coup le diagnostic de LES : ce sont les anticorps anti-ADN natif (AANn) ou à double brin, et les anticorps anti-Sm.

L'aspect de la fluorescence nucléaire des cellules HEp-2 peut être évocatrice: les anticorps anti-désoxyribonucléoprotéines (notamment anti-histones) confèrent une fluorescence homogène, les anticorps anti-ADNn une fluorescence périphérique et les anticorps anti-ribonucléoprotéines (dont les anticorps anti-Sm) une fluorescence mouchetée. D'autres aspects ont été décrits mais aucun aspect, même typique, ne dispense de la réalisation de tests complémentaires qui, seuls, permettent de caractériser avec certitude la spécificité des anticorps (Tableau 5).

Tableau 5 : Anticorps antinucléaires dans le lupus érythémateux systémique

Type d'anticorps		Fréquence (%)
AAN totaux		99 %
Ac anti-Acides Nucléiques	Ac anti-ADN natif (IgG)	95 %*
	Ac anti-Histones	70 %
Ac anti-ECT	Ac anti-Sm	15 %***
	Ac anti-RNP	40 %
	Ac anti-Ro/SS-A	30 %
	Ac anti-La/SS-B	10 %
* Anticorps caractéristiques de la maladie lupique		
** 30 à 40 % aux USA		

I.2.1.1 Les anticorps anti-ADN natif

Leur dosage est indispensable en cas de positivité des AAN car leur présence témoigne généralement que le patient est atteint d'un LES. En effet, 70 % des malades ont au moins une fois des anticorps anti-ADNn au cours de l'évolution de leur maladie. La présence d'anticorps anti-ADNn est en effet exceptionnelle au cours d'autres affections que le LES. Etant donné le caractère capital de leur découverte pour le diagnostic et le pronostic, les anticorps anti-ADNn doivent être détectés par deux techniques reposant sur des principes méthodologiques différents. Les trois méthodes les plus couramment utilisées sont l'immunofluorescence indirecte sur *Crithidia luciliae*, la radio-immunologie (test de Farr) et les dosages immuno-enzymatiques (ELISA).

Seuls les anticorps anti-ADNn de forte affinité, c'est-à-dire généralement les IgG, sont caractéristiques du LES. Ces seuls anticorps sont détectés sur *Crithidia luciliae* et par le test de Farr. Les tests ELISA, en revanche, détectent aussi les anticorps IgM de faible affinité non caractéristiques du LES. Il est donc indispensable, lorsque les anticorps anti-ADNn sont recherchés par ELISA, de doser séparément les IgM et les IgG qui, seules, permettent de poser le diagnostic de LES.

On peut en effet rencontrer des IgM anti ADNn au cours d'autres connectivites comme la polyarthrite rhumatoïde ou au cours d'infections virales comme les hépatites. Une forte concentration d'IgM anti-ADNn peut même entraîner, parfois, une faible positivité du test sur *Crithidia luciliae*.

Contrairement à la détection globale des AAN, la concentration des anticorps anti-ADNn peut apporter des renseignements sur l'évolutivité du LES. Une augmentation rapide du titre des anticorps anti-ADNn traduit généralement l'évolutivité de la maladie et doit faire craindre une atteinte viscérale. Un taux élevé mais stable n'a pas cette valeur indicative. Il faut noter que pour apprécier l'évolutivité, la clinique et le taux du complément sont plus fiables que le titre des anticorps anti-ADNn.

I.2.1.2 Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles

Ces anticorps reconnaissent des épitopes peptidiques constitutifs de molécules ribonucléoprotéiques. Ils sont couramment recherchés par immunoprécipitation en gélose selon la technique d'Ouchterlony ou par contre-immuno-électrophorèse (électrosynérèse) en utilisant un extrait de cellules thymiques de lapin (ECT) comme substrat. La détection par immuno-empreinte (« Western blot ») procure des résultats parfois difficiles à interpréter et n'est donc pas utilisée pour le diagnostic médical. Des techniques immuno-enzymatiques sont en cours de développement. Les auto-antigènes ribonucléoprotéiques reconnus par les anticorps anti-ECT sont constitués de chaînes d'ARN U1, U2, U4, U5 ou U6 liées à des molécules protéiques A, B/B', C, D, E, F, G et à une molécule de 68 kDa.

Les anticorps anti-Sm se lient aux protéines B/B' D, E, F, G communes aux 5 chaînes d'ARN. Les anticorps anti-Sm, exceptionnellement trouvés en dehors du LES, sont aussi caractéristiques de cette maladie que les anticorps anti-ADNn. En revanche, ils sont beaucoup moins souvent positifs (Tableau 4). En outre, contrairement aux anticorps anti-ADNn, leur concentration ne reflète ni un risque d'atteinte viscérale, ni l'évolutivité du LES.

Les anticorps anti-U1 RNP reconnaissent la protéine de 68 kDa et les protéines A et C liées à la chaîne ARN U1. Ces anticorps, initialement décrits dans la connectivite mixte, sont fréquents dans le LES mais n'en sont pas spécifiques. On peut aussi les détecter au cours de la polyarthrite rhumatoïde, la polymyosite, la sclérodémie systémique, et au cours des lupus médicamenteux. Les anticorps anti-Ro/SSA : Parmi les anticorps anti-ribonucléoprotéines figurent aussi les anticorps anti Ro/SSA. Comme les antigènes Ro/SSA sont peu représentés dans le thymus de lapin, on utilise généralement la rate humaine comme substrat pour leur détection. Les anticorps anti Ro/SSA reconnaissent soit une protéine de 52 kDa, soit une protéine de 60 kDa fixée sur une chaîne d'ARN, sans que des différences dans la présentation clinique ou les complications soient associées à l'une de ces deux spécificités. Ils sont présents dans 30 % des LES, mais peuvent être observés dans la polyarthrite rhumatoïde et surtout le syndrome de Gougerot-Sjögren où ils ont été décrits.

Chez 1 % des patientes atteints de LES, on ne décèle pas d'AAN par immunofluorescence indirecte. Il semble que le pourcentage ait diminué depuis l'utilisation des cellules HEp-2, mais de telles situations s'observent toujours. Dans ces cas, on trouve généralement des anticorps anti-Ro/SSA par immunoprécipitation. Ils correspondent à des formes subaiguës de LES comportant une atteinte cutanée extensive, parfois généralisée, avec une très grande photosensibilité. La présence d'anticorps anti-Ro/SSA est fréquemment associée à un déficit congénital en fraction C2 ou C4 du complément.

En outre, il est indispensable de rechercher les anticorps anti-Ro/SSA chez toute femme enceinte atteinte d'une connectivite car ces anticorps peuvent, dans 5 % des cas, être pathogènes pour le myocarde fœtal et entraîner un bloc auriculo-ventriculaire congénital. En effet, les myocytes fœtaux expriment à leur surface des molécules de Ro (52 et 60 kDa) sur lesquelles peuvent se fixer des IgG maternelles anti-Ro qui ont franchi la barrière placentaire. Cette fixation peut entraîner un bloc-auriculo-ventriculaire congénital. La présence d'anticorps anti-Ro/SSA chez une femme enceinte rend donc nécessaire une surveillance cardiologique du fœtus et un accouchement dans un milieu obstétrical apte à donner les soins requis à la naissance.

Les anticorps anti-La/SSB reconnaissent une protéine de 47 kD fixée sur une chaîne d'ARN. Ils ne sont présents que dans 10 % des LES et sont toujours associés à un anticorps anti-Ro/SSA, sans que la réciproque soit vraie. Autres anticorps anti-nucléaires : des anticorps anti-PCNA (« Proliferating Cell Nuclear Antigen ») sont détectés chez moins de 10 % des malades atteints de LES. Ils reconnaissent une protéine auxiliaire d'ADN polymérase et caractérisent des formes graves de la maladie, avec atteintes rénale et neurologique

fréquentes. De nombreux autres AAN peuvent être détectés au cours du LES, mais leur valeur diagnostique est faible.

I.2.2 Les anticorps anti-phospholipides

Le syndrome des anticorps anti-phospholipides a été initialement décrit par Soulier et Boffa en 1981. Il se caractérise par des avortements à répétition, des thromboses veineuses et artérielles centrales et périphériques.

L'association possible de ce syndrome à un LES, explique en partie les complications obstétricales observées au cours du lupus.

Tableau 6 : Lupus et grossesse

Le LES peut retentir sur le développement fœtal. Inversement, la grossesse peut retentir sur l'évolution du lupus.

1. Pour éviter une poussée de LES pendant une grossesse :

- Déconseiller absolument la grossesse en cas de LES évolutif. Attendre un an de stabilité. En début de grossesse, arrêter tous les médicaments sauf les corticoïdes.
- *Surveiller les critères d'évolutivité et renforcer éventuellement la corticothérapie en fin de grossesse.*
- Penser qu'une contraception, même mini-dosée peut entraîner une poussée de LES et une thrombose en cas de syndrome des anti-phospholipides associé.

2. Pour éviter un accident obstétrical au cours du LES :

- En cas de syndrome des anti-phospholipides, associer un traitement par l'aspirine à la corticothérapie.
- *En présence d'un Ac anti-Ro/SS-A surveiller le cœur du fœtus.*
- *Surveiller l'existence d'une insuffisance surrénalienne fonctionnelle du nouveau-né.*
- L'accouchement doit avoir lieu dans une maternité où les pathologies de la mère et de l'enfant peuvent être prises en charge.

Cette association explique ce que l'on appelait autrefois la « fausse positivité » de la sérologie syphilitique. Au cours du syndrome des anticorps anti-phospholipides apparaissent en effet des anticorps anti-cardiolipine responsables de la positivité des réactions sérologiques de la syphilis utilisant la cardiolipine comme substrat. Ces anticorps peuvent, en outre, reconnaître d'autres phospholipides comme la phosphatidylsérine (proche de la cardiolipine), la phosphatidyléthanolamine, l'acide phosphatidique et le

phosphatidylinositol. Ce sont cependant les anticorps anti-cardiolipine qui sont les plus constamment présents au cours du syndrome des anti-phospholipides, et c'est eux qu'il convient de rechercher à des fins diagnostiques.

Les anticorps anti-phospholipides peuvent, en outre, se fixer sur certaines enzymes de la coagulation et exercer *in vitro* une activité anticoagulante. L'anticoagulant de type lupique se définit par un allongement du temps de céphaline-kaolin ou du test au venin de vipère dilué, et cet allongement n'est pas corrigé par l'addition de plasma normal. Les phospholipides en phase hexagonale II neutralisent cet anticoagulant. L'expression « anticoagulant du lupus » est d'ailleurs erronée puisqu'*in vivo*, ces anticorps entraînent au contraire des thromboses. Les anticorps anti-phospholipides peuvent aussi se fixer sur les plaquettes et entraîner une thrombopénie. Ils sont dosés par ELISA en présence d'un cofacteur, la bêta 2-GP1 apportée par le sérum utilisé pour saturer les puits de la plaque de microtitration. En présence de la bêta 2-GP1, la cardiolipine forme un complexe reconnu par des anticorps polyclonaux de spécificité variable. Certains ne reconnaissent que la cardiolipine. Ils ne sont pas spécifiques du syndrome des anticorps anti-phospholipides et peuvent apparaître au cours de syndromes inflammatoires variés comme les infections virales, la cirrhose, la sarcoïdose et certains cancers. En revanche, les anticorps qui reconnaissent un épitope conformationnel du complexe cardiolipine-bêta 2-GP1 sont très spécifiques du syndrome des anticorps anti-phospholipides associé ou non à un LES.

I.2.3 Le complément sérique

Au cours du LES, le CH50 peut être abaissé de façon permanente à cause d'un déficit congénital en C2 ou en C4, ou de façon transitoire à cause d'une consommation de certaines fractions du complément lors des poussées de la maladie.

Un patient sur deux a un déficit hétérozygote en C2 ou en C4. Dans ces cas, le CH50 est constamment abaissé, généralement autour de la limite inférieure de la normale. Ces déficits sont associés aux gènes HLA A1, B8 et DR3. En l'absence d'un déficit congénital, le CH50 est normal en dehors des poussées.

En revanche, le LES est la seule connectivite où le CH50 est abaissé pendant les poussées. L'abaissement du CH50 est dû à une consommation de C3, de C4, et souvent de facteur B, traduisant l'activation du complément par les deux voies directe et alterne.

Lorsque le LES est évolutif, on observe donc simultanément une diminution du taux sérique de CH50, C3, de C4 et de facteur B.

I.2.4 La Vitesse de Sédimentation globulaire (VS)

Elle est accélérée pendant les poussées et revient, en principe, à la normale pendant les phases de rémission. Une accélération de la VS n'est nullement caractéristique du LES, mais peut traduire un syndrome inflammatoire de n'importe quelle origine.

La concentration plasmatique de la « C-Reactive Protein » (CRP), n'est jamais augmentée au cours du LES, même pendant les poussées. Une augmentation de la CRP au cours d'un LES doit faire suspecter une complication infectieuse.

I.2.5 Numération formule sanguine

On constate très souvent une anémie au cours de la maladie. Elle peut avoir plusieurs causes :

- normochrome, normocytaire et hyposidérémique, l'anémie reflète le syndrome inflammatoire, mais elle peut être aussi, dans ce cas, hypochrome et microcytaire.
- hypochrome, microcytaire et hyposidérémique, l'anémie peut traduire un saignement d'origine digestive consécutif aux traitements anti-inflammatoires. Elle est généralement modérée. Le diagnostic entre anémie d'origine inflammatoire peut être difficile. Il peut être résolu grâce au dosage de la transferrine (diminuée au cours de l'inflammation, normale ou élevée en cas de carence en fer) et de la ferritine (normale au cours de l'inflammation, basse en cas de carence en fer).
- normochrome, normocytaire, normosidérémique ou hypersidérémique et associée à une réticulocytose, elle suggère une hémolyse et doit faire prescrire un test de Coombs. En fait, les anémies hémolytiques sont rares au cours du LES, ou alors elles se manifestent d'emblée, dans le cadre d'un syndrome d'Evans. En revanche le test de Coombs direct est positif dans 20 à 25 % des cas, même en l'absence d'hémolyse, révélant la fixation d'IgG autologues et de complément sur les hématies.

Une leucopénie, portant sur les lignées granuleuse et lymphocytaire, est très fréquemment observée. Son origine n'est pas univoque et peut être centrale ou périphérique, liée dans ce dernier cas à la production d'auto-anticorps anti-polynucléaires et anti-lymphocytes. De même, des anticorps anti-plaquettes peuvent expliquer la survenue d'un purpura thrombopénique parfois inaugural.

I.2.6 Protidogramme

Il montre, surtout pendant les poussées, une hypergammaglobulinémie polyclonale qui n'a rien de spécifique du LES.

Tableau 7 : Lupus induit par les médicaments

1. Signes fonctionnels

- Identique au LES idiopathique mais également répartis entre les deux sexes.
- *Complications viscérales rares. Atteinte rénale généralement bénigne.*

2. Signes généraux et physiques

- Identique au LES.

3. Signes biologiques

- Présence quasi-constante d'**Ac anti-histones** (surtout anti-H2A et anti-H2B). IgG et IgM anti-histones en cas de manifestations cliniques. IgM seules en cas de manifestations biologiques isolées. L'absence d'anticorps anti-histone doit suspecter un LES idiopathique.
- Des AAN, des **Ac anti-ADN dénaturé**, et même des **Ac anti-cardiolipine** peuvent être observés au cours du lupus induit par les médicaments.
- Les taux de **CH50, C3, C4 et de facteur B** sont en principe normaux.

4. Médicaments les plus fréquemment en cause

- Béta-bloquants
- Chlorpromazol
- Hydralazine
- Procaïnamide
- Isoniazide
- Minocycline

Devant l'apparition d'un syndrome lupique, tout médicament pris de façon prolongée doit être suspecté et, si possible, remplacé par une molécule ayant les mêmes propriétés mais appartenant à une autre classe pharmacologique.

I.3 PHYSIOPATHOLOGIE

Bien que plus de mille publications soient consacrées chaque année à la recherche sur la physiopathologie du LES, on compte encore dans ce domaine plus d'incertitudes que de connaissances assurées. Il est cependant établi aujourd'hui que la maladie résulte de la rupture de la tolérance naturelle vis-à-vis d'une série d'épitopes présents au sein des nucléosomes. Cette auto-immunisation est favorisée à la fois par le terrain génétique et par la survenue d'une agression capable d'induire la mort des cellules cibles par apoptose, comme des radiations ultra-violettes ou un agent infectieux.

Au cours de la mort cellulaire par apoptose, un des premiers phénomènes observés est la fragmentation de la chromatine qui entraîne la production de nucléosomes constitués de molécules d'histones (H1, H2A, H2B, H3 et H4) entourées d'un double brin de 150 à 180 paires de bases d'ADN enroulé selon deux tours de spire. Très rapidement, les nucléosomes sont exprimés à la surface de la cellule en apoptose. Certains vont être relargués dans le milieu extérieur, d'autres vont être phagocytés avec la cellule apoptotique par des macrophages.

Les macrophages vont traiter les différents auto-antigènes de la cellule phagocytée et présenter à leur surface, par l'intermédiaire de leurs molécules HLA de classe II, des peptides dérivés des histones nucléosomiales. Ces peptides sont reconnus par des lymphocytes T CD4+ auto-réactifs. La phagocytose des cellules en apoptose est en outre suivie d'une forte production d'IL-6 et d'IL-10 par les macrophages. Dans le contexte inflammatoire lié à l'infection ou à l'agression physique, la reconnaissance des auto-antigènes est capable de lever leur anergie et l'environnement cytokinique favorise leur différenciation en lymphocytes TH-2.

D'autre part, les nucléosomes libérés dans le milieu extérieur peuvent être captés par le récepteur d'antigène de certains lymphocytes B (BcR) auto-réactifs, comme par exemple des lymphocytes B reconnaissant l'ADN natif constitutif des nucléosomes. Les lymphocytes B se comportent comme des CPA, endocytent les nucléosomes, les traitent, et exposent des peptides d'histones sur leurs molécules HLA de classe II membranaires. Des lymphocytes TH-2 spécifiques des peptides d'histone les reconnaissent et induisent la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'anticorps. Les anticorps produits sont des auto-anticorps spécifiques de l'antigène reconnu par le BcR, c'est-à-dire de l'ADN natif. C'est ainsi que des nucléosomes produits par des cellules en apoptose engendrent d'une part une réaction auto-immune de type TH-2 dirigée contre des histones (essentiellement H2A et H2B), et d'autre part la production d'anticorps anti-ADN natif par des lymphocytes B stimulés par les lymphocytes TH-2 anti-histones. Les mécanismes de production des autres auto-anticorps est probablement assez semblable car les autres auto-antigènes nucléaires sont aussi exposés à la surface des cellules apoptotiques.

Ni les lymphocytes TH-2 ni les anticorps anti-ADN ne sont directement pathogènes. Ce sont les complexes formés entre les auto-anticorps et les auto-antigènes libérés lors de l'apoptose, qui induisent des phénomènes inflammatoires par l'intermédiaire de l'activation du complément dans les tissus où ils se déposent. Ceci explique la chute du CH50 et la consommation des fractions du complément observées au cours des poussées du LES. Le fréquent déficit hétérozygote en C4 diminue les capacités des malades d'éliminer les complexes immuns et augmente le risque d'inflammation tissulaire.

Lors d'une poussée ultérieure, dont l'élément déclenchant reste à préciser, les auto-anticorps seront prêts à se combiner avec les auto-antigènes fraîchement libérés et à former des complexes délétères pour les tissus. D'autre part, les lymphocytes TH-2 auto-réactifs à mémoire stimuleront de manière accélérée de nouveaux lymphocytes B pour leur faire produire de nouveaux anticorps dont l'ascension pourra être constatée dans le sérum.

Si les phénomènes d'apoptose cellulaire n'entraînent pas la survenue d'un lupus systémique chez tous les individus, c'est que le patrimoine génétique joue un rôle dans le déclenchement des phénomènes d'auto-immunisation. La présentation des auto-antigènes par les molécules HLA des CPA est déterminée qualitativement et quantitativement par l'affinité de ces molécules entre elles. Certaines molécules HLA sont beaucoup plus efficaces que d'autres pour présenter des auto-antigènes, et les sujets qui en sont porteurs sont prédisposés aux maladies auto-immunes. Le lupus systémique peut donc être considéré comme une vascularite systémique provoquée par des complexes immuns. Les constituants auto-antigéniques de ces complexes résultent d'une réaction auto-immunitaire de type TH-2 vis-à-vis de composants nucléosomiaux rendus accessibles lors d'une apoptose cellulaire massive.

II BIBLIOGRAPHIE

Lectures

Hahn BH. Systemic Lupus Erythematosus. In : Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, NY : McGraw-Hill ; 1998. p. 1874-1880.

Meyer O. Lupus érythémateux systémique. In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC eds. *Maladies et syndromes systémiques*. 2000. p. 131-368 bis.

Critères de classification Lupus systémique

Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. Novembre 1982 ; 25 (11) : 1271-1277.

Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. Septembre 1997 ; 40 (9) : 1725.

The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: Measures of overall disease activity. *Arthritis and Rheumatism*. 2004 ; 50 : 3418-3426.

Cas clinique de Pittsburgh

Aggarwal N, Rabin B. Antibodies to dsDNA - Clinical Immunology. University of Pittsburgh School of Medicine - Department of Pathology. : <http://path.upmc.edu/cases/case641.html>

III ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- Aggarwal N, Rabin B. : Antibodies to dsDNA - Clinical Immunology. University of Pittsburgh School of Medicine - Department of Pathology.
- Hahn BH. : Systemic Lupus Erythematosus. In : Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, NY : McGraw-Hill ; 1998. p. 1874-1880.
- Hochberg M. : Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. Septembre 1997 ; 40 (9) : 1725.
- Meyer O. : Lupus érythémateux systémique. In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC eds. *Maladies et syndromes systémiques*. 2000. p. 131-368 bis.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. : The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. Novembre 1982 ; 25 (11) : 1271-1277.
- The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: Measures of overall disease activity. *Arthritis and Rheumatism*. 2004 ; 50 : 3418-3426.

Item 117 : Les anticorps antiphospholipides dans le Syndrome des AntiPhosphoLipides (SAPL) et autres pathologies

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	3
INTRODUCTION	3
I Historique et épidémiologie du SAPL	3
II Rappels sur la structure et les fonctions des phospholipides membranaires	3
III Physiopathologie	4
III.1 Anticorps antiphospholipides (aPL) et hémostas e	4
III.2 Les conséquences des aPL sur les grossesses	4
IV Pathologies associées aux aPL	5
V Signes cliniques et critères diagnostiques du SAPL	6
VI Tableaux cliniques particuliers	7
VII Exploration biologique d'un patient suspect d'un SAPL	7
VIII Diagnostic différentiel	8
VIII.1 SAPL primaire et SAPL secondaire	8
VIII.2 SAPL et une thrombophilie non auto-immune	8
VIII.3 SAPL et pathologies obstétricales	8
VIII.4 SAPL et lupus induit	8
IX Traitement	9
X Bibliographie	9
XI Annexes	Erreur ! Signet non défini.
Bibliographie	Erreur ! Signet non défini.

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer un lupus érythémateux disséminé et un syndrome des anti-phospholipides.

INTRODUCTION

C'est un syndrome défini par des thromboses artérielles ou veineuses ou des complications obstétricales et des anticorps anti-phospholipides. Il peut être isolé, le SAPL est alors défini comme étant primaire ou bien il est associé à un Lupus Érythémateux Systémique (LES) ou à une autre maladie auto-immune, dans ce cas il est secondaire.

I HISTORIQUE ET EPIDEMIOLOGIE DU SAPL

Soulier et Boffa (1980) découvrent l'association avortements multiples, thrombose et lupus anticoagulant (LA). Harris et Hughes (1985) décrivent le SAPL (ou syndrome des anticardiolipines, ou syndrome de Hughes).

La prévalence du LES est variable selon les régions, il est proche de 25 pour 100 000 personnes. Un LES sur cinq a un SAPL secondaire. Le SAPL primaire pourrait avoir une prévalence comparable à celle du LES, mais le manque de standardisation des techniques de laboratoire ne permet pas d'établir une valeur consensuelle, les écarts de prévalence pouvant aller de 1 à 4.

II RAPPELS SUR LA STRUCTURE ET LES FONCTIONS DES PHOSPHOLIPIDES MEMBRANAIRES

2.1 - Les glycérophospholipides acides comprennent l'acide phosphatidique, le diphosphatidyl glycérol (appelé communément la cardioline), le phosphatidyl-inositol et la phosphatidyl-sérine. Les glycérophospholipides neutres ou zwiterioniques : la phosphatidylcholine (lécithine) et la phosphatidyl éthanolamine.

2.2 - Les phospholipides dans les membranes : Elles sont asymétriques, la phosphatidylsérine est localisée sur le feuillet interne. L'asymétrie est maintenue par une pompe. La cardiolipine est seulement présente sur les membranes des mitochondries. Deux anticorps spécifiques des mitochondries sont retrouvés chez les sujets ayant des anticorps antiphospholipides, le type 1 est observé dans la syphilis et le type 5 dans le SAPL.

Sur les plaquettes activées, la phosphatidylsérine apparaît quasi instantanément sur le feuillet externe (facteur 3 plaquettaire) et correspond à l'apparition de l'activité procoagulante de la plaquette.

Le taux de phosphatidylsérine sur le feuillet externe de la membrane augmente avec le vieillissement cellulaire et c'est un des marqueurs précoces de l'apoptose. Les anticorps antiphospholipides pourraient intervenir dans l'élimination des cellules vieillissantes ou en apoptose. Chez les sujets normaux des auto-anticorps naturels rempliraient cette fonction.

III PHYSIOPATHOLOGIE

III.1 ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES (APL) ET HEMOSTASE

Le « Lupus Anticoagulant » (LA) ou anticoagulant lupique est un aPL qui allonge le temps de coagulation et s'associe parfois aux thromboses. Les aPL peuvent être dépistés par ELISA, habituellement on utilise la cardiolipine comme antigène. Dans ce cas les anticorps détectés sont des anti-cardiolipine (aCL). Certains aPL pour pouvoir se fixer sur la cardiolipine ont besoin d'un cofacteur, la β 2-glycoprotéine I (β 2GPI). La cible de ces aPL est en réalité la β 2GPI, et les anticorps anti- β 2GPI (a β 2GPI) sont dépistés par ELISA. Les a β 2GPI ont une très forte valeur prédictive pour le SAPL.

La β 2GPI est un inhibiteur de la coagulation présent dans le plasma et le sérum. Son affinité pour les phospholipides acides la met en compétition avec les facteurs de coagulation. L'association des aPL aux anticorps anti-ADNn s'observe dans le cadre du LES. Des réactions croisées existent entre certains aPL et des anti-ADNn, car il existe un épitope commun aux phospholipides et l'ADN, la liaison phosphodiester.

III.2 LES CONSEQUENCES DES APL SUR LES GROSSESSES

Des thromboses placentaires ou fœtales sont responsables de nombreuses complications obstétricales. Cela va de l'hypotrophie ou la prématurité, à la mort fœtale in utero. De plus les aPL pourraient directement intervenir sur l'implantation de l'œuf et provoquer une stérilité ou des avortements. Seulement 14 % des grossesses chez des femmes ayant un SAPL arrivent à terme.

D'après la définition de l'OMS, la 10^e semaine de grossesse assure la transition entre l'embryon et le fœtus. Avant cette date il s'agira d'avortement ou de fausses couches précoces et après cette date, de mort fœtale.

Le SAPL a été trouvé en association avec HLA DR4, DR7, DR53, DQB1*0301 et DQB1*06.

IV PATHOLOGIES ASSOCIEES AUX APL

Les aPL s'associent à un grand nombre de pathologies (tableau I). Les infections induisent des aPL, et c'est le cas de la syphilis et du VIH. Les aPL associées aux infections entraînent rarement des thromboses.

Des réactions syphilitiques « faussement positives » existent chez des patients non syphilitiques ayant des aPL. Chez eux, le VDRL (qui détecte des aPL) est positif mais le TPHA (qui détecte les anticorps spécifiques du tréponème) est négatif. Le terme « fausse positivité » est inapproprié car les tests détectent de vrais aPL, il est plus exact de dire que la sérologie de la syphilis est dissociée.

Tableau 1 : Étiologies des thromboses chez l'adulte

Les déficits congénitaux	Les pathologies acquises
<p>Facteurs de la coagulation :</p> <p>Déficits en ATIII, protéine S ou C plasminogène</p> <p>Les mutations :</p> <p>Leiden sur le facteur V, G20210A sur la prothrombine, La dysfibrinogénémie</p> <p>Troubles métaboliques :</p> <p>Les dyslipidémies Ia, IIb et III L'homocystinémie</p> <p>Protéines de régulation du complément :</p> <p>L'hémoglobulinurie paroxystique nocturne</p>	<p>L'athérosclérose</p> <p>La grossesse</p> <p>Le traitement par les œstrogènes Intervention chirurgicale et immobilisation</p> <p>Le purpura thrombotique et thrombopénique</p> <p>Le syndrome néphrotique</p> <p>Inducteurs d'aPL :</p> <p>Les maladies auto-immunes</p> <p>Les cancers, les S lympho- et myéloprolifératifs</p> <p>Les contraceptifs oraux</p> <p>Les infections</p>

V SIGNES CLINIQUES ET CRITERES DIAGNOSTIQUES DU SAPL

Le diagnostic du SAPL repose sur la présence d'au moins un des signes cliniques suivants associé à au moins une anomalie biologique révélatrice d'aPL :

1. thrombose veineuse, artérielle ou microvasculaire ;
2. une mort fœtale inexplicquée ou une naissance prématurée (moins de 34 semaines) provoquée par prééclampsie ou syndrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet) ou des avortements à répétition (au moins 3) ;

3. des aPL : LA, aCL, a β 2GPI d'isotype IgG ou IgM, sérologie de la syphilis dissociée, AMA5. Un seul de ces anticorps est en principe suffisant au diagnostic, mais doit être présent chez le patient pendant au moins 12 semaines.

Le SAPL peut toucher tous les organes :

1. Signes cutanés : livedo reticularis, purpura nécrotique, nécroses distales.
2. Cardio-vasculaires : Infarctus du myocarde, valvulopathies, embolie pulmonaire.
3. Neurologiques : atteintes centrales ou périphériques. Certaines de ces manifestations sont indépendantes d'une occlusion vasculaire.
4. Hématologique : thrombopénie immunologique, anémie hémolytique auto-immune.
5. Endocrinien : Insuffisance surrénale par thrombose veineuse.
6. Osseux : Ostéonécrose aseptique.

VI TABLEAUX CLINIQUES PARTICULIERS

- SAPL catastrophique : Infarctus de plusieurs organes.
- Microangiopathie aiguë.
- Syndrome de Sneddon : Thrombose cérébrale, hypertension artérielle et livedo reticularis.
- Endocardite de Libman-Sachs : valvulopathie avec végétations. L'absence de leucocytose, d'élévation de la protéine C et les hémocultures négatives permettent d'écartier une endocardite infectieuse.

Ces tableaux cliniques ne sont pas spécifiques du SAPL.

VII EXPLORATION BIOLOGIQUE D'UN PATIENT SUSPECT D'UN SAPL

Les tests explorant les aPL peuvent donner des résultats dissociés, la stratégie de l'exploration doit inclure un minimum de plusieurs tests.

1. Le bilan d'hémostase minimum inclus la recherche de LA. L'absence de LA n'exclut pas le diagnostic de SAPL.
2. Des autoanticorps aCL et a β 2GPI devront être recherchés.
3. Une NFS complétera le bilan à la recherche d'une cytopénie.

VIII DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

VIII.1 SAPL PRIMAIRE ET SAPL SECONDAIRE

Le diagnostic de SAPL primaire sera posé en l'absence de LES ou d'une autre maladie auto-immune. Le SAPL primaire peut évoluer vers un SAPL secondaire.

VIII.2 SAPL ET UNE THROMBOPHILIE NON AUTO-IMMUNE

Le diagnostic de SAPL ne peut être porté s'il existe une thrombophilie congénitale ou une pathologie acquise responsable des thromboses. Le risque est cumulatif, les patients qui thrombosent ont souvent plusieurs anomalies (tableau I).

VIII.3 SAPL ET PATHOLOGIES OBSTETRIQUES

La mort fœtale inexplicée, est fortement évocatrice du SAPL (risque relatif de 27 chez les femmes ayant des aPL). Les avortements le sont beaucoup moins (risque relatif 2,6).

Chez les femmes en bonne santé 15 % des grossesses avortent spontanément et comportent des anomalies génétiques graves. C'est la raison pour laquelle il faut au moins 3 avortements successifs avant d'envisager un SAPL. Les stérilités dues au SAPL sont rares et ce diagnostic ne sera évoqué qu'après avoir éliminé toutes les autres causes.

VIII.4 SAPL ET LUPUS INDUIT

Les médicaments le plus souvent incriminés dans l'induction de lupus avec présence d'aPL sont la chlorpromazine, la quinidine, et l'hydralazine. Les aPL induits par les médicaments ne sont pas thrombogènes en principe.

IX TRAITEMENT

La découverte fortuite d'aPL à la suite d'un bilan systématique, ne justifie pas d'entreprendre un traitement (la probabilité de découvrir un LES ou un SAPL est inférieur à 1/200). En revanche si le patient a déjà un LES connu, il a une chance sur deux d'avoir un SAPL. Si le diagnostic de SAPL est établi le traitement dépendra des complications. En cas d'antécédent de thrombose, sans traitement il y a récurrence dans au moins deux tiers des cas et souvent dans le même type de vaisseaux.

4. Prévention primaire des thromboses : Traitement par l'aspirine 100 mg/j.
5. Traitement prophylactique : Traiter les autres facteurs de risque de thrombose LES, athérosclérose, HTA, obésité, diabète.
6. Traitement au cours d'une thrombose :
7. Si la thrombose est massive ou grave thrombolyse ou thrombolectomie
8. Traitement curatif et prévention secondaire : Héparine ou HBPM adaptée à l'activité anti-Xa, relais par un anti-vitamine K. (Il faut obtenir un INR entre 2 et 3 ou 3 et 3,5 pour les formes graves).
9. Complications obstétricales : Aspirine 100 mg/j ou association aspirine + héparine.
10. Les œstrogènes constituent un facteur de risque et la pilule œstroprogestative ne peut être prescrite. Il faudra conseiller d'autres moyens contraceptifs.

X BIBLIOGRAPHIE

[Site de l'APS foundation of North America](#)

[Thèse Genève SAPL et statines](#)

[Un cas clinique de SAPL à IgA](#)

Item 118 : Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	3
INTRODUCTION.....	3
I Épidémiologie.....	3
II Clinique.....	4
II.1 Rectocolite hémorragique.....	4
II.2 Maladie de Crohn.....	4
III Diagnostic	5
III.1 Rectocolite hémorragique.....	5
III.2 Maladie de Crohn.....	5
III.3 Auto-anticorps	6
III.4 Diagnostic différentiel	6
III.5 Manifestations extra-intestinales	6
IV Étiologie et physiopathologie	6
V Traitement.....	7

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une maladie de Crohn et une recto-colite hémorragique.

INTRODUCTION

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont les deux principales Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales ou « MICI », appelées « Inflammatory Bowel Diseases » (IBD) par les Anglo-Saxons.

I ÉPIDEMIOLOGIE

Il existe un gradient Nord-Sud dans l'incidence de ces maladies, nettement plus fréquentes dans les pays nordiques et anglo-saxons. L'incidence la plus forte est observée chez les Juifs Ashkénazes. Il existe une prédisposition génétique au développement de ces maladies, souvent observées chez plusieurs membres d'une même famille, avec, pour la maladie de Crohn, des concordances entre les sites anatomiques atteints chez plusieurs membres d'une fratrie. Plusieurs pathologies à substratum génétique sont aussi significativement associées aux MICI.

Le rôle de l'environnement est néanmoins important. L'incidence est plus faible dans les classes sociales défavorisées et dans les populations rurales qui vivent dans des conditions d'hygiène moins strictes. Le tabac joue un rôle ambivalent. Il semblerait protéger contre la RCH alors que c'est un facteur favorisant de la maladie de Crohn. Des facteurs psychosociaux comme un deuil ou un divorce peuvent parfois être le facteur déclenchant d'une MICI.

En France, trois registres permettent d'évaluer que l'incidence standardisée pour la maladie de Crohn varie selon les régions de 2,8 à 5,7.10⁻⁵ et celle de la RectoColite Hémorragique (RCH) de 2,7 à 3,2.10⁻⁵.

Il semble exister deux pics de fréquence en fonction de l'âge : un entre 15 et 30 ans et un second entre 60 et 80 ans. Le sexe ratio est de 1:1 à 1.8:1 pour la maladie de Crohn, il n'y a pas de différence d'incidence en fonction du sexe pour la RCH.

II CLINIQUE

II.1 RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE

La RCH est une maladie chronique qui touche en partie ou en totalité la muqueuse du côlon, et constamment celle du rectum. Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions. Les signes cliniques principaux sont la diarrhée, des selles glaireuses, des saignements rectaux, le ténesme et des douleurs abdominales. La symptomatologie est très variée d'un individu à l'autre et selon la sévérité de l'atteinte. Certaines formes restent infracliniques avec des diarrhées et saignements très intermittents. Dans les formes graves les selles sont nombreuses et contiennent du sang et du pus. Le diagnostic différentiel est à faire avec les autres formes de colite.

II.2 MALADIE DE CROHN

La maladie de Crohn est une entérite segmentaire ou plurisegmentaire ulcéro-scléreuse qui peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif, de la bouche au côlon. On parle parfois d'iléocolite granulomateuse.

Les lésions peuvent réaliser soit un tableau d'obstruction intestinale avec fibrosténose, soit des fistules pénétrantes. Les signes cliniques varient en fonction de la localisation anatomique des lésions.

- **2. 2. 1** - Le site le plus fréquent est l'iléon, avec des douleurs dans la fosse iliaque droite évoquant une crise d'appendicite. Ces douleurs sont coliqueuses et sont soulagées par la défécation. La palpation peut permettre de détecter une masse intestinale constituée de tissu intestinal inflammatoire, de mésentère adhérent et induré et de ganglions abdominaux. Dans les formes très inflammatoires, des fistules et des microperforations peuvent survenir, touchant le tissu intestinal voisin, la vessie, la peau, le vagin (plutôt chez les femmes ayant subi une hystérectomie) ou entraînant un abcès mésentérique.
- **2. 2. 2** - Les lésions jéjunoiléales conduisent à une diminution de la surface intestinale, ce qui induit une malabsorption et une stéatorrhée avec leurs répercussions métaboliques. La diarrhée chronique rapportée par les patients présentant une forme active est liée à une augmentation de la masse de la flore due à la stase, la mauvaise réabsorption des acides biliaires et la diminution de l'absorption de l'eau associée à une sécrétion d'électrolytes.
- **2. 2. 3** - Les formes touchant le côlon et la région périanales s'accompagnent de fièvre et de malaises, de diarrhée et de douleurs abdominales. Les saignements sont moins

fréquents que dans la RCH mais peuvent être très abondants. Les douleurs sont liées au passage des matières fécales dans une muqueuse inflammatoire à la lumière rétrécie. Des fistules peuvent se développer, impliquant l'estomac, le duodénum ou le vagin. Les lésions périanales apparaissent chez environ 30 % des patients. Elles se manifestent par de l'incontinence, des marisques (séquelles cutanées d'hémorroïdes), des fissures anorectales et des abcès.

- **2. 2. 4** - La localisation gastroduodénale de la maladie de Crohn se traduit par des nausées, des vomissements nauséabonds et des douleurs gastriques.

III DIAGNOSTIC

III.1 RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE

Le diagnostic repose sur l'anamnèse, l'examen des selles, la radiographie abdominale (ASP), la sigmoïdoscopie et l'analyse de biopsies de côlon. Des signes biologiques peuvent être associés à la RCH comme une augmentation des protéines de l'inflammation et de la vitesse de sédimentation, une thrombocytose et une baisse de l'hémoglobine.

La sigmoïdoscopie permet d'observer une muqueuse érythémateuse d'aspect granuleux, parfois hémorragique, œdémateuse ou ulcéreuse. Les signes cliniques macroscopiques disparaissent plus vite que les lésions histologiques, et des biopsies en zone cliniquement saine peuvent être utiles.

L'examen anatomopathologique montre une muqueuse avec des anomalies des villosités coliques et des amas de cellules inflammatoires : polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, plasmocytes et macrophages. Les lésions sont limitées aux régions superficielles et épargnent la sous-muqueuse.

III.2 MALADIE DE CROHN

Le diagnostic repose sur l'anamnèse, les examens radiologiques, l'endoscopie et les examens anatomopathologiques.

Les images radiologiques sont variées, avec des épaisissements de la paroi intestinale, des zones de diminution de la lumière intestinale, et, en fonction des lésions, l'observation d'abcès, d'ulcères, de fistules. L'endoscopie permet d'observer des lésions aphteuses ou ulcératives dans les formes débutantes, puis des zones d'ulcération plus ou moins étendues.

L'examen anatomopathologique met en évidence des lésions inflammatoires de toute l'épaisseur de la paroi intestinale, de la muqueuse à la séreuse. Ces lésions forment des granulomes non caséux.

III.3 AUTO-ANTICORPS

L'implication d'anomalies de l'immunité humorale dans ces deux maladies a conduit à la recherche de marqueurs permettant de différencier la RCH de la maladie de Crohn par des examens sérologiques. Schématiquement, la RCH est associée à la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) donnant une image périnucléaire particulière. La maladie de Crohn est caractérisée par la présence d'anticorps dirigés contre les mannanes notamment de *Saccharomyces cerevisiae*, encore appelés ASCA.

III.4 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les MICI présentent des caractéristiques cliniques également observées dans d'autres pathologies digestives, infectieuses ou non. Même lorsque le diagnostic de MICI est posé, dans 10 à 20 % des cas la distinction entre RCH et maladie de Crohn restera impossible. On appelle ces formes « colites indéterminées ».

III.5 MANIFESTATIONS EXTRA-INTESTINALES

Des manifestations extra-intestinales s'observent chez environ un tiers des patients et surtout chez ceux présentant une RCH périanale. Elles peuvent être dermatologiques, articulaires, oculaires, hépatobiliaires ou urologiques. Ces patients sont également à risque de pathologie thromboembolique, d'ostéoporose, de manifestations cardio-pulmonaires et d'insuffisance rénale.

IV ÉTIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Bien que les MICI soient des entités connues depuis longtemps, les mécanismes précis de leur survenue sont encore incomplètement compris.

Il est communément admis que des facteurs environnementaux associés à une prédisposition génétique sont impliqués dans leur développement.

Le microenvironnement intestinal peut ainsi être modifié par des agents infectieux, par la flore intestinale, ou présenter des anomalies liées à l'étanchéité épithéliale, à la vascularisation ou au système nerveux végétatif. Le système immunitaire muqueux intestinal se trouve ainsi anormalement activé. Aucun agent infectieux particulier n'a été retrouvé associé aux MICI, ce qui suggère que n'importe quelle réponse inappropriée peut évoluer en inflammation intestinale chronique sur un terrain prédisposant. Il faut noter que le système immunitaire muqueux intestinal est pourvu de moyens de défense immunitaire importants, rapidement mobilisables en cas d'infection, habituellement maintenus dans un état non inflammatoire et rapidement ramenés dans cet état de tolérance après élimination des agents infectieux. Ce sont ces mécanismes qui sont perturbés dans les MICI au cours desquelles la réponse immune inflammatoire intestinale se perpétue par le maintien de l'activation des lymphocytes T et la production d'une cascade de médiateurs inflammatoires. Les cytokines pro-inflammatoires produites, telles que le TNF-alpha, l'IL-1 et l'IL-6 activent à long terme la fibrogenèse, la production de collagène et les métalloprotéinases tissulaires; conduisant à des remaniements de la muqueuse.

Sur le plan génétique, les MICI sont des pathologies polygéniques. L'implication des chromosomes 16, 12, 7, 3, 1 et 6 a pu être mise en évidence, de façon variable selon les formes cliniques et sans qu'un gène particulier puisse être isolé.

V TRAITEMENT

Les formes modérées de MICI peuvent bénéficier d'un traitement par sulfasalazine et/ou acide 5-aminosalicylique (5-ASA). La sulfasalazine présente l'avantage d'être dégradée en 5-ASA dans la lumière colique après être passée sans altération dans l'intestin grêle. La sulfasalazine induit toutefois des effets secondaires pouvant être sérieux ainsi que des manifestations d'hypersensibilité.

Item 119 : Maladie de Horton et pseudo-polyarthrite rhizomélique

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	4
INTRODUCTION	4
I Définitions	4
I.1 L'artérite à cellules géantes	4
I.2 La pseudopolyarthrite rhizomélique	5
II Historique	6
III Épidémiologie	8
IV Clinique	10
IV.1 Âge, sexe et modes de début	10
IV.2 Pseudopolyarthrite rhizomélique ou PolyMyalgia Rheumatica (PMR)	11
IV.3 Artérite à cellules géantes	11
IV.3.1 Céphalées	11
IV.3.2 Manifestations ophtalmologiques	12
IV.3.3 Algies de la face et de l'oreille	13
IV.3.4 Autres symptômes	13
IV.3.5 Examens complémentaires	14
V Pathologie	15
V.1 Morphologie	15
V.2 Immunologie	16
V.3 Diagnostic différentiel	16
V.4 Diagnostic positif	17
V.5 Hypothèses pathogéniques	17
V.5.1 Hypothèses immunologiques	17
V.5.2 Hypothèses infectieuses	18
V.6 Conduite à tenir	18
VI Références	19
VII Progrès récents	20

VII.1	Traitement de la maladie de Horton	20
VII.2	Maladie de Horton : les clés du traitement.....	22
VII.3	Quels critères diagnostiques de pseudo-polyarthrite rhizomélique utiliser ?	22
VIII	Annexes	23
	Bibliographie	23

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une maladie de Horton et une pseudo-polyarthrite rhizomélique.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

SPECIFIQUE :

- Connaître les signes cliniques d'appel de la pseudopolyarthrite rhizomélique, et les complications éventuellement révélatrices.
- Connaître les signes cliniques d'appel de la maladie de Horton et savoir évoquer rapidement le diagnostic.
- Savoir prescrire les examens biologiques complémentaires indispensables au diagnostic.
- Savoir mettre en œuvre la thérapeutique indispensable, en particulier en vue d'une indication thérapeutique d'urgence (A), et surveiller son efficacité au long cours.

INTRODUCTION

Compte tenu du vieillissement de la population, la fréquence de ces affections apparentées est en croissance (pour la maladie de Horton incidence annuelle 6,7/100 000, après 50 ans 18,3/100 000).

La difficulté de leur diagnostic, leur retentissement sur la qualité de vie des patients et le risque de complications graves rendent la connaissance de ces affections indispensable pour pouvoir les traiter efficacement.

I DEFINITIONS

I.1 L'ARTERITE A CELLULES GEANTES

L'artérite à cellules géantes est une maladie inflammatoire chronique touchant les artères musculaires de gros et moyen calibre.

Elle affecte de façon prédominante les femmes de plus de 50 ans.

Les symptômes caractéristiques sont :

- des céphalées,
- une sensibilité et/ou une induration superficielle dans le territoire de l'artère temporale,
- une claudication de la mâchoire.

Plus de 90 % des patients ont une artère temporale inflammatoire à la biopsie, la présence de cellules géantes dans la biopsie n'est pas obligatoire.

I.2 LA PSEUDOPOLYARTHRITE RHIZOMÉLIQUE

La pseudopolyarthrite rhizomélique (ou Polymyalgia rheumatica, pour les anglo-saxons) correspond à des douleurs musculaires modérées ou sévères associées à une raideur dans la région du cou, des épaules et des hanches.

Elle affecte de façon prédominante les femmes de plus de 50 ans.

La raideur évolue sur un rythme inflammatoire, majeure le matin ; les malades ne présentent pas de signes au niveau du crâne, ni de signes d'une autre maladie rhumatismale inflammatoire, ou d'une connectivite.

Bien qu'ils ne présentent pas de symptômes artéritiques cliniques, jusqu'à 40 % de patients présentent une artérite histologique si on les biopsie et devraient être considérés comme des artérites temporales à cellules géantes selon les critères de l'ACR. Si une biopsie d'artère temporale n'est pas réalisée, ces patients doivent être diagnostiqués en tant que Polymyalgia rheumatica.

Le faible nombre de biopsies d'artère temporale positives peut être en rapport avec des lésions segmentaires, et il faut noter que le degré d'inflammation est souvent moindre que dans les artérites temporales. Peut-être s'agit-il d'une forme fruste d'artérite temporale ?

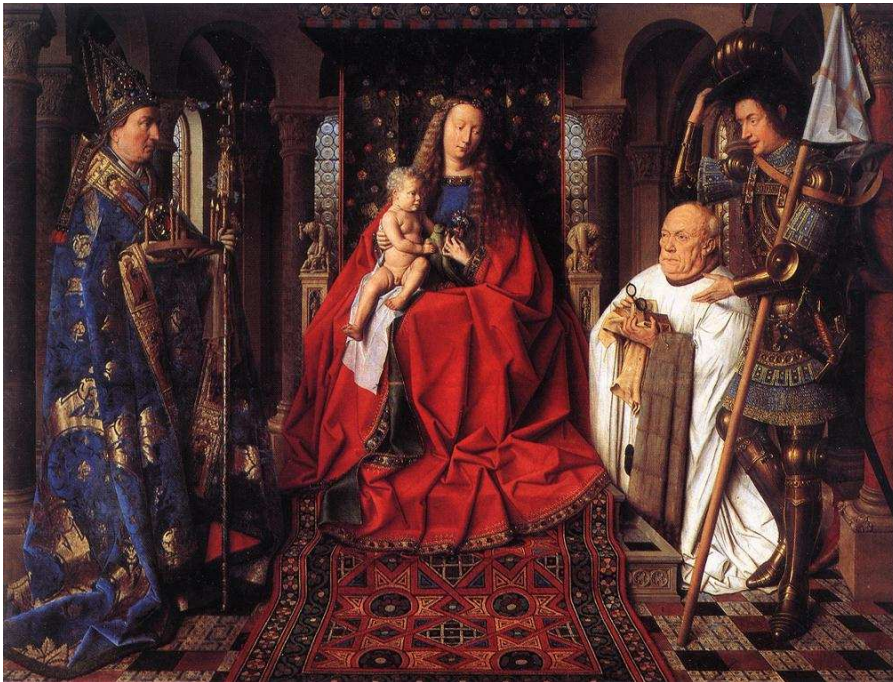
Selon la définition de l'*American College of Rheumatology*, artérite temporale et artérite à cellules géantes sont synonymes, caractérisées par une vascularite des branches artérielles craniales originaires de la crosse de l'aorte. Pourtant, l'ACR n'a pas établi de critères pour le diagnostic de PMR.

Les malades souffrant d'artérite temporale ou de pseudopolyarthrite rhizomélique présentent un syndrome inflammatoire clinique avec fièvre et biologique avec une augmentation très importante de la VS et de marqueurs biologiques tels que la PCR.

II HISTORIQUE

La plus ancienne description d'artérite à cellules géantes pourrait remonter au 10^e siècle dans le *Tadkwat* d'Ali Iba Isu, où l'exérèse de l'artère temporale était recommandée. Deux tableaux, l'un de Jan van Eyck représentant le chanoine Joris van der Paele (1436), l'autre de Pieri di Cosimo représentant Francesco Gamberti (1505) montrent des artères temporales proéminentes et des documents de l'époque concernant ces personnages font état de douleurs rhumatismales, de raideur matinale de mauvais état général rendant difficile la participation au service religieux du matin.

La Madone au chanoine van der Paele



La Madone au chanoine van der Paele (1436), par Jan van Eyck.

Joris van der Paele



Le chanoine Joris van der Paele (détail). La Madone au chanoine van der Paele (1436), par Jan van Eyck.

En 1888, Bruce décrit cinq cas de « goutte rhumatismale sévère », chez des sujets âgés de 60 à 70 ans souffrant de douleurs musculaires et articulaires généralisées, mais à l'époque la goutte était responsable de tout ! En 1890, J. Hutchinson a rapporté le cas d'un vieil homme présentant des artères temporales gonflées et enflammées et l'a considéré comme souffrant d'une forme particulière d'artérite thrombosante du sujet âgé.

Quarante-deux ans plus tard, BT Horton et ses collaborateurs ont rapporté les cas de deux malades présentant de la fièvre, une asthénie, une anorexie, une anémie et une sensibilité douloureuse du cuir chevelu, le long du trajet des artères temporales. L'anatomo-pathologie révélait une inflammation granulomateuse avec des cellules géantes. Cinq ans plus tard, ils rapportaient cinq autres malades avec les mêmes symptômes et la même histologie des artères temporales et ils introduisaient le terme d'artérite temporale. Considérant que la pathologie n'était pas limitée aux artères temporales, mais était une vascularite généralisée, Gilmour suggéra le nom d'artérite à cellules géantes (GCA). Dans les années cinquante, Porsman et Paulley ont remarqué les similitudes cliniques existant entre l'artérite temporale et une autre affection appelée Polymyalgia rheumatica (PMR) par Barber HS en 1957 ou pseudo-polyarthrite rhizomélique en France par Forestier et Certonciny.

Bayard Taylor Horton (1895-1980), neurologue américain



En 1964, Hamrin a confirmé l'existence d'artérite à cellules géantes chez des patients présentant une pseudo-polyarthrite clinique typique. Depuis cette époque, il persiste des controverses pour savoir s'il s'agit de deux affections qui se superposent ou d'expressions différentes d'une même maladie. Aujourd'hui, plus de 40 ans après, la dichotomie entre GCA et PMR persiste.

III ÉPIDEMIOLOGIE

Plusieurs études scandinaves ont établi l'incidence annuelle moyenne des artérites à cellules géantes prouvées par biopsie aux environ de 20 pour 100 000 après 50 ans. Elle atteint 27 pour 100 000 en Islande alors qu'elle n'était que de 18 pour 100 000 dans le Minnesota. Elle semble plus basse dans le sud de l'Europe, en Israël et en Arabie saoudite. Aux USA, la maladie semble inhabituelle dans les états du sud et rare chez les noirs.

Il existe une prédominance féminine de 3 à 4 fois.

L'incidence semble en augmentation, mais il faut tenir compte du vieillissement de la population, et d'une meilleure connaissance de l'affection par les cliniciens. Les fluctuations annuelles ou saisonnières n'ont pas été confirmées.

L'artérite à cellules géantes considérée comme rare il y a quelques décennies est devenue une cause de morbidité significative chez les sujets âgés.

Globalement, les patients souffrant d'artérite temporale n'ont pas de modification de leur espérance de vie.

Facteurs de risque

Âge

L'artérite à cellules géantes est une affection des sujets âgés, suggérant un lien éventuel avec l'un des nombreux mécanismes évoqués dans le vieillissement tissulaire (biochimique, moléculaire, hormonal, immunologique).

Les segments artériels non touchés par le processus inflammatoire présentent plus d'atrophie de la media, et plus de calcifications au niveau de la membrane élastique interne que les artères de sujets contrôles. Les calcifications diffèrent morphologiquement de la sclérose de Mönckeberg, confinée dans la media et de celles de l'athérosclérose qui touchent l'intima. Des études semblent indiquer que la réaction inflammatoire à cellules géantes pourrait être initiée par une réaction à corps étranger dirigée contre les calcifications de la limitante élastique interne.

Sexe

La prédominance féminine soulève la question de savoir si les hormones sexuelles peuvent être impliquées dans la pathogénie. Des arguments épidémiologiques indiqueraient que des grossesses antérieures et l'état hyperœstrogénique protégerait de l'artérite à cellules géantes. La cible des œstrogènes (cellules musculaires lisses des vaisseaux ou déviation d'un état Th1 à Th2) n'est pas définie. La présence de récepteurs aux œstrogènes sur les monocytes et les macrophages pourrait également les impliquer dans le processus pathologique d'autant que différentes isoformes ont été identifiés in situ.

Génétique

Le terrain génétique est un facteur prédisposant (prédominance d'HLA-DR-4 et agrégation familiale)

Environnement

- Infection : les symptômes cliniques ressemblent beaucoup à un syndrome infectieux. La présence de cellules T activées dans l'infiltrat inflammatoire laisse supposer que la maladie implique un antigène localement. Les fluctuations saisonnières de la

maladie peuvent suggérer un agent étiologique exogène, mais il n'existe que peu de preuves directes qu'il s'agit d'une vascularite infectieuse. (ADN du VZV 2001)

- Hypothèse actinique : Celle-ci implique que l'irradiation solaire entraînerait des altérations de l'élastine, qui déclencherait l'artérite, mais il n'y a pas de lien avec les fluctuations saisonnières, la fréquence élevée dans les latitudes nordiques, et il est peu probable que le soleil influence l'élastine de l'aorte.

IV CLINIQUE

IV.1 ÂGE, SEXE ET MODES DE DEBUT

La moyenne d'âge du début de l'affection est de 70 ans, avec un intervalle allant de 50 ans à plus de 90 ans.

Deux fois plus de femmes que d'hommes sont atteints.

Le début peut être dramatique, certains malades indiquant la date et même l'heure de début de leurs symptômes. Il coïncide parfois avec un deuil récent.

Néanmoins, il est souvent insidieux et plusieurs semaines à plusieurs mois se passent habituellement avant l'établissement du diagnostic, en moyenne 6,2 mois.

Pour la majorité des patients, les symptômes sont très banals :

- fièvre,
- fatigue,
- anorexie,
- perte de poids,
- dépression.

Leur banalité peut être à l'origine de délais dans le diagnostic positif car ils peuvent induire en erreur.

Dans certains cas, se pose le diagnostic d'une fièvre au long cours d'origine indéterminée (PUO : Pyrexie of Unknown Origin).

L'amaigrissement est de 6 kg en moyenne (intervalle de 3 à 23 kg).

IV.2 PSEUDOPOLYARTHRITE RHIZOMELIQUE OU POLYMYALGIA RHEUMATICA (PMR)

L'atteinte musculo-squelettique est au premier plan.

Elle prédomine aux ceintures scapulaires et pelviennes.

Douleur et raideur sont localisées dans les muscles, plutôt dans la région des épaules, du cou et des hanches. Une atteinte des muscles distaux est inhabituelle.

Les symptômes sont bilatéraux et symétriques.

La **raideur** est majeure. Elle est même sévère après le repos, empêchant le sujet de sortir du lit le matin.

Les **douleurs** musculaires sont diffuses et le mouvement accentue la douleur.

La douleur nocturne est habituelle.

La **force** musculaire n'est pas modifiée, bien que la douleur rende l'interprétation du testing musculaire difficile.

Il existe une sensibilité à la pression des structures pérarticulaires (bourses séreuses, tendons, capsule articulaire) mais celle-ci reste moindre que dans les myosites.

Une atrophie musculaire peut apparaître dans des formes évoluées entraînant une limitation du mouvement des épaules. Sous corticoïdes, à la différence de ce que l'on observe dans les épaules gelées, il existe une amélioration rapide de la mobilité. Les bursites sous acromiales peuvent répondre à une injection locale de corticoïdes.

La symptomatologie est donc classiquement musculaire et non articulaire. En fait, il existe une association possible avec une synovite, variant selon les séries de 0 à 100 % des cas. Celle-ci atteint préférentiellement les genoux, les poignets, les articulations sternoclaviculaires mais reste transitoire et modérée. Il n'y a pas d'ostéoporose juxta-articulaire ni d'érosions. Des atteintes érosives sont possibles au niveau des articulations sacro-iliaques, et aussi sternoclaviculaire.

IV.3 ARTERITE A CELLULES GEANTES

IV.3.1 Céphalées

Le symptôme le plus commun, présent chez deux tiers ou plus des patients est la céphalée. Elle est précoce et souvent même le symptôme initial. Elle peut être sévère. Elle est localisée

classiquement au niveau des tempes, mais peut aussi être occipitale ou moins bien définie. Le peigne peut être déclencheur. Elle peut être pulsatile ou permanente.

Des douleurs peuvent être rapportées même en l'absence d'atteinte artérielle clinique mais elles peuvent aussi disparaître alors que la maladie reste active.

Artérite à cellules géantes



À l'examen clinique, il existe une sensibilité du scalp au toucher qui peut troubler le sommeil, au simple contact de l'oreiller. On peut noter des points sensibles électifs, des nodules à la palpation et à l'inspection de petits infarctus cutanés. Les vaisseaux sont en général épaissis, indurés, et nodulaires, sans pulsations. Ils peuvent même être enflammés et visibles dès l'observation.

IV.3.2 Manifestations ophtalmologiques

Des troubles visuels existent dans 25 à 50 % des cas, bien que l'incidence de perte de la vue soit maintenant considérée comme plus faible 6-10 %, du fait d'une meilleure reconnaissance par les médecins et de traitements plus précoces.

Plusieurs lésions sont possibles en rapport avec l'occlusion de diverses artères orbitales et oculaires :

- une lésion ischémique nerf optique,
- une neuropathie antérieure (la plus commune, entraînant une cécité partielle ou complète),
- une neuropathie postérieure (moins commune, entraînant une cécité partielle ou complète),
- une ischémie rétinienne,
- une occlusion de l'artère centrale de la rétine entraînant une cécité sévère,

- une occlusion artère cilio-rétinienne associée à neuropathie ischémique antérieure,
- un infarctus choroïdien (rare),
- un désordre de la motilité extra-oculaire (rare sans perte de la vue associée),
- des lésions ischémiques du segment antérieur (rares sans cécité),
- des anomalies pupillaires (secondaires à cécité),
- des lésions cérébrales ischémiques.

La cécité est le signe et/ou la complication la plus sérieuse car elle peut être irréversible. Elle peut se traduire par une sensation de brouillard, une atteinte du champ visuel, et /ou une cécité complète habituellement unilatérale. Mais il existe un risque d'atteinte controlatérale si aucun traitement agressif n'est instauré dans les 24 heures.

La cécité peut être inaugurale et révélatrice mais peut aussi apparaître après plusieurs semaines ou mois d'évolution.

C'est une **urgence ophtalmologique** car la cécité peut être prévenue par un traitement adapté.

IV.3.3 Algies de la face et de l'oreille

Elles s'expriment le plus souvent sous forme de douleurs à la mastication, entraînant une claudication de la mâchoire chez 2/3 des patients. Elles s'accompagnent d'impressions de chatouillements (« tingling ») de la langue. Une perte de la sensation du goût peut être notée. Des douleurs de la cavité buccale et de la gorge par insuffisance vasculaire peuvent survenir.

Ces phénomènes sont secondaires à une atteinte diffuse des artères évaluée dans les séries entre 1 à 15 % des cas, mais pouvant aller jusqu'à des tableaux de dissection aortique.

On les recherche à l'examen clinique par la détection d'une sensibilité à la pression au niveau de l'artère sous-clavière et du sinus carotidien. Il faut noter que cette manœuvre risque d'entraîner une asystolie transitoire sur 1-2 battements (par précaution, coucher le patient).

IV.3.4 Autres symptômes

Ils sont moins fréquents, mais doivent faire évoquer le diagnostic :

- Signes neurologiques ou neuropsychiatriques :

- Hémiparésie, neuropathie périphérique, surdité, dépression, syndrome confusionnel, syndrome canal carpien
- Signes cardiovasculaires : infarctus du myocarde, insuffisance aortique, insuffisance cardiaque
 - Les lésions inflammatoires peuvent en effet se compliquer de sténose artérielle et de thrombose pouvant conduire à des signes d'ischémie et à des infarctus. Elle peut aussi entraîner des anévrysmes aortiques qui peuvent se rompre, avec hémorragies gravissimes. Le traitement corticoïde améliore les symptômes et réduit le risque de complications vasculaires.
- Anomalies thyroïdiennes et hépatiques.

IV.3.5 Examens complémentaires

Signes biologiques

Le tableau biologique est dominé par un syndrome inflammatoire majeur. La vitesse de sédimentation (VS) est très élevée au diagnostic et reste très utile pour suivre l'évolution du traitement. Les cas de biopsie d'artère temporale positive avec VS normale sont très rares.

Toutes les protéines de la phase aigüe (Protéine C réactive (CRP), alpha1-antitrypsine, orosomucoïde, haptoglobine...) sont élevées. Elles évoluent parallèlement à la VS.

L'hémogramme montre une anémie hypochrome modérée d'origine inflammatoire, la lignée blanche reste normale.

L'électrophorèse montre une élévation des alpha 2-, alpha 1- et gammaglobulines.

D'autres marqueurs biologiques de l'inflammation (cytokines, récepteurs de cytokines, molécules solubles d'activation cellulaire) ont été étudiés tels que CD54 soluble, CD25 soluble, IL-6..., mais ils n'ont pas d'intérêt en pratique quotidienne.

Il n'existe pas de signe biologique patent d'auto-immunité : facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires sont négatifs, la signification de la détection d'anticorps anti-phospholipides reste à démontrer. Néanmoins, il faut noter la fréquence (9 %) de pathologies thyroïdiennes auto-immunes associées (aussi bien hyperthyroïdie qu'hypothyroïdie).

Les tests hépatiques peuvent être anormaux: phosphatases alcalines dans 70 % des cas, transaminases.

Le typage HLA n'a pas d'intérêt diagnostiques DRB1*04. Au niveau musculaire, les dosages d'enzymes musculaires (aldolase et CPK) sont normaux ainsi que l'EMG.

La biopsie musculaire montrerait une atrophie type II sans phénomènes inflammatoires avec quelques anomalies des terminaisons nerveuses dans le cadre d'une neuropathie non spécifique.

L'artériographie n'est pas utile sauf en cas d'atteinte diffuse pour visualiser l'aorte.

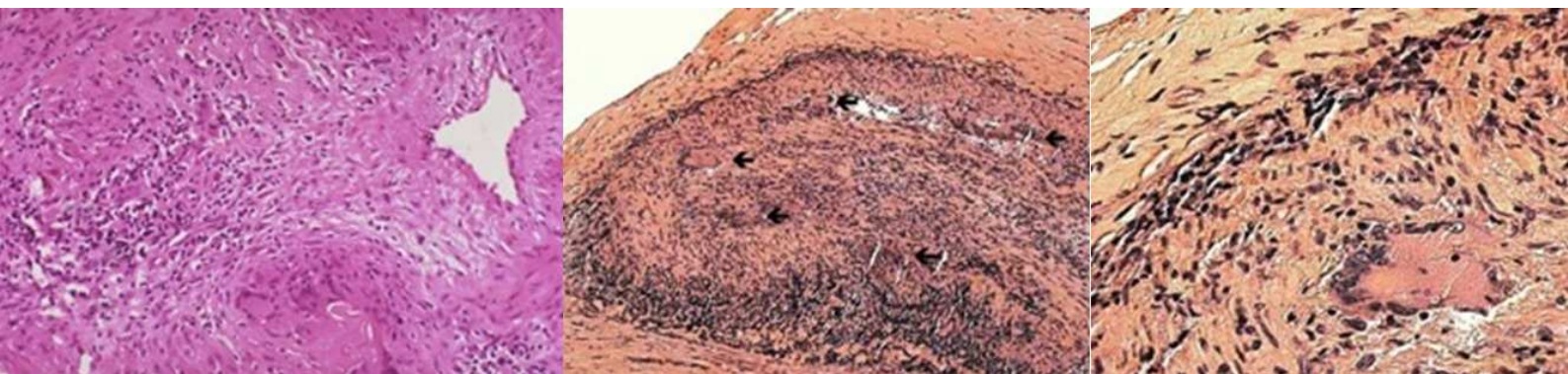
La biopsie d'artère temporale n'est pas utile chez les patients suspects de pseudopolyarthrite rhizomélique.

Elle doit être faite avant traitement corticoïde.

V PATHOLOGIE

V.1 MORPHOLOGIE

Il existe une inflammation segmentaire chronique de la paroi artérielle, avec une inflammation granulomateuse centrée sur la membrane élastique interne. Les cellules géantes sont fréquentes. Une calcification de la membrane élastique interne paraît indispensable au déclenchement de la réaction inflammatoire. Les premières étapes du processus semblent impliquer une réaction cellulaire à corps étranger, les premières cellules géantes pourraient être dues à la fusion de cellules musculaires lisses ; l'infiltration lymphocytaire T paraît seulement secondaire. Des cellules géantes de type Langhans, d'origine macrophagique sont encore plus tardives.



Les artères sont dilatées, mais l'intima est très épaissie pouvant entraîner des complications ischémiques dans le territoire en aval. Cet épaississement serait en rapport avec une sécrétion accrue de PDGF par les macrophages de l'infiltrat inflammatoire, plus qu'en rapport avec une invasion locale par des cellules qui reste minimale.

V.2 IMMUNOLOGIE

L'infiltrat inflammatoire est constitué de lymphocytes, macrophages et de cellules multinucléées à cellules géantes. La majorité des lymphocytes sont des cellules T CD4+, avec moins de cellules T CD8+, et encore moins de lymphocytes B. Les polynucléaires ne sont pas impliqués. Une fraction des T lymphocytes expriment HLA-DR, les récepteurs à la transferrine (CD71), et/ou des récepteurs à l'IL-2 (CD25), et CD54. La population T CD4° est polyclonale et très hétérogène. La plupart des Vb du TCR (1-20) sont représentés. Une autre étude a retrouvé des clones similaires dans différents segments d'une même artère enflammée.

La production de cytokines par les macrophages implique l'IL-1b, l'IL-6, le TGF-b et par les lymphocytes T, l'IL-2 dans les artères non enflammées de patients atteints de PMR, alors que l'interféron-gamma paraît spécifique du développement de réactions granulomateuses locales.

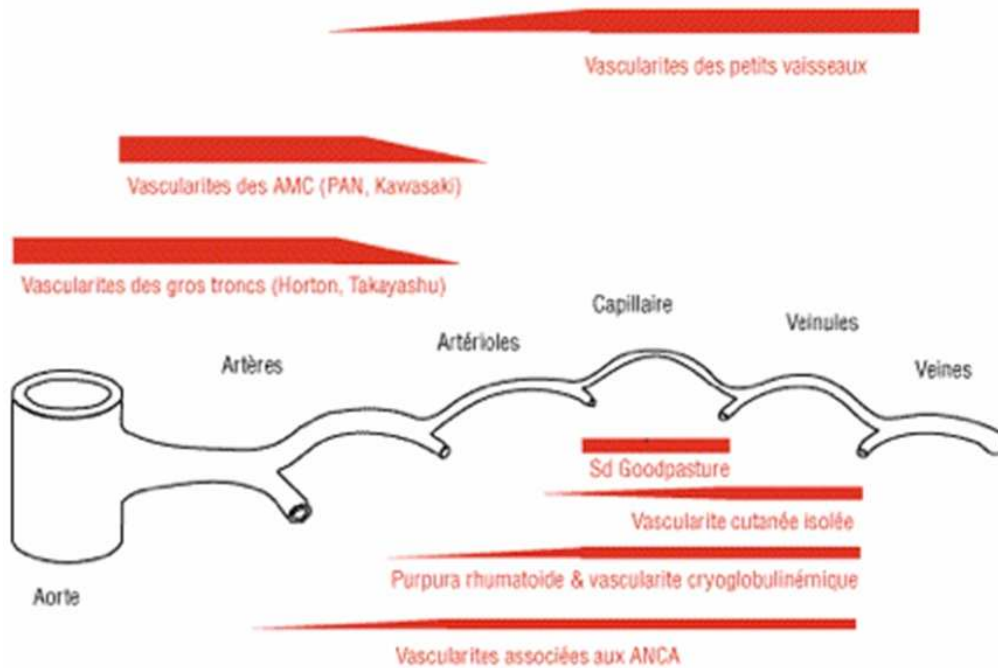
La localisation éventuelle de l'antigène responsable pourrait être l'adventice ou un matériel.

V.3 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il est souvent difficile, car les symptômes ne sont pas spécifiques et l'examen clinique reste souvent pauvre, associant le plus souvent douleur, raideur, et VS élevée. D'autre part, à l'âge de survenue de ces affections, des pathologies associées brouillent souvent le tableau clinique :

- arthrose,
- PR (douleur et arthrites distales),
- polymyosite (faiblesse musculaire > douleur),
- cancer,
- frozen shoulder,
- B27 pathologies,
- amylose.

Artérite nécrosante touchant la temporale



V.4 DIAGNOSTIC POSITIF

- Infiltrat inflammatoire dense granulomateux ressemble au Takayasu.
- Panartérite avec granulome à cellules géantes à proximité d'une limitante élastique interne fragmentée.
- Artère de gros et moyen calibre, segmentaire.
- Plusieurs propositions de critères ont été élaborées :
 - Hunder 1982,
 - Healey 1984,
 - Bird 1979.

V.5 HYPOTHESES PATHOGENIQUES

V.5.1 Hypothèses immunologiques

- T plus que B.
- Restriction de clonalité in situ.

- Tissus Ig, C.
- Cellules macrophages, cellules multinucléées CD4, interféron gamma + dans l'adventice avec macrophages CD68+ IL-1beta +, IL-6, TGF-Beta métalloprotéinases ; NO synthase inductible ICAM élevé.
- Synovites CD68, macrophages peu de neutro peu de b gamma delta, NK.
- Prédominance T CD4, mémoire classe II sur macrophage et T, pas cellules endothéliales.
- Complexes immuns.

V.5.2 Hypothèses infectieuses

- Adénovirus VRS, Mycoplasma pneumoniae, Parvovirus B19, Chlamydia pneumoniae.
- Anticorps IgM.
- DNA VZV.

V.6 CONDUITE A TENIR

- La corticothérapie est obligatoire. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) peuvent avoir un effet symptomatique mais ils ne préviennent pas les complications. Sous corticoïdes, la réponse clinique doit survenir en quelques jours sur la symptomatologie mais il n'y a pas de preuve objective que le temps d'évolution est réduit.
- La dose à prescrire reste l'objet de discussions. Habituellement, dans la maladie de Horton, dans la pseudo-polyarthrite rhizomélique, la durée du traitement Une surveillance clinique et biologique régulière est de mise élevée ? En fait individualisé et prudente utiliser doses plus faibles.
- Peu d'études cliniques.
- Complication des traitements corticoïdes.
- Prévention Calcium Vit D calcitonine, diphosphonates.
- Durée traitement et ou maladie 2 ans, plus de 2 ans en Europe, $\frac{3}{4}$; arrêt aux USA.
- 10-20 mg par jour, réduction 1 mg tous les 15 jours.

VI REFERENCES

Pseudo-polyarthrite rhumatoïde

Bird HA, Esselinckx W, Dixon AS, et al. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Octobre 1979 ; 38 (5) : 434-439.

Maladie de Horton

Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism*. Août 1990 ; 33 (8) :1122-1128.

Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *The New England Journal of Medicine*. 25 Juillet 2002 ; 347 (4) : 261-271.

Autres vascularites

Périartérite noueuse

Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis & Rheumatism*. Août 1990 ; 33 (8) : 1088-1093.

Maladie de Takayasu

Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis & Rheumatism*. Août 1990 ; 33 (8) : 1129-1134.

Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. Novembre 1994 ; 87 (11) : 671-678.

D'autres questions d'internat

Dans le corpus de Grenoble - Médecine interne : [Maladies et syndromes systémiques](#)

Auteur : Pr MASSOT C.

Date de mise en ligne : 01.01.2003 - Date de mise à jour : 21.04.2004

Un programme PPT

Des liens, en France et dans le monde

Le résumé d'un cours du DESC sur la maladie de Wegener : Martin T. La granulomatose de Wegener : aspects récents. Immuno-MedA, Université de Strasbourg. : http://immuno-meda.u-strasbg.fr/Cours/La_granulomatose_de_Wegener.rtf

Historique, déjà, avec Charles Jennette, la première image de la taille des vaisseaux touchés, et en vidéo !

Jennette C. Pathologic features, nomenclature and diagnosis of small vessel vasculitis. Hypertension, Dialysis & Clinical Nephrology. 14 mai 1997. : <http://www.hdcn.com/symp/lund/jenn.htm>

VII PROGRES RECENTS

VII.1 TRAITEMENT DE LA MALADIE DE HORTON

La maladie de Horton (MH) est particulièrement corticosensible. En cas d'atteinte oculaire, le pronostic dépend du délai entre la survenue du symptôme et la mise en route du traitement corticoïde. Lorsque le traitement est mis en route dans les 24 premières heures, une récupération visuelle s'observe dans plus de 50 % des cas. En revanche, seulement 6 % des patients récupèrent lorsque le traitement corticoïde est mis route dans un délai > 24 h (1). Lorsqu'un événement vasculaire « catastrophique » est survenu, la mise en route du traitement corticoïde pour prévenir un nouvel événement vasculaire ne permet pas une récupération du 1er événement (amaurose bilatérale, infarctus cérébral par exemple) (2). La dose optimale à employer en début de traitement ne fait pas l'objet de consensus. La plupart des protocoles font appel à la prednisolone à une posologie variant de 20 à 60 mg, le plus souvent 40 à 60 mg. L'utilisation de corticoïdes à jour alterné n'apparaît pas efficace et ne prévient pas l'ostéoporose cortisonique. L'utilisation de la méthylprednisolone en intramusculaire paraissait, dans une étude, apporter un bénéfice en termes de profil de tolérance, mais ceci n'a pas été confirmé dans une étude plus récente multicentrique, prospective ayant inclus des patients ayant une MH histologiquement prouvée (3). Cependant, il s'agissait de bolus intraveineux utilisés en traitement d'attaque. Du fait des rechutes très fréquentes observées dans la MH, plusieurs essais ont été réalisés associant la corticothérapie à l'azathioprine, au méthotrexate (MTX) ou la cyclosporine. Jusqu'ici aucune conclusion n'a pu être apportée du fait du faible nombre de patients dans certaines études ou du faible recul, ou du fait que certaines études ont des biais importants ou ne sont pas

randomisées. Le MTX est le traitement de fond le plus prometteur. Une étude randomisée, en double aveugle, faite sur 24 mois versus placebo, publiée l'année dernière montrait avec le MTX une diminution du taux de rechute et une dose de corticoïdes plus faible que dans le groupe placebo (4). Il n'y avait pas de bénéfice en termes de densité minérale osseuse ou de taux de fracture. Une autre étude randomisée versus placebo a montré que les patients dans le groupe MTX avaient moins de rechute, moins d'échec de traitement et une dose cumulée de corticoïdes plus faible (5), mais l'étude comprenait peu de malades. Plusieurs auteurs ont rapporté le bénéfice potentiel des anti-TNF, particulièrement l'infliximab 3 mg/kg permettant une rémission de quelques patients ayant une forte corticodépendance (6). Seulement 10 à 15 % des patients ont une réelle corticorésistance définie par une corticodépendance >15-20 mg de prednisolone depuis au moins 2 mois après le début du traitement. Dans cette situation, un traitement adjuvant doit être proposé. Dans tous les cas, il faut prévenir la perte osseuse en associant largement du calcium et de la vitamine D, en proposant des bisphosphonates dès lors que la DMO est diminuée en densitométrie.

Rédacteur : Éric Hachulla.

Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: epidemiological clues to its pathogenesis and an update on its treatment. *Rheumatology (Oxford)*. Mars 2003 ; 42 (3) : 413-421. : <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/42/3/413.full.pdf>

1. Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Rodriguez-Valverde V, et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis & Rheumatism*. Août 1998 ; 41 (8) : 1497-1504.
2. Schmidt WA. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2000 ; 18 (suppl. 20) : 61.
3. Chevalet P, Barrier JH, Pottier P, et al. A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients. *Journal of Rheumatology*. Juin 2000 ; 27 (6) : 1484-1491.
4. Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, et al. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 16 janvier 2001 ; 134 (2) : 106-114.
5. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism*. Mai 2002 ; 46 (5) : 1309-1318.

6. Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, et al. Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthritis & Rheumatism*. Décembre 2001 ; 44 (12) : 2933-2935.

VII.2 MALADIE DE HORTON : LES CLES DU TRAITEMENT

La maladie de Horton est la vascularite la plus fréquente, son incidence varie de 15 à 25 cas pour 100 000 habitants de plus de 50 ans, soit 3000 à 5000 nouveaux cas/an en France. Le traitement corticoïde a habituellement un effet spectaculaire en 24 à 48 h, mais peut être source de complication parfois sévère. Weyand et coll. proposent les clés du traitement de la maladie de Horton :

- le pronostic de la maladie est excellent, l'espérance de vie est comparable à la population de même âge. De nombreux patients ne sont pas traités plus de 2 ans ;
- les corticoïdes constituent la base du traitement, il n'y a actuellement pas de données suffisantes pour penser à un effet d'épargne cortisonique des immunosuppresseurs ;
- les mesures adjuvantes doivent surtout concerner la protection osseuse ;
- les manifestations systémiques inflammatoires et les signes de pseudo-polyarthrite rhizomélique sont très sensibles aux corticoïdes ;
- les lésions vasculaires liées à une réaction immunitaire adaptative semblent plus résistantes à l'immunosuppression ;
- en phase chronique de la maladie, la plupart des patients sont cliniquement stables même s'il existe des signes biologiques d'activité modérée de la maladie ;
- les complications vasculaires sont plus fréquentes après la mise en route du traitement corticoïde ; certains patients développent un anévrisme de l'aorte.

Rédacteur : Hachulla E, Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Annals of Internal Medicine*. 16 septembre 2003 ; 139 (6) : 505-515.

VII.3 QUELS CRITERES DIAGNOSTIQUES DE PSEUDO-POLYARTHRITE RHIZOMELIQUE UTILISER ?

Afin de déterminer la sensibilité des différents critères diagnostiques de pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR), Bird et collaborateurs ont testé 213 patients issus de centres de rhumatologie de 8 pays européens différents. Quatre type de critères ont été étudiés : ceux de Wood (1979), ceux de Johns/Hazleman (1981), de Hunder (1982) et de

Nobunaga (1989). Les critères qui sont apparus les plus sensibles sont ceux de Bird (99,5 % de sensibilité) puis ceux de Hunder (93,3 % de sensibilité) :

- Critères de Bird/Wood (1979) Critères de Hunder (1982)
- Douleur/raideur bilatérale des épaules. Durée d'évolution < 2/52. VS initiale > 40 mm/h. Raideur > 1h. Âge > 65 ans. Dépression et/ou perte de poids. Douleurs bilatérales des membres supérieurs. Le diagnostic est considéré comme probable s'il y a au moins 3 critères (sensibilité : 99,5 %). Âge > 50 ans. Douleurs bilatérales depuis au moins 1 mois de : la nuque des épaules ou membres supérieurs des hanche ou cuisse VS > 40 mm/h. Exclusion d'autres diagnostics. Le diagnostic est considéré comme défini si tous les critères sont rassemblés (sensibilité : 93,3 %).

Rédacteur : Éric Hachulla

Bird HA, Leeb BF, Montecucco CM et al. A comparison of the sensitivity of diagnostic criteria for polymyalgia rheumatica. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Avril 2005 ; 64 (4) : 626-629.

VIII ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. : The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis & Rheumatism*. Août 1990 ; 33 (8) : 1129-1134.
- Bird HA, Esselinckx W, Dixon AS, et al. : An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Octobre 1979 ; 38 (5) : 434-439.
- Bird HA, Leeb BF, Montecucco CM et al. : A comparison of the sensitivity of diagnostic criteria for polymyalgia rheumatica. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Avril 2005 ; 64 (4) : 626-629.
- Cantini F, Niccoli L, Salvarani C, et al. : Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthritis & Rheumatism*. Décembre 2001 ; 44 (12) : 2933-2935.
- Chevalet P, Barrier JH, Pottier P, et al. : A randomized, multicenter, controlled trial using intravenous pulses of methylprednisolone in the initial treatment of simple

forms of giant cell arteritis: a one year followup study of 164 patients. *Journal of Rheumatology*. Juin 2000 ; 27 (6) : 1484-1491.

- Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Rodriguez-Valverde V, et al. : Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis & Rheumatism*. Août 1998 ; 41 (8) : 1497-1504.
- Hachulla E, Weyand CM, Goronzy JJ. : Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Annals of Internal Medicine*. 16 septembre 2003 ; 139 (6) : 505-515.
- Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, et al. : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism*. Mai 2002 ; 46 (5) : 1309-1318.
- Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. : The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism*. Août 1990 ; 33 (8) : 1122-1128.
- Jennette C. : Pathologic features, nomenclature and diagnosis of small vessel vasculitis. *Hypertension, Dialysis & Clinical Nephrology*. 14 mai 1997.
- Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, et al. : Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*. 16 janvier 2001 ; 134 (2) : 106-114.
- Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA, et al. : The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis & Rheumatism*. Août 1990 ; 33 (8) : 1088-1093.
- Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D. : Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. Novembre 1994 ; 87 (11) : 671-678.
- Martin T. : La granulomatose de Wegener : aspects récents. *Immuno-MedA*, Université de Strasbourg.
- Massot C. : La maladie de Horton. *Corpus médical de la Faculté de Médecine de Grenoble*. Juillet 2002.
- Nordborg E, Nordborg C. : Giant cell arteritis: epidemiological clues to its pathogenesis and an update on its treatment. *Rheumatology (Oxford)*. Mars 2003 ; 42 (3) : 413-421.
- Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. : Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *The New England Journal of Medicine*. 25 Juillet 2002 ; 347 (4) : 261-271.
- Schmidt WA. : *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2000 ; 18 (suppl. 20) : 61.

Item 120 : Pneumopathie interstitielle diffuse

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	4
I Définition	4
II Classification	4
III Épidémiologie	5
IV Le diagnostic des pneumopathies interstitielles diffuses chroniques	5
IV.1 Manifestations cliniques	5
IV.2 L'imagerie thoracique	6
IV.2.1 La radiographie pulmonaire	6
IV.2.2 La tomodensitométrie	6
IV.2.3 Exploration fonctionnelle respiratoire	6
IV.2.4 Le lavage broncho-alvéolaire	7
IV.2.5 Les examens biologiques	7
IV.2.6 Prélèvements anatomopathologiques et cytologiques	7
IV.2.7 Examens cardiaques hémodynamiques	8
V Les pneumopathies interstitielles diffuses de cause connue	8
V.1 Prolifération néoplasique	8
V.2 Causes infectieuses	9
V.3 Les causes hémodynamiques	9
V.4 Pneumoconioses	10
V.5 Les alvéolites allergiques extrinsèques ou pneumopathies d'hypersensibilité	11
V.6 Les pneumopathies médicamenteuses	11
VI Les pneumopathies interstitielles diffuses de cause inconnue	12
VI.1 Les granulomatoses	12
VI.1.1 La sarcoïdose	12
VI.1.2 L'histiocytose langerhancienne pulmonaire (anciennement histiocytose X)	12
VI.2 Les pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques	13

VI.3	Les pneumopathies infiltrantes au cours des connectivites et des vascularites.....	15
VI.4	Les autres pneumopathies interstitielles diffuses.....	15
VII	Particularités des pneumopathies interstitielles aiguës.....	15
VII.1	L'œdème pulmonaire hémodynamique.....	16
VII.2	L'œdème pulmonaire lésionnel.....	16
VII.3	Les pneumopathies infectieuses.....	16
VII.4	Les pneumopathies médicamenteuses.....	17
VII.5	Les pneumopathies d'hypersensibilité.....	17
VII.6	Le syndrome hémorragique alvéolaire.....	17
VII.7	Pneumopathie interstitielle aiguë de cause inconnue.....	17

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une pneumopathie interstitielle diffuse.

I DEFINITION

L'interstitium pulmonaire, désigne le tissu conjonctif, qui soutient les axes broncho-vasculaires, les cloisons interlobulaires, le tissu sous-pleural et les cloisons inter-alvéolaires. Ce tissu conjonctif de soutien, est modifié lors des pneumopathies interstitielles diffuses, soit par une infiltration cellulaire, un œdème, ou des anomalies qualitatives ou quantitatives du collagène de soutien de la matrice extracellulaire.

II CLASSIFICATION

Elles peuvent être classées en 2 grandes catégories :

1. Tout d'abord les pneumopathies interstitielles diffuses de causes connues. Elles peuvent être associées à une prolifération néoplasique (lymphangite carcinomateuse, cancer bronchiolo-alvéolaire, lymphome...), à une insuffisance cardiaque, un processus infectieux (tuberculose miliaire, pneumocystose, infection par le VIH), à une pneumoconiose (silicose, asbestose, béryllose, autres métaux lourds...), à une alvéolite allergique extrinsèque ou pneumopathie d'hypersensibilité (poumon d'éleveur d'oiseaux, poumon de fermier, ou à un des 100 ou 200 agents reconnus comme pouvant être responsables d'une telle pneumopathie), enfin des pneumopathies médicamenteuses.
2. Le second groupe avec des étiologies qui restent inconnues, regroupe des pneumopathies infiltrantes diffuses idiopathiques (fibrose pulmonaire idiopathique, pneumopathie interstitielle non spécifique, pneumopathie interstitielle desquamative, pneumopathie organisée cryptogénique, pneumopathie interstitielle lymphocytaire ou encore bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle...), des granulomatoses (sarcoïdose, histiocytose...), des pneumopathies infiltrantes survenant au cours de connectivites et de vascularites et d'autres pneumopathies infiltrantes diffuses évoluant dans le cadre de la lipoprotéinose alvéolaire, de la lymphangioléïomyomatose, de l'amylose etc... Il est important de noter que

certaines de ces circonstances peuvent être associées à différents modèles histopathologiques. En effet, certaines pneumopathies interstitielles diffuses iatrogéniques ou médicamenteuses peuvent correspondre à des pneumopathies organisées, à des pneumopathies interstitielles granulomateuses, des pneumopathies aiguës à éosinophiles par exemple. De même, un type histologique de pneumopathie interstitielle peut correspondre à des circonstances cliniques nombreuses.

III ÉPIDEMIOLOGIE

Toutes les étiologies précédemment citées sont bien entendu très inégalement représentées. Les plus fréquentes sont la fibrose pulmonaire idiopathique, la sarcoïdose, les manifestations pulmonaires des connectivites et des pneumopathies médicamenteuses. Ainsi, la prévalence d'une atteinte interstitielle pulmonaire au cours d'une connective varie de 50 % au cours de la sclérodermie, à 33 % au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Globalement, la prévalence de la pathologie interstitielle pulmonaire est de l'ordre de 30 cas / 100 000 habitants, et responsable de 3000 décès annuels. En France, il y a donc 12 à 15 000 nouveaux cas de pneumopathie interstitielle pulmonaire/an.

IV LE DIAGNOSTIC DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES CHRONIQUES

IV.1 MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le début est souvent insidieux, avec une dyspnée d'effort d'installation progressive, une toux peu ou pas productive. L'auscultation pulmonaire met en évidence des râles crépitants bilatéraux prédominants aux bases, imitant le bruit du « velcro ». Il peut exister un hippocratisme digital notamment au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique. Des signes généraux peu spécifiques sont parfois présents d'autant plus qu'il s'agit d'une pneumopathie organisée cryptogénique, d'une pneumopathie infiltrante diffuse d'origine infectieuse ou associée à une connectivite.

L'interrogatoire est essentiel à la recherche d'antécédents, notamment néoplasiques, de prises médicamenteuses, d'expositions particulières à des aérocontaminants.

IV.2 L'IMAGERIE THORACIQUE

IV.2.1 La radiographie pulmonaire

Elle permet souvent d'affirmer le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse et permet de préciser l'extension des lésions, la rapidité évolutive, les conséquences en terme de distension thoracique ou plus souvent de rétraction avec diminution des volumes pulmonaires. À signaler qu'il existe plus fréquemment une discordance radio-clinique avec d'importantes anomalies radiologiques, et un faible retentissement clinique lors de la sarcoïdose et de certaines pneumoconioses (silicose).

IV.2.2 La tomодensitométrie

Cet examen réalisé en mode Haute Résolution (HR, épaisseur des coupes = 1 mm) est l'examen clé diagnostique des pneumopathies interstitielles diffuses. Il permet une analyse des signes élémentaires, et celle de la répartition des lésions. Aucun signe n'est vraiment spécifique d'une affection mais parfois une orientation diagnostique peut être proposée. Ainsi la présence de micronodules oriente plutôt vers une sarcoïdose (avec les adénopathies médiastinales), une pneumopathie d'hypersensibilité ou une pneumoconiose. Par contre, une répartition péri-bronchovasculaire des opacités, évoque tout d'abord une lymphangite carcinomateuse, un syndrome de Kaposi ou une sarcoïdose. Le caractère périphérique, sous pleural de distribution des lésions évoque une pneumopathie organisée cryptogénique. D'autres signes sont, cette fois-ci, plus évocateurs d'une étiologie particulière avec notamment les classiques nodules troués, ou un aspect multikystique évocateur d'une histiocytose langerhancienne, d'une lymphangioléiomyomatose.

IV.2.3 Exploration fonctionnelle respiratoire

Classiquement, les pneumopathies interstitielles diffuses sont associées à un trouble ventilatoire restrictif (diminution de la capacité pulmonaire totale). Habituellement, ce syndrome est pur, non associé à une obstruction bronchique. Il existe de plus une altération de la diffusion alvéolo-capillaire (altération du transfert alvéolo-capillaire du monoxyde de carbone DLCO). Il existe initialement, au début du processus physiopathologique, une hypoxémie d'effort puis de repos. L'importance de l'altération fonctionnelle respiratoire, constitue un des arguments pour débiter un traitement, et suivre son efficacité. Rarement, une obstruction bronchique s'associe au trouble ventilatoire restrictif et oriente alors plutôt vers une histiocytose, une lymphangioléiomyomatose, une pneumopathie d'hypersensibilité et parfois une sarcoïdose.

IV.2.4 Le lavage broncho-alvéolaire

L'aspect macroscopique est parfois informatif avec un aspect d'hémorragie alvéolaire (liquide rosé ou rouge) ou d'une lipo-protéïnose alvéolaire (aspect laiteux). Il existe classiquement une hyper-cellularité qui traduit l'infiltration cellulaire alvéolaire (supérieure à 150 cellules/ μ l chez le non-fumeur, et supérieure à 250 cellules/ μ l chez le sujet fumeur). La formule cytologique oriente également le diagnostic. Ainsi une lymphocytose supérieure à 50 % doit faire évoquer avant tout une pneumopathie d'hypersensibilité ou une sarcoïdose, tandis qu'une hyperéosinophilie alvéolaire oriente vers une pneumopathie éosinophile. Une alvéolite macrophagique se rencontre surtout au cours de l'histiocytose langerhancienne. Pour aider dans l'interprétation de cette formule cytologique, il est impératif de connaître la formule cellulaire normale d'un lavage broncho-alvéolaire (80 à 90 % de macrophages, 15 à 20 % de lymphocytes au maximum, moins de 5 % de polynucléaires neutrophiles, moins de 2 % de polynucléaires éosinophiles). Ce lavage permet également des recherches microbiologiques vis à vis de mycobactéries, de virus, d'agents fongiques.

IV.2.5 Les examens biologiques

Certains sont utiles au diagnostic (découverte d'une hyperéosinophilie, positivité d'une sérologie virale, découverte d'anticorps antinucléaires ou anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles). D'autres sont réalisés de manière assez systématique, sans que leurs valeurs prédictives positives ou négatives soient bien évaluées (dosage de précipitines au cours des pneumopathies d'hypersensibilité, réalisation d'une IDR à la tuberculine ou dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine au cours de la sarcoïdose, recherche de complexes immuns-circulants, de facteurs rhumatoïdes...).

IV.2.6 Prélèvements anatomopathologiques et cytologiques

Des biopsies bronchiques ont une utilité dans le diagnostic de la sarcoïdose, de la lymphangite carcinomateuse. Ces deux affections comporte une atteinte de l'interstitium sous-muqueux et des biopsies multiples réalisées à l'aveugle au niveau des éperons de diffusion bronchique ont une rentabilité diagnostique dans à peu près 50 % des cas.

Les biopsies transbronchiques ont l'avantage de permettre l'obtention de tissu alvéolaire pulmonaire, mais la taille des prélèvements est très réduite. Il est ainsi difficile de faire un diagnostic précis anatomopathologique dans de nombreuses circonstances notamment lors

des fibroses pulmonaires idiopathiques, ou une analyse globale et plus importante du matériel pulmonaire est indispensable. Elles permettent néanmoins le plus souvent d'éliminer le diagnostic de lymphangite carcinomateuse.

Prélèvements biopsiques extra-thoraciques. Ils sont intéressants bien entendu dans les pathologies systémiques telles la sarcoïdose, ou une pathologie néoplasique.

La médiastinoscopie est intéressante lorsqu'il y a présence d'adénopathies médiastinales découvertes en tomodensitométrie. Il s'agit d'un examen invasif, dont l'indication est portée après négativité des cibles plus faciles à biopsier.

La biopsie pulmonaire chirurgicale est réalisée le plus souvent sous vidéo-thoroscopie. Elle permet d'obtenir des prélèvements histologiques de très bonne taille qui permettent de porter un diagnostic histologique fiable et de qualité. Cet examen peut être réalisé également sous scanner thoracique, les prélèvements sont là aussi de taille relativement satisfaisante.

IV.2.7 Examens cardiaques hémodynamiques

Ils sont indispensables dans la mesure où une insuffisance ventriculaire gauche peut être responsable d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Un électrocardiogramme, et une échocardiographie peuvent donc être intéressants au vu des différentes étiologies, et de leurs particularités.

V LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES DE CAUSE CONNUE

V.1 PROLIFERATION NEOPLASIQUE

La lymphangite carcinomateuse se traduit par une toux, et une dyspnée progressivement croissante, sans crépitant à l'auscultation pulmonaire. Les cancers les plus fréquemment en cause sont le cancer du sein, de l'estomac, et broncho-pulmonaire. Radiologiquement, il existe des stries de Kerley c'est-à-dire de petits épaissements des septa sous-pleuraux, un épanchement pleural, un épaissement irrégulier et nodulaire du septum et souvent la présence d'adénopathies médiastinales. Les antécédents personnels du patient sont souvent déterminants pour porter ce diagnostic ou en tout cas pour le suggérer. La fibroscopie bronchique, avec la réalisation de biopsies bronchiques multiples au niveau des éperons bronchiques permet le plus souvent de porter le diagnostic.

Le carcinome bronchiolo-alvéolaire doit être suspecté en présence d'un infiltrat ou d'opacités alvéolaires avec bronchogramme aérique, progressivement mais lentement croissant, le diagnostic est précisé par l'examen cytologique des expectorations ou du lavage broncho-alvéolaire ou des biopsies transbronchiques qui permettent de mettre en évidence la présence de cellules anormales néoplasiques. L'examen histologique pulmonaire est souvent requis pour confirmer le diagnostic. Les lymphomes pulmonaires primitifs dont l'aspect radiologique est celui d'une condensation alvéolaire chronique avec souvent un bronchogramme aérique. Un aspect infiltrant de l'interstitium est possiblement associé. Il existe souvent une gammopathie monoclonale de l'électrophorèse des protéines sériques. L'analyse cytologique et immunologique du LBA ou des biopsies bronchiques ou transbronchiques permet de faire le diagnostic. Le caractère monoclonal de la prolifération lymphocytaire peut être démontré grâce à l'étude moléculaire des prélèvements précédemment cités.

V.2 CAUSES INFECTIEUSES

Elles se présentent sur un mode aigu ou subaigu. Les plus fréquentes en cause sont la pneumocystose, la tuberculose miliaire pulmonaire. Les prélèvements microbiologiques du LBA permettent souvent de faire le diagnostic. Les pathologies opportunistes doivent être évoquées, et la connaissance du statut immunocompétent ou immunosupprimé du sujet est très importante.

V.3 LES CAUSES HEMODYNAMIQUES

Il s'agit surtout d'insuffisance ventriculaire gauche ou d'augmentation de pression dans les veines pulmonaires ou de l'oreillette gauche (rétrécissement mitral). Une insuffisance rénale chronique doit également être recherchée. Il existe classiquement une orthopnée, une toux chronique avec expectoration mousseuse, rosée, des crépitations déclives, parfois des sibilants (pseudo-asthme cardiaque). Le bilan radiologique montre une redistribution vasculaire vers les sommets, des stries de Kerley, un élargissement des hiles avec des limites floues, un comblement des culs de sac pleuraux et parfois des opacités alvéolaires floconneuses, à limites floues, confluentes, péri-hilaires et basales, une pleurésie à prédominance droite. Le test thérapeutique qui utilise des diurétiques permet souvent de confirmer le diagnostic en montrant une amélioration radiologique et clinique.

V.4 PNEUMOCONIOSES

Elles résultent globalement du dépôt de particules inorganiques au niveau de l'appareil broncho-pulmonaire. L'interrogatoire, et la connaissance des postes professionnels exposés est indispensable. La silicose est la plus fréquente des pneumoconioses, secondaire à l'inhalation de silice. Elle doit être évoquée chez des patients ayant travaillés au forage de tunnels, la taille du granit, le sablage, chez les mineurs, les maçons fumistes, les mouleurs. Initialement elle est le plus souvent peu ou pas symptomatique avec des lésions radiographiques tout de même très évocatrices. Plus tard s'installe une dyspnée d'effort, avec un trouble ventilatoire mixte le plus souvent. L'imagerie s'enrichit avec la présence d'opacités nodulaires bilatérales symétriques des sommets, des micronodules, des nodules ou parfois des masses volumineuses confluentes, rétractiles parfois nécrosées. Il a été décrit dans ce contexte des adénopathies hilaires calcifiées en coquilles d'œufs. Une preuve histologique n'est en général pas nécessaire. L'évolution se fait vers une insuffisance respiratoire chronique. À signaler que la silicose peut s'associer à des connectivites notamment la polyarthrite rhumatoïde (syndrome de Caplan Colinet), ou la sclérodermie (syndrome d'Erasmus).

L'asbestose est secondaire à une exposition en général professionnelle à des fibres d'amiantes. La présentation clinique et radiologique est très proche de celle d'une fibrose pulmonaire idiopathique. Par contre, il existe des signes associés assez spécifiques comme la présence de plaques pleurales calcifiées qui orientent utilement le diagnostic. Celui-ci est également facilité par la connaissance de l'exposition professionnelle, de la présence de corps asbestosiques dans les expectorations, les LBA ou les prélèvements biopsiques pulmonaires.

La béryllose est responsable d'une pneumopathie interstitielle diffuse chronique nodulaire et fibrosante avec alvéolite lymphocytaire et granulomes pseudo-sarcoïdosiens à l'examen histologique. L'interrogatoire retrouve une exposition chronique au béryllium (extraction du minerai, industrie de l'aérospatiale ou nucléaire, mécanique, horlogerie etc.).

De nombreuses professions sont concernées par ces pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes suite à une exposition à des métaux lourds ou à d'autres particules inorganiques. Les prothésistes dentaires, connaissent par exemple des expositions pneumoconiotiques complexes. Le fer, l'étain, le baryum donnent un aspect micronodulaire en tomodensitométrie haute résolution du fait de leur haute densité. D'autres particules de densité plus faible (ciment, marbre, calcaire) ne donnent pas ces images micronodulaires.

V.5 LES ALVEOLITES ALLERGIQUES EXTRINSEQUES OU PNEUMOPATHIES D'HYPERSENSIBILITE

Elles sont secondaires à l'inhalation d'antigènes organiques ou de substances chimiques ou encore de médicaments. Les agents « pathogènes » sont très nombreux, mais les plus fréquemment en cause sont les antigènes d'actinomycètes thermophiles qui sont présents dans le foin moisi, et responsable de la classique maladie du poumon de fermier, ou encore présent dans les déjections d'oiseaux, et responsable de la maladie des éleveurs d'oiseaux.

La présentation aiguë réalise un syndrome pseudo-grippal, d'apparition semi-retardée (4-10 h) après l'exposition aérienne. Elle est faite d'une dyspnée, d'une toux avec des râles crépitants auscultatoires. Les symptômes rétrocedent en 24-48h et récidivent en cas de réexposition. Le diagnostic peut également être évoqué devant une toux et une dyspnée avec altération de l'état général dans les formes subaiguës, ou d'une insuffisance respiratoire chronique avec pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante ou broncho-pneumopathie chronique obstructive (forme chronique), ou parfois encore un syndrome de détresse respiratoire aiguë dans les formes suraiguës. Les opacités infiltrantes associent un verre dépoli, des micronodules flous disséminés. En phase aiguë l'exploration fonctionnelle respiratoire met en évidence un trouble ventilatoire restrictif ou mixte qui se corrige rapidement après arrêt de l'exposition. Par contre, dans les formes chroniques, la fonction respiratoire est irrémédiablement atteinte.

Le diagnostic repose sur la découverte d'une exposition antigénique par l'interrogatoire, la découverte d'anomalie radiologique, des symptômes évocateurs, une hyperlymphocytose au LBA, une chute de la diffusion alvéolo-capillaire du monoxyde de carbone et la découverte de précipitines (anticorps sériques de type IgG). Le diagnostic est confirmé par l'évolution favorable sous traitement ou spontanément après l'éviction de l'antigène ou après corticothérapie.

V.6 LES PNEUMOPATHIES MEDICAMENTEUSES

Plus de 300 médicaments ont été décrits comme pouvant être responsables de pneumopathie interstitielle diffuse. Plusieurs présentations peuvent être décrites.

Les pneumopathies d'hypersensibilité aiguë (Méthotrexate®) ou subaiguë (Sels d'or, Nilutamide®) : ce sont les plus fréquentes et leur présentation est proche de celle d'une alvéolite allergique extrinsèque aiguë ou subaiguë.

Les pneumopathies à éosinophiles (Minocycline®, AINS) : elles s'accompagnent d'une forte hyperéosinophilie périphérique sanguine et alvéolaire, qui régresse à l'arrêt du médicament, et plus rapidement lorsqu'une corticothérapie est instituée.

Les pneumopathies interstitielles diffuses chroniques fibrosantes (Bléomycine®, Busulfan®) : elles connaissent une présentation et une évolution proche de celles des fibroses pulmonaires idiopathiques. Les pneumopathies interstitielles diffuses aiguës fibrosantes (Cyclophosphamide®, plus ou moins radiothérapie, plus ou moins oxygénothérapie) : Elles réalisent un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte peu ou pas corticosensible, évoluant rapidement vers une insuffisance respiratoire aiguë. La pneumopathie induite par l'Amiodarone® réalise une forme particulière de pneumopathie interstitielle diffuse asymétrique, subaiguë, avec opacités infiltrantes diffuses et des foyers alvéolaires additionnels. Le LBA retrouve une alvéolite mixte et des macrophages chargés de phospholipides. L'évolution est en général favorable après arrêt du traitement et corticothérapie.

La pneumopathie organisée cryptogénique : Elle peut être associée à une prise médicamenteuse, essentiellement l'Amiodarone® et les bêtabloquants. Elle peut être induite par la radiothérapie et survenir plusieurs années après l'irradiation. Elle peut concerner également des territoires pulmonaires non-irradiés.

VI LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES DE CAUSE INCONNUE

VI.1 LES GRANULOMATOSES

VI.1.1 La sarcoïdose

Voir Item 124 : <http://umvf.univ-nantes.fr/immunologie/enseignement/item124/site/html/1.html>.

VI.1.2 L'histiocytose langerhancienne pulmonaire (anciennement histiocytose X)

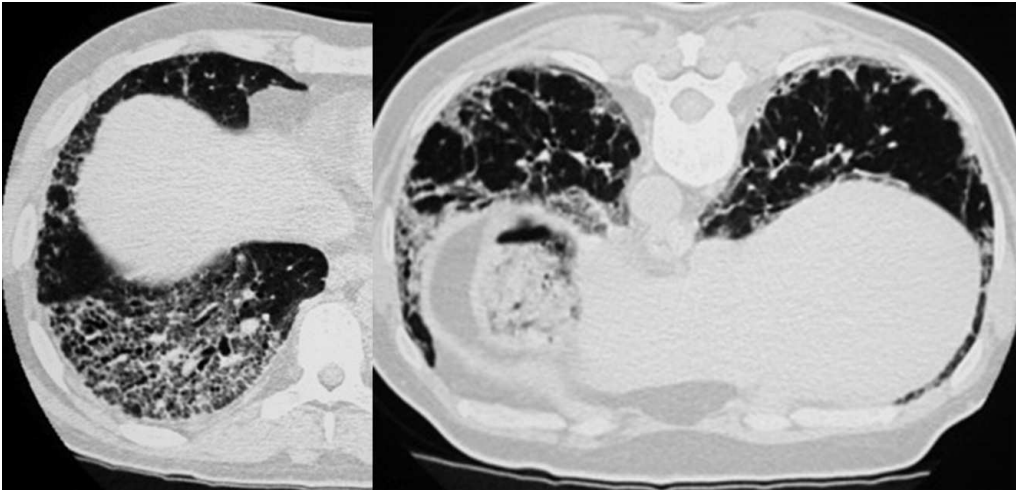
C'est une affection relativement rare, touchant de manière préférentielle l'homme jeune, grand fumeur. Elle se traduit par une toux sèche, une dyspnée à l'effort, parfois des signes généraux, des manifestations systémiques (diabète insipide, granulome éosinophile osseux, atteinte cutanée). Elle peut se compliquer de pneumothorax dans 10 à 20 % des cas. L'aspect tomodensitométrique est très évocateur avec la présence de nodules mal limités, parfois cavitaires et des kystes (à un stade évolué). Les anomalies respectent en général les bases pulmonaires. L'exploration fonctionnelle respiratoire montre un trouble ventilatoire obstructif, une chute du coefficient de transfert du monoxyde de carbone et une désaturation d'exercice. Il existe une alvéolite macrophagique et de nombreuses cellules de

Langerhans en immunohistochimie (cellules CD1a positives). La biopsie pulmonaire n'est pas toujours utile tant l'aspect tomodensitométrique est évocateur. L'évolution se fait sur un mode chronique pouvant évoluer dans 10 à 20 % des cas vers une insuffisance respiratoire et une transplantation pulmonaire a parfois été réalisée dans ce contexte.

VI.2 LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES IDIOPATHIQUES

Elles ont longtemps été rassemblées sous le terme de fibrose interstitielle diffuse. On sait aujourd'hui qu'elles regroupent différentes entités, associées à des aspect radiologiques, tomodensitométriques, histologiques différents, avec également des pronostics très variables. L'analyse histologique, nécessite un prélèvement pulmonaire biopsique large pour une analyse assez extensive de l'architecture pulmonaire et de ses éventuels remaniements. Dans ce contexte, les biopsies pulmonaires transbronchiques ne doivent pas être réalisées car elles ne sont pas informatives.

La fibrose pulmonaire idiopathique ou pneumopathie interstitielle commune ou UIP (Usual Interstitial Pneumonia) C'est la plus fréquente des pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques (60 % des cas). Elle débute en général vers 50-70 ans avec une dyspnée progressivement croissante, une toux sèche. L'examen clinique retrouve des râles crépitants bilatéraux prédominants aux bases, avec un hippocratisme digital dans 50 % des cas. À un stade avancé de la maladie, s'y associe des signes d'insuffisance ventriculaire droite. L'exploration fonctionnelle respiratoire objective un trouble ventilatoire restrictif avec altération de la diffusion alvéolocapillaire, et une hypoxémie d'exercice puis de repos. Le lavage bronchopulmonaire objective une hypercellularité avec une augmentation des neutrophiles et parfois des éosinophiles. Sur la radiographie pulmonaire il existe des images réticulaires diffuses prédominantes dans les bases. On note une rétraction pulmonaire. La tomodensitométrie thoracique objective des opacités toujours réticulaires prédominantes aux bases, un aspect parfois pseudo-kystique sous-pleural en rayons de miel, des bronchectasies de traction, des opacités en verre dépoli.



Le diagnostic, nécessite une biopsie pulmonaire vidéo-chirurgicale, qui montre un aspect anatomopathologique très caractéristique.

L'évolution est lentement progressive vers l'insuffisance respiratoire chronique. Le traitement, n'est pas très bien codifié. Des corticoïdes, des immuno-suppresseurs (Cyclophosphamide®, Azathioprine®) ont été utilisés largement mais sont en général peu efficace. L'efficacité de l'INTERFERON-g est à l'étude. La médiane de survie est de 3 ans, et la survie à 10 ans est de l'ordre de 10 %.

La pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) ou NSIP, avec ou sans fibrose associée. Elle débute chez des gens un peu plus jeunes (45-50 ans). Les signes généraux sont habituels. Il existe des crépitations bilatéraux dans les champs pulmonaires. L'hippocratisme digital est plus rare. Il existe parfois une connectivite associée (syndrome de Gougerot-Sjögren ou myopathie idiopathique inflammatoire). Les manifestations pulmonaires peuvent alors précéder la symptomatologie systémique de la connectivite. La TDM montre un aspect en verre dépoli et des opacités alvéolaires non systématisées à prédominance péri-broncho-vasculaire. Le LBA montre une hyper cellularité mixte avec habituellement une majoration de la lymphocytose. Une biopsie pulmonaire chirurgicale est nécessaire au diagnostic. La corticosensibilité est de règle mais une évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique est décrite surtout dans les formes avec un pattern fibrotique associé. La survie à 10 ans est de l'ordre de 60 à 70 %.

La pneumopathie organisée ou bronchiolite oblitérante avec pneumopathie organisée (BOOP) peut s'observer au cours de nombreuses circonstances (bactériennes, virales, médicamenteuses, connectivites, radiothérapie, ou idiopathiques). L'installation est le plus souvent subaiguë, avec altération de l'état général, toux sèche, dyspnée d'effort. Il existe des opacités alvéolaires migratrices, corticosensibles ou parfois de véritables pneumopathies interstitielles diffuses. Le diagnostic peut être fait en biopsie transbronchique mais nécessite souvent une biopsie pulmonaire vidéo-assistée de plus grande taille. Cette pneumopathie organisée est associée à une forte corticosensibilité avec une régression en quelques

semaines des symptômes. Les rechutes sont très fréquemment décrites et la corticothérapie doit souvent être prolongée.

La pneumopathie interstitielle desquamative ou pneumopathie alvéolaire à macrophages ainsi que la bronchiolite respiratoire avec pneumopathie interstitielle sont des formes rares de pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques touchant surtout le sujet jeune adulte, masculin. Le tabagisme est un facteur causal. La maladie est souvent réversible à l'arrêt du tabac et facilitée par la corticothérapie.

La pneumopathie interstitielle lymphocytaire est rare, elle se rencontre surtout au cours des syndromes de Gougerot-Sjögren ou de l'infection par le VIH chez les enfants.

VI.3 LES PNEUMOPATHIES INFILTRANTES AU COURS DES CONNECTIVITES ET DES VASCULARITES

Les principales maladies en cause sont la sclérodermie, la polyarthrite rhumatoïde et la myopathie idiopathique inflammatoire notamment celle associée à la présence d'auto-anticorps anti-JO-1, et le syndrome de Gougerot-Sjögren. La spondylarthrite ankylosante donne le plus souvent une fibrose dense des sommets, mutilante. La maladie de Wegener et la polyangéite microscopique donnent le plus souvent lieu à des hémorragies alvéolaires diffuses.

VI.4 LES AUTRES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES

La lymphangioléiomyomatose est liée à une prolifération des cellules musculaires lisses. Elle touche surtout la femme en période d'activité génitale. L'aspect tomodensitométrique est caractéristique avec la présence de lésions kystiques diffuses.

Les autres pneumopathies interstitielles diffuses peuvent être considérées comme exceptionnelles.

VII PARTICULARITES DES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES AIGUËS

Le diagnostic positif et la conduite à tenir sont très différents de ceux des pneumopathies interstitielles diffuses évoluant sur un mode chronique. La durée d'évolution est en général inférieure à 2 mois avec une installation en quelques jours d'une dyspnée, d'opacités infiltrantes diffuses pulmonaires. Il existe parfois des signes de gravité clinique mais aussi gazométrique. Les formes les plus sévères réalisent un syndrome de détresse respiratoire

aiguë de l'adulte et nécessitent une ventilation mécanique. Leur prise en charge est assurée en Unité de Soins Intensifs ou en Réanimation.

Le diagnostic étiologique

VII.1 L'ŒDEME PULMONAIRE HEMODYNAMIQUE

Il s'agit d'une insuffisance ventriculaire gauche aiguë par exemple suite à une nécrose myocardique ou à une rupture valvulaire mitrale ou à une surcharge hémodynamique suraiguë.

VII.2 L'ŒDEME PULMONAIRE LESIONNEL

L'œdème pulmonaire lésionnel avec lésions histopathologiques de dommages alvéolaires diffus (DAD) traduit une agression aiguë du poumon par un agent inhalé (gaz toxique, liquide gastrique, noyade). D'autres toxiques sont en cause comme le paraquat, l'héroïne, la méthadone, le propoxyphène, l'ingestion de médicaments (salicylés, méthotrexate, barbituriques, hydrochlorothiazide, colchicine, phénylbutazone). Les étiologies infectieuses avec état de choc septique sont décrites. Il peut s'agir également de choc traumatique, anaphylactique, hémorragique. Enfin on peut retenir des activations de phénomènes inflammatoires systémiques au cours des pancréatites aiguës, de pneumopathies radiales, traumatismes thoraciques, d'embolies graisseuses, gazeuses, amniotiques, de coagulation intravasculaire disséminée, de circulation extracorporelle, de transfusion sanguine abondante ou répétée dont les mécanismes exacts sont le plus souvent mal connus.

VII.3 LES PNEUMOPATHIES INFECTIEUSES

Quatre principales causes infectieuses doivent être évoquées : pneumocystose, pneumopathie à *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, tuberculose miliaire et grippe. D'autres agents sont moins souvent en cause, comme *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*, virus à tropisme respiratoire comme le virus respiratoire syncytial (VRS). C'est le LBA qui permet d'obtenir le diagnostic. La mise en évidence d'une infection à VRS conduit à un traitement antiviral spécifique par la Ribavirine®. Le diagnostic est évoqué dans un contexte épidémique chez un adulte immunodéprimé ou un enfant, et en présence de signes radiologiques d'une atteinte bronchiolaire.

VII.4 LES PNEUMOPATHIES MEDICAMENTEUSES

Il s'agit le plus souvent d'une pneumopathie d'hypersensibilité aiguë (rôle du Méthotrexate®) Il existe une présentation clinique qui est voisine de celle d'une pneumopathie interstitielle infectieuse. Le LBA est riche en lymphocytes ou en polynucléaires éosinophiles. L'évolution se fait vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë, mais le plus souvent réversible sous corticoïdes. D'autres médicaments sont en cause comme la Bléomycine®, le Cyclophosphamide®, l'Amiodarone®, les bêtalactamines, les cyclines, les nitrofurantoïnes, les AINS, la carbamazépine, la phénytoïne.

VII.5 LES PNEUMOPATHIES D'HYPERSENSIBILITE

Des formes suraiguës avec syndrome de détresse respiratoire aiguë sont habituellement consécutives à une exposition antigénique massive.

VII.6 LE SYNDROME HEMORRAGIQUE ALVEOLAIRE

Il est évoqué dans un contexte étiologique particulier d'insuffisance cardiaque gauche, de rétrécissement mitral, de vascularite (polyangéite microscopique, maladie de Wegener), syndrome de Goodpasture, prise de toxiques ou de médicaments (D-pénicillamine, nitrofurantoïne, propyl-thio-uracyl, anticoagulants), dans un contexte infectieux (leptospirose), ou de coagulopathie. Le diagnostic est porté devant la coexistence d'une déglobulisation et d'opacités alvéolaires pulmonaires. L'hémorragie alvéolaire est confirmée par le lavage broncho-alvéolaire qui montre un liquide macroscopiquement rosé, riche en sidérophages à la coloration de Perls (score de Golde).

VII.7 PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE AIGUË DE CAUSE INCONNUE

Elles sont souvent caractérisées par une forte éosinophilie alvéolaire en l'absence de causes très classiques d'hyperéosinophilie. L'éosinophilie périphérique est souvent absente. L'évolution de ces pathologies est souvent favorable grâce à la corticothérapie. Elles affectent le plus souvent des sujets jeunes et se traduit par un syndrome de détresse respiratoire aiguë idiopathique évoluant vers un décès en quelques semaines. La survie est en général associée à une absence de séquelles pulmonaires sévères. À noter que les pneumopathies interstitielles diffuses aiguës sont rarement associées à des connectivites, exception faite du lupus érythémateux aigu disséminé.

Item 121 : La polyarthrite rhumatoïde

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	5
I Définition	5
II Physiopathologie	5
III Aspects cliniques	7
III.1 Polyarthrite rhumatoïde ou débutante	7
III.1.1 L'oligo-arthrite distale	7
III.1.2 La polyarthrite aiguë fébrile (20 %)	8
III.1.3 Formes de début plus rares	8
III.1.4 Explorations complémentaires	8
III.1.4.1 Les radiographies	8
III.1.4.2 Le bilan biologique	8
III.1.4.3 Une étude du liquide synovial, voire une biopsie synoviale	9
III.2 Phase d'état ou phase déformante	9
III.2.1 Manifestations articulaires	9
III.2.1.1 Les mains (90 %)	9
III.2.1.2 Les poignets (90 %)	10
III.2.1.3 Les pieds (90 %)	10
III.2.1.4 Les genoux (60 %)	10
III.2.1.5 Les hanches (15 %)	10
III.2.1.6 Les coudes (40 %)	10
III.2.1.7 Les épaules (50 %)	11
III.2.1.8 Le rachis cervical (50 %)	11
III.2.2 Ténosynovites	11
III.2.3 Manifestations extra-articulaires	11
III.2.3.1 Nodules rhumatoïdes	11
III.2.3.2 Manifestations pleuro-pulmonaires	12
III.2.3.3 Atteintes cardiovasculaires	12

III.2.3.4	Manifestations neurologiques	12
III.2.3.5	Manifestations ophtalmologiques	12
III.2.3.6	Manifestations musculaires	13
III.2.3.7	Amylose	13
III.2.3.8	Manifestations hématologiques.....	13
III.2.4	Examens complémentaires.....	13
III.2.4.1	Signes radiographiques.....	13
III.2.4.2	Signes biologiques et immunologiques	14
III.2.5	Évolution.....	15
IV	Diagnostic différentiel	15
IV.1	Mono-arthrite	16
IV.2	Polyarthrites d'origine infectieuse	16
IV.3	Groupe des spondylarthropathies	16
IV.4	Connectivites.....	16
IV.5	Polyarthrites d'origine microcristalline	17
IV.6	Autres rhumatismes inflammatoires	17
V	Traitement.....	17
V.1	Principes généraux	17
V.2	Traitements symptomatiques.....	18
V.3	Traitements de fond	18
V.3.1	Sels d'or	19
V.3.2	Méthotrexate	19
V.3.3	Antipaludéens de synthèse	20
V.3.4	Salazopyrine.....	20
V.3.5	Dérivés thiolés	20
V.3.6	Immunodépresseurs	20
V.3.7	Traitement local et chirurgical.....	21
V.3.8	Traitement chirurgical.....	21

V.3.9	Réadaptation fonctionnelle	21
V.4	Indications du traitement	22
V.4.1	Éléments communs	22
V.4.2	Choix du traitement de fond	22
V.5	Nouveaux traitements	22
V.6	Traitements innovants	23
VI	Annexes	24
	Bibliographie	24

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une polyarthrite rhumatoïde.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours d'un rhumatisme déformant et invalidant.

I DEFINITION

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Cette pathologie touche environ 0,5 % de la population, quatre fois plus souvent la femme que l'homme. Elle peut survenir à n'importe quel âge mais surtout entre 35 et 55 ans. Sa gravité est la conséquence de l'inflammation chronique de la membrane synoviale articulaire. Cette inflammation entraîne progressivement une destruction de l'os et du cartilage, responsable de l'atteinte fonctionnelle.

La PR est aussi une maladie systémique dont les manifestations extra-articulaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

La PR constitue un véritable problème de santé publique car :

- 50 % des malades ont arrêté leur activité professionnelle moins de 5 ans après son début ;
- la durée de vie des patients est en moyenne réduite de 5 à 10 ans ;
- les dépenses dues à cette maladie sont élevées, plus à cause de l'exclusion du système économique actif que des dépenses médicales et pharmaceutiques.

II PHYSIOPATHOLOGIE

La PR est une affection dont l'origine précise n'est pas connue. Cependant on la classe la PR comme une maladie auto-immune à cause de la présence de signes biologiques d'auto-réactivité.

Plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés :

- hormonaux : nette prédominance féminine, contrôle durant la grossesse ;
- génétiques : liaison incomplète avec les gènes HLA DR 4 mais uniquement pour certains sous-types de DR 4 (DRB1 0401, 0404) et DR 1 (DRB1 0101), présents respectivement dans 60 et 38 % des cas) ;
- contribution positive ou négative du polymorphisme des gènes des cytokines. Il faut noter que la concordance pour la PR chez des sœurs jumelles homozygotes n'est que de 17,5 % ;
- environnementaux : on suspecte, sans pouvoir l'affirmer, l'intervention d'antigènes infectieux bactériens (protéines de choc thermique de mycobactéries) ou viraux (rétrovirus exogènes voire endogènes, parvovirus).

La compréhension des conséquences de l'inflammation de la membrane synoviale est plus précise. Elle a conduit à plusieurs applications thérapeutiques en cours d'extension. L'inflammation de la synoviale réalise une synovite chronique caractérisée par l'interaction entre des cellules mononucléées issues du sang qui après migration entrent en contact avec les cellules mésenchymateuses articulaires (fibroblastes / synoviocytes) et sont à l'origine de manifestations inflammatoires.

La formation de la synovite de PR réalise un pannus dont la chronicité entraîne la destruction de l'os et du cartilage. Précocement on note une hyperplasie de la membrane synoviale par prolifération des cellules bordantes c'est-à-dire proches de la cavité articulaire, une néovascularisation intense favorisant la migration des lymphocytes surtout CD 4 de phénotype mémoire dont l'accumulation forme des nodules lymphoïdes périvasculaires.

Ces lymphocytes expriment des marqueurs d'activation et contribuent à la sécrétion de cytokines de type Th1 (Interféron γ , Interleukine 17). Secondairement, ces lymphocytes, directement et par l'intermédiaire de leurs facteurs solubles qu'ils produisent, activent les cellules résidentes, entraînant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 : le tumor necrosis factor alpha, l'interleukine 6. Ces cytokines activent les cellules mésenchymateuses qui libèrent des enzymes de type métalloprotéases, responsables des effets de dégradation articulaire. En contraste, il existe un déficit local de production des cytokines de type Th2 qui a un effet anti-inflammatoire comme l'interleukine 4 et l'interleukine 10.

Cette activation cellulaire locale entraîne une accumulation cellulaire qui résulte d'une augmentation de la prolifération non compensée par l'élimination par mort cellulaire programmée ou apoptose.

L'inflammation locale prolongée est susceptible d'induire des modifications moléculaires assez superposables à celles qui sont mises en évidence au niveau des cellules tumorales. La présence d'activation, voire de mutations de certains oncogènes (p53, p21) permet de rendre

compte de la difficulté d'un contrôle de ces anomalies à un stade tardif. Cette approche pousse à un contrôle thérapeutique le plus précoce possible non seulement des éléments inflammatoires mais plus encore des capacités locales de prolifération cellulaire.

III ASPECTS CLINIQUES

Le diagnostic doit être fait le plus précocement possible, en particulier avant la destruction articulaire. C'est à ce stade qu'un traitement a des chances d'être efficace. Il faut totalement opposer deux tableaux :

- au début, le diagnostic est difficile à poser : les diagnostics différentiels sont nombreux, mais le traitement peut être efficace ;
- tardivement, le diagnostic est le plus souvent évident, mais le traitement est difficile.

III.1 POLYARTHRITE RHUMATOÏDE OU DEBUTANTE

Le diagnostic est avant tout clinique, repose avant tout sur l'interrogatoire et l'examen clinique.

III.1.1 L'oligo-arthrite distale

Présente dans 70 % des cas, cette oligo-arthrite est évocatrice selon :

- sa localisation : poignets, articulations métacarpo-phalangiennes (surtout 2^e et 3^e), avant-pieds ;
- son caractère : fixe et relativement symétrique ;
- les douleurs qui l'accompagnent : douleurs inflammatoires, nocturnes, maximales au réveil, avec un enraidissement articulaire (raideur matinale), diminuant après un dérouillage articulaire plus ou moins long ;
- ses signes cliniques objectifs : discrets, plus nets le matin avec articulations enraidies, parfois tuméfiées ;
- l'élément le plus évocateur : la ténosynovite des extenseurs ou des fléchisseurs des doigts avec souvent un syndrome du canal carpien, du cubital postérieur (localisation évocatrice), des péroniers latéraux.

III.1.2 La polyarthrite aiguë fébrile (20 %)

On l'observe dans 20 % des cas. Elle s'accompagne avec d'une altération de l'état général.

III.1.3 Formes de début plus rares

On en distingue quatre principales :

- l'atteinte rhizomélique (hanches et épaules), surtout observée après la soixantaine ;
- la mono-arthrite subaiguë ou chronique, devant laquelle il faut d'abord éliminer une arthrite infectieuse ;
- les manifestations intermittentes et migratrices du rhumatisme palindromique ;
- les manifestations extra-articulaires isolées (vascularite, atteinte pleuro-pulmonaire...).

III.1.4 Explorations complémentaires

À ce stade, au début de la maladie, le bilan complémentaire n'apportent pas d'éléments spécifiques, et le diagnostic est avant tout clinique :

III.1.4.1 Les radiographies

Les radiographies sont normales ou montrent une simple ostéoporose en bande métacarpo-phalangienne.

III.1.4.2 Le bilan biologique

Le bilan biologique met en évidence un syndrome inflammatoire non spécifique (Vitesse de Sédimentation (VS) accélérée, taux élevé de protéine C réactive (CRP)), avec une anémie inflammatoire. La recherche de facteur rhumatoïde est en général négative ; il existe un intérêt possible à la recherche d'autres auto-anticorps à ce stade (anti-fillagrine).

III.1.4.3 Une étude du liquide synovial, voire une biopsie synoviale

Une étude du liquide synovial, voire une biopsie synoviale peuvent être réalisées, mais plutôt pour éliminer d'autres diagnostics, notamment une arthrite infectieuse.

Le liquide synovial est inflammatoire, riche en protéines et en cellules, surtout des polynucléaires neutrophiles, avec le taux de complément synovial, notamment la fraction (C4), est abaissé.

La biopsie synoviale, étudiée en anatomopathologie, met en évidence, le plus souvent, des lésions de synovite subaiguë non spécifique. Sont évocateurs : l'hyperplasie des villosités et des couches bordantes, la néovascularisation et l'infiltrat lympho-plasmocytaire formant des nodules périvasculaires.

III.2 PHASE D'ETAT OU PHASE DEFORMANTE

Elle correspond à l'apparition des déformations caractéristiques de la maladie. Ce n'est plus un problème diagnostique, mais thérapeutique.

III.2.1 Manifestations articulaires

Elles évoluent par poussées, et peuvent toucher toutes les articulations sauf le rachis dorsal, et lombaire et sacro-iliaques.

III.2.1.1 Les mains (90 %)

(Elles sont atteintes dans 90 % des cas).

La déformation la plus caractéristique : déviation cubitale des doigts.

On peut aussi observer des déformations des doigts en boutonnière, ou en col de cygne, des déformations du pouce en Z ou en adduction :

- il peut exister une ténosynovite, parfois crépitante, des tendons, dont la rupture est très difficile à réparer ;
- il faut noter l'absence de corrélation entre les déformations et la fonction, généralement conservée.

III.2.1.2 Les poignets (90 %)

Ils sont également atteints dans (90 % des cas, avec une arthrite radio-cubitale inférieure avec induisant une gêne à la supination, ou une luxation dorsale de la tête cubitale en touche de piano, menaçant de rupture les extenseurs.

III.2.1.3 Les pieds (90 %)

Ils sont également atteints dans 90 % des cas :

- surtout l'avant-pied et les articulations métatarso-phalangiennes avec un hallux valgus (avant-pied plat triangulaire) entraînant une gêne à la marche et pour le chaussage ;
- l'arrière-pied : peut également être atteint, avec une arthrite astragalo-scaphoïdienne ou sous-astragalienne.

III.2.1.4 Les genoux (60 %)

L'atteinte des genoux est observée dans 60 % des cas, souvent avec un kyste du creux poplité dont la rupture fait évoquer une phlébite. Il existe un risque de flessum à prévenir.

III.2.1.5 Les hanches (15 %)

L'atteinte des hanches, notée dans seulement 15 % des cas, est cependant grave du point de vue fonctionnel. Les lésions articulaires induisent des dégâts souvent importants conduisant fréquemment à une arthroplastie.

III.2.1.6 Les coudes (40 %)

Observées dans 40 % des cas, les lésions des coudes induisent une attitude en flexion et conduisant à une gêne à la pronosupination.

III.2.1.7 Les épaules (50 %)

L'atteinte des épaules, chez la moitié des patients, conduit à une limitation progressive en adduction et en rotation interne par en raison d'une synovite rhumatoïde scapulo-humérale et surtout par d'une bursite sous-deltôidienne avec atteinte de la coiffe des rotateurs.

III.2.1.8 Le rachis cervical (50 %)

Seule partie du rachis atteinte au cours de la PR, il présente des lésions dans 50 % des cas, responsables de cervicalgies avec ou sans irradiation (nerf d'Arnold). Il peut également exister une atteinte discale inflammatoire, source d'instabilité.

La charnière cervico-occipitale est fréquemment atteinte, et il faut rechercher une luxation atloïdo-axoïdienne (sur des clichés de profil en flexion) et son retentissement médullaire (en IRM).

III.2.2 Ténosynovites

Pratiquement constantes, elles exposent au risque de ruptures tendineuses. Elles touchent les extenseurs des doigts, le cubital postérieur, les fléchisseurs des doigts, avec un syndrome du canal carpien ou une ténosynovite crépitante ou nodulaire responsable de blocages.

Au niveau des membres inférieurs, on observe surtout des ténosynovites des jambiers et des péroniers latéraux.

III.2.3 Manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires s'observent surtout au cours de PR sévères, anciennes, avec des facteurs rhumatoïdes à titre élevé.

III.2.3.1 Nodules rhumatoïdes

Présents chez 20 % des patients, les nodules rhumatoïdes siègent surtout aux coudes, sur le dos des mains et sur les tendons d'Achille.

III.2.3.2 Manifestations pleuro-pulmonaires

Les atteintes pulmonaires de la PR se manifestent par des pleurésies ou une fibrose interstitielle diffuse, surtout s'il existe un syndrome de Gougerot-Sjögren associé.

- On peut également observer des nodules rhumatoïdes pulmonaires à différencier d'une tumeur ;
- Certaines atteintes pulmonaires de la PR sont des complications dues au traitement : bronchiolite (D-pénicillamine ou tiopronine) ou pneumopathie d'hypersensibilité (Méthotrexate), mais on note aussi des infections en particulier opportunistes (pneumocystoses).

III.2.3.3 Atteintes cardiovasculaires

La péricardite la plus fréquente, exceptionnellement constrictive, est la complication la plus fréquente. On observe plus rarement des lésions valvulaires, et des troubles de la conduction, rares.

Il peut exister une vascularite rhumatoïde, qui est grave avec une multinévrite, surtout de la sciatique poplitée externe, parfois du nerf cubital et des ulcérations atones des membres inférieurs. Plus rarement, on peut observer une vascularite viscérale, touchant le tube digestif, le myocarde, ou le cerveau.

III.2.3.4 Manifestations neurologiques

Les patients atteints de PR peuvent présenter des névrites d'origine ischémique, ou des névrites sensitives distales. Il peut également exister une compression tronculaire (du nerf cubital au coude ou du nerf médian au poignet), liée aux altérations articulaires.

La luxation atloïdo-axoïdienne, déjà mentionnée, peut conduire à une compression médullaire due à une luxation atloïdo-axoïdienne (qui risque de s'aggraver lors d'une mobilisation sous anesthésie générale).

III.2.3.5 Manifestations ophtalmologiques

Le syndrome de Gougerot-Sjögren ou syndrome sec est fréquemment associé à la PR. Il est responsable d'une kérato-conjonctivite sèche (xérophtalmie) induisant une impression de sable dans les yeux, liée à un tarissement des sécrétions lacrymales (mesurée par le test de Schirmer) et salivaires (xérostomie).

Le syndrome de Goujerot-Sjögren peut être isolé ou primaire. Il est dit secondaire lorsqu'il est associé à une autre maladie, souvent la PR. Le diagnostic repose sur la biopsie des glandes salivaires accessoires montrant un infiltrat lymphoïde.

Certaines vascularites associées à la PR peuvent être responsables de sclérite, voire de scléromalacie perforante, dans le cadre d'une vascularite.

III.2.3.6 Manifestations musculaires

Les atteintes musculaires sont de plusieurs types. Il peut se développer une amyotrophie satellite des arthropathies, ou une myosite, surtout si chez les patients présentant également un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Il peut également être observé des atteintes iatrogènes, comme médicamenteuses : la myosite ou la myasthénie induites par les dérivés thiolés.

III.2.3.7 Amylose

Le développement d'une amylose chez un patient atteint de PR induit une protéinurie souvent massive avec syndrome néphrotique conduisant à une insuffisance rénale rapide.

Le diagnostic et le typage de l'amylose sont réalisés par biopsie rectale, salivaire ou rénale.

Le pronostic est réservé mais intérêt des traitements immunosuppresseurs présentent un intérêt dans ces formes particulières.

III.2.3.8 Manifestations hématologiques

On observe des adénopathies (chez 30 à 70 % des cas), et parfois une splénomégalie.

La présence d'une splénomégalie associée à une leucopénie responsable de surinfections à répétition, constitue le syndrome de Felty.

III.2.4 Examens complémentaires

III.2.4.1 Signes radiographiques

L'observation d'anomalies radiologiques est retardée de plusieurs mois par rapport aux données cliniques. Leur sévérité est très variable d'un patient à l'autre.

Les images les plus habituelles sont des signes d'arthrite avec un pincement de l'interligne articulaire, des érosions osseuses et des géodes, une ostéoporose localisée, et, tardivement, des luxations secondaires aux lésions destructrices.

Au niveau du carpe, on peut observer une évolution de l'ostéoporose isolée jusqu'à la carpite fusionnante.

Au niveau du pied, l'érosion de la tête du 5e métatarsien est précoce et très caractéristique.

Les lésions articulaires sont quantifiées par divers indices radiographiques (Steinbrocker, Sharp, Larsen) permettant d'évaluer l'étendue des lésions et leur évolution dans le temps.

III.2.4.2 Signes biologiques et immunologiques

La PR s'accompagne d'un syndrome biologique inflammatoire avec accélération augmentation de la VS, augmentation des concentrations de CRP, d'alpha-2 globuline et de gammaglobulines. L'hémogramme révèle une hyperplaquettose et une anémie avec taux de fer bas. Il s'agit le plus souvent d'une anémie inflammatoire avec taux élevé de ferritine. Si le taux de ferritine est bas, il peut s'agir d'une anémie, ou mixte si taux de ferritine bas, par liée à des saignements le plus souvent digestifs pouvant être iatrogènes. La présence de facteurs rhumatoïdes est caractéristique de la PR. Ce sont des auto-anticorps dirigés contre le Fc des IgG. Seuls les facteurs rhumatoïdes agglutinants de classe IgM sont détectés par les réactions d'agglutination de Waaler-Rose, par le test au Latex ou par néphélémétrie Laserlaser. Les tests ELISA, plus sensibles mais aussi moins spécifiques, permettent la détection de facteurs rhumatoïdes des autres classes (IgG, IgA). La recherche de facteurs rhumatoïdes n'est en général positive que 6 mois après le début de la maladie.

La sensibilité de ce test est de 60 à 80 %, plus faible pour la réaction de Waaler-Rose. En l'absence de facteur rhumatoïde, on parle de PR séronégative. Bien qu'ils soient caractéristiques de la maladie, les facteurs rhumatoïdes ne sont pas très non spécifiques car positivité possible on peut également en détecter au cours de connectivites, surtout souvent chez les patients atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren, au cours de certaines maladies infectieuses (endocardite), d'affections pulmonaires, hépatiques ou, hématologiques (cryoglobulines mixtes). Certains sujets normaux, surtout âgés, présentent également des taux significatifs de facteurs rhumatoïdes. Les auto-anticorps antikératine et antipérinucléaires sont décrits dans certaines études, mais leur utilisation ne constitue pas un examen de routine car leur mise au point est délicate.

Ces anticorps sont dirigés contre une protéine de l'épiderme, la fillagrine qui est une protéine citrullinée et semblent être très spécifiques de la polyarthrite rhumatoïde.

Les auto-anticorps antinucléaires (sont présents dans 15 à 30 % des cas de PR, à un titre généralement faible, et rarement avec présence d'associés à des anticorps anti-ADN natif.

Les études génétiques (typage HLA, TCR, polymorphisme des gènes de cytokines) sont sans intérêt majeur pour le diagnostic. Il existerait un plus mauvais pronostic pour les porteurs des sous-types de HLA DR 4, 0401 et 0404. D'autres gènes ont été isolés (récepteur T, cytokines pro et anti-inflammatoires).

III.2.5 Évolution

La PR est une maladie très hétérogène, dont la gravité est variable d'un malade à l'autre. Il est important de noter pour la discussion du traitement que la majorité de la destruction articulaire survient au cours des deux premières années de la maladie.

Le suivi se fait :

- sur les données cliniques : à partir des indices d'activité de la maladie (Ritchie, voir annexe I), du retentissement fonctionnel (Lee) ; de la durée de la raideur matinale et du nombre d'articulations actives ;
- sur les données biologiques : notamment le syndrome inflammatoire ;
- sur les données radiographiques : en mesurant la vitesse de dégradation articulaire à l'aide des et divers indices radiologiques (Larsen) ;
- sur la réponse aux traitements.

Les facteurs de mauvais pronostic sont : l'importance du syndrome inflammatoire, la présence de taux élevés de facteur rhumatoïde, un début polyarticulaire de la maladie, la présence d'érosions radiologiques précoces, la présence des gènes HLA DR 4, des érosions radiologiques précoces, une mauvaise réponse au premier traitement de fond.

La PR arrête souvent (60 %) son évolution pendant la grossesse et mais reprend après l'accouchement.

IV DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Difficile au début, il dépend du mode de présentation de la maladie. L'*American College of Rheumatology* (ACR) a proposé des critères de classification de la PR (voir annexe II). Ils sont souvent pris en défaut lorsqu'il s'agit de formes incomplètes ou atypiques. Souvent seule l'évolution permet de préciser le diagnostic exact. Il est important de revoir le malade et de n'utiliser à ce stade qu'un traitement symptomatique simple. L'utilisation d'une corticothérapie à dose forte d'emblée risque de masquer les symptômes, ne permettant plus de différencier une PR d'une autre maladie cortico-sensible.

IV.1 MONO-ARTHRITE

Dans ce contexte, la première urgence diagnostique est celle de mono-arthrite infectieuse, notamment tuberculeuse, par étude du liquide synovial, par biopsie de la synoviale (cytologie, culture, PCR). Les maladies inflammatoires ne seront évoquées qu'ensuite.

IV.2 POLYARTHrites D'ORIGINE INFECTIEUSE

Elles peuvent survenir dans un contexte de septicémie, en particulier à streptocoques, staphylocoques ou gonocoques, surtout si le patient présente un terrain immunodéprimé. Certaines endocardites sont associées à des signes articulaires et à la présence de facteur rhumatoïde. La maladie de Lyme, due à par *Borrelia burgdorferi*, et secondaire à une piqûre de tique peut donner des polyarthralgies. Le patient rapporte la piqûre avec des signes cutanés initiaux. Il faut rechercher les signes neurologiques (méningo-encéphalite), et cardiaques. Le diagnostic est réalisé par sérologie voire PCR. Certaines infections virales (hépatite B, hépatite C, rubéole, parvovirus B19, retrovirus HTLV1, VIH) s'accompagnent de polyarthrites. Il faut en réaliser le sérodiagnostic.

IV.3 GROUPE DES SPONDYLARTHROPATHIES

Ce groupe de pathologies comprend : les arthrites réactionnelles, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le rhumatisme de la maladie de Crohn et de la rectocolite ulcéro-hémorragique.

Elles sont révélées par une arthrite réactionnelle, évocatrice si elle présente un caractère asymétrique, une atteinte axiale et sacro-iliaque, des talalgies. Leur prédominance est masculine. La majorité des patients sont porteurs de présence de l'antigène HLA B27. Elles sont associées à des manifestations extra-articulaires (urétrite, iritis, diarrhée, lésions muqueuses génitales ou buccales) réalisant une forme complète ou non de syndrome oculo-urétro-synovial de Fiessinger-Leroy-Reiter. On retrouve fréquemment dans les antécédents du patient une infection à : *Chlamydia*, mycoplasme, *Yersinia*, *Shigella*, ou *Salmonella*.

IV.4 CONNECTIVITES

Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif réalise, en pratique le cadre différentiel le plus fréquent, avec ses arthralgies migratrices, voire des synovites sans érosion articulaire, un taux élevé de facteur rhumatoïde. Il est caractérisé par un syndrome sec buccal (xérostomie) et oculaire (xérophtalmie) mesuré par le test de Schirmer et affirmé par la biopsie des

glandes salivaires accessoires. Il existe des formes incomplètes où les signes articulaires réalisent le rhumatisme bénin intermittent. Pour le diagnostic différentiel des autres connectivites : lupus, connectivite mixte, sclérodermie. La recherche des anticorps antinucléaires, fréquemment de titre élevé dans ces pathologies, a une valeur d'orientation.

IV.5 POLYARTHrites D'ORIGINE MICROCRISTALLINE

La goutte (hyperuricémie) et surtout la chondrocalcinose (qui se caractérise par un liseré calcique sur les radiographies) se développent en particulier chez le sujet âgé et peuvent être associées à une réelle PR. Le diagnostic est affirmé par la mise en évidence de la présence de microcristaux d'urate (goutte) ou de pyrophosphate (chondrocalcinose) dans une ponction de liquide synovial.

IV.6 AUTRES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

La pseudo-polyarthrite rhizomélique survient chez des patients de plus de 60 ans, après la soixantaine, et s'accompagne d'une importante altération de l'état général avec fièvre, atteinte articulaire rhizomélique et myalgies invalidantes. Dans ce contexte, il faut chercher les signes vasculaires associés de maladie de Horton. Le diagnostic différentiel avec une PR à début rhizomélique est très difficile ; seule l'évolution tranchera, en particulier devant les difficultés de diminution de la corticothérapie et l'apparition de signes articulaires périphériques. La maladie de Still de l'adulte se caractérise par des signes articulaires inflammatoires avec des poussées fébriles et des lésions cutanées fugaces. Sur le plan biologique, on note une importante hyperleucocytose et un taux très élevé de ferritine. Les rhumatismes paranéoplasiques : souvent associée à un cancer du poumon, l'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie est un rhumatisme inflammatoire touchant surtout les grosses articulations, associé à un hippocratisme digital et à une périostose radiologique, souvent associé à un cancer du poumon.

V TRAITEMENT

V.1 PRINCIPES GENERAUX

Le traitement de la PR doit être institué aussitôt que possible et comporte quatre grands volets :

1. information du malade (journées d'information, brochures d'information des associations de malades, soutien psychologique, adaptation socioprofessionnelle) ;
2. traitements médicamenteux généraux et locaux ;
3. réadaptation fonctionnelle ;
4. traitement chirurgical.

Ces moyens thérapeutiques sont associés au mieux dans le cadre d'une prise en charge globale multidisciplinaire.

V.2 TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Ils ont pour but de soulager les douleurs mais n'influencent peu ou pas l'évolution. On utilise :

- des antalgiques purs dont le paracétamol et ses dérivés ;
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens, à doses souvent élevées, qui exposent, à des degrés divers, aux risques digestifs d'intolérance ; Il faut noter l'intérêt dans ce cadre des inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase de type 2 (seul le Celebrex® a l'AMM pour la polyarthrite en 2002) note MCB :
- la corticothérapie avec des corticoïdes à durée de vie courte (Cortancyl®, Solupred®), en une prise matinale. Il faut utiliser une posologie faible, de l'ordre de 10 à 15 mg par jour, et la réduire dès que possible ; la réduction doit être d'autant plus lente d'autant que le traitement est ancien.
- plus rarement, on peut prescrire une corticothérapie IV intraveineuse sous forme de bolus (Solumédrol®), surtout au début dans l'attente de l'efficacité d'un traitement de fond.

V.3 TRAITEMENTS DE FOND

Ces traitements sont susceptibles d'arrêter ou de freiner l'évolution de la PR. La démonstration définitive de ces actions est difficile à obtenir car elle impose des études longues chez des malades traités à un stade précoce avant destruction. Leur utilisation s'est progressivement modifiée. Aujourd'hui le Méthotrexate est le traitement le plus utilisé.

V.3.1 Sels d'or

Sels d'or : Allochrysine® injectable IM : Posologie : traitement d'attaque : 0,10 g / semaine ; posologie totale : 3 cg/kg. Si résultat favorable, traitement d'entretien : 0,10 g tous les 21 jours ou tous les mois. Surveillance : hémogramme avec plaquettes tous les mois, protéinurie avant chaque injection. Effets secondaires (30 %) : stomatite, prurit et lésions érythémateuses pouvant aller jusqu'à l'érythrodermie ; protéinurie aboutissant parfois à un syndrome néphrotique ; leucopénie, thrombopénie.

V.3.2 Méthotrexate

Méthotrexate : Posologie : 7,5 à 15 mg / semaine en une seule prise per os ou par voie intramusculaire (plus efficace et mieux tolérée). Action plus rapide que les autres traitements de fond en 1 mois au lieu de 3 mois. Contre-indications : hépatopathies chroniques (éthylisme), affections respiratoires, insuffisance rénale ; association avec le Bactrim* (agranulocytose) ; surveiller les associations médicamenteuses susceptibles de modifier les taux sanguins (diurétiques, anti-inflammatoires non-stéroïdiens) surtout chez les sujets âgés. Effet tératogène, nécessitant une contraception efficace. Surveillance : hémogramme complet avec plaquettes, créatinine et transaminases une fois par mois. Effets secondaires : nausées, stomatite évitées par l'utilisation d'acide folique à faible dose (Speciafoldine®, 1 cp à 5 mg / j sauf lors de la prise du Méthotrexate) ; infections virales (zona, herpès) ou bactériennes (pneumocystoses) ; hépatite cytolytique. Si augmentation des transaminases d'au moins deux fois la normale, arrêt provisoire du Méthotrexate. Puis reprise avec acide folique à dose identique ou inférieure. Si cette augmentation persiste, discuter une biopsie hépatique (hépatite auto-immune associée) ; leucopénie, thrombopénie, voire aplasie aplasie par mécanisme toxique ou allergique ; pneumopathies d'hypersensibilité : accident rare mais pouvant être grave. Elle se manifeste par une toux après administration du produit, avec dyspnée et fièvre. On note un syndrome interstitiel clinique et radiologique avec syndrome restrictif. Les résultats sont à comparer au cliché pulmonaire et à l'exploration fonctionnelle réalisés avant traitement. Sa survenue impose l'arrêt du traitement, éventuellement l'exploration pulmonaire (lavage broncho-alvéolaire pour éliminer une pneumopathie infectieuse) et la mise en place d'un traitement symptomatique (corticoïdes). Rares lymphomes secondaires, parfois associés au virus d'Epstein-Barr, parfois résolutifs à l'arrêt du traitement. La relation n'est pas facile à affirmer et est peut-être indirecte.

V.3.3 Antipaludéens de synthèse

Antipaludéens de synthèse : Posologie : Plaquenil®, 2 cp à 200 mg par jour ; Surveillance : essentiellement ophtalmologique : électrorétinogramme tous les 6 mois. Effets secondaires : risque de dépôts cornéens réversibles et de rétinopathie irréversible, rarement prurit, troubles digestifs.

V.3.4 Salazopyrine

Salazopyrine : Posologie : progressive, atteignant 4 à 6 cp à 500 mg/j. Surveillance : hémogramme / mois. Effets secondaires : thrombopénie, leucopénie, éosinophilie, troubles digestifs, érythème. Induction d'anticorps antinucléaires.

V.3.5 Dérivés thiolés

Dérivés thiolés : Posologie : D-pénicillamine (Trolovol®) : 1 cp à 300 mg / jour pendant 1 mois, puis 2 voire 3 cp / jour ; tiopronine (Acadione®*) : 2 puis 4 cp à 250 mg / jour. Surveillance : hémogramme avec plaquettes et protéinurie tous les mois. Effets secondaires : stomatite, prurit et lésions érythémateuses ; protéinurie aboutissant parfois à un syndrome néphrotique ; leucopénie, thrombopénie. Induction possible de maladies auto-immunes : anticorps antinucléaires, exceptionnellement lupus induit, pemphigus, myasthénie ou polymyosite.

V.3.6 Immunodépresseurs

Immunodépresseurs : De nombreux produits sont disponibles dans cette classe médicamenteuse, mais leur prescription entraîne un risque accru d'induction d'hémopathies (lymphomes) et d'infections dont l'évolution est souvent rapide et très sévère. Ciclosporine (Sandimmun® et Néoral®, avec ce dernier présentant une meilleure biodisponibilité) : 2.5 à 5 mg/kg/J en deux prises à 12 heures d'intervalle. Sa prescription doit d'accompagner d'une surveillance : très rigoureuse de la tension artérielle et de la fonction rénale en raison de ses propriétés néphrotoxiques. Azathioprine (Imurel®) : 2 cp à 50 mg /j. Cyclophosphamide (Endoxan®) per os ou plutôt en perfusions mensuelles. Avec ces médicaments, risque accru d'induction d'hémopathies (lymphomes) et d'infections dont l'évolution est souvent rapide et très sévère.

V.3.7 Traitement local et chirurgical

Traitement local et chirurgical : Applicable seulement à certains patients, ce traitement a pour buts : l'évacuation des épanchements articulaires, l'infiltration de corticoïdes en nombre limité et, seulement en cas de récurrence des synovites ; la réalisation de synoviorthèses isotopiques ou chimiques (acide osmique) ; la synovectomie sous arthroscopie ou par arthrotomie.

V.3.8 Traitement chirurgical

Traitement chirurgical : Le traitement chirurgical a transformé le pronostic fonctionnel en permettant la pose de (prothèses des grosses articulations). Les indications chirurgicales sont discutées au mieux au cours de consultations médico-chirurgicales. Il faut privilégier une chirurgie plus précoce et gagnante. Chirurgie précoce : libération du canal carpien, ténosynovectomie des extenseurs ou des fléchisseurs des doigts (prévention des ruptures) ; synovectomie de l'épaule ; synovectomie du poignet associée à une résection de la tête cubitale. Chirurgie tardive : arthroplasties de la hanche ou du genou ; arthroplasties de l'épaule, du coude, des métacarpo-phalangiennes ; réalignement des avant-pieds avec arthrodèse ; arthrodèse métacarpo-phalangienne du pouce ou du poignet ; arthrodèse occipito-C1 C2 en cas de luxation atloïdo-axoïdienne avec risque médullaire ou douleurs chroniques.

V.3.9 Réadaptation fonctionnelle

Réadaptation fonctionnelle : La réadaptation fait partie intégrante du traitement et utilise différents types de matériels : appareillages de repos utilisés durant la nuit pour éviter les déformations des mains ; portés des deux côtés, sinon, ou en alternance, appareillages dynamiques, à surveiller de près, pour réduire l'enraidissement ; importance de la kinésithérapie et de l'ergothérapie pour mieux adapter l'environnement professionnel et domestique ; confection d'orthèses plantaires avec barre rétro-capitale, et chaussage spécialisé si nécessaire. Il faut souligner l'importance de la kinésithérapie et de l'ergothérapie et l'adaptation de l'environnement professionnel et domestique au handicap du patient.

V.4 INDICATIONS DU TRAITEMENT

V.4.1 Éléments communs

Éléments communs : traitement médicamenteux général avec antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens ; calcium, vitamine D, biphosphonates surtout si corticothérapie au long cours, traitement local : appareillages de repos, infiltrations, synoviorthèses, réadaptation fonctionnelle.

V.4.2 Choix du traitement de fond

Choix du traitement de fond : Il faut noter une évolution des approches. L'approche classique, qui reste valable, envisage l'utilisation progressive et successive des traitements de fond, allant des plus simples (Plaquenil, puis sels d'or, puis dérivés thiolés) aux plus lourds (Méthotrexate). C'est la classique progression en pyramide. L'approche actuelle considère qu'il faut utiliser précocement les médicaments les plus efficaces et les mieux tolérés. Ceci correspond donc à la pyramide inversée. De fait, actuellement, le Méthotrexate est le médicament le plus utilisé car ce médicament a le meilleur rapport efficacité / tolérance. Il est le pilier du traitement actuel, utilisé seul si c'est suffisant ou en association. L'approche ultime consiste à associer d'emblée plusieurs traitements de fond (Méthotrexate, Plaquenil, Salazopyrine) à une faible dose de corticoïdes. On peut cependant nuancer ces conclusions et proposer les indications suivantes : PR de sévérité habituelle : Méthotrexate seul ; Arava seul. Si réponse insuffisante : Association aux corticoïdes à faibles doses, à la ciclosporine en association au Méthotrexate ; autres associations médicamenteuses ; nouveaux traitements ; PR avec signes systémiques : corticothérapie générale per os, à une posologie d'attaque de 0,25 à 0,50 mg/kg/j, avec réduction progressive lorsque le délai d'action des traitements de fond sera atteint ; PR active et désir de grossesse : corticoïdes, ciclosporine, Imurel (référence au traitement des greffes transplantations d'organe) PR avec vascularite, neuropathie, amylose : corticoïdes et perfusions mensuelles d'Endoxan.

V.5 NOUVEAUX TRAITEMENTS

Nouveaux traitements : Remicade® : anticorps monoclonal anti-TNF, Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) avec l'indication PR avec réponse insuffisante au Méthotrexate. Administration : Perfusion hospitalière sur 2 h, 3 mg/kg S0, S2, S6 puis toutes les 8 semaines. Effets secondaires : Intolérance immédiate pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. Infections, en particulier tuberculose Signes neurologiques centraux Enbrel® : récepteur soluble du TNF p75, en cours d'AMM. Administration : 25 mg 2 fois par

semaine par voie sous-cutanée. Effets secondaires : Similaires au Remicade Arava® : le Leflunomide est un inhibiteur métabolique proche du Méthotrexate. Il inhibe la voie des bases pyrimidiques alors que le Méthotrexate inhibe la voie des purines. Administration : Comprimés Dose de charge 100 mg/j/3 jours puis 20 mg/j. Surveillance : comme le Méthotrexate. Précautions si désir ultérieur de grossesse. Effets secondaires : Troubles digestifs Signes cutanés AINS spécifiques de la cyclo-oxygénase de type 2 (Vioxx® ou rofécoxib, pas d'AMM pour la PR en 2002 ; Célébrex® ou célécoxib avec AMM pour le PR).

V.6 TRAITEMENTS INNOVANTS

Traitements innovants : Plusieurs traitements expérimentaux issus des concepts immunologiques sont en cours de développement. Ces principales approches sont les suivantes : - contrôle des cytokines inflammatoires : par d'autres anticorps monoclonaux (anti-TNF- α), des récepteurs solubles de cytokines (IL- 1, TNF, l'antagoniste du récepteur de l'IL -1 (IL -1Ra) ; par l'apport de cytokines anti-inflammatoires (IL -4, IL -10, IL -13, IFN β) ou par l'induction de leur production endogène. - contrôle de l'action des cytokines inflammatoires : par blocage des activités enzymatiques destructrices (protéases) par activation de leurs inhibiteurs naturels - contrôle des lymphocytes T : par blocage de leur migration en agissant sur les molécules d'adhésion (anti-ICAM-1) par blocage de leur interaction en agissant sur les molécules d'interaction (CD 28, CTLA-4) par contrôle plus sélectif de certaines sous-populations à rôle proinflammatoire en respectant les lymphocytes T protecteurs. - action sur des cibles spécifiques : par vaccination avec des peptides antigéniques, de récepteurs T pathogènes - action sur le métabolisme des cellules immunitaires : immunosuppresseurs, inhibiteurs métaboliques - action globale sur le système immunitaire : par greffe de moelle ou plutôt de cellules souches hématopoïétiques allo- ou surtout autologues. D'autres concepts et approches nouvelles sont en cours d'élaboration. En attendant le traitement préventif ou radicalement curatif de la polyarthrite rhumatoïde, c'est sans aucun doute la prise en charge globale par une équipe pluridisciplinaire qui constitue actuellement la meilleure approche thérapeutique de cette maladie.

Correction Octobre 2001

Annexe

Critères de l'*American College of Rheumatology* 1987 pour la classification de la polyarthrite rhumatoïde.

Au moins 4 des 7 critères sont exigés. Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines.

1. Raideur matinale durant au moins 1 heure
2. Arthrites d'au moins 3 groupes articulaires
3. Arthrites touchant les mains
4. Arthrites symétriques
5. Nodules rhumatoïdes
6. Facteur rhumatoïde sérique présent
7. Signes radiologiques

Polyarthrite rhumatoïde

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. Mars 1988 ; 31 (3) : 315-324.

VI ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. : The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. Mars 1988 ; 31 (3) : 315-324.

Item 122 : Polyadiculonévrite aiguë

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	3
INTRODUCTION.....	3
I Description de la forme clinique classique	3
I.1 Éléments du diagnostic clinique	3
I.1.1 Phase d'extension des paralysies	3
I.1.2 Phase de plateau	4
I.1.3 Phase de récupération	4
I.2 Éléments paracliniques du diagnostic.....	5
I.2.1 Aspects électrophysiologiques	5
I.2.2 L'analyse du liquide céphalo-rachidien.....	5
I.2.3 Autres examens paracliniques.....	6
I.3 Éléments du pronostic	6
II Variantes cliniques et électrophysiologiques.....	7
II.1 Les formes cliniques selon la gravité	7
II.2 Les formes axonales, motrices ou sensitivomotrices	7
II.3 Syndrome de Miller Fisher.....	7
II.4 Formes sensibles pures	7
II.5 Forme pandysautonomique aiguë de Young et Harper	8
III Traitement.....	8
III.1 Le traitement du conflit immunologique	8
III.2 La prise en charge du décubitus au stade aigu.....	8
III.3 La rééducation.....	8
III.3.1 Rééducation pendant la phase d'installation et pendant la phase d'état... 9	
III.3.2 Rééducation à la phase de récupération	9
IV Physiopathologie	10

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer un syndrome de Guillain-Barré.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

INTRODUCTION

La polyradiculonévrite aiguë est également dénommée syndrome de Guillain-Barré (1916). Cette pathologie est caractérisée par la présence d'une inflammation au niveau du système nerveux périphérique et notamment des racines nerveuses. L'hypothèse physiopathologique retenue est celle de la mise en jeu d'effecteurs immunitaires cellulaires et humoraux contre des constituants du nerf périphérique.

La forme classique décrite par Guillain et Barré est celle d'une polyradiculonévrite inflammatoire aiguë avec démyélinisation segmentaire multifocale, mais de nombreuses variantes ont été plus récemment décrites. L'incidence est de 1/100000. Il n'y a pas de prédominance nette pour un sexe. Elle est rare chez le petit enfant. Il existe fréquemment un antécédent infectieux respiratoire ou digestif (70 % cas) dans les 15 jours précédents. Plus rarement, la pathologie suit une vaccination.

I DESCRIPTION DE LA FORME CLINIQUE CLASSIQUE

I.1 ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC CLINIQUE

C'est l'évolution en trois phases qui caractérise cette pathologie : phase d'extension, phase de plateau et phase de récupération. L'installation progressive des troubles est classiquement ascendante.

I.1.1 Phase d'extension des paralysies

Elle dure par définition moins de 4 semaines. Elle peut être très courte, par exemple inférieure à 1 jour.

Les manifestations sont variées :

- sensibles : elles sont fréquentes, ce sont les plus souvent des paresthésies, des picotements distaux des 4 membres. Des douleurs sont souvent présentes : myalgies, radiculalgies ;
- motrices : une parésie qui débute aux membres inférieurs puis s'étend aux membres supérieurs, au cou, au tronc. Elle est plus ou moins symétrique, étendue et sévère ; elle prédomine au niveau proximal puis touche les extrémités. La maladie peut débiter rarement par une atteinte des nerfs crâniens : paralysies faciales, oculomotrices, dysphagie.

L'atteinte neurologique a la plus souvent une évolution ascendante. La gravité de l'atteinte respiratoire (15 à 30 % seront sous ventilation assistée) impose une surveillance attentive en réanimation dès aggravation. Le pronostic dépend également de la présence d'une atteinte de la musculature bulbaire (troubles de déglutition ou de phonation) ou d'une dysautonomie (arythmie).

I.1.2 Phase de plateau

Le déficit moteur est d'intensité variable : le patient peut être quadriplégique et grabataire ou ambulateur.

L'atteinte des nerfs crâniens est fréquente : paralysie faciale (souvent bilatérale et symétrique) et troubles de la déglutition (nerfs crâniens bulbaire), alors que l'atteinte des nerfs oculomoteurs est plus rare. Une aréflexie tendineuse généralisée est la règle.

Le déficit sensitif objectif est moins important que ne le laisserait supposer l'importance des paresthésies. Le déficit est à prédominance proprioceptive avec une ataxie possible. Il peut exister des myokymies faciales, rarement des membres. L'atteinte du système nerveux végétatif est fréquente (tachycardie, arythmie cardiaque, hypotension orthostatique, hypertension, anomalie de la sudation, constipation) et est un facteur de gravité. Les complications sont liées soit à la maladie (décompensation respiratoire aiguë, dysautonomie), soit à des facteurs secondaires (accidents thromboemboliques, surinfection, escarres).

I.1.3 Phase de récupération

Elle se fait dans l'ordre inverse de l'apparition des déficits.

La récupération n'est pas toujours complète : 15 % auront des séquelles légères (déficit sensitivomoteur distal) et 5 % des séquelles très sévères (sujets quadriplégiques et ventilés). On considère qu'il n'y a pas d'amélioration au-delà de 12 à 18 mois.

Les rechutes vraies sont rares et définissent en partie le cadre des polyradiculonévrites chroniques.

I.2 ÉLÉMENTS PARACLINIQUES DU DIAGNOSTIC

I.2.1 Aspects électrophysiologiques

L'examen électrophysiologique a pour but de déceler les éléments en faveur d'un processus de démyélinisation des fibres nerveuses. En effet, le déficit moteur est le résultat d'un bloc de conduction complet ou partiel (dispersion temporelle dans ce dernier cas).

La mesure des vitesses de conduction objective :

- une réduction des rapports des réponses motrices obtenues par stimulation proximale et distale (bloc de conduction) ;
- une augmentation de la latence distale motrice (atteinte distale des fibres nerveuses) ;
- un ralentissement des vitesses de conduction ;
- un allongement des latences des ondes tardives F qui est précoce et témoin d'une démyélinisation proximale Il n'y a pas de parallélisme entre le degré de la paralysie et le ralentissement des vitesses de conduction. Le caractère segmentaire et multiple des lésions impose l'examen sur plusieurs troncs nerveux et sur plusieurs segments du nerf.

L'amplitude des potentiels d'action sensitifs est souvent normale au début.

L'EMG de détection recherche des éléments d'une atteinte axonale : fibrillations et potentiels de dénervation au repos traduisant la dénervation des fibres musculaires. Son importance est un élément de mauvais pronostic fonctionnel.

I.2.2 L'analyse du liquide céphalo-rachidien

Cette étude recherche :

- une hyperprotéinorachie : elle être retardée de quelques jours par rapport au début de la clinique, parfois jusqu'à 10 jours. Elle peut donc être absente si la PL est précoce. Elle peut aller jusqu'à 6 g/l ;

- l'absence de réaction cellulaire (moins de 10) : une pléiocytose à 50/mm³ doit faire évoquer un autre diagnostic de neuropathie inflammatoire (HIV ou méningoradiculite de la maladie de Lyme par exemple).

I.2.3 Autres examens paracliniques

Ils sont habituellement normaux, ou en rapport avec l'infection qui a précédé le SGB (augmentation des transaminases, lymphocytopénie).

La biopsie nerveuse n'est qu'exceptionnellement effectuée puisqu'elle n'est pas nécessaire au diagnostic et qu'elle peut être normale étant donné le caractère segmentaire des lésions.

On peut rechercher la présence d'auto-anticorps contre des constituants glycolipidiques ou glycoprotéiques de la myéline et des axones, mais leur présence et leur spécificité est limitée dans la forme classique de polyradiculonévrite aiguë. Il existe une augmentation de certains médiateurs de l'inflammation comme des cytokines et de formes solubles de molécules d'adhésion, mais l'intérêt de ces dosages est d'ordre physiopathologique mais pas diagnostic.

I.3 ÉLÉMENTS DU PRONOSTIC

Les principaux éléments d'un mauvais pronostic sont :

- la rapidité d'installation du déficit,
- l'importance de celui-ci,
- la durée de la phase de plateau,
- la nécessité d'une ventilation assistée,
- et l'existence d'une perte axonale précoce sur l'électromyogramme.

La mortalité est de 1 à 5 %.

Il n'y a pas de corrélation d'un mauvais pronostic avec l'atteinte faciale, les données du LCR (importance de l'hyperprotéinorachie), le sexe et la qualité de la récupération.

II VARIANTES CLINIQUES ET ELECTROPHYSIOLOGIQUES

II.1 LES FORMES CLINIQUES SELON LA GRAVITE

Il existe un continuum clinique allant des formes bénignes ambulatoires aux formes fulminantes évoluant en 24 heures vers une tétraplégie complète avec atteinte respiratoire aiguë.

II.2 LES FORMES AXONALES, MOTRICES OU SENSITIVOMOTRICES

Elles ont été mises en évidence en Chine du Nord sur un mode épidémique survenant après des diarrhées aiguës dues à *Campylobacter Jejuni*. Elles sont plus sévères que la forme classique et les séquelles plus fréquentes.

Elles comportent plus souvent la présence d'anticorps anti-gangliosides GM1 d'isotype IgM, IgG et IgA. Les anticorps d'isotype IgM disparaissent rapidement. Les anticorps d'isotype IgA et d'IgG sont présents dès le début des symptômes et diminuent progressivement en quelques semaines. Les anticorps d'isotype IgA témoignent de l'origine muqueuse de l'agression. Leur présence s'explique par la structure du lipopolysaccharide du CJ qui porte des structures sucrées communes avec le GM1.

II.3 SYNDROME DE MILLER FISHER

Il est caractérisé par l'association d'une ataxie, d'une aréflexie et de paralysies oculomotrices. Il est aussi souvent associé à une infection par le CJ. Il existe un marqueur très spécifique présent dès le début des symptômes et qui disparaît en quelques semaines : la détection d'anticorps anti-gangliosides d'isotypes IgG et parfois aussi IgA anti-GQ1b (95 % des cas).

II.4 FORMES SENSITIVES PURES

Partie à rédiger.

II.5 FORME PANDYSAUTONOMIQUE AIGUË DE YOUNG ET HARPER

Il s'agit d'une forme rare de neuropathie inflammatoire aiguë limitée à une atteinte des fibres du système nerveux végétatif et épargnant le système somatique. La gravité tient aux troubles dysautonomiques.

III TRAITEMENT

III.1 LE TRAITEMENT DU CONFLIT IMMUNOLOGIQUE

Il est efficace s'il est mis en jeu au stade précoce d'installation des déficits. Deux types de traitement ont montré une efficacité au cours d'essais contrôlés :

- Les échanges plasmatiques : ils sont réalisés sur 10 à 14 jours pour un volume total de 200 à 250 ml/kg. Leur efficacité a été prouvée sur la réduction de la durée de ventilation assistée, de la durée d'hospitalisation et l'amélioration du pronostic fonctionnel ;
- Les immunoglobulines IV polyvalentes : 400 mg/kg/j pendant 5 j Leur efficacité est comparable à celle des échanges plasmatiques. Les traitements par corticoïdes, ACTH ou des fortes doses de méthylprednisolone n'ont pas montré d'efficacité.

III.2 LA PRISE EN CHARGE DU DECUBITUS AU STADE AIGU

Elle ne doit pas être négligée. Elle repose sur les soins de nursing ; la prévention des thromboses veineuses, des troubles trophiques cutanés, des infections nosocomiales ; le traitement de la douleur ; la surveillance de la déglutition, de la toux, de l'encombrement bronchique ; la réanimation hydro-électrolytique et respiratoire si nécessaire.

III.3 LA REEDUCATION

La rééducation est un élément majeur du traitement. Elle sera adaptée en fonction des phases de la maladie. Elle pour objectif de prévenir des complications, de favoriser la récupération et de limiter les séquelles, puis éventuellement d'en limiter les conséquences fonctionnelles.

III.3.1 Rééducation pendant la phase d'installation et pendant la phase d'état

La rééducation joue un rôle important dans la prévention des complications de décubitus. Elle vise en outre pendant la phase de plateau à entretenir le potentiel moteur et à maintenir ou à préparer l'adaptation à l'orthostatisme. L'installation au lit doit être régulièrement surveillée. Les mobilisations passives ont pour but de maintenir la trophicité et la mobilité des articulations. Elles doivent être manuelles, douces, lentes, respectant les douleurs et mobilisant chaque articulation plusieurs fois dans toutes les amplitudes anatomiques. Elles doivent être quotidiennes, voire pluriquotidiennes. À ce stade, le patient habituellement alité est installé sur un support anti-escarre adapté.

En cas d'atteinte respiratoire, la ventilation assistée ou contrôlée est mise en route et une trachéotomie est souvent nécessaire. Le drainage des sécrétions bronchiques est facilité par les postures latérales et déclives, prudentes mais prolongées, ainsi que par les vibrations thoraciques. Les aspirations bronchiques sont prudentes en raison du risque d'arrêt cardiaque. Si l'état général et ventilatoire le permet, l'adaptation à l'orthostatisme est maintenu par la mise au fauteuil. Le port d'une gaine de contention compense le déficit de la sangle abdominale et améliore les conditions ventilatoires et hémodynamiques. Le travail musculaire actif pendant la phase de plateau est limité à l'entretien sans fatigue, en actif aidé, des groupes musculaires existants. Il peut être réalisé en isométrique si les douleurs gênent les mouvements.

III.3.2 Rééducation à la phase de récupération

Elle vise à renforcer prudemment le potentiel moteur par un travail comportant des exercices analytiques, globaux et fonctionnels. Le programme de réadaptation sera adapté à l'état général du patient, respectant la fatigue, l'importance et l'évolution de l'atteinte. Le travail moteur analytique peut être effectué sur tous les groupes musculaires dont on guette et exploite le moindre réveil. Il est toujours guidé par le kinésithérapeute en travail actif aidé, puis contre résistance manuelle. Il faut s'efforcer de prévenir les déséquilibres provoqués par la prévalence de certains groupes musculaires sur leurs antagonistes. Ainsi, il est habituel que le déficit distal prédomine sur les releveurs des pieds, justifiant de ne pas renforcer précocement les triceps et nécessitant la verticalisation au plan incliné pour lutter contre le risque d'équin. La réadaptation à l'orthostatisme, si l'alitement est prolongé, doit être prudente, progressive au plan incliné avec port de bas de contention et de gaine abdominale.

Au lit, le renforcement du contrôle du tronc dans les exercices de retournement et de mise en position assise, est réalisé. Le travail des muscles stabilisateurs du bassin (moyen fessier) et des membres inférieurs (grand fessier, quadriceps, soléaire), au lit puis au tapis, prépare la station debout et la marche. On travaille progressivement les réactions posturales,

s'adaptant aux possibilités des muscles de la station érigée, sur plan incliné et en appareil modulaire de verticalisation. Progressivement la marche est entraînée dans les barres parallèles au déambulateur, avec cannes anglaises puis sans canne. Le port d'orthèse releveur est souvent indispensable au début. Une orthèse verrouillant les genoux peut être transitoirement nécessaire. L'autonomie fonctionnelle est ensuite renforcée.

Parallèlement au travail moteur, le réveil sensitif, proprioceptif en particulier est essentiel. La pression des mains du kinésithérapeute lors du travail passif et actif est un élément important, ainsi que la mobilisation active et passive de tous les segments sous contrôle de la vue. La rééducation en piscine facilite la mobilisation active. Un travail de posture en biofeedback sur statokinésimètre peut être utile.

Le travail analytique et global des membres supérieurs suit les mêmes règles, particulièrement aidé par le contrôle de la vue. L'ergothérapie est indispensable. Elle aide à restaurer la force et la précision des gestes et à améliorer l'autonomie. La restauration de l'opposition du pouce et de la pince pouce-index est un objectif prioritaire et précoce, éventuellement aidé par des orthèses. La sensibilité fait l'objet d'une rééducation spécifique. De nombreuses aides techniques seront proposées selon le déficit. Progressivement toutes les activités de la vie quotidienne peuvent être le plus souvent intégrées en un temps allant de 3 mois à 2 ans.

La réadaptation entreprise en hôpital ou en centre, dans toutes les formes relativement sévères est primordiale. Elle concerne l'adaptation de la conduite automobile souvent possible, l'aménagement du domicile et du poste de travail. Il est important que la reprise fonctionnelle puisse se faire progressivement pour éviter une mise en échec liée à la fatigue. Certains proposent à long terme un programme de réentraînement à l'effort qui améliorerait les performances quotidiennes même en cas de séquelles motrices.

Dans les formes graves, négligées, on peut être confronté aux habituels problèmes des troubles orthopédiques : équin pouvant justifier un geste chirurgical, flessum de genou traité par posture, renforcement des extenseurs, voire chirurgie, enraidissement des doigts en flexion de traitement souvent difficile.

IV PHYSIOPATHOLOGIE

Le système nerveux périphérique est séparé des effecteurs du système immunitaire : cellules, anticorps, par une barrière hémato-nerveuse. Elle est liée à la structure particulière des cellules endothéliales qui présentent des jonctions serrées. Cependant, le dogme de la protection absolu du système nerveux est largement discuté. Les lymphocytes activés peuvent traverser la BHN et interagir avec les cellules du SNP. Les observations sur les modèles animaux de polyradiculonévrite suggèrent que la première étape de la maladie serait une activation d'effecteurs lymphocytaires qui du fait de leur état d'activation

peuvent adhérer aux cellules endothéliales et pénétrer dans le SNP. Ils induisent ensuite une inflammation, une altération de la BH, un recrutement inflammatoire constitué de lymphocytes T, NK, B et de macrophages et la diffusion de facteurs sériques : anticorps, cytokines, différents médiateurs inflammatoires. Toutes ces substances peuvent également être produites localement soit par les cellules infiltrantes, soit par les cellules du tissu nerveux. Le dépôt de fractions du complément et/ou la présence du complexe d'attaque membranaire (C5b9) soutient un rôle physiopathologique d'anticorps. Une démyélinisation segmentaire inflammatoire se crée. Les lésions sont segmentaires et inégalement réparties le long des fibres nerveuses. Lorsque la lésion est sévère, elle peut aller jusqu'à l'interruption de l'axone.

La nature des infiltrats varie d'une forme clinique à une autre. Par exemple, dans les formes axonales, la prédominance de macrophages est un élément particulier. Ils peuvent participer aux lésions nerveuses par interactions de leur récepteur Fc avec les anticorps fixés sur leur antigène. Un des modes d'actions de IgIV est d'ailleurs celui de saturer les récepteurs Fc et de bloquer les réactions par exemple d'ADCC (« Antibody Dependant Cell Cytotoxicity »).

Les causes de l'agression immunologiques sont moins connues. On suspecte très fortement une origine infectieuse à ces pathologies. Plusieurs germes ont été mis en cause : plus particulièrement *Campylobacter Jejuni*, VIH et tout le groupe herpes (cytomégalovirus, herpes virus, MNI). Dans le cas de *campylobacter jejuni*, du mycoplasme, de *borrelia burgdorferi*, un mécanisme de mimétisme moléculaire est proposé. Les structures similaires sont exprimées par les parois des bactéries et des constituants glycoprotéiques et glycolipidiques du nerf périphérique. Il apparaît notamment des auto-anticorps qui reconnaissent à la fois les germes et les constituants du système nerveux. Cette hypothèse n'est pas exclusive. Les agents infectieux peuvent également induire une immunosuppression ou une réaction immunitaire. Ils peuvent par l'induction de cytokines favoriser le déclenchement d'une manifestation auto-immune ou immuno-allergique. Les auto-anticorps pourraient participer à la physiopathologie des lésions, mais les expériences de transfert chez l'animal n'ont pas permis d'apporter des preuves irréfutables de leur rôle pathogène. Dans le modèle expérimental de la polyradiculonévrite appelé EAN pour « Experimental Autoimmune Neuritis », ce sont les lymphocytes T et pas les facteurs sériques qui peuvent transférer la pathologie.

Les lésions démyélinisantes du SGB seraient en rapport avec la production et le passage dans les espaces endoneuraux d'anticorps dirigés contre certains antigènes de la myéline, dont la nature n'a pas encore été établie chez l'homme. L'infection virale déclenche une immunisation croisée contre les antigènes du système nerveux périphérique. Cette participation humorale est confirmée par la démyélinisation observée « in vivo » chez l'animal après injection de sérum de patients atteints.

Item 123 : Psoriasis : Diagnostic, évolution, physiopathologie, principes du traitement

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	4
INTRODUCTION	4
I Diagnostic positif	4
I.1 Dans les formes habituelles	4
I.1.1 La lésion élémentaire	4
I.1.2 Formes topographiques	5
I.1.2.1 Localisations habituelles	5
I.1.2.2 Autres localisations	5
I.2 Dans les formes particulières	6
I.2.1 Psoriasis graves	6
I.2.1.1 Psoriasis érythrodermique	6
I.2.1.2 Psoriasis arthropathique	6
I.2.1.3 Psoriasis pustuleux	6
I.2.2 Psoriasis de l'enfant	7
I.2.3 Psoriasis et infection par le VIH	7
II Diagnostic différentiel	7
II.1 Dans la forme classique	7
II.1.1 Pityriasis rosé de Gibert	7
II.1.2 Dermite séborrhéique	8
II.1.3 Dermatite atopique	8
II.2 Dans les formes particulières	8
III Diagnostic étiologique et physiopathologie	8
III.1 Facteurs génétiques	8
III.2 Facteurs environnementaux	9
III.3 Les lymphocytes T	9
III.4 Les cytokines	10
III.5 Les antigènes supposés	10

III.6	Un modèle	10
III.7	Physiopathologie et traitements	11
III.7.1	Les traitements immuno-modulateurs actuellement utilisés	11
III.7.2	Les traitements immuno-modulateurs envisageables.....	11
III.8	Évolution	12
IV	Principes des traitements actuellement utilisés.....	12
V	Traitements locaux	13
V.1	Les dermocorticoïdes	13
V.2	Le calcipotriol (dérivé de la vitamine D).....	13
V.3	Autres traitements topiques	13
VI	Photothérapie	14
VII	Traitements généraux.....	14
VII.1	Acitrétine.....	14
VII.2	Méthotrexate.....	15
VII.3	Ciclosporine	15
VIII	Indications	15
IX	Bibliographie.....	16
X	Annexes.....	16
	En savoir plus	16

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer un psoriasis.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

INTRODUCTION

Le psoriasis est une dermatose érythémato-squameuse d'évolution chronique qui atteint environ 2 % de la population.

I DIAGNOSTIC POSITIF

I.1 DANS LES FORMES HABITUELLES

I.1.1 La lésion élémentaire

Il s'agit d'une tache érythémato-squameuse bien limitée, arrondie, ovalaire ou polycyclique. La couche squameuse superficielle blanchâtre peut être très épaisse ou au contraire partiellement décapée par le traitement laissant apparaître l'érythème sous-jacent. Le plus souvent ces éléments sont multiples et symétriques, parfois diffus. Ces lésions sont prurigineuses dans 20 à 30 % des cas.

La taille des lésions est variable : psoriasis en points, en gouttes, nummulaires (éléments arrondis de 1 à plusieurs centimètres de diamètre), en plaques.

Le diagnostic est avant tout clinique. L'examen anatomopathologique est rarement utile. Lorsqu'il est réalisé, il montre une hyperkératose avec parakératose et une acanthose de l'épiderme liée à une prolifération excessive des kératinocytes. En outre, l'épiderme est le siège de micro-abcès à polynucléaires (micro-abcès de Munro-Sabouraud). Dans le derme existe un infiltrat lymphocytaire T et un grand développement capillaire avec allongement des papilles dermiques.

I.1.2 Formes topographiques

I.1.2.1 Localisations habituelles

Les localisations habituelles, très caractéristiques de l'affection, sont surtout les zones exposées aux contacts : coudes et bord cubital des avant-bras, genoux, région lombo-sacrée, cuir chevelu, ongles. Le psoriasis du cuir chevelu, classiquement non alopeciant, peut réaliser des plaques circonscrites, de taille variable, arrondies, bien limitées, couvertes de larges squames traversés par les cheveux ou bien former une véritable carapace recouvrant la totalité du cuir chevelu. La localisation occipitale est fréquente. Dans la région antérieure, à la lisière du cuir chevelu, les lésions sont souvent très inflammatoires et réalisent une couronne séborrhéique. Le psoriasis unguéal peut prendre l'aspect de dépressions ponctuées cupuliformes (ongles en dé à coudre) ou réaliser une onycholyse avec décollement distal et zone proximale de couleur cuivrée. On peut aussi observer une hyperkératose sous-unguéale, un périonyxis, une perte de transparence de l'ongle et des zones leuconychiques.

I.1.2.2 Autres localisations

Les autres localisations sont moins fréquentes :

- psoriasis inversé : dans les plis, en particulier interfessier, axillaires, sous-mammaires et ombilical,
- psoriasis palmoplantaire pouvant réaliser une kératodermie en îlots ou diffuse,
- psoriasis du gland : le psoriasis respecte les muqueuses, à l'exception du gland avec des taches érythémateuses non squameuses,
- psoriasis du visage : rare, il peut prendre l'aspect d'une dermatite séborrhéique (sébopsoriasis). Les localisations à la conque et au conduit auditif externe sont classiques.

I.2 DANS LES FORMES PARTICULIERES

I.2.1 Psoriasis graves

I.2.1.1 Psoriasis érythrodermique

Il s'agit d'un psoriasis généralisé à plus de 90 % des téguments qui complique généralement un psoriasis déjà présent. Il s'agit soit d'un psoriasis diffus s'accompagnant d'une desquamation abondante, soit d'une érythrodermie œdémateuse s'étendant à tout le tégument sans espace de peau saine. Cette érythrodermie peut être provoquée par des traitements généraux (corticothérapie) ; elle peut se compliquer de surinfections, de troubles de la thermorégulation et d'anomalies hydroélectrolytiques et doit entraîner l'hospitalisation du malade.

I.2.1.2 Psoriasis arthropathique

Il se rencontre chez environ 20 % des psoriasiques et peut réaliser divers tableaux cliniques :

- oligoarthrite ou monoarthrite ;
- polyarthrite psoriasique voisine de la polyarthrite rhumatoïde avec cependant atteinte des articulations interphalangiennes distales et réaction de Waaler-Rose négative ;
- rhumatisme psoriasique axial comportant une atteinte vertébrale et sacro-iliaque, voisine de la spondylarthrite ankylosante, mais dont l'association avec l'antigène HLA-B27 est moins forte.

I.2.1.3 Psoriasis pustuleux

Il peut apparaître d'emblée ou sur un psoriasis déjà connu et être déclenché par divers médicaments, il faut distinguer :

- le psoriasis pustuleux localisé palmoplantaire qui se manifeste par des pustules jaunâtres évoluant par poussées. Le handicap fonctionnel (difficultés du travail manuel et de la marche) est souvent important ;
- le psoriasis pustuleux généralisé qui débute brutalement avec altération de l'état général, fièvre et placards rouge vif qui se couvrent de pustules superficielles

pouvant confluer en larges nappes essentiellement localisées sur le tronc. L'évolution peut mettre en cause le pronostic vital.

L'unicité des deux formes de psoriasis pustuleux est histologique : présence d'une pustule spongiforme, multiloculaire et aseptique, ce qui la différencie des pustules d'origine infectieuse.

I.2.2 Psoriasis de l'enfant

Environ 1,5 % des psoriasis débutent avant l'âge de 10 ans et 35 % avant 20 ans. Le psoriasis du nourrisson a une présentation clinique particulière : il est fréquemment localisé à la zone des couches. Chez l'enfant il est souvent aigu, en gouttes et peut succéder à une infection rhinopharyngée streptococcique. Le visage est plus souvent atteint que chez l'adulte.

I.2.3 Psoriasis et infection par le VIH

Au cours de l'infection par le VIH, le psoriasis est souvent plus grave et réfractaire aux thérapeutiques conventionnelles. Il peut s'agir d'un psoriasis classique, pustuleux ou érythro-dermique.

II DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

II.1 DANS LA FORME CLASSIQUE

Dans la forme classique, le diagnostic se pose avec de nombreuses dermatoses érythémato-squameuses.

II.1.1 Pityriasis rosé de Gibert

Le pityriasis rosé de Gibert associe des taches rosées finement squameuses et un médaillon de plus grande surface, arrondi ou ovalaire dont le centre plus clair paraît en voie de guérison. L'éruption reste presque toujours limitée au tronc et à la racine des membres. L'évolution spontanée vers la guérison en 6 à 8 semaines permet de trancher les cas litigieux.

II.1.2 Dermite séborrhéique

La dermatite séborrhéique habituellement localisée au visage (plis nasogéniens), au cuir chevelu et à la région médiosternale est de diagnostic plus délicat. La présence de lésions psoriasiques à distance aidera au diagnostic.

II.1.3 Dermatite atopique

La dermatite atopique est bien différente dans sa topographie (visage et plis), ses associations (rhinite allergique, asthme) et ses examens biologiques (augmentation des IgE).

II.2 DANS LES FORMES PARTICULIERES

Le psoriasis des plis pose le problème des intertrigos d'origine bactérienne ou mycosique.

Le psoriasis palmoplantaire fait partie des kératodermies palmoplantaires de causes diverses et le diagnostic différentiel avec un eczéma chronique ou une kératodermie d'origine mycosique n'est pas toujours facile.

L'érythrodermie psoriasique doit être distinguée des autres érythrodermies (toxidermies, lymphomes, eczéma).

Le psoriasis pustuleux généralisé pose le problème de certaines toxidermies pustuleuses (pustulose exanthématique aiguë généralisée).

Le rhumatisme psoriasique est difficile à différencier de la polyarthrite rhumatoïde au cours de laquelle existe un respect de l'atteinte des interphalangiennes distales et de la spondylarthrite ankylosante s'il n'est pas associé à des lésions cutanées identifiées comme psoriasiques.

III DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE

La cause du psoriasis est pour l'instant inconnue et les facteurs impliqués sont multiples.

III.1 FACTEURS GENETIQUES

30 % des psoriasis sont familiaux. La transmission génétique a un lien fort avec certains gènes tel que celui codant pour HLA-Cw6 au cours du psoriasis familial à début précoce. Cependant d'autres gènes de cette région chromosomique non liés au système HLA sont

candidats (TNF α , TAP, protéasomes) et également le gène MHC-S localisé à proximité du gène HLA-C et codant pour la cornéo-desmosine, protéine exprimée dans la couche granuleuse et dans la couche cornée, impliquée dans la différenciation kératinocytaire. La protéolyse de cette protéine surexprimée au cours du psoriasis est vraisemblablement une étape importante de la desquamation.

III.2 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

L'alcool et le tabac sont des facteurs de gravité et de résistance thérapeutique. Le rôle des infections bactériennes ou virales dans les poussées est souligné en particulier chez l'enfant. Les facteurs psychologiques peuvent fréquemment déclencher des poussées. Certains médicaments peuvent induire ou aggraver le psoriasis, en particulier les sels de lithium, les bêtabloqueurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'interféron alpha. Les traumatismes cutanés (griffures, vaccinations, chirurgie) peuvent être le siège d'une efflorescence de lésions psoriasiques (phénomène de Koebner).

III.3 LES LYMPHOCYTES T

L'observation inattendue de l'amélioration spectaculaire des lésions de psoriasis par la ciclosporine a fourni la 1^{re} preuve d'une implication importante des lymphocytes T dans la maladie. Dans les lésions de psoriasis, les lymphocytes T in situ expriment le Cutaneous Lymphocyte Antigen (CLA) et sont donc des lymphocytes mémoires. Bien que les lymphocytes T CD4 jouent un rôle dans l'initiation des lésions (le transfert de lymphocytes CD4 de malades psoriasiques chez des souris SCID greffées avec de la peau normale des mêmes sujets, entraîne des lésions de psoriasis), les CD8 majoritaires dans l'épiderme et qui produisent des cytokines de type T1 sont responsables de la persistance des lésions. Ce rôle des lymphocytes T CD8 explique le paradoxe de l'exacerbation des lésions au cours de l'infection par le VIH chez les malades ayant des taux de CD4 effondrés.

Certains lymphocytes infiltrant les lésions expriment outre des TCR, des marqueurs des cellules NK. Ces cellules peuvent reconnaître via leur TCR la molécule CD1d induite à la surface des kératinocytes de peau psoriasique (après un traumatisme par exemple). Ces cellules appelées NK-T synthétisent de l'IFN γ capable d'augmenter le nombre de molécules CD1d à la surface des kératinocytes, ce qui auto-entretient le phénomène.

III.4 LES CYTOKINES

Les cytokines synthétisées in situ stimulent la prolifération des kératinocytes dont la différenciation est anormale : L'IFN γ (synthétisé par les lymphocytes T de type Th1 ou Tc1 et les cellules NK-T) est un inhibiteur puissant de la prolifération des kératinocytes. Or dans le psoriasis, l'inactivation des signaux de transduction (STAT-1) dans les kératinocytes pathologiques aboutit à une absence d'inhibition de la prolifération kératinocytaire. D'autres cytokines sont synthétisées par les lymphocytes T : le TNF α , qui agit sur la synthèse de l'IL8. L'IL8, synthétisée par les kératinocytes et les monocytes provoque une stimulation endocrine de la croissance des kératinocytes et est un facteur chimiotactique pour les cellules inflammatoires dont les PNN ; l'IL-15 synthétisée par les kératinocytes, est présente en quantités importantes dans les lésions de psoriasis et a la propriété d'inhiber l'apoptose des kératinocytes.

III.5 LES ANTIGENES SUPPOSES

Le ou les antigène(s) responsable(s) de cette activation lymphocytaire dans l'épiderme ne sont pas connus. Le primum movens de la maladie pourrait être en relation avec des traumatismes cutanés (siège des lésions compatible avec cette hypothèse) ce qui provoquerait un relargage par les kératinocytes d'IL1 α préformée qui elle-même permettrait le recrutement de lymphocytes T CLA $^{+}$ spécifiques d'un auto-antigène cutané. D'autres hypothèses sont avancées : infections bactériennes ou fongiques ou virales (HPV5) avec présentation d'antigènes spécifiques aux lymphocytes T ou bien superantigène staphylococcique ou streptococcique. Cependant, le séquençage des réarrangements des TCR des lymphocytes in situ a montré la présence d'une expansion oligo-clonale des lymphocytes cutanés par rapport aux lymphocytes circulants, argument contre l'hypothèse du super-antigène activant une sous-population lymphocytaire particulière et en faveur d'un ou plusieurs antigènes ou auto-antigènes générant des réponses spécifiques. Il a été récemment proposé que l'hyperprolifération de l'épiderme psoriasique résulte d'une interaction directe entre les lymphocytes T et les kératinocytes souches de l'épiderme.

III.6 UN MODELE

Le modèle actuellement proposé implique le système immunitaire inné (NK-T) et acquis (lymphocytes T). Après une agression et un traumatisme de la couche cornée, s'exprimerait l'anomalie de la différenciation terminale des kératinocytes. Cette anomalie pourrait impliquer les gènes de la cornéo-desmosine. Lors de la protéolyse de la cornéo-desmosine, surexprimée au cours du psoriasis, la barrière épithéliale devient perméable. Cette

altération faciliterait la contamination bactérienne et exposerait le système immunitaire à des antigènes et à des superantigènes. Après synthèse de cytokines inflammatoires, il y aurait une intervention de cellules assurant une défense naturelle ou innée : action des kératinocytes, des PNN et des NK-T ainsi qu'un recrutement de lymphocytes T spécifiques. La production d'IFN γ par les NK-T pérenniserait alors la différenciation anormale des kératinocytes.

III.7 PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENTS

L'immuno-intervention dans le traitement du psoriasis va connaître un essor certain du fait des possibilités fournies par les biotechnologies. C'est une voie prometteuse qui nécessite cependant de franchir de nombreux écueils techniques.

III.7.1 Les traitements immuno-modulateurs actuellement utilisés

Ils agissent différemment sur les composants de la lésion : la PUVAthérapie et les UVB réduisent le nombre de lymphocytes T activés dans l'épiderme et le derme par induction d'apoptose de ces cellules. Les traitements par voie systémique (MTX, ciclosporine) ont une action sur les lymphocytes T in situ ainsi que sur les lymphocytes T circulants. Par contre, les traitements topiques (corticoïdes) inhibent la production de cytokines par les lymphocytes T intra-lésionnels.

III.7.2 Les traitements immuno-modulateurs envisageables

L'IL-10 qui est une cytokine inhibitrice de la voie T1, a montré son efficacité dans plusieurs études chez l'homme. L'IL-11 qui inhibe la production de TNF α , d'IL1 β , d'IL-8 et d'IL-12 a fait l'objet d'une étude ouverte encourageante.

Des anticorps monoclonaux humanisés antimolécules de co-stimulation (anti-LFA1, CTLA4-Ig, anti-ICAM3, anti-CD4) ou bien des ligands artificiels d'autres molécules de co-stimulation comme CD2 (protéine de fusion LFA-3/IgG1 humaine) sont en cours d'évaluation clinique. Les agents anti-TNF α ont récemment fait la preuve de leur efficacité au cours du psoriasis. Des vaccins utilisant des peptides des TCR (chaîne alpha) en application topique ont également montré une certaine efficacité chez l'homme.

III.8 ÉVOLUTION

La maladie débute le plus souvent chez l'adolescent et l'adulte jeune. Ces psoriasis de début précoce sont plus souvent familiaux, associés aux antigènes d'histocompatibilité et graves contrairement aux psoriasis débutant plus tardivement.

L'évolution est chronique et se fait par poussées entrecoupées de rémissions pendant lesquelles les lésions sont minimales. Ces rémissions sont plus fréquentes en été à cause de l'effet bénéfique des rayons ultraviolets. Les poussées, souvent imprévisibles, sont parfois déclenchées par des facteurs psychologiques, des médicaments ou/et des infections ORL. Même en dehors des formes graves (érythrodermies, rhumatisme et formes pustuleuses) le psoriasis est une maladie qui peut altérer profondément la qualité de vie lorsque les lésions sont affichantes ou gênantes pour un travail manuel. La gravité de ce retentissement est souvent sous-estimée par le médecin.

À noter que :

- dans les psoriasis habituels, l'état général n'est pas altéré,
- le psoriasis n'est pas contagieux,
- le prurit est présent en poussée dans 30 à 60 % des cas.

IV PRINCIPES DES TRAITEMENTS ACTUELLEMENT UTILISÉS

Règles générales

Il n'est pas utile de traiter les psoriasis très limités et/ou psychologiquement bien acceptés par les malades.

Les traitements sont fonction non seulement de la gravité et de l'étendue des lésions, mais aussi du préjudice fonctionnel, esthétique, professionnel, relationnel, du retentissement psychologique de la maladie et du désir de rémission du malade. Une relation de qualité avec celui-ci est très importante dans l'efficacité thérapeutique.

Les traitements actuels n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais on obtient la disparition transitoire plus ou moins complète des lésions.

Il ne faut pas oublier que les traitements majeurs ont des effets secondaires importants et ne doivent être utilisés que chez un faible pourcentage de cas graves.

V TRAITEMENTS LOCAUX

Ils sont surtout représentés par les dermocorticoïdes et le calcipotriol.

V.1 LES DERMOCORTICOÏDES

Ils sont surtout utilisés en pommades (lésions sèches). Les crèmes sont réservées aux plis et les lotions au cuir chevelu.

Leurs effets secondaires sont nombreux et il est conseillé d'effectuer des traitements de durée limitée et de contrôler les quantités utilisées (nombre de tubes). Les dermocorticoïdes de classe 2 (corps) et de classe 3 (visage) peuvent être utilisés (2 applications par jour en traitement d'attaque puis 1 application dès le début de l'amélioration).

V.2 LE CALCIPOTRIOL (DERIVE DE LA VITAMINE D)

Il est disponible en pommade, en crème et en lotion. Son activité est équivalente à celle des dermocorticoïdes. Il a une action antiproliférative. En traitement d'attaque, la posologie est de 2 applications par jour pendant 6 semaines. Le traitement d'entretien permet d'espacer les applications (1 par jour puis 3 par semaine puis 2 par semaine).

Il ne faut pas dépasser 100 g de topique appliqué par semaine pour éviter les risques d'hypercalcémie. Des phénomènes irritatifs surviennent dans 20 % des cas, surtout lors des applications sur le visage. L'association calcipotriol-corticothérapie locale est très efficace (par exemple 1 application de dermocorticoïdes le matin et une de calcipotriol le soir).

V.3 AUTRES TRAITEMENTS TOPIQUES

Les kératolytiques (acide salicylique à la concentration de 2 à 5 % dans un excipient gras, urée à 10 ou 20 %) sont utiles dans les lésions très kératosiques (1 application par jour jusqu'au décapage). Des dérivés de la vitamine A (tazarotène) sont efficaces mais ont un effet irritatif important (1 application par jour). Les bains et les émoullients sont également utiles pour décaper les lésions.

VI PHOTOTHERAPIE

L'exposition solaire (qui peut être associée à la balnéothérapie ou à la crénothérapie) est presque toujours bénéfique.

La photothérapie par ultraviolets B (290-320 nm) est surtout utilisée sous la forme d'UVB à spectre étroit (TL-01, 311 nm).

La PUVAthérapie (photochimiothérapie) consiste à administrer 2 h avant l'irradiation par UVA (320-400 nm), un psoralène photosensibilisant (8 méthoxypsoralène-Méladinine ou 5 méthoxypsoralène-Psoraderm-5R).

La photothérapie est utilisée à raison de 3 séances par semaine. Ses inconvénients sont l'accélération du vieillissement cutané, et l'induction à long terme de cancers cutanés. Il est donc indispensable de la réaliser selon des règles très strictes et de comptabiliser de façon précise le nombre de séances et les doses énergétiques administrés (exprimées en joules par centimètre carré).

La balnéo-PUVA-thérapie consiste à irradier par les UVA un malade mis dans un bain à 37° contenant une solution de 8-méthoxypsoralène ce qui évite le passage systémique du psoralène et par conséquent les effets systémiques secondaires, les inconvénients cutanés restant identiques.

La photothérapie entraîne dans 80 % des cas une rémission des lésions en 4 à 6 semaines de traitement.

VII TRAITEMENTS GENERAUX

VII.1 ACITRETINE

L'acitrétine (Soriatane®) dérivée de la vitamine A (famille des rétinoïdes) peut être utilisée de façon isolée et a une efficacité inconstante au cours du psoriasis vulgaire alors qu'elle est le traitement de choix du psoriasis pustuleux. Les doses vont de 30 à 50 mg par jour et il est préférable de débiter à des doses faibles (10 à 20 mg qui seront progressivement augmentées). Ses effets secondaires, généralement bénins et dose-dépendants sont nombreux. Le risque tératogène contre-indique son administration pendant la grossesse et implique chez toute femme en période d'activité génitale la réalisation d'un test de grossesse avant traitement, et l'utilisation d'une contraception fiable débutée avant le traitement, poursuivie pendant le traitement et pendant 2 ans après son arrêt. La ré-PUVAthérapie consiste à associer un rétinoïde à faible dose (20 mg par jour) à la PUVAthérapie ce qui permet de diminuer la dose d'UV efficace administrée.

VII.2 METHOTREXATE

Le méthotrexate (Novatrex®) à la dose de 15 à 30 mg en administration hebdomadaire unique per os ou par voie intramusculaire est souvent rapidement efficace. Il est actif sur toutes les formes de la maladie et en particulier sur le psoriasis arthropathique. Sa posologie est de l'ordre de 15 à 25 mg qu'il est préférable d'administrer de façon hebdomadaire, par voie IM ou par voie orale (3 prises à 12 heures d'intervalle). Ses effets secondaires, en particulier hématologiques et hépatiques, nécessitent une surveillance stricte (NFS, bilan hépatique, créatininémie pour s'assurer de l'absence d'insuffisance rénale). Une PBH sera faite après 1,5 g de dose cumulée ou plus tôt en cas de facteurs de risque associés ou d'anomalies histologiques. Une contraception chez la femme et chez l'homme doit être mise en place pendant la durée du traitement et les 3 mois qui suivent son arrêt.

VII.3 CICLOSPORINE

La ciclosporine (Néoral®) est également très efficace (efficacité démontrée par des essais thérapeutiques contrôlés) en 4 à 6 semaines mais comporte un risque néphrotoxique important lors des traitements prolongés. La dose initiale est de 2,5 mg/kg/jour. Elle peut être augmentée sous réserve d'une bonne tolérance clinique (hypertension artérielle) et biologique (créatininémie) jusqu'à 5 mg/kg/jour. D'autres traitements immuno-modulateurs sont actuellement en cours d'évaluation (voir supra).

VIII INDICATIONS

Le but du traitement est d'obtenir une réduction des lésions jusqu'à ce qu'elles deviennent tolérables pour le malade sans chercher pour autant à obtenir une guérison qui sera de toute façon transitoire. Il faut apprécier la gêne fonctionnelle, le préjudice esthétique, professionnel et relationnel ainsi que le retentissement psychologique. Une relation de qualité avec le malade qui doit prendre en charge son traitement de manière active, est indispensable. Il est également utile de savoir quels traitements ont déjà été utilisés et leur efficacité ou non. Au cours des psoriasis peu étendus (même à sites multiples), on choisira préférentiellement un traitement local : calcipotriol, seul ou en association avec des dermocorticoïdes surtout en début de traitement. Au cours des psoriasis étendus, le 1er choix est celui de la photothérapie, UVB à spectre étroit et en cas d'échec PUVAthérapie. Celle-ci peut être associée au calcipotriol ou aux rétinoïdes per os. En cas de psoriasis grave ou d'échec des traitements précédents, on utilisera le méthotrexate ou la ciclosporine en

respectant les contre-indications, les règles d'utilisation et avec une surveillance précise en milieu spécialisé.

Traitements des formes cliniques particulières :

- en cas de psoriasis éruptif en gouttes du sujet jeune, on peut administrer une antibiothérapie antistreptococcique pendant 10 jours.
- au cours du psoriasis pustuleux, l'acitrétine est le meilleur traitement, prescrite à des doses fortes de 1 mg/kg/jour.
- l'érythrodermie psoriasique est une urgence thérapeutique. La corticothérapie locale doit être associée à un traitement de fond par les rétinoïdes à faibles doses (inférieures à 20 mg/j) ou par le méthotrexate à faible doses (10 mg/jour).
- la kératodermie palmo-plantaire peut bénéficier de traitements locaux (corticoïdes, calcipotriol) mais également d'une puvathérapie localisée ou de petites doses d'acitrétine (10 mg/jour).
- le psoriasis du cuir chevelu est amélioré par les dermocorticoïdes en lotion, plus faciles à utiliser dans cette indication ou par le calcipotriol. Les shampooings à base de kératolytiques ont leur place dans cette indication en traitement d'entretien.
- le rhumatisme psoriasique peut bénéficier d'AINS. Le méthotrexate est ensuite le médicament de choix, bien que la ciclosporine ou l'acitrétine puissent avoir une certaine efficacité.

IX BIBLIOGRAPHIE

Le site monpso.net : <http://www.monpso.net> : un site des laboratoires *Leo* pour prolonger le dialogue médecin patient Clinique, physiopathologie, traitements, avec la collaboration de L. Dubertret.

X ANNEXES

EN SAVOIR PLUS

- monpso.net : <http://www.monpso.net>

Item 124 : Sarcoidose

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	4
INTRODUCTION.....	4
I Définition	5
II Circonstance de découverte	5
II.1 La sarcoïdose médiastino-pulmonaire.....	5
II.2 La sarcoïdose extra-thoracique.....	6
II.2.1 Les atteintes cutanées	7
II.2.2 Les adénopathies périphériques.....	7
II.2.3 Les atteintes oculaires	7
II.2.4 Les atteintes neurologiques.....	8
II.2.5 Les atteintes cardiaques	8
II.2.6 Les atteintes rénales	8
II.2.7 Les atteintes hépatospléniques	8
II.2.8 Les atteintes ostéo-articulaires	9
II.2.9 Les autres atteintes	10
III Aspects biologiques.....	10
III.1 Perturbations immunologiques.....	10
III.2 Perturbations biochimiques	10
IV Hypothèse de modèle immunopathogénique.....	10
V Stratégie diagnostique	11
V.1 Diagnostic positif	11
V.2 Diagnostic différentiel.....	12
VI Évolution.....	12
VI.1 Critères d'évolution favorable	12
VI.2 Critères d'évolution défavorable	12
VI.3 Profils évolutifs	13
VI.3.1 Évolution aiguë	13

VI.3.2	Évolution chronique (supérieure à 2 ans)	13
VII	Traitement	13
VII.1	Modalités thérapeutiques	14
VII.2	Indications thérapeutiques	14
VII.2.1	Décisions thérapeutiques faciles	14
VII.2.2	Décisions thérapeutiques difficiles	14
VII.3	Thérapeutiques alternatives	15

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une sarcoïdose.

INTRODUCTION

L'incidence de la sarcoïdose est de 10 à 30/100 000 habitants /an. Cette affection reste très souvent latente. Elle est souvent spontanément résolutive, mais est mortelle dans près de 5 % des cas en raison des atteintes neurologiques, cardiaques et pulmonaires :

- Connaître les circonstances du diagnostic de sarcoïdose et les moyens de le confirmer (A) ;
- Savoir reconnaître les formes graves de sarcoïdose et connaître les principes de leurs traitements (A) ;
- Savoir surveiller un patient atteint de sarcoïdose (B).

Érythème noueux : diagnostic et traitement (B) :

- Savoir reconnaître et traiter les manifestations rénales dans la sarcoïdose (C) ;
- Connaître les lésions anatomopathologiques de la sarcoïdose (Rang B) ;
- Connaître la lésion histopathologique : le granulome épithélial et giganto-cellulaire ;
- Connaître la réaction immunologique en cause ;
- Savoir penser à la sarcoïdose devant des adénopathies médiastinales ;
- Savoir interpréter une IDR à la tuberculine négative ;
- Connaître les manifestations respiratoires ;
- Connaître les manifestations thoraciques en imagerie ;
- Connaître les principes du diagnostic ;
- Savoir les principales complications ;
- Connaître les principes et les indications thérapeutiques ;
- Connaître l'apport de la scintigraphie au Citrate de Gallium dans le bilan d'une sarcoïdose (C).

I DEFINITION

La sarcoïdose est une maladie de l'adulte jeune. Dans au moins 70 % des cas, elle survient avant l'âge de 40 ans. Il s'agit d'une maladie inflammatoire granulomateuse, diffuse dont l'étiologie reste inconnue, même si différentes hypothèses notamment mycobactériennes ont été évoquées. Cette pathologie se caractérise par un grand polymorphisme clinique, dans la mesure où les atteintes de la maladie sont volontiers polyviscérales, avec notamment des localisations médiastino-pulmonaires, souvent au premier plan. Elle s'exprime d'un point de vue histologique par des nodules sarcoïdosiens, constitués de granulomes épithélioïdes et géo-cellulaires, sans nécrose caséuse.

II CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE

Dans 1/3 des cas, la découverte est fortuite, à l'occasion d'une radiographie pulmonaire. Dans 20 % des cas, elle est découverte devant une anomalie fonctionnelle respiratoire. La sarcoïdose peut aussi être mise en évidence et diagnostiquée à l'occasion de manifestations cliniques extra-thoraciques, notamment cutanées dans 10 à 35 % des cas. Parfois, elle est révélée par des signes généraux.

En pratique, 3 grandes présentations sont possibles : intra-thoracique pure dans 40 % des cas, intra- et extra-thoracique dans 40 % des cas, et extra-thoracique pure pour les 20 % restants.

II.1 LA SARCOÏDOSE MÈDIASINO-PULMONAIRE

Les signes cliniques de la sarcoïdose médiastino-pulmonaires sont rares. Lorsqu'ils existent, ils sont dominés par une dyspnée d'effort et une toux sèche.

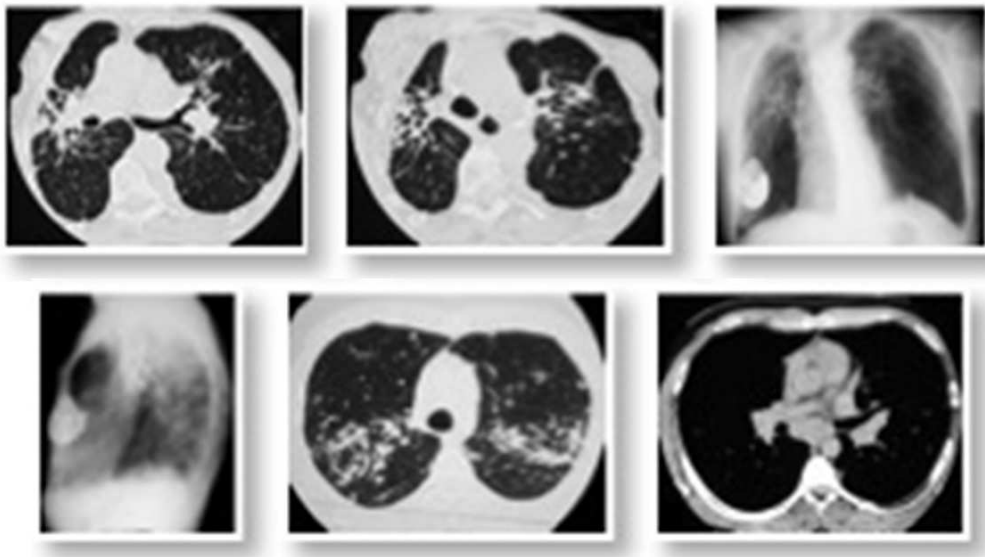
L'examen clinique est le plus souvent normal. Il n'y a pas d'hippocratisme digital.

La radiographie pulmonaire, 5 types radiologiques sont classiquement décrits :

- Type I, il existe des adénopathies hilaires médiastinales, symétriques, souvent volumineuses, non compressives. Il n'y a pas d'anomalie parenchymateuse pulmonaire.
- Type II, aux adénopathies précédemment décrites s'associe un tableau de pneumopathie interstitielle micronodulaire ou réticulo-micronodulaire, symétrique, prédominant dans les régions supérieures et moyennes. Il existe volontiers des lésions radiologiques plus importantes que ne le laissait supposer l'examen clinique ou la gêne fonctionnelle respiratoire. D'autres images parenchymateuses associées

sont possiblement retrouvées à type d'images pseudo-tumorales en lâché de ballons ou d'opacités en verre dépoli. L'atteinte pleurale avec épanchement est exceptionnelle.

- Type III, il s'agit d'une pneumopathie interstitielle diffuse, sans adénopathie médiastinale associée.
- Type IV, il correspond à un stade de fibrose pulmonaire caractérisée par des opacités rétractiles pseudo-tumorales à prédominance sus-hilaire entraînant leur ascension et l'association à des lésions emphysemateuses des bases. La dyspnée est alors constante ainsi que les anomalies fonctionnelles respiratoires.



- Enfin, dans les formes extra-thoraciques pures, la radiographie pulmonaire est normale, ce qui correspond à un type 0.

Tomodensitométrie

Réalisée en mode haute résolution, elle est très performante pour dépister des anomalies parenchymateuses infra-cliniques. L'aspect tomodensitométrique du syndrome interstitiel micronodulaire est très évocateur. Il prédomine dans les territoires péri-bronchovasculaires et sous-pleuraux. Il permet de surveiller l'évolution de la pathologie et d'évaluer la réponse à la thérapeutique lorsqu'elle est instituée.

II.2 LA SARCOÏDOSE EXTRA-THORACIQUE

Elle est fréquente. Certaines sont bénignes et leurs présentations parfois caractéristiques sont alors très utiles au diagnostic. Il s'agit notamment des adénopathies périphériques et des manifestations cutanées. D'autres atteintes extra-thoraciques sont plus graves et potentiellement capables de mettre en jeu le pronostic d'organe ou vital (atteintes du SNC et cardiaques essentiellement).

II.2.1 Les atteintes cutanées

Il existe des lésions spécifiques observées dans 10 à 35 % des cas. Ce sont des sarcoïdes à petits ou gros nodules, ou apparaissant plus diffus en placard (lupus pernio). Elles prédominent surtout à la face et au thorax. Ce sont des nodules bruns, violacés, indolores, non-prurigineux. D'autres lésions ont été décrites plus rarement comme des sarcoïdes lichénoïdes ou annulaires. La biopsie cutanée permet d'en faire le diagnostic.

D'autres lésions cutanées non-spécifiques comme l'érythème noueux sont classiques. Il s'agit d'une dermo-hypodermite aspécifique (présente également dans la tuberculose ou dans les streptococcies). Un facteur hormonal est suggéré puisqu'il est plus fréquent chez la femme notamment enceinte ou en période de lactation. Il est parfois associé à des arthralgies, à de la fièvre, à des adénopathies médiastinales, à une anergie tuberculique et constitue le syndrome Löfgren. La biopsie cutanée est inutile car elle ne met pas en évidence de lésions granulomateuses.

II.2.2 Les adénopathies périphériques

Elles sont présentes dans 1/3 des cas, les aires cervicales basses, sus-claviculaires, épitrochléennes sont atteintes avec prédilection. Les ganglions sont petits, mobiles, fermes, indolores, faciles à biopsier.

II.2.3 Les atteintes oculaires

Elles sont décrites dans 20 à 40 % des cas. Il s'agit d'uvéite antérieure avec iridocyclite pouvant se compliquer d'opacités cristallines. L'association uvéite-parotidite-paralysie faciale périphérique et fièvre réalise le syndrome d'Heerfordt. Des uvéites postérieures par choroïdite sont rares. Des kérato-conjonctivites, des conjonctivites rétro-palpébrales et des chorio-rétinites sont décrites plus rarement.

II.2.4 Les atteintes neurologiques

Elles représentent 3 à 5 % des observations. Il s'agit d'une atteinte des nerfs crâniens avec notamment une paralysie faciale de type périphérique (pouvant entrer dans le cadre du syndrome de Heerfordt qui associe en outre une tuméfaction parotidienne (lieu de compression du nerf facial), une uvéite et de la fièvre). Il peut s'agir également d'une atteinte du nerf optique ou de la 8e paire crânienne. Les autres atteintes périphériques réalisent un tableau de neuropathie. Les atteintes du système nerveux central peuvent prendre l'aspect de méningite avec hyper-protéinorachie et réaction lymphocytaire dans le liquide céphalo-rachidien (par infiltration des méninges par des granulomes). Un syndrome neuroendocrinien a été décrit par infiltration granulomateuse hypothalamique se compliquant d'un diabète insipide ou d'un pan-hypopituitarisme. L'atteinte parenchymateuse est caractérisée par la présence de masses nodulaires uniques ou multiples, de taille variable. Ces granulomes intracrâniens apparaissent au scanner cérébral ou en IRM comme des masses bien délimitées, hyperdenses, s'accompagnant d'œdème de façon variable.

II.2.5 Les atteintes cardiaques

Les manifestations cliniques sont rares mais l'électrocardiogramme est en général perturbé retrouvant des troubles du rythme et de la conduction (bloc intra-ventriculaire ou bloc auriculo-ventriculaire ou trouble du rythme ou de la repolarisation). Il peut exister des anomalies septales ou une dyskinésie en échocardiographie.

II.2.6 Les atteintes rénales

Il s'agit souvent de complications dues à des troubles du métabolisme du calcium à type de lithiases rénales, de néphro-calcinose ou de pyélonéphrite. L'atteinte rénale directe granulomateuse à type de néphrite interstitielle est plus rare mais décrite. Elle peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique. Rarement, il a été rapporté des glomérulopathies avec syndrome néphrotique.

II.2.7 Les atteintes hépatospléniques

Il existe une hépatomégalie dans 10 % des cas, une splénomégalie dans 15 % des cas. Par contre, les atteintes fonctionnelles hépatiques sont rares. La ponction biopsique hépatique est très souvent positive mais la découverte de lésions granulomateuses au niveau du parenchyme hépatique reste très peu spécifique.

II.2.8 Les atteintes ostéo-articulaires

Des arthralgies de type inflammatoire ont été décrites. L'atteinte osseuse est rare mais possible. Le plus souvent, il s'agit de lésions de type ostéite cystoïde bulleuse ou grillagée des phalanges, purement radiologique. Des géodes à l'emporte-pièce sont décrites, sans réaction périostée d'accompagnement.

II.2.9 Les autres atteintes

Tous les organes peuvent être atteints par le processus granulomateux (ORL, musculaire...).

III ASPECTS BIOLOGIQUES

III.1 PERTURBATIONS IMMUNOLOGIQUES

L'anergie tuberculinique est classique, retrouvée dans 75 % des cas. Elle a une valeur d'orientation diagnostique intéressante. Il existe une hyper-gammaglobulinémie polyclonale et une lymphopénie modérée et périphérique.

III.2 PERTURBATIONS BIOCHIMIQUES

Classiquement, il existe une augmentation de l'activité sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, secondaire à une hyperproduction par les cellules du granulome. Ce marqueur n'est pas spécifique et peut être présent dans d'autres maladies granulomateuses. Dans 15 à 50 % des cas, il existe une hypercalciurie, parfois une hypercalcémie. Si cette dernière existe, il y a une indication de traitement par corticoïdes.

IV HYPOTHESE DE MODELE IMMUNOPATHOGENIQUE

La sarcoïdose est caractérisée par une accumulation de macrophages et de lymphocytes activés au niveau des sites atteints. On observe une lymphopénie périphérique et une anergie tuberculinique. L'hyper-gammaglobulinémie polyclonale sérique serait liée au passage sanguin des immunoglobulines produites par des lymphocytes B sur les sites atteints par la maladie, en réponse aux lymphocytes T activés in situ au sein des granulomes. Les lymphocytes T sur le site atteint expriment les marqueurs d'activation comme les molécules HLA-DR. Ces cellules produisent des cytokines comme l'interleukine 2 qui permet de majorer la prolifération lymphocytaire T, ainsi que l'interféron-g. Ce dernier exerce une activité chimiotactique sur les cellules monocytaires permettant leur accumulation puis leur différenciation en macrophages, permettant la constitution des granulomes. L'activation des macrophages participerait secondairement à la fibrogenèse par la sécrétion de différentes chimiokines comme l'IGF-1 et le TNF.

V STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Elle repose sur 3 éléments : cliniques, radiologiques et biologiques.

La mise en évidence de lésions histologiques granulomateuses tuberculoïdes sans nécrose caséuse est un argument important mais il faut éliminer les autres maladies granulomateuses, tuberculeuses ou non.

V.1 DIAGNOSTIC POSITIF

Une preuve histologique est requise pour établir le diagnostic de sarcoïdose, en l'absence de tableau clinique caractéristique incluant un syndrome Löfgren. Ce tableau est effectivement spécifique et il est associé à une évolution favorable spontanée quasi systématique. En l'absence de syndrome caractéristique, une biopsie est donc requise et le site à biopsier dépend de la présentation clinique et des organes les plus probablement affectés par la présence de granulomes. En l'absence de localisations cutanées ou ganglionnaires périphériques très évidentes, l'examen le plus rentable pour la mise en évidence des lésions histologiques caractéristiques est probablement la fibroscopie bronchique avec biopsie bronchique réalisée à l'aveugle au niveau des éperons de division.

Des biopsies transbronchiques complémentaires peuvent être utiles. La rentabilité de ces biopsies transbronchiques est importante aux alentours de 60 %. L'exploration endoscopique permet aussi la réalisation d'un LBA. Il révèle le plus souvent une hypercellularité à prédominance lymphocytaire plutôt de type CD4. Ces modifications sont certes évocatrices mais non spécifiques. Dans les formes évoluées, le rapport CD4/CD8 a tendance à se normaliser.

La médiastinoscopie, est également un examen intéressant permettant d'accéder facilement aux ganglions médiastinaux sites fréquents de localisation granulomatose.

Par contre, une biopsie pulmonaire chirurgicale est rarement nécessaire.

La biopsie hépatique est très sensible mais manque de spécificité dans la mesure où les réactions hépatiques granulomateuses sont fréquemment mises en évidence au sein du parenchyme hépatique, en dehors de toute sarcoïdose.

La biopsie des glandes salivaires accessoires peut également apporter le diagnostic. Elle offre l'avantage d'être peu invasive mais reste finalement assez rarement contributive.

V.2 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le principal reste la tuberculose. L'aspect histologique est tout de même différent puisqu'il existe dans ce cas une nécrose caséuse au centre du granulome. Cependant, la recherche de mycobactéries doit être systématique devant un tableau clinique compatible avec une sarcoïdose. Les autres diagnostics différentiels notamment de sarcoïdose médiastino-pulmonaire sont essentiellement le lymphome Hodgkinien ou non-Hodgkinien, les adénopathies métastatiques. Ces notions renforcent l'idée l'intérêt de la réalisation quasi-systématique d'une biopsie diagnostique.

Comme décrit à l'item 120 : http://umvf.univ-nantes.fr/immunologie/enseignement/immuno_120/site/html/1.html , l'atteinte parenchymateuse pulmonaire de la sarcoïdose peut prendre l'aspect d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Cet aspect, fait discuter les nombreuses étiologies à son origine.

D'autres granulomatoses systémiques infectieuses (mycotiques ou parasitaires), immuno-allergiques (béryllose), médicamenteuses, ou inflammatoires (maladie de Crohn, cirrhose biliaire primitive) doivent parfois être discutées.

VI ÉVOLUTION

Elle est très variable, même si dans la majorité des cas, la sarcoïdose est une maladie bénigne de pronostic très favorable. Il existe la possibilité d'évolution vers une fibrose pulmonaire ou des lésions extra-thoraciques qui peuvent mettre en jeu le pronostic de l'organe ou le pronostic vital.

VI.1 CRITERES D'EVOLUTION FAVORABLE

L'âge jeune avec un début de la maladie avant 40 ans, un début aigu, un syndrome de Löfgren sont des arguments cliniques laissant présager une évolution favorable. Le type I radiologique est associé à 80 % de régression spontanée dans les 5 ans, contre simplement 30 % dans les types III.

VI.2 CRITERES D'EVOLUTION DEFAVORABLE

Les sujets noirs, les sujets âgés, ont plus souvent des sarcoïdoses plus sévères. Les formes chroniques de la sarcoïdose évoluant depuis plus de 2 ans, les types III et IV radiologiques,

les lésions extra-thoraciques, les lésions en verre dépoli sur la TDM thoracique HR sont tous des éléments de pronostic plus réservé.

VI.3 PROFILS EVOLUTIFS

VI.3.1 Évolution aiguë

Il s'agit d'une évolution le plus souvent rapidement favorable sans traitement avec résolution spontanée et complète des signes cliniques et radiologiques. Des aggravations secondaires thoraciques ou extra-thoraciques peuvent justifier l'emploi d'une corticothérapie.

VI.3.2 Évolution chronique (supérieure à 2 ans)

La probabilité d'une guérison spontanée est beaucoup plus rare. On distingue l'évolution chronique non compliquée avec des lésions radiologiques relativement stables non-évolutives, et une évolution chronique qui se complique de perturbations respiratoires par constitution d'une fibrose pulmonaire irréversible. Cette dernière évolue vers une insuffisance respiratoire chronique. Cette évolution chronique compliquée peut aussi être liée à des lésions extra-respiratoires. La mortalité de la sarcoïdose est estimée à 5 % et les causes de décès sont principalement l'insuffisance respiratoire chronique, le cœur pulmonaire chronique et les hémoptysies. Elles sont parfois dues à des greffes aspergillaires prédominant dans les sommets pulmonaires, qui évoluent alors pour leur propre compte. D'autres causes de décès sont décrites par localisations cardiaques ou secondaires à des hypercalcémies sévères ou à des atteintes du système nerveux central.

VII TRAITEMENT

Il repose sur l'utilisation de corticoïdes par voie générale. Il est démontré que la corticothérapie permet de faire régresser les lésions mais il n'est pas démontré qu'elle permette une guérison de la maladie. La décision d'une corticothérapie est parfois difficile à prendre et le rapport bénéfice/risque doit être évalué à la lumière des principaux critères pronostiques précédemment cités.

VII.1 MODALITES THERAPEUTIQUES

La corticothérapie est habituellement prescrite à des doses variant de 0.5 mg à 1 mg/kg/jour de Prednisone ou de Prednisolone. Le traitement d'attaque est instauré pour une durée de 2 à 3 mois puis la décroissance thérapeutique s'effectue très progressivement avec une durée totale de traitement qui s'établit entre 18 et 24 mois. Les rechutes sont relativement fréquentes à l'arrêt trop rapide du traitement. Parfois, la corticothérapie est difficile à interrompre et l'on recherchera alors la dose minimale efficace quotidienne permettant de stabiliser le processus granulomateux. Les précautions hygiéno-diététiques sont nécessaires lors d'une corticothérapie prolongée. Contrairement aux autres indications de corticoïdes au long cours, la prescription de traitement préventif de l'ostéoporose en particulier d'un supplément calcique ou de vitamines D est à proscrire en raison des perturbations du métabolisme du calcium particulières à cette maladie.

VII.2 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

VII.2.1 Décisions thérapeutiques faciles

Une hypercalcémie, une atteinte myocardique, une atteinte postérieure de l'œil, du système nerveux central, une atteinte importante de l'état général, une atteinte rénale sont autant d'indications de débiter une corticothérapie.

Elle est également indiquée d'emblée en cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire avec perturbations sévères de l'exploration fonctionnelle respiratoire (chute de + de 40 % de la capacité vitale). Par contre, il n'y a jamais d'indication de corticothérapie pour les sarcoïdoses médiastino-pulmonaires de type I isolée. Le syndrome Löfgren ne constitue pas non plus une indication de corticoïdes.

VII.2.2 Décisions thérapeutiques difficiles

Chez les patients qui présentent une sarcoïdose médiastino-pulmonaire de type II ou III, la décision thérapeutique s'appuie sur l'évolutivité de la maladie, on l'apprécie à la fois sur la clinique, la radiologie et les explorations fonctionnelles respiratoires.

VII.3 THERAPEUTIQUES ALTERNATIVES

Elles ne se conçoivent qu'en cas de sarcoïdose grave, rebelle à la corticothérapie ou encore lorsque la corticothérapie est responsable d'effets secondaires sévères inacceptables. Le Cyclophosphamide®, le Méthotrexate®, l'Azathioprine®, le Chlorambucil® ont été testés. L'efficacité de la Chloroquine® a été également rapportée notamment lors d'atteinte cutanée sévère. Un renforcement de la surveillance clinique et biologique de ces patients est nécessaire compte tenu des risques d'immunosuppression ou de toxicité propre des molécules utilisées.

La corticothérapie locale est parfois utilisée lors d'atteinte oculaire à type d'uvéite antérieure ou pour le traitement d'atteinte cutanée spécifique. En revanche, la place de la corticothérapie inhalée est mal connue dans la prise en charge des formes médiastino-pulmonaires ou même ORL.

Item 125 : Sclérose en plaques

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	3
INTRODUCTION.....	3
I Épidémiologie.....	4
II Étiopathogénie	4
II.1 Étiologies	4
II.2 Anatomopathologie	5
II.3 Physiopathologie.....	6
III Séméiologie clinique	7
III.1 Phase de début.....	7
III.2 Phase d'état	8
III.3 Formes évolutives	9
IV Éléments du diagnostic.....	10
IV.1 Diagnostic positif	10
IV.1.1 Imagerie.....	11
IV.1.2 Électrophysiologie	11
IV.1.3 Biologie	11
IV.2 Diagnostic différentiel.....	13
V Traitements	14
V.1 Traitement de la poussée	14
V.2 Traitement de fond.....	14
V.3 Traitement symptomatique.....	15

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une sclérose en plaques.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours d'un malade présentant un déficit moteur progressif.

GENERAL :

- Connaître les mécanismes physiopathologiques et leurs relations avec les nouvelles stratégies de traitement.
- Connaître la valeur et les limites des marqueurs biologiques d'auto-immunité dans les neuropathies inflammatoires.

INTRODUCTION

La Sclérose En Plaques (SEP) est l'affection neurologique chronique la plus fréquente de l'adulte jeune : environ 40 000 personnes sont touchées par cette affection en France, dont deux tiers présentent un handicap permanent.

La SEP est caractérisée par une atteinte inflammatoire du système nerveux central dont la conséquence est la destruction des gaines myéliniques des axones accompagnée d'une cicatrice gliale, l'ensemble formant des plaques de sclérose disséminées dans le cerveau et la moelle épinière. La notion de dissémination lésionnelle dans le temps et dans l'espace est fondamentale et de telles lésions ont pour conséquence de profondes altérations de la conduction des messages nerveux. Les symptômes varient en fonction de la localisation des lésions et l'évolution est variable mais le plus souvent imprévisible. La cause (ou les causes) de la maladie reste(nt) actuellement inconnue(s) mais il apparaît que la SEP est une affection multifactorielle. Plusieurs arguments suggèrent une nature auto-immune de la maladie, illustrée par la présence d'un processus inflammatoire qui situe cette affection dans le cadre des leuco-encéphalopathies.

I ÉPIDEMIOLOGIE

La Sclérose En Plaques (SEP) est une maladie fréquente avec une prévalence de 30 à 60 pour 100 000 habitants en France. Cette prévalence est variable en fonction de la répartition géographique. La distribution de la maladie se caractérise par l'existence d'un gradient Nord-Sud tant dans l'hémisphère Nord que dans l'hémisphère Sud. La SEP est une maladie commune en Europe du Nord, en Amérique du Nord, en Australie alors qu'elle est rare en Orient, dans les pays arabes, en Afrique, en Amérique du Sud ou aux Indes.

La race caucasienne paraît plus exposée à la maladie que les noirs d'origine africaine, les asiatiques, les aborigènes d'Australie ou les esquimaux.

Les études sur les migrations de population entre des pays de prévalence différentes montrent que les adolescents migrant avant l'âge de 15 ans conservent la prévalence du pays d'origine contrairement aux migrants adultes qui acquièrent la prévalence du pays d'accueil.

L'existence de zones géographiques associées à une incidence très élevée (Islande ou îles Féroé pendant la deuxième guerre mondiale) a suggéré l'hypothèse de la responsabilité d'un agent infectieux sans qu'il ait pu être mis en évidence.

Les femmes sont atteintes plus souvent que les hommes (sex ratio 1,5 à 2/1). La maladie débute chez l'adulte jeune de 20 à 40 ans dans 70 % des cas. Elle commence rarement avant 16 ans (5 %) ou après 40 ans (10 %).

Les formes familiales représentent 10 à 15 % des cas. La prévalence de la maladie chez un apparenté d'un patient atteint de SEP est plus élevée entre frères et sœurs (4 %), comparé aux parents (2,75 %) ou aux autres apparentés (2 %). Le degré de concordance est de 25 % chez les jumeaux monozygotes. Cette prédisposition n'est pas liée à une transmission génétique de la maladie, mais elle traduit une prédisposition génétique particulière à développer une réaction immunitaire à l'agent pathogène. Cette prédisposition s'exprime dans les populations caucasoïdes d'Europe par une association significative avec un haplotype HLA DR2- HLA DQW1.

II ÉTIOPATHOGENIE

II.1 ÉTIOLOGIES

L'étiologie de la SEP implique donc des facteurs d'environnement et génétiques de façon non exclusive. Pourtant, aucun élément issu de l'environnement y compris viral n'est aujourd'hui formellement identifié et le criblage du génome n'a pas encore permis de mettre

en évidence une région conférant la susceptibilité de la maladie. Durant l'enfance, certains clones lymphocytaires semblent pouvoir se « pré-armer » pour attaquer plus tard la myéline du SNC en rencontrant un ou des agents infectieux (virus...) partageant des antigènes avec la myéline.

II.2 ANATOMOPATHOLOGIE

Les plaques, qui ont donné leur nom à la maladie, sont des lésions focales de démyélinisation du SNC, souvent associées à une réaction gliale intense. Il coexiste ainsi des lésions d'âge et d'évolution différents dans le SNC. Les plaques de démyélinisation sont réparties au sein de toutes les zones myélinisées du SNC expliquant la diversité des signes cliniques. Elles peuvent évoluer vers la sclérose ou régresser avec une remyélinisation.

L'examen macroscopique du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs optiques met en évidence des plaques de forme, de couleur et de taille qui peuvent être très différentes, bien limitées du reste du parenchyme et dont la localisation n'est pas systématisée. Ces plaques bien délimitées correspondent à des zones grisâtres ou translucides de quelques millimètres à plusieurs centimètres dans leur grand axe. Toutes les zones cérébrales peuvent être affectées mais certains territoires de prédilection doivent être connus : les aires périventriculaires, les nerfs optiques et le chiasma, la substance blanche hémisphérique, le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière.

L'examen microscopique retrouve un aspect histologique différent en fonction de l'âge des lésions mais il existe toujours une atteinte sélective de la myéline associée à des degrés divers d'atteinte axonale. On distingue :

- des plaques récentes ou actives, où le processus de démyélinisation est en cours. Elles sont caractérisées par des infiltrats périveinulaires de lymphocytes T (CD8>CD4) activés, de macrophages, phagocytant les débris myéliniques et de plasmocytes et par une gliose réactionnelle, (réaction des astrocytes) et un œdème témoignant de la rupture de la barrière hémato-encéphalique. Les axones sont relativement préservés (dissociation myéline-axonale). Cependant, (comme le témoigne les examens d'imagerie), les lésions axonales sont décrites dès le début de la maladie ;
- des plaques chroniques ou non actives, où le processus de démyélinisation est terminé caractérisé par la perte des oligodendrocytes myélinoformateurs, une gliose cicatricielle, fibrillaire et une perte axonale.

II.3 PHYSIOPATHOLOGIE

La SEP est une maladie inflammatoire du Système Nerveux Central (SNC). La gaine de myéline constitue la cible du processus pathologique contrastant avec l'apparent respect de l'axone : c'est la dissociation axono-myélinique. Il en résulte une altération de la conduction de l'influx nerveux expliquant les signes cliniques. Cependant, si l'atteinte axonale peut survenir secondairement à la destruction myélinique expliquant l'installation d'un handicap permanent, cette souffrance axonale semble exister en fait dès le début de la maladie d'abord de manière infraclinique puis en s'exprimant par un handicap permanent. L'hypothèse du processus neurodégénératif primaire associé à une réponse inflammatoire secondaire ou associée est depuis peu proposé par certains.

Les mécanismes précis des lésions de la SEP restent mal connus. Le processus inflammatoire met en jeu des lymphocytes ciblant des antigènes de la myéline. L'apparition et l'amplification de ces lymphocytes pourraient être liées à un déséquilibre de la balance TH1/TH2 en faveur de la réponse de type TH1. Une partie des lymphocytes activés des lésions inflammatoires reconnaissent des antigènes de la myéline comme la MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein), ou la MBP (Myelin Basic Protein). Des clones lymphocytaires auto-réactifs, activés dans le sang circulant leur permettant de traverser la barrière hémato-encéphalique pour rentrer dans le SNC, puis d'induire le processus inflammatoire, décrit dans les plaques récentes avec altération de la barrière hémato-encéphalique et recrutement inflammatoire d'autres cellules. Des cascades de cytokines (membres de la famille du TNF, chémokines), de médiateurs de l'inflammation, de protéases sont libérées par les cellules infiltrantes et les cellules du système nerveux participant à l'amplification du recrutement inflammatoire, à la genèse des lésions, au blocage de la conduction nerveuse (responsable des signes cliniques) ainsi qu'au processus de réparation (phase de récupération clinique). Les lésions peuvent donc se résorber, mais souvent il reste des lésions définitives qui s'accumulent au fil du temps. La destruction de la myéline peut faire appel à plusieurs mécanismes :

- le premier met en jeu des lymphocytes cytotoxiques majoritairement CD8 qui attaque les oligodendrocytes qui deviennent Ag du CMH de classe I positifs au cours des processus pathologiques ;
- le second met en jeu la libération de facteurs cytotoxiques, et notamment de cytokines, au cours du processus inflammatoire. Un rôle particulier est donné au TNF qui, *in vitro*, est cytotoxique pour les oligodendrocytes. Par contre, le fait que le TNF exerce également des effets neuroprotecteurs rend difficile une approche thérapeutique par blocage de la molécule ;
- la présence de plasmocytes, d'immunoglobulines et de fractions du complément évoquent la destruction de la myéline et des oligodendrocytes par l'intermédiaire

d'autoanticorps et d'activation de la cascade du complément. La réponse anticorps est indirectement illustrée par la présence d'une synthèse intrathécale d'anticorps qui est le témoin de l'infiltration lympho-plasmocytaire.

III SEMEIOLOGIE CLINIQUE

La notion d'une dissémination dans le temps et dans l'espace des symptômes neurologiques traduisant une atteinte centrale et essentielle.

III.1 PHASE DE DEBUT

Les manifestations cliniques initiales sont variées, habituellement monosymptomatiques (2/3 des cas), plus rarement polysymptomatique (1/3 des cas).

Les signes moteurs sont révélateurs de la maladie dans 40 % des cas. Il s'agit soit d'une monoparésie, d'une paraparésie ou plus rarement d'une hémiparésie. Cette souffrance s'exprime soit comme une gêne à type de lourdeur et d'une fatigabilité à l'effort, soit comme une paralysie plus complète. Il peut s'agir d'une atteinte sévère sous la forme d'une paraplégie flasque en rapport avec une atteinte médullaire de type myélite aiguë transverse. L'examen clinique retrouve un syndrome pyramidal et la recherche d'une abolition des réflexes cutanés abdominaux doit être systématique.

La neuropathie optique rétrobulbaire révèle la maladie dans un tiers des cas. Elle se traduit par une baisse de l'acuité visuelle sur quelques heures ou quelques jours. Elle est habituellement unilatérale et elle s'accompagne d'une douleur périorbitaire dans 80 % des cas, favorisée par la mobilisation des globes oculaires. Un scotome et une dyschromatopsie rouge-vert sont souvent retrouvés. Le fond d'œil est normal au début, mais dans 10 % des cas il est le siège d'un œdème papillaire. Une décoloration de la papille est observée dans les semaines qui suivent l'épisode aigu. La récupération de la fonction visuelle est complète dans 80 % des cas en 6 mois. Après récupération, il peut survenir à l'effort ou lors de l'augmentation de la température corporelle, une baisse transitoire de quelques minutes de l'acuité visuelle (phénomène d'Uhthoff).

Les troubles sensitifs sont les premières manifestations de la maladie dans 20 % des cas. Ils correspondent à des picotements, des fourmillements, des sensations d'hypoesthésie ou même d'anesthésie, des douleurs, des décharges, des sensations de striction ou d'étau, de ruissellement, de chaud ou de froid. Leur localisation est soit bien systématisée comme dans une atteinte médullaire, soit suspendue ou en tâche. À l'examen, les signes sont souvent discrets à type de trouble de la discrimination tactile, de la graphesthésie, de la pallesthésie ou du sens de position des articulations. La sensibilité thermoalgique est moins souvent

atteinte. Une ataxie à la marche ou à la réalisation des gestes est fréquente, aggravée par la fermeture des yeux. L'antéflexion de la tête peut entraîner des décharges dans le rachis et les membres inférieurs ou dans les quatre membres (signe de Lhermitte), très évocateur (bien que non spécifique) du diagnostic de SEP. Cette manifestation clinique correspond à une atteinte médullaire cervicale.

La révélation de la SEP par atteinte des nerfs crâniens est plus rare (10 %). Le VI est le plus fréquemment touché donnant une diplopie horizontale et une limitation de l'abduction. L'atteinte de la bandelette longitudinale postérieure reliant les noyaux du VI et du III aboutit à une Ophthalmoplégie InterNucléaire (OIN) se révélant par un inconfort visuel et une diplopie. À l'examen, il existe une limitation de l'adduction d'un œil, un nystagmus sur l'œil abducteur et un respect de la convergence. L'atteinte du VII s'exprime par une paralysie faciale périphérique avec parfois des myokimies séquellaires. L'atteinte du trijumeau aboutit à un trouble sensitif de l'hémiface et/ou à une névralgie faciale qui doit faire évoquer le diagnostic de SEP quand elle survient chez un sujet jeune.

L'atteinte cérébelleuse est révélatrice de la SEP dans seulement 5 % des cas, en général associé à un syndrome pyramidal. Elle s'exprime par une démarche ébrieuse, des difficultés dans la coordination des mouvements, une dysarthrie et une hypotonie.

Le syndrome vestibulaire comme les troubles sphinctériens ou sexuels et les troubles cognitifs sont rarement révélateurs de la maladie (moins de 5 %).

III.2 PHASE D'ETAT

Après quelques années d'évolution, les atteintes motrices, sensitives, cérébelleuses, des nerfs crâniens, sphinctériennes coexistent aboutissant parfois à des handicaps importants dans la vie quotidienne. À l'examen, la marche devient cérébello-spasmodique avec rapidement réduction du périmètre de marche pouvant même aboutir à l'utilisation d'un fauteuil roulant. Le syndrome cérébelleux cinétique peut entraîner des dyskinésies volitionnelles rendant tout geste fin impossible. Des troubles de déglutition, de phonation, un syndrome pseudo-bulbaire peuvent être retrouvés lors de l'examen de l'extrémité céphalique. Un nystagmus est présent dans plus d'un tiers des cas après 5 ans d'évolution. Plus de la moitié des malades après 5 ans d'évolution, présente des troubles sphinctériens urinaires, correspondant soit à des urgences mictionnelles, de la pollakiurie, de l'incontinence soit au contraire à de la dysurie. Les troubles sexuels à type d'impuissance ou d'insensibilité vaginale sont fréquents. La constipation est courante mais l'atteinte sphinctérienne anale est plus rare.

Les troubles cognitifs comme des difficultés de concentration, un apragmatisme, des troubles de mémoire sur les faits récents se retrouvent dans plus de 50 % des cas après 5 ans. Dans les formes très évoluées de SEP, il peut exister une démence (5 %). Le caractère et

le comportement peuvent être atteints avec tantôt une euphorie tantôt un syndrome dépressif. La fatigue est un symptôme classique de la SEP, fréquemment présent dès le début de la maladie et évoluant même en l'absence de poussées évolutives, responsable d'un retentissement parfois important, tant physique que psychique, et altérant grandement la qualité de vie des patients.

Les douleurs sont fréquemment rencontrées. Elles sont chroniques à type de broiement prédominant dans les membres et signant le déséquilibre musculosquelettique (dû au déficit moteur et à la spasticité) ou par atteinte des voies cordinales postérieures. Elles peuvent être plus aiguës de types radiculaires ou paroxystiques à type de décharges. Des manifestations paroxystiques de quelques secondes sont parfois rencontrées. La névralgie faciale, la dysarthrie-ataxie paroxystique, le signe de Lhermitte, les spasmes des membres en sont les plus classiques. L'épilepsie n'est retrouvée que dans 5 % des cas.

Certains signes cliniques ne sont pas rencontrés dans la SEP comme l'hémianopsie latérale homonyme, l'aphasie ou le syndrome extrapyramidal. La surdité ou la cécité complètes sont exceptionnelles.

III.3 FORMES EVOLUTIVES

Dans la majorité des cas (85 %), la SEP évolue d'emblée par poussées (forme rémittente) séparées par des phases de rémission. Les poussées se définissent par l'apparition de nouveaux signes neurologiques ou l'aggravation de signes préexistants pendant plus de 24 heures à distance d'un épisode fébrile. La poussée s'installe en général en quelques heures à quelques jours et elles se répètent en moyenne une fois tous les 18 mois. Certains facteurs déclenchants peuvent être retrouvés, tels que un traumatisme, une infection intercurrente, une vaccination, le post-partum, une intervention chirurgicale et une situation de stress. Au début de la maladie, les poussées régressent le plus souvent de façon complète puis après quelques années d'évolution, elles laissent habituellement des séquelles. Après 10 ans d'évolution, la moitié des malades présenteront une forme progressive définie comme une aggravation progressive continue de l'état neurologique pendant au moins 6 mois (forme secondairement progressive).

Chez 15 % des malades et surtout ceux débutant la maladie après 40 ans, la SEP est d'emblée progressive avec une expression clinique avant tout médullaire (forme progressive primaire). Le pronostic est imprévisible pour un individu donné. Sur des grandes séries de malades, il est estimé que la moitié des patients aura une gêne à la marche après 8 ans d'évolution, nécessitera l'aide d'une canne à la marche après 15 ans et aura recours à un fauteuil roulant après 30 ans.

La survie ne paraît pas affectée.

Les formes dites « bénignes », définies par l'absence d'invalidité après 15 ans d'évolution concernent 25 % des malades. Malheureusement, ces formes initialement favorables peuvent s'aggraver tardivement rattrapant le retard évolutif.

À l'opposé de ces formes bénignes, les formes de SEP très sévères aboutissant à un handicap rapide représentent 10 % des cas.

Peu de facteurs cliniques prédictifs d'évolution ont pu être mis en évidence. L'âge de début jeune, le mode rémittent, un long délai entre les deux premières poussées, une névrite optique inaugurale semblent plutôt de meilleur pronostic. À l'opposé, un début après 40 ans, sous la forme progressive primaire, une atteinte motrice et/ou cérébelleuse initiale sont de mauvais pronostic.

Les examens paracliniques (IRM, analyse du LCR, potentiels évoqués) ont une mauvaise valeur prédictive pronostique et leur répétition après le diagnostic n'est pas utile en pratique courante.

IV ÉLEMENTS DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic de SEP repose sur le caractère multifocal des lésions et sur le mode évolutif par poussées. Toutefois, la mise en évidence d'une dissémination dans le temps et dans l'espace peut être absente, notamment au début de l'affection et dans les formes progressives primaires. Le diagnostic positif peut donc être étayé par certains examens paracliniques (IRM, étude du LCR, potentiels évoqués) mais il est indispensable d'éliminer d'autres affections pouvant rendre compte d'une atteinte neurologique centrale compatible avec le diagnostic de SEP.

IV.1 DIAGNOSTIC POSITIF

Il n'existe pas de marqueur diagnostique spécifique de la maladie. Le diagnostic de SEP répond à un faisceau d'arguments. Il est basé sur quatre critères essentiels :

- la dissémination des lésions dans le temps,
- la dissémination des lésions dans l'espace concernant différentes topographie du système nerveux central,
- la présence d'un processus inflammatoire localisé dans le système nerveux central,
- l'absence d'autres maladies évolutives.

IV.1.1 Imagerie

L'IRM encéphalique et médullaire est l'examen de choix pour le diagnostic de SEP. Les lésions apparaissent sous la forme d'hypersignaux de la substance blanche sur les séquences pondérées en densité protonique et/ou en T2 (le liquide céphalo-rachidien apparaît blanc lors de ces séquences). Elles peuvent aussi apparaître en hyposignaux (« trous noirs ») en T1 (le LCR est noir en T1) mais avec une moindre sensibilité. Elles sont localisées dans la substance blanche périventriculaire (soit de façon confluyente, soit plus souvent de forme ovoïde perpendiculaire à l'axe des ventricules), dans le tronc cérébral et dans la moelle notamment cervicale. Il peut exister une atrophie cérébrale ou médullaire associée surtout dans les formes évoluées.

Toutes les lésions visualisées à l'IRM n'ont pas forcément une expression clinique ce qui peut permettre dans le cas de signe neurologique isolé d'obtenir le critère « dissémination spatiale ». La dissémination temporelle des lésions est recherchée en T1 après injection intraveineuse de gadolinium. L'existence d'un rehaussement du signal après injection de gadolinium traduit l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique et donc la constitution de lésions inflammatoires récentes. Celles-ci peuvent coexister avec des lésions anciennes confirmant un processus étalé dans le temps.

Les anomalies de signal sont présentes à l'IRM encéphalique et/ou médullaires peuvent aussi se rencontrer lors de pathologies infectieuses et systémiques.

IV.1.2 Électrophysiologie

Les potentiels évoqués sont des potentiels électriques recueillis après une brève stimulation spécifique. Ils sont caractérisés par une succession d'ondes dont la latence, la polarité et l'amplitude sont parfaitement identifiées en fonction de chaque type de stimulation. Actuellement, peuvent être explorées les voies visuelles (PEV), auditives (PEA) au niveau du tronc cérébral, sensitives (PES) lemniscales et motrices (PEM) pyramidales. Les PEV sont anormaux dans 80 % des cas de SEP certaines, les PEA dans 60 % des cas, les PES dans 75 % des cas et enfin, les PEM dans 90 % des cas. Leur atteinte signe une souffrance de la voie étudiée au sein du système nerveux central, pouvant permettre de mettre en évidence la dissémination spatiale. Les PE peuvent être perturbés alors que le patient est asymptomatique.

IV.1.3 Biologie

L'analyse biologique repose essentiellement sur l'analyse comparée du LCR avec le sérum. L'analyse immunochimique du LCR met en évidence une Synthèse IntraThécale (SIT)

d'immunoglobulines. Le liquide céphalo-rachidien (LCR) occupe les espaces leptoméningés, péricérébraux et spinaux, ainsi que les ventricules cérébraux, soit un volume total chez l'adulte de 140 ml +/- 30 ml. Les échanges entre système nerveux, sang et LCR sont sous le contrôle de trois barrières : hémato-encéphalique (BHE) (sang/système nerveux), encéphalo-méningée (système nerveux/LCR) et hémato-méningée (BHM) (sang/LCR). Le LCR normal, eau de roche, contient moins de 5 éléments cellulaires blancs par mm³ (lymphocytes ou monocytes) et moins de 100 hématies par mm³. La protéinorachie varie entre 0,2 et 0,4 g/l en fonction de l'âge et est composée en majorité d'albumine. L'albumine ne provient jamais du SNC; elle est synthétisée uniquement au niveau du foie. De même, il n'existe pas de production locale d'immunoglobulines dans le LCR normal, celles que l'on y retrouve sont d'origine sérique. Il existe des variations physiologiques interindividuelles de ces concentrations en protéines du LCR liées aux variations physiologiques de la perméabilité de la BHM et de leur concentration sérique. En moyenne, 1 molécule d'IgG du sérum sur 369 passe passivement dans le LCR. Pour l'albumine, le ratio est de 1 pour 230. On peut prélever, chez un adulte, par ponction lombaire au niveau de l'espace sous-arachnoïdien, un volume de 10 à 15 ml de LCR. Il faut, avant ce geste, écarter une contre-indication absolue, l'hypertension intracrânienne, suspectée devant certains signes cliniques évocateurs et confirmée par le fond d'œil (œdème papillaire) et/ou l'imagerie cérébrale. L'analyse immunologique du LCR doit obligatoirement être couplée à celle du sérum du patient, prélevé le même jour.

Dans les cas de SEP, La protéinorachie n'est augmentée que dans 25 % des cas et toujours modérément (inférieure à 1g/l).

Dans 50 % des cas, il peut exister une pléiocytose, qui reste modérée (5-50 éléments blancs par mm³ avec une prédominance de lymphocytes). La présence de plus de 50 cellules/mm³ doit faire rediscuter, sans toutefois l'exclure, le diagnostic de SEP.

Les dosages des immunoglobulines G (voire A et M) et de l'albumine, réalisés en parallèle dans le sérum et le LCR permettent à la fois d'évaluer l'état de la BHM, d'évaluer quantitativement une éventuelle synthèse intrathécale. L'étude du rapport Albumine LCR / Albumine sérum (« ratio albumine ») permet, d'évaluer l'état de la BHM. Il est normalement inférieur à $6 \cdot 10^{-3}$ chez l'adulte jeune et à $8 \cdot 10^{-3}$ chez la personne âgée. Dans la SEP, la BHM est respectée dans 90 % des cas. La synthèse intrathécale peut être estimée quantitativement par l'index de Link ou index d'IgG ($\text{Index d'IgG} = (\text{IgGLCR} / \text{IgG}_{\text{sérum}}) / (\text{albumine LCR} / \text{albumine sérum})$ N moins de 0,65) ou les formules quantitatives de Tourtellote et Reiber basées sur une soustraction au taux des IgG du LCR (et aussi A et M pour Reiber) de la quantité estimée du passage des IgG (A ou M) venant du sérum en fonction de l'état de la BHM. Les méthodes d'estimation quantitatives d'une SIT (formules de Link, Reiber ou Tourtellote) sont relativement peu sensibles (sensibilité moins de 70 %).

Le deuxième temps, essentiel, de l'étude immunologique est la recherche d'un profil de migration électrophorétique oligoclonal spécifique des Ig du LCR. Le principe d'analyse est

basé sur la comparaison des profils de migration électrophorétique des Ig du LCR et du sérum. La prolifération préférentielle d'un nombre limité de clones lympho-plasmocytaires se traduit par l'apparition de plusieurs bandes distinctes d'IgG dans le LCR (aspect dit « d'oligoclonalité »), non retrouvées au niveau du profil sérique correspondant. L'analyse du LCR n'est en général pas modifiée par le temps ou le traitement. Actuellement, la méthode de consensus pour la mise en évidence d'une oligoclonalité des Ig du LCR est l'IsoÉlectroFocalisation (IEF), sur gel d'agarose. Cependant l'immunofixation est également dans certaines conditions aussi sensible pour la détection de la synthèse intrathécale. Ces techniques ne sont pas encore parfaitement standardisées. L'aspect de profil oligoclonal des IgG du LCR est fortement évocateur de SEP (détecté chez plus de 90 % des sujets atteints de SEP. Il existe plus rarement une synthèse intrathécale d'IgM ou IgA. Si une synthèse d'IgM peut se rencontrer dans les cas de SEP au début de l'histoire clinique, une synthèse intrathécale d'IgA, sans écarter le diagnostic, doit faire évoquer une pathologie infectieuse. Il faut enfin rappeler qu'une synthèse intrathécale peut se voir dans d'autres maladies inflammatoires du SNC : neurosyphilis, maladies de système avec atteinte du SNC (lupus érythémateux disséminé, sarcoïdose...), méningoencéphalite herpétique, LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP), infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Dans ces cas, il existe souvent une altération de la BHM.

IV.2 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les problèmes diagnostiques sont principalement représentés au début de la maladie ou lorsque l'évolution est particulière (forme progressive primaire). Un examen clinique général et la recherche de signes cliniques et/ou d'antécédents pouvant faire évoquer une atteinte extra-neurologique restent indispensables devant toute suspicion de SEP.

Une atteinte diffuse du système nerveux central évoluant par poussées peut être en rapport avec certaines vasculites (lupus érythémateux disséminé, périartérite noueuse), une maladie de Behçet, une sarcoïdose ou une maladie de Gougerot-Sjögren. La recherche d'anomalies à l'examen clinique général, la présence d'un syndrome inflammatoire dans le sang et une altération de la BHM sont des arguments pour évoquer ces affections. Par contre, il peut exister dans certains cas une synthèse intrathécale d'immunoglobulines dans ces pathologies. Une atteinte localisée du SNC évoluant par poussées peut amener à évoquer le diagnostic de tumeurs cérébrales ou médullaires, de lymphome primitif du SNC, de malformations vasculaires médullaires et du tronc cérébral, d'affections cérébro-vasculaires. Une atteinte ischémique ou toxique peut être la cause d'une neuropathie optique récidivante.

À l'inverse, une atteinte progressive du SNC peut être en rapport avec une affection dégénérative (paraplégie spastique héréditaire), une sclérose combinée de moelle par carence en vitamine B12, une atteinte infectieuse (myélopathie à HTLV1, maladie de Lyme,

myélopathie à HIV, neurosyphilis) une affection métabolique héréditaire (adrénoleucodystrophie).

Certaines formes frontières doivent être dissociées de la SEP :

- l'encéphalomyélite aiguë disséminée correspond à une démyélinisation brutale faisant suite à une vaccination ou à une infection,
- la neuromyéélite optique de Devic est caractérisée par l'association d'une neuropathie optique sévère le plus souvent bilatérale et d'une atteinte médullaire grave.

V TRAITEMENTS

La prise en charge des patients atteints de SEP repose d'une part sur le traitement des poussées, d'autre part sur les traitements de fond, et enfin sur des mesures symptomatiques.

V.1 TRAITEMENT DE LA POUSSEE

Les corticoïdes à fortes doses permettent d'accélérer la récupération de la poussée. Ils sont prescrits en perfusion (1 g par jour pendant 3 à 5 jours de méthylprednisolone). Ils n'ont pas d'effet sur la prévention à terme de nouvelle poussée et sur le décours évolutif de la maladie et leur utilisation au long cours n'est pas justifiée.

V.2 TRAITEMENT DE FOND

Il a pour but de réduire la fréquence des poussées et de ralentir la progression du handicap. On peut agir soit par immunomodulation (en modifiant par exemple l'équilibre de la balance TH1/TH2) soit par immunosuppression (en interférant avec le cycle cellulaire des cellules immunocompétentes). Parmi les immunomodulateurs, les interférons bêta (1b : Bêtaféron ; 1a : Avonex et Rebif) permettent de réduire la fréquence des poussées d'environ 40 % et pour certains de ralentir la progression du handicap à 2 ou 4 ans. Ils sont utilisés au long cours en injection sous-cutanées pluri-hebdomadaires ou intramusculaires hebdomadaires). Leur tolérance est globalement bonne en dehors de la présence d'un syndrome pseudo-grippal (fièvre, myalgies, arthralgies, céphalées, fatigue) faisant suite aux injections, plus particulièrement marqué dans les premières semaines du traitement (50 % des patients). Les contraintes de ces traitements sont importantes (produit injectable avec nécessité d'une surveillance clinique et biologique rigoureuse) et leur prix est élevé.

L'interféron bêta paraît plus efficace dans les formes rémittentes (prévention de la survenue des poussées) que dans les formes secondairement progressives (prévention de l'aggravation progressive de l'invalidité).

D'autres immunomodulateurs (immunoglobulines intraveineuses, acétate de glatiramer) semblent aussi pouvoir ralentir la fréquence des poussées.

Parmi les immunosuppresseurs, la mitoxantrone (Novantrone) est utilisée dans les formes sévères de la maladie échappant aux immunomodulateurs. La toxicité cardiaque de cette anthracycline oblige à une surveillance cardiologique précise et à une utilisation limitée dans le temps. L'azathioprine (Imurel), le méthotrexate, le cyclophosphamide (Endoxan) sont d'autres immunosuppresseurs parfois utilisés dans la SEP sans certitude formelle d'efficacité.

Aucun traitement de fond n'a démontré d'efficacité dans les formes progressives primaires de SEP.

V.3 TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Il a pour but de traiter les complications de la maladie et par la même d'améliorer la qualité de vie des patients. Il ne doit pas être sous-estimé.

La spasticité peut être atténuée par des antispastiques tel que le baclofène (Liorésal) ou le dantrolène (Dantrium). Une augmentation progressive des doses est indispensable pour éviter d'aggraver l'état moteur du malade par une hypotonie. Lors de composantes spastiques sévères, les injections de toxine botulinique, l'implantation de pompe intrarachidienne de baclofène, la neurochirurgie peuvent être indiquées.

Les troubles urinaires doivent être surveillés et traités pour éviter une atteinte du haut appareil urinaire. En dehors de la surveillance clinique, un bilan urodynamique et radiologique sont souvent nécessaires. S'il existe une hyperactivité vésicale se traduisant par des urgences mictionnelles, les anticholinergiques tel que l'Oxybutyrine (Ditropan) peuvent être utilisés. En cas de dysurie, les alpha-bloquants peuvent être prescrits. En cas de résidu post-mictionnel, la pratique d'autosondages intermittents quotidiens doit être proposée aux patients. La chirurgie urologique n'est réservée qu'aux formes très sévères. Les infections urinaires seront traitées pour éviter les atteintes du haut appareil urinaire. Elles représentent par ailleurs des épines irritatives pouvant aggraver la spasticité.

Les troubles sexuels en particulier de l'érection peuvent être améliorés par une prise en charge médicamenteuse (injection intracaverneuse de papavérine ou de prostaglandine, sildénafil) et par un suivi sexologique.

Les douleurs peuvent être soulagées par des antalgiques classiques, des tricycliques ou certains antiépileptiques.

Les manifestations paroxystiques comme la névralgie du trijumeau ou les crises motrices paroxystiques sont soulagées par les antiépileptiques comme la carbamazépine ou le gabapentin. Dans les névralgies faciales résistantes aux médicaments, une thermocoagulation percutanée du trijumeau est indiquée.

La rééducation est concernée dans presque tous les domaines de la rééducation neurologique. L'évolution par poussées, plus ou moins régressives, en fait une affection chronique, nécessitant des interventions et adaptations fréquentes tenant compte de la fatigabilité de ces patients. Elle se décline sous plusieurs facettes.

- La spasticité, symptôme très fréquent, peut être améliorée par les techniques de physiothérapie en association avec les traitements pharmacologiques. La spasticité est un phénomène moteur réflexe incontrôlé, élaboré dans un réflexe nociceptif où une information pernicieuse le déclenche et l'entretient et qu'il persistera avec elle. La suppression de toute cause nociceptive est un préalable à tout autre geste thérapeutique. Les lésions cutanées et des phanères, articulaires, urinaires et digestives constituent les principaux facteurs d'entretien. La rééducation comporte des mobilisations passives douces et des postures. Selon les cas, la verticalisation aidée peut apporter une réduction notable de l'hypertonie spastique. Dans ce contexte, le refroidissement par douche ou mieux bain froid amène des résultats parfois assez spectaculaires.
- Le syndrome pyramidal associé : défaut du contrôle sélectif, activation et dosage précis de la contraction musculaire et de sa décontraction, faillite des mécanismes automatiques de l'inhibition responsable de l'hypertonie et de la diffusion syncinétique de l'activation musculaire, c'est-à-dire des engrammes automatiques de coordination. Les objectifs de la rééducation sont ainsi posés : obtenir un contrôle volontaire sélectif et recréer des engrammes automatiques fonctionnels permettant la réalisation d'un programme moteur de synergies, de stabilisation mais aussi d'inhibition. Il est néfaste de recourir dans ces cas aux techniques de renforcement musculaire même par facilitation proprioceptive qui augmentent et pérennisent l'incoordination. Les techniques de rééducation nécessitent l'installation du patient dans un environnement calme, confortable, non distrayant et permettant à la fois relaxation et maintien d'un bon niveau d'attention. Il faut éviter les mobilisations douloureuses et apporter des consignes claires et précises. Le travail en apesanteur est préférable au début, et l'utilisation de stimulations facilitantes cutanées, musculaires et tendineuses est utile. La prise de conscience de la contraction et de ses effets est nécessaire. Limité au début à un muscle et à des contractions de faible intensité, le travail est progressivement élargi à des mouvements ou séquences de mouvements simples. Leur répétition avec succès permet de chaîner plusieurs

engrammes moteurs pour obtenir un mouvement finalisé, puis de consolider les performances.

- La motricité des membres peut être perturbée par l'existence d'une dysmétrie. La dysmétrie cérébelleuse se caractérise par un retard à l'initiation motrice, une augmentation de la phase d'accélération et un manque de temps pour la décélération. L'imprécision du cérébelleux est liée à une perturbation globale des automatismes stabilisateurs et programmeurs. La stabilité est souvent améliorée par un apprentissage des contrôles proximaux du membre et de sa solidarisation au thorax. La précision est obtenue par une appréhension des exercices à réaliser et l'exécution de gestes fins en ergothérapie. La répétition et la progression dans la complexité des exercices sont un des garants de l'amélioration.
- Les troubles sensitifs objectifs justifient deux types d'exercices. Les uns visent à une prise de conscience des différents segments de membre et de leurs positions au cours de mobilisations passives puis actives et enfin dans un travail d'équilibre. Les autres cherchent à développer les compensations visuelles.
- Les déficiences sensorielles peuvent être visuelles, par réduction de l'acuité visuelle ou diplopie. La rééducation orthoptique aide à une meilleure utilisation des capacités, apprentissage du regard dans le champ de vision conservé s'il y a atteinte de la vision centrale ou port de cache ou de prisme de Fresnel s'il y a diplopie.
- Les troubles vésico-sphinctériens, très fréquents et à n'importe quel stade évolutif, sont évalués par le bilan urodynamique qui complète l'approche clinique pour indiquer les mesures les mieux adaptées à la vidange et à la continence (auto-sondage, pharmacologie, etc...). Ces troubles sont plus invalidants sur le confort du patient que par leurs conséquences en termes de complications. Ils impliquent cependant une surveillance régulière.
- Les troubles de l'équilibre axial sont habituels dans la sclérose en plaques. Ils expriment des déficiences souvent associées pyramidales, vestibulaires, cérébelleuses et proprioceptives, éventuellement majorées par des troubles visuels associés. La démarche ataxo-spasmodique en est une conséquence. La rééducation se fait à partir du niveau postural le plus élevé que peut tenir le patient. Mais il est souvent nécessaire de partir des niveaux élémentaires et de commencer par un travail en décubitus dorsal sur table ou tapis. L'acquisition d'un équilibre contrôlé est une condition majeure pour entreprendre toute rééducation motrice et a fortiori celle de la marche.
- L'incapacité de déplacement représente presque toujours le premier problème à résoudre. La marche peut être aidée par l'utilisation de cannes simples, anglaises ou tripodes ou par un cadre de marche. Les orthèses ne nous apparaissent pas ici présenter de grands avantages. L'acceptation de l'utilisation d'un fauteuil roulant

n'est pas évidente et suppose des explications précises, comme un entraînement à son utilisation.

- Enfin, diverses situations de handicap sont liées aux déficiences et incapacités dues à la maladie. Elles concernent les conditions de la vie quotidienne et familiale, le travail et les ressources, la vie sociale et l'accessibilité. Les solutions à apporter doivent être adaptées à chaque situation.

Item 126 : Immunoglobulines monoclonales

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	5
Préambule	5
I Introduction	8
II Diagnostic biologique	8
II.1 Anomalies biologiques évocatrices	9
II.2 Les prélèvements	9
II.2.1 Le sérum	10
II.2.2 Les urines	11
II.2.3 Le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR)	11
II.2.4 Autres liquides	11
II.2.5 L'acheminement, les conditions de transport et de conservation	12
II.3 Étude de la charge : l'électrophorèse	12
II.3.1 L'électrophorèse des protéines sériques	12
II.3.1.1 Résultats	12
II.3.1.2 Principaux pièges	13
II.3.2 L'électrophorèse des protéines urinaires	14
II.4 Caractérisation isotypique	14
II.4.1 L'immunoélectrophorèse	14
II.4.1.1 Principe	14
II.4.1.2 Immunoélectrophorèse du sérum	15
II.4.1.3 Immunoélectrophorèse des urines	17
II.4.2 L'immunofixation	17
II.4.3 L'immuno-empreinte sur nitrocellulose	18
III Formes biologiques	18
III.1 Protéine de Bence Jones	18
III.2 Les myélomes à IgD ou à IgE	19
III.3 Maladies des chaînes lourdes	19

III.4	Myélome non excréteur.....	20
III.5	Gammopathies biclonales.....	20
III.6	Traces oligoclonaux.....	21
IV	Complications.....	21
IV.1	Complications liées à l'immunoglobuline monoclonale.....	21
IV.1.1	Cryoglobulines.....	21
IV.1.1.1	Définition.....	21
IV.1.1.2	Modalités pratiques de prélèvement.....	22
IV.1.2	Immunoglobulines monoclonales à activité anticorps identifiée.....	23
IV.1.3	Hyperviscosité.....	23
IV.1.4	Troubles de l'hémostase.....	24
IV.1.5	Dépôts tissulaires d'Ig monoclonales.....	24
IV.1.5.1	Néphropathie tubulaire du myélome.....	24
IV.1.5.2	Le syndrome de Fanconi.....	25
IV.1.5.3	L'amylose.....	25
IV.1.5.4	La maladie de dépôt de chaînes légères ou d'Ig monoclonale.....	26
IV.1.5.5	L'insuffisance rénale.....	26
IV.2	Complications liées au déficit immunitaire.....	26
IV.2.1	Le dosage des immunoglobulines.....	26
IV.2.2	Les infections.....	27
IV.3	Complications liées à la prolifération tumorale.....	27
IV.3.1	L'hypercalcémie.....	27
IV.3.2	Les complications neurologiques.....	28
IV.3.2.1	Les compressions médullaires.....	28
IV.3.2.2	le POEMS syndrome.....	28
IV.3.3	Les complications osseuses.....	28
V	Formes cliniques.....	28
V.1	Immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée.....	29

V.2	Myélome multiple	30
V.2.1	Introduction	30
V.2.2	Physiopathologie	31
V.2.2.1	Prolifération plasmocytaire	31
V.2.3	Diagnostic	33
V.2.3.1	Circonstances de découverte	33
V.2.3.2	Manifestations cliniques	33
V.2.3.3	Autres manifestations cliniques	34
V.2.4	Formes cliniques	35
V.2.4.1	Les myélomes non excrétants	35
V.2.4.2	Les plasmocytomes solitaires	36
V.2.4.3	La leucémie à plasmocytes	36
V.2.5	Évolution et pronostic	36
V.3	Traitement	37
V.3.1	Principes	37
V.3.2	Moyens	37
V.4	Maladie de Waldenström	38
VI	Bibliographie	39
VII	Annexes	39
	Bibliographie	39

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une immunoglobuline monoclonale.

PREAMBULE

En préambule nous rappellerons les objectifs pédagogiques qui ont été définis pour cet item qui fait partie d'un chapitre plus vaste intitulé « syndromes immunoprolifératifs ». Les parties plus spécifiquement cliniques seront développées dans le module *Hématologie*.

Objectifs pédagogiques en immunologie

La réalisation de ces objectifs suppose que les bases fondamentales indispensables de l'immunologie aient été acquises au cours du premier cycle des études médicales. La codification A, B, C correspond aux critères de savoir et de savoir-faire développés par l'Université de Sherbrooke.

- Objectif de rang A : ce sont les objectifs de savoir-faire dont la méconnaissance engage le pronostic vital du patient ou lui est gravement préjudiciable.
- Objectif de rang B : ce sont les objectifs de savoir-faire n'engageant pas immédiatement le pronostic vital mais dont les situations sont fréquemment rencontrées en pratique médicale.
- Objectif de rang C :
 - C1 : objectifs de savoir : connaissances requises pour mieux appréhender les mécanismes physiopathologiques et mieux comprendre les démarches thérapeutiques innovantes.
 - C2 : objectifs de savoir-faire n'engageant pas le pronostic vital et dont les situations sont rarement rencontrées en pratique médicale.

Syndromes immunoprolifératifs

Contexte et Objectifs de l'ASSIM

- *Prévalence* : Les syndromes immunoprolifératifs correspondent à des maladies fréquentes, avec une incidence de 15/100000 pour l'ensemble des leucémies. La leucémie lymphoïde chronique est la plus fréquente des hémopathies malignes et représente environ 30% de ces pathologies. L'incidence du myélome est de 3/100000.
- *Urgence* : Le taux élevé de mortalité justifie une prise en charge rapide des leucémies aiguës et de certains lymphomes.
- *Intervention* : L'approche immunologique est essentielle pour la compréhension de ces maladies et des grands concepts physiopathologiques qui les régissent. Leur diagnostic tant au niveau des cellules que des molécules (immunoglobulines monoclonales), leur évaluation pronostique et donc les décisions thérapeutiques (les traitements des leucémies aiguës T et B ne sont pas les mêmes...) dépendent d'une définition appropriée. Par ailleurs, on assiste à une émergence de stratégies thérapeutiques d'ordre immunologique (vaccination anti-idiotypique, anticorps anti-cytokines...).
- *Gravité* : Tous ces syndromes sont des maladies graves, présentant, malgré les protocoles thérapeutiques lourds préconisés, des taux de mortalité qui restent élevés.
- *Exemple éducatif* : Ce sont dans certains cas de vrais modèles de pathologies transversales. Par exemple, le vaste domaine des maladies directement liées à des particularités d'immunoglobulines monoclonales inclut des maladies systémiques ou cliniquement spécifiques d'organes divers, souvent révélatrices, souvent graves, qu'il y ait ou non une maladie maligne sous-jacente. Ces affections débordent donc très largement le domaine de l'hémo-oncologie, pour entrer dans ceux de la médecine interne, la néphrologie, de la neurologie, etc.

1. Objectifs généraux

- Comprendre la notion de clonalité (C1).
- À partir de la notion de clonalité, savoir distinguer les pathologies bénignes et malignes (B).
- Implications diagnostiques et thérapeutiques de la connaissance des étapes immunologiques de la lymphopoïèse (C1).
- Connaître les grands principes de base de la leucémogénèse (anomalies génétiques, virus) (C1).

- Connaître la complémentarité des explorations immunophénotypiques, cytologiques et génétiques dans le diagnostic des hémopathies lymphoïdes à petites cellules, des leucémies aiguës et des lymphomes (C1).
- Savoir reconnaître et explorer une lymphocytose dans un liquide (exemple le sang) et un infiltrat lymphocytaire tissulaire (exemple : peau, ganglion) (A).
- Connaître les anomalies immunologiques associées à des adénopathies ou à une splénomégalie (B).

2. Objectifs spécifiques

- *Immunoglobulines monoclonales (IgMo)*
 - Savoir explorer et suivre un patient présentant une IgMo (B).
 - Connaître les éléments permettant de différencier une IgMo maligne d'une IgMo bénigne (A).
 - Conduite à tenir pour l'exploration et la prise en charge d'un patient présentant une cryoglobuline (B).
 - Savoir prescrire les examens et prélèvements nécessaires au diagnostic d'amylose (B).
- *Myélome*
 - Connaître les signes cliniques évocateurs d'un myélome (B).
 - Connaître les complications conduisant à la prise en charge en urgence d'un patient présentant un myélome (A).
 - Connaître les éléments cliniques et d'explorations complémentaires utiles à la surveillance d'un patient porteur de myélome (B).
- *Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)*
 - Savoir prescrire les examens permettant d'identifier une LLC ou une maladie de Waldenström chez un patient présentant une lymphocytose (B).
 - Connaître l'importance de l'immunophénotypage pour le diagnostic des LLC (B).
 - Conduite à tenir devant une fièvre ou une anémie chez un patient présentant une LLC (B).
- *Leucémies Aiguës (LA) / Lymphomes*

- Savoir différencier les caractéristiques cliniques des adénopathies bénignes ou malignes (A).
- Connaître les indications et conditions de réalisation d'une biopsie ganglionnaire et de conditionnement des prélèvements (B).
- Connaître l'importance de l'immunophénotypage dans le diagnostic, la prise en charge thérapeutique et le pronostic des LA et lymphomes (C1).
- Connaître les éléments cliniques et d'explorations complémentaires utiles à la surveillance d'un patient porteur de leucémie ou de lymphome (B).
- Savoir informer et accompagner la famille d'un patient présentant une LA ou un lymphome (B).

I INTRODUCTION

Une immunoglobuline (Ig) monoclonale se caractérise par l'augmentation sélective d'une seule espèce moléculaire d'immunoglobuline sérique, causée par la prolifération d'un clone unique de lymphocytes B. Elle est constituée soit d'une seule classe de chaîne lourde et d'un seul type de chaîne légère, soit de chaînes légères isolées d'un seul type, soit beaucoup plus rarement de fragments de chaînes lourdes d'une seule classe. Sa présence n'est nullement synonyme de malignité. Sa recherche et sa caractérisation dans les liquides biologiques visent à affirmer son homogénéité :

- de charge par électrophorèse,
- d'isotypie (type de chaîne légère, classe, voire sous-classe de chaîne lourde) par immuno-électrophorèse, immunofixation ou immuno-empreintes.

Elles sont retrouvées dans certains des syndromes immunoprolifératifs, les néoplasies plasmocytaires avec au premier rang le myélome multiple, ou maladie de Kahler, et les pathologies qui lui sont reliées, la macroglobulinémie de Waldenström, les maladies des chaînes lourdes et l'amylose, enfin les gammopathies monoclonales de signification indéterminée.

II DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Avant d'envisager le diagnostic biologique proprement dit, nous passerons en revue les différentes anomalies biologiques évocatrices de la présence d'une Ig monoclonale, puis les différents types de prélèvements et leur mode d'acheminement.

II.1 ANOMALIES BIOLOGIQUES EVOCATRICES

En dehors des circonstances cliniques évocatrices (altération de l'état général, douleurs osseuses, compression médullaire lente...), certaines anomalies biologiques d'examen usuels peuvent faire suspecter la présence d'une immunoglobuline monoclonale.

- VS > 80 mm à la première heure.

Rappelons cependant que trois formes de myélome ne s'accompagnent pas (sauf anémie) d'accélération de la vitesse de sédimentation en raison de l'absence, réelle ou artéfactuelle, de composant monoclonal dans le sérum. Par ordre de fréquence ce sont :

- myélome à chaînes légères où le composant monoclonal en faible abondance est en général uniquement détectable dans les urines.
- les immunoglobulines monoclonales à activité cryoprécipitante, quand les mauvaises conditions de prélèvement conduisent à la prise de la cryoglobuline dans le caillot lors de l'exsudation du sérum.
- myélome non excréteur :
 - hématies en rouleaux, anémie inexpliquée,
 - hypercalcémie,
 - hyperprotidémie,
 - hyperviscosité,
 - anomalies de l'électrophorèse des protéines (cf infra). La nomenclature permet au biologiste de pratiquer une immunoélectrophorèse et/ou une immunofixation à sa propre initiative si l'électrophorèse est évocatrice. Il en va de même pour la réalisation d'une électrophorèse au vu de dosages perturbés d'immunoglobulines,
 - découverte fortuite d'une cryoglobuline dans un prélèvement conservé à +4°C,
 - bande étroite à l'électrophorèse des urines,
 - (auto)-anticorps de titre très élevé : la règle est de faire au moins une électrophorèse sur un sérum contenant un tel (auto)-anticorps.

II.2 LES PRELEVEMENTS

La nature des tubes requis pour les analyses immunologiques varie selon le type d'exploration envisagée.

La plupart des explorations sanguines d'immunochimie sont effectuées sur du sérum et le recueil de l'échantillon primaire est donc effectué sur un tube sec.

Ceci est vrai, entre autre, pour l'analyse qualitative des immunoglobulines (immunoélectrophorèse, immunofixation) et leur analyse quantitative (dosage néphélométrique).

Quelques particularités sont cependant à connaître.

II.2.1 Le sérum

Bien que le plasma soit le liquide extracellulaire physiologique, en immunologie, le sérum reste l'échantillon de référence. Un piège classique est la présence de fibrinogène en cas de traitement anticoagulant important ou d'erreur de prélèvement, beaucoup plus banale. Il en résulte un pic en b à l'électrophorèse, bien évidemment non typable par la batterie d'anti-sérums spécifiques des chaînes d'immunoglobulines en immunoélectrophorèse. Le sang total est recueilli sur tube sec, sans anticoagulant, souvent sur gel séparateur. Le volume de sang à prélever est un sujet d'interrogation fréquent. Un tube de 7 ml correctement rempli est suffisant pour le dosage de tous les isotypes d'immunoglobulines et la recherche d'immunoglobulines monoclonales. Si le dosage de l'IgD est prescrit, il est conseillé de placer des inhibiteurs enzymatiques dans le tube de recueil, en raison de la susceptibilité théorique de cet isotype à la protéolyse. (notons que le dosage de l'IgD a surtout un intérêt dans des circonstances qui n'ont rien à voir avec le myélome (syndrome d'hyper IgD ou HIDS). En cas de pic de classe IgD, celui-ci est mieux quantifié par la simple électrophorèse. Pour la recherche de cryoglobuline, il est préférable de partir d'au moins deux tubes de 7 ml. Pour les enfants, il est impératif de rappeler que, compte tenu de l'ontogénie et du délai d'apparition des différents isotypes d'immunoglobulines, il est quasiment inutile de prescrire une analyse immunoélectrophorétique du sérum, ceci pour deux raisons : les anomalies qualitatives détectées par ce genre d'examen sont exceptionnelles chez l'enfant, sauf en cas de déficit immunitaire, qui doit être évoqué en cas de découverte fortuite d'une Ig monoclonale, d'une part, et d'autre part cet examen est toujours effectué en comparaison avec un sérum humain normal d'adulte. Mieux vaut donc chez l'enfant demander un dosage pondéral des immunoglobulines qui sera interprété en fonction de normes d'enfants du même âge. De même, le dosage des sous-classes d'IgG, réalisé au mieux par des méthodes Elisa dans des laboratoires experts bien au fait de la spécificité des anticorps monoclonaux utilisés, n'est réalisable que lorsque le taux global des IgG a atteint un seuil significatif vers l'âge de 1 à 2 ans. Toute prescription chez un nourrisson d'un âge inférieur doit être refusée, car ininterprétable, notamment pour les sous-classes IgG2 et IgG4. La deuxième condition préalable pour cette analyse concerne le délai d'acheminement, qui doit être le plus court possible compte tenu de l'instabilité de certains isotypes (IgG3).

II.2.2 Les urines

Lors de toute suspicion de gammopathie monoclonale il est impératif de coupler l'analyse immunoélectrophorétique des urines à celle du sérum. Seule cette analyse conjointe permet d'identifier avec certitude la présence d'une protéine de Bence Jones (chaîne légère libre monoclonale de même type que l'immunoglobuline monoclonale sérique, qu'elle soit complète ou uniquement composée de chaîne légère), qui peut n'être détectable que dans les urines.

La recherche d'une protéinurie, surtout avec la technique des bandelettes, n'est pas un moyen valable de dépistage d'une anomalie monoclonale des Ig (PBJ). La quantité de protéines due à une PBJ est souvent modérée, mais surtout le principe de la mise en évidence des protéines dans les urines par les bandelettes (mesure du pouvoir tampon des protéines) est pris en défaut par certaines PBJ.

Les urines de 24 heures, exemptes de sang, sont recueillies sur antiseptique., conservées à froid pendant le recueil et transportées dans la glace au laboratoire. Le non-respect de ces conditions crée un risque majeur de protéolyse qui peut rendre l'étude ininterprétable. L'échantillon, destiné à l'analyse immunoélectrophorétique, doit être représentatif de la diurèse des 24 heures, car l'excrétion des chaînes légères varie au cours du nyctémère. Cet échantillon nécessite d'être concentré (à +4°C si la concentration dure longtemps), soit par dialyse contre une solution hypertonique, soit par concentration sur une membrane sélectionnant la masse moléculaire des analytes (avec un risque de la fuite des protéines de bas poids moléculaires ou l'adsorption de certaines protéines, et en particulier des PBJ, sur certaines membranes). En cas de protéinurie non-mesurable, il faut concentrer environ 1000 fois les urines. La nomenclature des actes médicaux indique de ne pas effectuer l'étude dans ce cas, ce qui est un non-sens, en raison notamment du fait que la découverte d'une PBJ, y compris au sein d'une protéinurie nulle, est fortement indicative de prolifération maligne.

II.2.3 Le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR)

Le liquide céphalo-rachidien peut être le substrat de l'exploration des immunoglobulines dans le diagnostic des méningites ou de certaines maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques. Quelques centaines de microlitres sont alors suffisants, prélevés sur un flacon isolé lors de la ponction lombaire.

II.2.4 Autres liquides

On peut être amené beaucoup plus rarement à travailler sur des liquides d'épanchement ou de sécrétion, moyennant des précautions qui sont rappelées dans la référence.

II.2.5 L'acheminement, les conditions de transport et de conservation

Pour l'analyse qualitative et les dosages des immunoglobulines, à l'exception des cryoglobulines, des dosages des IgD et des IgG3, le prélèvement, s'il est effectué en dehors du laboratoire, peut être acheminé par des circuits habituels. Après centrifugation à 1200-1500 g, le sérum est décanté et conservé dans autant de tubes secondaires que d'analyse, correctement identifiés, au besoin en présence d'azoture de sodium pour quelques jours à +4° C, sinon à -20° C. La recherche de cryoglobuline, tout comme le dosage du complément et les explorations cellulaires, est le type de prélèvement qui doit court-circuiter un système commun de ramassage, et d'enregistrement s'il existe un centre de tri commun, et être apporté le plus rapidement possible au laboratoire d'Immunologie. Les cryoglobulines sont un groupe particulier d'Ig ayant la propriété de précipiter à basse température. Le cryoprécipité ainsi formé est réversible en ramenant la température de l'échantillon de sérum à 37° C. Leur caractérisation impose donc de ne pas rompre la « chaîne du chaud » en gardant la température constante à 37° C pendant toutes les opérations qui vont du recueil du sang sur tube sec jusqu'à l'obtention du sérum. Après prélèvement les tubes doivent donc être maintenus à 37° C (enveloppés dans du coton cardé ou mieux immergés, scellés sous plastique, dans une bouteille thermos contenant de l'eau à température idoine), transportés directement au laboratoire où l'exsudation du sérum se fera dans une étuve à 37° C et la décantation par centrifugation dans une centrifugeuse thermostatée maintenue à 37° C.

II.3 ÉTUDE DE LA CHARGE : L'ELECTROPHORESE

II.3.1 L'électrophorèse des protéines sériques

II.3.1.1 Résultats

L'électrophorèse sur couche mince d'agarose donne une meilleure résolution que sur support classique (acétate de cellulose). La migration se fait en tampon alcalin de faible molarité pour diminuer l'effet Joule. La quantité d'échantillon à déposer est fonction du colorant utilisé, moindre pour le noir amide que pour le rouge ponceau.

L'immunoglobuline monoclonale donne, en règle, une bande étroite (pic électrophorétique) en raison de son homogénéité de charge, généralement dans les b- ou les g-globulines.

L'enregistrement densitométrique est plus difficile à évaluer que la simple analyse du tracé : une augmentation des a2- ou des b-globulines est parfois interprétée à tort comme un pic.

La séméiologie électrophorétique des immunoglobulines monoclonales se résume à deux signes :

- un pic, qu'il est préférable de quantifier par intégration (planimétrie), plutôt que par néphélométrie (cf infra), mais qui n'est pas toujours visible.
- une hypogammaglobulinémie résiduelle secondaire, qui peut apparaître isolée (protéine de Bence Jones indétectable dans le sérum, IgA monoclonale masquée dans les b-globulines). Toute hypogammaglobulinémie, chez un sujet de 45 ans et plus, doit faire rechercher une immunoglobuline monoclonale, qu'il y ait ou non un pic à l'électrophorèse.

Bien que toute augmentation des concentrations d'IgG accélère le catabolisme des Ig de cette classe et diminue donc la concentration des IgG normales en cas d'IgG monoclonale abondante, la présence d'une hypogammaglobulinémie polyclonale est en faveur d'une affection maligne.

L'électrophorèse est le premier temps indispensable de l'analyse immunoélectrophorétique. Au vu de l'existence d'un pic, on se doit d'en préciser l'importance (appréciation subjective semi-quantitative), la position et le retentissement sur les gammaglobulines.

II.3.1.2 Principaux pièges

Les principaux pièges sont :

- *la présence de fibrinogène (cf. supra) ;*
- *l'augmentation des a2- ou des b-globulines (transferrine, composant C3 du complément, b-lipoprotéines, hémolyse importante) ;*
- *pic masqué dans les bêta (petite IgA monoclonale) : dans ce cas la baisse des IgA résiduelles peut attirer l'attention, sous forme d'une décoloration trop accentuée de la zone bg ;*
- *absence de pic en cas d'immunoglobuline monoclonale à activité cryoprécipitante pour non-respect des conditions de prélèvement ;*
- *existence de formes diversement polymérisées d'une immunoglobuline monoclonale, responsables de plusieurs pics ;*
- *complexation de l'immunoglobuline monoclonale à d'autres protéines, lui faisant perdre son homogénéité de charge : a1-anti-trypsine pour les chaînes légères, facteurs rhumatoïdes monoclonaux ;*
- *hétérogénéité de séquence aminoterminal (due à une dégradation post-synthétique limitée) et polymérisation dans certains cas de maladies des chaînes lourdes.*

En conclusion rappelons qu'une électrophorèse sérique normale n'exclut pas le diagnostic d'immunoglobuline monoclonale : une chaîne légère libre en petite quantité peut n'être détectée que dans les urines. C'est dire toute l'importance des renseignements cliniques et de l'analyse conjointe des urines. La prescription, argumentée par le clinicien, de recherche

d'immunoglobuline monoclonale impose de poursuivre l'analyse, même si l'électrophorèse sérique semble normale.

II.3.2 L'électrophorèse des protéines urinaires

Le biologiste doit être averti que les méthodes de détection par bandelette de la protéinurie sont souvent prises en défaut pour une excrétion urinaire de chaînes légères isolées.

Le principal obstacle à une interprétation correcte de cet examen est la présence de sang dans les urines.

En cas de chaîne légère libre sérique et urinaire, le pic dans le sérum et les urines a la même mobilité électrophorétique, et le plus souvent, est plus important dans les urines.

II.4 CARACTERISATION ISOTYPIQUE

II.4.1 L'immunoélectrophorèse

II.4.1.1 Principe

Méthode de référence, cette technique a été mise au point par Grabar et Williams dans les années 50, et adaptée en microméthode par Scheidegger. Il s'agit d'une réaction d'immunoprécipitation en milieu gélifié. Le premier temps consiste en une migration électrophorétique en gel d'agarose ou de gélose après dépôt de la solution à analyser dans un puits. Cette migration est effectuée en tampon alcalin de faible molarité. À la fin de la migration une rigole transversale est creusée dans la gélose et un antisérum y est déposé. Ce deuxième temps immunologique consiste donc en une double diffusion dans un plan perpendiculaire à l'axe de migration électrophorétique.

Aux zones d'équivalence respectives il se forme autant d'arcs de précipitation qu'il y a de systèmes antigène-anticorps. Initialement les protéines sont séparées selon leur charge, et se répartissent selon le profil électrophorétique habituel, des plus négatives au plus positives : albumine, a1-, a2-, b- et g-globulines. L'utilisation d'antisérums globaux, reconnaissant toutes les protéines du sérum humain, permet ensuite de démembrer chaque groupe en visualisant les arcs respectifs de précipitation. L'analyse peut être poursuivie, en cas de pic à l'électrophorèse ou d'anomalie à l'IEL,, en utilisant des antisérums monospécifiques de chaque chaîne lourde et de chaque chaîne légère des immunoglobulines. L'homogénéité de charge de l'immunoglobuline monoclonale entraîne une incurvation de l'arc de précipitation contrastant avec la courbure harmonieuse et régulière des immunoglobulines polyclonales, anomalie qui se retrouve dans la même zone de migration pour une seule chaîne lourde et une seule chaîne légère pour un sérum donné en cas d'immunoglobuline monoclonale complète (Figure 1).

Cette analyse est toujours effectuée en comparaison avec un sérum humain normal, pour les trois isotypes majeurs (IgG, IgA et IgM). Compte-tenu des concentrations physiologiques inférieures au seuil de sensibilité de l'immunoélectrophorèse, l'étude pour les IgD et les IgE est faite en comparaison avec une immunoglobuline monoclonale connue de l'isotype concerné, et non avec le sérum humain normal. À noter que les antisérums anti-Ig polyvalents ne reconnaissent en général pas les chaînes légères libres ; l'identification de ces dernières nécessite l'emploi d'antisérums monospécifiques.

L'étude du sérum doit toujours être couplée à celle des urines en cas de suspicion de gammopathie monoclonale. En effet, dans la majorité des cas de myélome à Bence Jones, il peut arriver que la chaîne légère monoclonale sérique ne soit pas détectable, car trop minime, parfois sans hypogammaglobulinémie consécutive : seule l'analyse des urines permet alors de redresser le diagnostic en visualisant un important pic correspondant à des chaînes légères d'un seul type (Figure 2).

Malgré l'emploi d'immunsérum polyvalent et l'étude comparative avec un sérum humain normal, ou, en cas d'immunoglobuline monoclonale connue, avec l'échantillon de sérum précédent conservé en sérothèque, l'immunoélectrophorèse, ne peut être considérée comme quantitative et reste une méthode d'analyse essentiellement qualitative ou semi-quantitative.

Elle a comme principaux inconvénients d'avoir un délai de réponse long de par sa méthodologie (au moins trois jours), d'être difficilement automatisable et de nécessiter une grande expertise pour sa réalisation et son interprétation. Comme l'immunofixation, elle est soumise aux causes d'erreur des techniques de précipitation (excès d'antigène, etc.).

II.4.1.2 Immunoélectrophorèse du sérum

L'exploration d'un sérum s'articule autour d'une première étape associant une électrophorèse, une immunofixation (cf infra) ou une immunoélectrophorèse avec un antisérum dit pentavalent (mélange de 5 antisérums spécifiques respectivement dirigés contre les trois isotypes majeurs de chaîne lourde [a, g et m] et les deux isotypes de chaînes légères [k et l]) et une immunoélectrophorèse avec un antisérum polyvalent anti-protéines humaines sériques (Figure 3).

Il est impératif d'examiner les lames non seulement après lavage, fixation et coloration, mais aussi à l'état frais, après 24 heures de diffusion : en effet certains arcs, en excès d'antigène, peuvent se redissoudre ultérieurement (phénomène de zone).

La présence d'une anomalie de courbure sur l'un des arcs d'immunoglobulines, associée à la présence d'un pic sur l'électrophorèse et l'immunofixation de dépistage amène à poursuivre l'analyse à l'aide d'anti-sérums spécifiques de chaînes lourdes (des trois isotypes majeurs, cf. supra) et de chaînes légères.

Dans les rares cas d'anomalies de structure de l'immunoglobuline monoclonale (maladies des chaînes lourdes), l'immunoélectrophorèse peut permettre de les repérer grâce aux principes des réactions d'identité totale ou partielle entre les différents arcs de précipitation.

L'interprétation de cet examen requiert expérience et compétence : les difficultés et les pièges sont nombreux.

La première difficulté est représentée par le typage des IgM monoclonales. Ces dernières sont parfois responsables d'un dépôt euglobulinique autour du godet de départ par précipitation, secondaire à la basse molarité du tampon utilisé. Ce dépôt diminue d'autant la quantité de matériel antigénique, au point parfois de compromettre le typage. Par ailleurs, en cas de relative conservation des IgG, les chaînes légères de ces dernières consomment les antisérums spécifiques avant leur rencontre avec l'IgM monoclonale (effet ²parapluie²). La dépolymérisation de l'IgM (si elle est abondante) par un agent réducteur (b2-mercaptho-éthanol) ou classiquement une séparation physique des IgG et des IgM par gel-filtration (sur Séphadex G-200, réservée à des laboratoires spécialisés) ou ultracentrifugation permettent de circonvenir cet obstacle. Actuellement l'immunofixation ou l'immunoblot permettent le plus souvent ce typage.

La deuxième difficulté est celle du diagnostic de protéine de Bence Jones sérique. Pour une chaîne légère libre monoclonale sérique en faible quantité, le pic électrophorétique peut être confondu dans la zone des b-globulines et ne pas entraîner de baisse des immunoglobulines physiologiques résiduelles. Dans ce cas le tracé immunoélectrophorétique peut aussi être non informatif et interprété à tort comme normal : en effet la plupart des antisérums polyvalents anti-protéines humaines ne détectent pas, ou mal, les chaînes légères libres. Seuls des renseignements cliniques évocateurs, et l'analyse conjointe des urines permettent de redresser le diagnostic en conduisant à l'utilisation des antisérums spécifiques de chaînes légères pour l'analyse du sérum ; même si la réalisation systématique d'une immunofixation avec un immunsérum pentavalent poursuit le même objectif.

Le diagnostic de protéine de Bence Jones ne pourra cependant être affirmée qu'après avoir formellement exclu, à l'aide d'antisérums spécifique celui d'immunoglobuline monoclonale de classe IgD (tout particulièrement si La BJ est de type l car 9/10 des IgD monoclonale sont de ce type) ou IgE.

Il peut arriver, vraisemblablement pour des raisons d'accessibilité dans la molécule, qu'il soit difficile de mettre en évidence les chaînes légères (lambda plus que kappa) des IgA monoclonales, voire des IgM.

Comparativement à l'immunofixation, l'immunoélectrophorèse a des limites de détection plus élevées et un délai de réponse plus long. Cependant, dans les mains d'un professionnel averti, elle seule peut donner des informations que les autres méthodes (n'utilisant pas la diffusion en gel) ne peuvent apporter, notamment sur les autres protéines sériques ou sur les immunoglobulines de structures particulières (maladies des chaînes lourdes).

II.4.1.3 Immunoélectrophorèse des urines

L'examen des urines est le complément indispensable de l'analyse immunoélectrophorétique du sérum en cas de suspicion de gammopathie monoclonale, pour rechercher une protéinurie de Bence Jones.

Le test de thermosolubilité est désormais abandonné, car manquant de sensibilité. En cas de protéine de Bence Jones sérique et urinaire, les pics électrophorétiques sont de même migration, et, en règle, le pic urinaire est plus important.

Le principal piège méthodologique réside dans l'incapacité de la plupart des antisérums polyvalents anti-sérum humain de détecter les chaînes légères libres : l'emploi d'antisérums spécifiques anti-k et anti-l doit donc être systématique. L'absence de protéinurie de Bence Jones en cas de chaînes légères libres sériques monoclonales documentées, est exceptionnelle. Si l'échantillon urinaire a été recueilli correctement deux hypothèses peuvent être envisagées : un dépôt intra-rénal des chaînes légères, documenté sur la ponction-biopsie rénale, ou une polymérisation, qui leur fait dépasser le seuil de filtration glomérulaire, et doit conduire à l'analyse de poids moléculaire par électrophorèse en gel de polyacrylamide-SDS. Enfin, de part son utilisation d'un immunosérum polyvalent anti-protéines humaines sériques, cette analyse est prise en défaut par les protéines spécifiquement urinaires, telle que la protéine de Tamm et Horsfall (ou uromucoïde) : il existe un dépôt à l'électrophorèse, mais pas d'arc à l'immunoélectrophorèse.

II.4.2 L'immunofixation

L'immunofixation, qui est une variante méthodologique de l'immunoélectrophorèse, a l'avantage d'être plus rapide (délai de réponse en trois heures), un peu plus sensible, en partie automatisable et donc accessible à un plus grand nombre de laboratoires. C'est la méthode adoptée par les laboratoires polyvalents.

La première étape est identique et consiste en une migration électrophorétique du sérum dans un gel d'agarose. La deuxième étape, proprement immunologique, diffère, puisque l'anticorps spécifique est déposé à la surface du gel dans lequel il va pénétrer. Un précipité va se former s'il y rencontre son antigène. Les complexes antigène-anticorps sont piégés directement dans le gel, ce qui élimine certains inconvénients de l'immunodiffusion ; c'est là la principale différence avec l'immunoélectrophorèse. Il n'y a notamment pas d'effet « parapluie », ce qui peut faciliter le typage des IgM. Après lavage le précipité est coloré par un colorant spécifique des protéines.

On peut soit adapter les dilutions de l'échantillon pour atteindre une fourchette de 0,5 à 2 g/l d'immunoglobuline monoclonale suspectée, soit adapter celle des antisérums pour être dans la zone d'équivalence afin soit d'éviter les phénomènes de zone en large excès d'antigène, soit de typer un faible renforcement au sein d'une hypogammaglobulinémie.

La préincubation du sérum avec un volume adapté d'antisérums anti-chaîne légère permet, dans certains cas de gammopathie biclonale de migration identique, d'affirmer l'existence des deux immunoglobulines monoclonales de même classe si les isotypes de chaînes légères diffèrent (Figure 4).

Cette technique est principalement utilisée pour caractériser les immunoglobulines monoclonales. Elle a comme principaux inconvénients, comparée à l'immunoélectrophorèse, de totalement ignorer l'exploration des protéines sériques autres que les immunoglobulines et, surtout d'être largement utilisée (en raison de sa facilité d'exécution) par des explorateurs peu compétents et qui en ignorent les difficultés, ce qui est la cause de fréquentes erreurs de diagnostic et d'interprétation.

II.4.3 L'immuno-empreinte sur nitrocellulose

Cette technique artisanale est réservée à des laboratoires spécialisés. Elle nécessite la parfaite maîtrise du Western blot. Elle est beaucoup plus sensible et plus discriminative que l'immunoélectrophorèse et l'immunofixation, ce qui permet d'étudier les urines ou le LCR sans concentration préalable. À l'inverse, elle détecte encore plus que l'immunofixation des petits pics dans des circonstances très variées et notamment chez des sujets sains âgés de plus de 70 ans avec une fréquence proche de 70 %. Elle a en outre l'avantage de permettre l'utilisation d'anticorps non précipitants, tels que les anticorps monoclonaux, d'éviter les phénomènes de zone, d'être réversible et ainsi de permettre plusieurs typages sur une même bandelette.

III FORMES BIOLOGIQUES

III.1 PROTEINE DE BENGE JONES

Dix à quinze pour cent des myélomes ne s'accompagnent que d'une chaîne légère. C'est l'un des diagnostics immunologiques les plus difficiles : car la VS peut être normale tout comme l'électrophorèse des protéides sanguins, et la protéinurie faible, voire non mesurable. C'est dire l'importance des renseignements cliniques et celle des conditions de recueil correctes des urines (conservation à froid de l'ensemble des urines de 24 heures recueillies sur un antiseptique).

Sa toxicité rénale est plus importante et explique son plus sombre pronostic. Ce sont les chaînes légères qui sont toxiques. La quantification du débit de la PBJ urinaire est un indice pronostique.

III.2 LES MYELOMES A IGD OU A IGE

La distribution des classes et des sous-classes des Ig monoclonales ne suit que partiellement celle des plasmocytes normaux. Pour les classes IgG et IgA on note une surreprésentation des sous-classes IgG1 et IgA1.

Excessivement peu fréquents pour les myélomes à IgD, ils sont exceptionnels pour ceux à IgE. Ils posent pour cette raison les problèmes d'identification que nous avons évoqués. Les myélomes à IgD, le plus souvent à chaînes légères de type lambda, s'accompagnent souvent d'une atteinte rénale ou d'une amylose.

III.3 MALADIES DES CHAINES LOURDES

À part de rares cas de maladie des chaînes lourdes g (MCHg) où la protéine monoclonale polymérique ne passe pas dans les urines, les protéines des MCH ont pu être isolées des urines. Après analyse de leur structure, on a pu constater qu'elle est anormale en général du fait de délétions internes et de l'absence de chaîne légère.

On parle alors de maladie des chaînes lourdes dont trois types sont décrits, chacun lié à l'expression d'une classe différente de ces chaînes :

- maladie de chaînes lourdes g : qui s'accompagne dans la moitié des cas de fatigue, d'amaigrissement, d'hépatosplénomégalie et adénopathies. La biopsie ganglionnaire peut montrer un lymphome ou plus souvent révéler une prolifération proche de celle de la MW. Il existe une fréquence particulière de maladies auto-immunes et d'auto-anticorps. Les formes apparemment primitives ne sont pas rares.
- maladie des chaînes lourdes a : la forme digestive, la plus fréquente, s'observe dans les régions à forte endémie d'infections entériques (pourtour méditerranéen, Moyen Orient, Amérique latine, etc.). Elle est caractérisée initialement par une infiltration diffuse plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire produisant une chaîne a toujours de sous-classe a1 (première phase) qui évolue spontanément vers un lymphome agressif. Malgré la présence d'anomalies cytogénétiques (translocations notamment), le stade initial peut être curable par les tétracyclines.
- maladie des chaînes lourdes μ : Il s'agit dans la moitié des cas de leucémie lymphoïde chronique particulière par la présence de plasmocytes vacuolés sur le frottis médullaire qui doit alerter le cytologiste.

Contrairement la plupart des autres immunoglobulines monoclonales, les protéines des maladies des chaînes lourdes ont une structure anormale : chaînes lourdes délétées, souvent au niveau du premier domaine constant, ce qui explique leur sécrétion sans chaînes légères.

Leur concentration est souvent faible, de l'ordre du g/L ou moins, et leur présence peut ne pas être détectée par l'électrophorèse. En raison de leur structure, ces protéines ont une grande hétérogénéité de charge : s'il existe une bande à l'électrophorèse, celle-ci sera plus souvent large qu'étroite, parfois de migration très rapide, notamment pour les chaînes μ .

Dans le sérum l'immunoélectrophorèse met en évidence un constituant qui précipite avec un seul antisérum anti-chaîne lourde (a, g et m par ordre de fréquence) sans réagir avec les anti-chaînes légères. Cette absence de précipitation avec les antisérums anti-k et anti-l n'est pas un critère suffisant, notamment pour la maladie des chaînes lourdes a, puisque nous avons vu qu'il pouvait parfois être difficile de mettre en évidence les chaînes légères lambda des IgA monoclonales. On peut avoir recours à une technique spéciale d'immunosélection combinée à l'immunoélectrophorèse. Cette méthode consiste à incorporer dans la gélose des antisérums anti-chaînes légères de forte affinité afin de précipiter toutes les molécules d'immunoglobulines entières, monoclonales ou polyclonales, ne laissant plus persister que l'arc de la chaîne lourde pathologique. L'utilisation d'immunsérums sélectionnés, spécifiques de déterminants conformationnels de la région Fab, donc de l'association des chaînes lourdes et légères, est une alternative : la chaîne lourde anormale forme un éperon sur l'arc des immunoglobulines entières (présentes dans le sérum du malade ou apportées par du sérum humain normal). Les techniques non-précipitantes (western blot) sont plus faciles et informatives. Il est également facile de séparer les protéines de sérum selon leur poids moléculaire (par une électrophorèse en polyacrylamide en milieu dissociant), puis de les transférer sur nitrocellulose et de démontrer la taille anormalement courte de la chaîne lourde après révélation par l'antisérum correspondant.

III.4 MYELOME NON EXCRETANT

Des signes cliniques évocateurs de myélome associés à une absence de pic monoclonal, une hypogammaglobulinémie et une VS normale font suspecter la rare possibilité d'un myélome non sécrétant. Le diagnostic ne peut en être fait que par l'analyse en immunofluorescence directe des plasmocytes médullaires obtenus par ponction. Le prélèvement de moelle est fait sur tube hépariné, et les frottis sont réalisés après sédimentation sur macromolécules de dextran (type Plasmion® ou Gélofusine®) et lavages. Le simple frottis à visée hématologique est inutilisable.

III.5 GAMMAPATHIES BICLONALES

L'observation de proliférations biclonales n'est pas exceptionnelle : le partage d'une même chaîne légère, et mieux d'idiotypes lorsque ceux-ci sont étudiés, est en faveur d'une origine commune aux deux clones. Plus fréquemment dans les lymphomes que dans les myélomes, il peut être observé des mutations somatiques dans les régions VH et VL, comme c'est le cas

au cours de la lymphopoïèse B normale. Il peut arriver que les deux Ig monoclonales, pour des raisons de charge, soient de migrations rigoureusement superposables (un seul pic, mais possibilité de réaction avec les deux antisérums anti-chaîne légère, k et l, ce qui pose des problèmes d'interprétation au biologiste non averti) (figure 4).

III.6 TRACES OLIGOCLONALES

De petites anomalies homogènes au nombre de 3 à une dizaine constituent le profil oligoclonal qui n'a pas la signification péjorative d'une anomalie monoclonale, et qui sont d'autant plus fréquentes que les sujets sont plus âgés et les méthodes de détection plus sensibles. Dans le liquide céphalorachidien ce profil particulier traduit une synthèse locale d'Ig et par conséquent un processus anormal évocateur de sclérose en plaque, pan-encéphalite sclérosante, viroses, syphilis, SIDA...

IV COMPLICATIONS

IV.1 COMPLICATIONS LIÉES À L'IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

De par sa concentration, son activité anticorps, ses propriétés physico-chimiques et sa grande capacité à se déposer, l'Ig monoclonale peut à elle seule induire des désordres pathologiques.

IV.1.1 Cryoglobulines

IV.1.1.1 Définition

Les cryoglobulines sont des Ig qui précipitent à basse température.

Elles doivent être différenciées des autres cryoprotéines : le cryofibrinogène. Les agglutinines froides, le plus souvent de type IgM, peuvent être cryoprécipitantes.

La qualité du rendu du résultat d'une recherche de cryoglobuline est directement liée au respect d'un protocole strict lors du prélèvement de sang : tout écart à cette procédure peut entraîner un résultat faussement négatif par cryoprécipitation dans le matériel de prélèvement ou au sein du caillot.

L'étape pré-analytique de cette recherche est du domaine de tout laboratoire de biologie, pourvu qu'il respecte la procédure de prélèvement : la caractérisation ultérieure doit de préférence être réalisée dans un laboratoire spécialisé.

IV.1.1.2 Modalités pratiques de prélèvement

À Cryoglobuline

• **Mise en évidence** Au moins deux tubes secs de 7 ml (parfois beaucoup plus dans le cas de cryoglobulines très peu abondantes) sont prélevés chez un patient à jeun de préférence avec une aiguille et une seringue préchauffée à 37° C. La recherche peut être répétée à plusieurs jours d'intervalle, le phénomène de cryoprécipitation pouvant être intermittent. La mise en évidence de la cryoglobuline repose sur l'observation régulière du sérum à + 4° C, au mieux conservé en tube fin incliné à 45°, pendant au moins 8 jours et parfois 14 jours,, ceci en raison de la cinétique parfois longue de précipitation de certaines cryoglobulines peu abondantes (la vitesse et la température de précipitation, parfois élevée, avec risque d'accidents dramatiques, sont en partie fonction de la concentration de la cryoglobuline). La positivité se traduit par l'apparition d'un précipité donnant un aspect en volutes de fumée lorsqu'il est remis en suspension, ou plus rarement d'un gel, qui se résolubilise totalement après réchauffement à 37°C. Après décantation du sérum, une fraction aliquote est mise de côté pour la réalisation d'une immunoélectrophorèse, en cas de cryoglobulinémie avérée, afin de pouvoir la typer (présence ou non d'une immunoglobuline monoclonale). L'ensemble des manipulations devra être effectué à +37°C.

• **Dosage et typage**

• **Dosage du cryoprécipité** Le dosage peut se faire avant tout lavage, dans l'incertitude cependant de ce que l'on dose Il peut se faire par l'estimation du cryocrite (volume occupé par le cryoprécipité dans des tubes spécifiquement dédiés [tubes de Félix]), estimation imprécise pour les cryoglobulines de faible abondance, d'autant que la capacité de compression en cours de centrifugation varie d'une cryoglobuline à l'autre, ou mieux par la lecture de l'absorbance à 280 nm en utilisant le coefficient d'extinction des g-globulines, qui n'est néanmoins pas entièrement fiable en raison de la présence possible d'autres protéines et de la perte aléatoire de matériel au cours des lavages..

• **Typage** Il se fait après plusieurs lavages successifs avec du sérum physiologiques à + 4°C suivis de centrifugation à la même température pour éliminer les protéines contaminantes. Le typage immunochimique, à l'aide d'antisérums spécifiques des chaînes lourdes et légères d'immunoglobuline, peut se faire soit selon la technique d'immunodiffusion double d'Ouchterlony, soit en immunofixation, immuno-électrophorèse ou western blot, et électrophorèse.

Elle aboutit à la classification en trois types :

- type I : un seul composant, monoclonal,
- type II : un composant monoclonal et des immunoglobulines polyclonales,
- type III : que des immunoglobulines polyclonales.

Cryofibrinogène : le cryofibrinogène se forme dans le plasma et est composé de : fibrine, fibrinogène, produits de dégradation de la fibrine, albumine, fibronectine, immunoglobulines, facteur VIII et d'autres protéines plasmatiques. Touchant 2 à 8% des sujets sains, sa prévalence est estimée dans une étude récente à 27% des sujets présentant des signes cliniques évocateurs de cryoprotéine. Portant sur 30 patients avec une cryofibrinogénémie isolée et 19 avec une association cryofibrinogène/cryoglobuline cette étude retrouve une prédominance de signes cutanés (ulcérations récidivantes à l'exposition au froid) en cas de cryofibrinogénémie idiopathique, qu'elle soit isolée ou associée à une cryoglobuline. Ces formes associées sont plus volontiers secondaires à des maladies infectieuses, des connectivites mixtes, des maladies malignes. La composition du cryoprécipité varie aussi selon le statut : prédominance des immunoglobulines en cas d'association, et alors de même(s) classe(s) que celle(s) de la cryoglobuline, fibronectine en cas de cryofibrinogénémie isolée. Beaucoup plus rarement demandée, cette recherche doit se faire en respectant les mêmes règles thermiques que celle des cryoglobulines. Le sang est recueilli sur anticoagulant (citraté, oxalate ou EDTA), mais non héparine, car celle-ci précipite le cryofibrinogène. La recherche concomitante de cryoglobuline sur sérum est obligatoire pour l'interprétation.

IV.1.2 Immunoglobulines monoclonales à activité anticorps identifiée

Lorsqu'elle a été identifiée, l'activité anticorps des Ig monoclonales est caractérisée par une grande fréquence des activités auto-anticorps.

Cela se conçoit bien dans la leucémie lymphoïde chronique, dans laquelle la prolifération lymphocytaire se fait à partir d'une sous-population particulière de lymphocyte B, les lymphocytes B1 ou CD5, produisant normalement des auto-anticorps (dirigés par exemple contre des substances de groupes sanguins et responsables d'anémies hémolytiques auto-immunes).

Une mention spéciale doit être faite pour les activités antimyéline portée par des IgM monoclonales, isolées ou entrant dans le cadre d'une maladie de Waldenström.

IV.1.3 Hyperviscosité

Certaines immunoglobulines monoclonales, le plus souvent des IgM, en raison de leur concentration élevée, mais aussi pour des raisons biochimiques (polymérisation...) sont responsables d'un syndrome clinique d'hyperviscosité. Il est donc plus fréquent dans la maladie de Waldenström.

Ce syndrome d'hyperviscosité donne quelquefois lieu à des manifestations cliniques caricaturales : la physiopathologie en est aisément accessible. Il peut justifier la réalisation d'échanges plasmatiques dans une atmosphère d'urgence. Il se manifeste par :

- des saignements anormaux, notamment purpura ou hémorragie muqueuse,
- des perturbations visuelles avec dilatation ou segmentation des veines rétiniennes, hémorragie et parfois œdème papillaire,
- des troubles des fonctions supérieures avec vertiges, syncopes, somnolence et parfois convulsions, voire coma,
- et une dyspnée par distension du lit capillaire pulmonaire.

Il nécessite un traitement d'urgence par plasmaphérèse.

La surveillance de la viscosité sérique dans ces cas permet de suivre l'évolution sous traitement (échanges plasmatiques). Cette analyse nécessite un minimum de 2 ml de sérum.

La détermination de la viscosité consiste à mesurer le temps que met le sérum d'un patient pour s'écouler entre deux repères sur un viscosimètre. Cette mesure est rapportée à celle d'un sérum humain normal de référence. L'analyse doit être effectuée deux fois pour contrôler les concordances. Si le sérum contient une cryoglobuline, la mesure reste possible mais elle doit être faite à + 37° C (étuve) pour que le résultat soit correct.

IV.1.4 Troubles de l'hémostase

La présence des Ig monoclonales à la surface plaquettaire après liaison aux récepteurs des Fc, peut entraver l'hémostase primaire, en conjonction avec l'insuffisance médullaire. On décrit des Ig monoclonales de classe IgG anti-facteur VIII.

IV.1.5 Dépôts tissulaires d'Ig monoclonales

Quatre maladies sont associées à des dépôts tissulaires d'Ig monoclonales ou de chaînes constitutives.

Le dépôt s'explique parfois par des mutations au niveau des gènes V. On note également une utilisation préférentielle de certains sous-groupes de variabilité des gènes V : Vl6 dans l'amylose, Vk4 dans la maladie de Rendall et Vk1 dans le Fanconi.

IV.1.5.1 Néphropathie tubulaire du myélome

Elle est fréquente (40-50 %) et fait suite à l'obstruction des tubes principalement par les chaînes légères, plus particulièrement lambda. L'évolution se fait vers l'insuffisance rénale chronique.

IV.1.5.2 Le syndrome de Fanconi

Il est rare, et associe un myélome peu évolutif avec des troubles de la réabsorption tubulaire. Sur le plan morphologique on observe des cristaux dans les plasmocytes, les macrophages et les cellules tubulaires.

IV.1.5.3 L'amylose

L'amylose est constituée d'un matériel protéique homogène, extracellulaire amorphe, d'aspect hyalin, caractérisés en microscopie optique par une biréfringence vert-jaune après coloration au rouge congo et examen au microscope à lumière polarisée. Au microscope électronique, sa structure est composée de fibrilles enchevêtrées de structure b plissée et de diamètre compris entre 60 et 100 μm . Elle provient de la précipitation dans les tissus de diverses protéines (18 répertoriées à ce jour).

Du à la multiplicité des sites de dépôt, l'amylose est souvent responsable d'atteintes viscérales multisystémiques au pronostic redoutable.

Si l'on exclut les très rares formes héréditaires ou familiales, les maladies à prions et l'Alzheimer, on distingue principalement deux catégories d'amyloses :

- l'amylose systémique réactive de type AA résulte d'une production excessive de protéines de la phase aiguë durant une longue période (infections chroniques, arthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire, maladie de Hodgkin).
- l'amylose immunoglobulinique, secondaire à une immunoglobuline monoclonale (dont les particularités expliquent la formation des fibrilles) dans laquelle le matériel précipité est constitué de chaînes légères monoclonales entières ou tronquées (ce qui est possiblement un artéfact d'étude de matériel nécropsique) (amylose AL) ou, exceptionnellement de chaînes lourdes porteuses de délétions internes (amylose AH). Les chaînes légères amylogènes sont plus souvent de type lambda. Il peut s'agir d'une complication d'un myélome multiple ou d'une maladie de Waldenström, mais plus souvent d'une situation en apparence primitive. Ainsi, l'amylose AL s'observe dans des gammopathies monoclonales de signification indéterminée. L'absence de prolifération maligne décelable contraste avec la gravité de la maladie (moyenne de survie de l'ordre de 18 mois). C'est aussi un bon exemple des situations dans lesquelles une Ig monoclonale particulière par sa structure (comme dans les maladies de dépôts d'Ig monoclonale) ou son activité anticorps (anémies hémolytiques, neuropathies, etc.) est cliniquement « parlante » à un stade

évolutif précoce de la prolifération, avant que toute prolifération maligne avérée soit décelable.

IV.1.5.4 La maladie de dépôt de chaînes légères ou d'Ig monoclonale

Décrite initialement par Rendall, elle se caractérise par des dépôts non amyloïdes d'aspect granuleux en microscopie optique capables de toucher de nombreux tissus : rein foie, cœur, tissu nodal principalement. Au niveau rénal ces dépôts seront responsables d'un syndrome néphrotique, d'une glomérulosclérose nodulaire et d'une insuffisance rénale rapidement progressive. Il existe toujours une population plasmocytaire monoclonale, produisant une Ig monoclonale qui peut ne pas être détectable dans le sérum car produite en trop faible quantité. L'Ig déposée peut être une chaîne légère, plus souvent kappa, ou une chaîne lourde sans chaîne légère.

IV.1.5.5 L'insuffisance rénale

Elle le plus souvent d'installation progressive, mais peut parfois revêtir l'aspect d'une insuffisance rénale aiguë, oligo-anurique, nécessitant une épuration extra-rénale. Nous avons vu que différentes étiologies peuvent s'intriquer. Deux points sont à retenir :

- une insuffisance rénale à calcémie normale ou élevée doit être considérée jusqu'à preuve du contraire comme un myélome,
- l'utilisation de produit de contraste pour l'imagerie, si elle est nécessaire, doit se faire sous couvert d'une hydratation correcte.

IV.2 COMPLICATIONS LIEES AU DEFICIT IMMUNITAIRE

IV.2.1 Le dosage des immunoglobulines

Le dosage des immunoglobulines IgG, IgA, IgM ne présente aucun intérêt pour le diagnostic d'une anomalie monoclonale, ni en général pour la quantification d'une Ig monoclonale, souvent erronée par cette technique et mieux faite par la simple électrophorèse. Mais il doit être réalisé dans un tel contexte pour apprécier le retentissement de l'anomalie sur les clones normaux. Chez l'adulte, un taux abaissé et à plus forte raison effondré des isotypes non affectés par le processus par exemple des IgA et des IgM en cas d'anomalie monoclonale des IgG témoigne en général d'un déficit immunitaire secondaire (bien que toute augmentation de la concentration des IgG entraîne une accélération

proportionnelle de leur catabolisme et donc une diminution des IgG normales en cas d'IgG monoclonale) et suggère l'existence d'une prolifération. Dans l'évolution d'une affection monoclonale maligne et parfois dans son expression initiale, le tableau est fait d'infections récidivantes conséquences du déficit en immunoglobulines (les infections sont la première cause de mortalité dans le myélome).

L'interprétation des dosages des immunoglobulines par néphélométrie chez un patient ayant une immunoglobuline monoclonale doit être faite avec prudence. Il peut arriver, en cas de pic important ou en raison du caractère polyclonal des antisérums utilisés, que le dosage de l'isotype correspondant à l'immunoglobuline monoclonale soit exagérément minoré, parce qu'il est fait en excès d'antigène ou que les épitopes spécifiques de cette immunoglobuline particulière ne sont pas reconnus par l'antisérum. Ceci se voit plus volontiers en cas d'IgM monoclonale. À l'inverse, l'existence d'une immunoglobuline monoclonale (le plus souvent de classe IgM) peut perturber le dosage néphélométrique d'autres protéines (IgA, ferritine, protéine C réactive)].

L'électrophorèse des protéines à condition de pouvoir isoler sur l'enregistrement le pic monoclonal est le meilleur moyen de quantification du composant monoclonal.

Le dosage des chaînes légères en particulier dans les urines est intéressant pour la surveillance d'une anomalie monoclonale faite de chaînes légères (protéine de Bence Jones).

IV.2.2 Les infections

La susceptibilité aux infections bactériennes à germes encapsulés, principalement pulmonaire, est favorisée par le déficit de l'immunité humorale spécifique, la toxicité des polychimiothérapies et les fractures de côtes.

IV.3 COMPLICATIONS LIEES A LA PROLIFERATION TUMORALE

IV.3.1 L'hypercalcémie

Elle est liée à l'importance de l'ostéolyse. Ses principales manifestations cliniques sont digestives, neurologiques, cardio-vasculaires et métaboliques.

IV.3.2 Les complications neurologiques

IV.3.2.1 Les compressions médullaires

Elles font suite soit à une protrusion du mur postérieur vertébral au cours d'une fracture-tassement, soit à une atteinte épidurale plasmocytaire. C'est une urgence thérapeutique.

IV.3.2.2 le POEMS syndrome

Le POEMS syndrome, syndrome exceptionnel, associe polyneuropathie (P), organomégalie (O), endocrinopathie (E), myélome condensant (M pour M component) et atteinte cutanée (S pour skin).

IV.3.3 Les complications osseuses

Citons les fractures hyperalgiques, conduisant à l'alitement et à ses complications propres.

V FORMES CLINIQUES

À l'heure actuelle, il n'existe aucun critère biologique reconnu permettant sur la base d'examens biologiques limités aux caractéristiques du composant monoclonal d'affirmer le caractère malin ou bénin de l'anomalie sous-jacente. Cependant une anomalie quantitativement très importante, surtout si elle est accompagnée d'une hypo-immunoglobulinémie résiduelle et d'une PBJ urinaire est un critère important de gravité. Les autres critères sont hématologiques (plasmocytose médullaire, anémie, etc.).

C'est surtout en cas de découverte fortuite que se pose le problème du diagnostic étiologique. Cette situation n'est pas rare.

Dans un contexte infectieux et évolutif, il ne faut pas forcément attacher trop d'importance à la découverte d'un pic monoclonal, surtout s'il est peu important. En effet, on a décrit dans de nombreuses situations infectieuses avec présence en faible abondance et de manière transitoire d'un composant monoclonal :

- cytomégalovirose,
- fièvre Q,
- mononucléose infectieuse aiguë

- hépatite B, hépatite C,
- infection HIV,
- salmonellose,
- leptospirose,
- endocardites.

Le caractère transitoire et résolutif doit être contrôlé lors d'un nouveau prélèvement à quelques mois de distance.

Des Ig monoclonales dites bénignes se rencontrent également dans des circonstances très diverses, telles que certaines maladies cutanées (pyoderma gangrenosum, mucinose papuleuse, xanthome plan), l'angioedème acquis récidivant, des maladies de surcharge (Gaucher), des neuropathies, des hépatopathies, tous les états de déficit immunitaire primitif ou secondaire et surtout au cours du vieillissements (la fréquence des Ig monoclonales chez les sujets de 70 ans et plus varie selon la technique de détection (environ 10 % des sérums normaux en IEL ou IF, 70 % en western).

V.1 IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDETERMINEE

La découverte – fortuite ou lors de l'exploration d'une vitesse de sédimentation augmentée – d'un pic monoclonal peut entraîner de réelles incertitudes diagnostiques. Selon sa nature IgM ou non, ce pic fera évoquer en premier lieu et respectivement une maladie de WALDENSTRÖM ou un myélome, et justifie la recherche d'un syndrome tumoral clinique, d'un retentissement métabolique et sur l'hémogramme, la pratique de clichés du squelette intéressant au moins les os plats et d'une ponction sternale. Si tous ces éléments sont normaux ou négatifs, la gammopathie a d'autant plus de chance de ne pas être maligne qu'elle ne s'accompagne pas d'une anémie, d'une insuffisance rénale, d'une hypercalcémie ou d'un déficit des immunoglobulines polyvalentes évalué par l'électrophorèse mais aussi leur dosage pondéral.

Des études d'histomorphométrie osseuse ont démontré que même ainsi, un certain pourcentage de patients avait une activité ostéoclastique perturbée. Ces gammopathies sont isolées ou accompagnent des situations pathologiques variées. Vingt-cinq à quarante pour cent d'entre elles évoluent en myélome en une vingtaine d'années.

Ce diagnostic implique une abstention thérapeutique et une surveillance clinique et biologique à minima par l'électrophorèse des protéines tous les 3 mois, puis tous les 6 mois, puis tous les ans.

L'absence de contexte clinique et l'absence de modification significative de l'électrophorèse à 6 mois sont des éléments diagnostiques d'une valeur importante, pour classer l'anomalie biologique dans ce cadre.

V.2 MYELOME MULTIPLE

V.2.1 Introduction

Encore appelée maladie de Kahler, cette prolifération plasmocytaire néoplasique invariablement fatale prolifère préférentiellement dans la moelle osseuse, sous forme nodulaire et parfois diffuse. L'infiltration tumorale peut intéresser la rate, le foie, les ganglions, le plus souvent sans retentissement clinique. Parfois des cellules plasmocytaires envahissent le sang : lorsque cet envahissement est massif, on parle de véritable leucémie à plasmocytes.

Plus de 80 % des patients atteints d'un myélome multiple ont une immunoglobuline monoclonale sérique dont l'activité anticorps unique (le plus souvent non identifiée) s'est, de façon très remarquable, avérée être dirigée préférentiellement contre un autoantigène lorsqu'elle a été recherchée systématiquement. Moins fréquemment, les plasmocytes malins peuvent aussi sécréter seulement une chaîne légère. Exceptionnellement ils peuvent ne pas excréter la protéine qu'ils synthétisent (myélome dit non-excrétant, en fait défini par l'absence d'Ig monoclonale décelable dans le sérum et l'urine ; il s'agit le plus souvent de la production d'Ig de structure anormale, rapidement dégradée et/ou déposée dans les tissus après son excrétion).

Le myélome se caractérise par la présence presque constante, d'emblée ou au cours de l'évolution, de manifestations osseuses.

Dans la majorité des cas, l'intervalle écoulé entre la transformation maligne d'une cellule et l'accumulation d'une masse tumorale accessible au diagnostic est d'au moins deux ans, parfois dix à vingt. Le myélome est une maladie à cinétique de croissance tumorale lente, avec un temps de doublement long à sa phase initiale. C'est une affection du sujet déjà âgé, survenant dans la cinquième ou sixième décennie. Son incidence est d'environ 3/105 sujets. Il n'y a pas de prépondérance sexuelle. Le myélome reste encore une maladie incurable avec une médiane de survie d'environ trois ans. Certains espoirs thérapeutiques s'esquissent cependant : - les sujets jeunes plus seulement sont candidats à des approches à visée éradicatrice (mais la rechute est constante) intensives avec greffes de cellules souches hématopoïétiques (autogreffe de moelle ou greffe de cellules souches sanguines) - utilisation de l'interféron alpha en traitement d'entretien dans les phases de plateau - utilisation des biphosphonates (clodronate [Clastoban®], pamidronate [Arédia®], zolédronate) pour le contrôle des épisodes hypercalcémiques et celui des douleurs osseuses À côté de la classification de Salmon et Durie, visant à estimer de manière indirecte la masse

tumorale, d'autres paramètres pronostiques sont couramment utilisés pour apprécier l'agressivité de la maladie et l'espérance de survie : index de marquage des plasmocytes, concentrations de protéine C réactive et bêta-2-microglobuline, anomalies chromosomiques, délétion du chromosome 13 surtout.

V.2.2 Physiopathologie

Aucun facteur étiologique n'est actuellement identifié de façon formelle. Il ne semble pas y avoir de terrain familial.

V.2.2.1 Prolifération plasmocytaire

Les cellules plasmocytaires tumorales prolifèrent sous l'effet d'un facteur de croissance, l'interleukine 6 (IL-6), dont la production est à la fois autocrine et paracrine. Une implication du virus HHV8 dans la pathogénie de la maladie fait l'objet de débats. La prolifération pathologique implique fréquemment une altération de la transduction du signal liée à des mutations de N-Ras ou de K-Ras. Celles-ci sont observées 1 fois sur 4 au diagnostic, fréquence qui double en cours d'évolution. Seul un faible pourcentage de cellules myélomateuses est en division (en phase S du cycle cellulaire) : la détermination de ce taux par l'index de marquage après exposition à la thymidine tritiée serait un bon facteur pronostique : plus il est élevé, moins bon est le pronostic. Certaines proliférations de faible masse tumorale peuvent rester stables pendant des mois, voire des années, ne justifiant qu'une surveillance clinique : on parle de « myélome indolent ». Les substances relarguées par les plasmocytes malins sont au premier plan et peuvent inclure : - soit une immunoglobuline monoclonale entière, reflet grossier de la masse tumorale. Cette immunoglobuline complète a une structure normale. Lorsque son taux de synthèse est important, l'hyperprotidémie générée peut entraîner un syndrome d'hyperviscosité et une hypervolémie plasmatique. - soit une chaîne légère à l'état libre, laquelle peut se déposer dans les tissus dans l'amylose dite AL (A pour amylose et L pour chaîne légère) et la maladie des dépôts de chaînes légères (LCDD ou maladie de Randall) et/ou bien être excrétée dans les urines et autrefois appelée Protéine de Bence Jones (PBJ, classique phénomène de thermosolubilité - précipitation au chauffage en présence d'acide acétique et redissolution à l'ébullition- inconstant et qui n'est plus recherché). - dans la majorité des cas, à la fois une Ig monoclonale entière et une PBJ Environ 20 % des immunoglobulines monoclonales sont des chaînes légères isolées qui ne sont généralement décelables que dans les urines, dont l'analyse doit être systématiquement couplée à celle du sérum en cas de suspicion de myélome. L'Ig monoclonale entière est 3 fois sur 4 de classe IgG, moins souvent IgA. (la distribution en sous-classes d'IgG et IgA ne reflète pas celle des

plasmocytes normaux). L'Ig monoclonale est de classe IgM dans environ 1 % des cas. Les IgD ou IgE sont exceptionnellement en cause. Les myélomes non excrétants ou non secrétants (inconnu chez l'homme) sont eux aussi exceptionnels (1 % des cas). C'est le plus souvent des raisons rhéologiques, et non une inflammation, qui expliquent l'élévation de la vitesse de sédimentation, et l'aspect « en pile d'assiettes » ou rouleaux des hématies sur le frottis sanguin. - Un facteur d'activation des ostéoclastes (OAF), terme regroupant les substances responsables de la lyse osseuse à proximité ou à distance des foyers tumoraux. L'interleukine 1 (IL-1) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) participent à cette activité cytokinique, ainsi que l'IL-6. C'est l'activité ostéoclastique qui est responsable des douleurs osseuses évocatrices, des fractures pathologiques et de l'hypercalcémie. Les images radiologiques peuvent être celles, caricaturales, des géodes à l'emporte-pièce préférentiellement observées sur le crâne et les autres os plats. Parfois, l'aspect est celui d'une simple déminéralisation diffuse, éventuellement trompeuse chez la femme âgée. Un aspect particulier est celui des fractures-tassements dont on retient qu'au niveau vertébral elles intéressent toujours le corps de la pièce osseuse. La réduction à la fois de l'hématopoïèse et de la production normale d'anticorps polyvalents peuvent se trouver responsables de la fréquence et de la gravité des infections, le déficit d'anticorps explique l'incidence accrue des infections à germes gram positif (streptocoque, hémophilus). La compression médullaire par coulée épidurale est un exemple d'une complication locale de l'infiltration tumorale. La physiopathologie de l'insuffisance rénale est moins univoque. Il s'agit le plus souvent d'une tubulopathie directement liée aux chaînes légères libres, surtout de type 1 (rein myélomateux) Elle peut provenir aussi des dépôts amyloïdes ou de chaînes légères, d'infections, d'une déshydratation notamment en cas d'hypercalcémie. Qu'il soit permis de rappeler ici d'une part qu'une insuffisance rénale à calcémie normale est un myélome jusqu'à preuve du contraire, d'autre part que la scintigraphie osseuse est un mauvais examen dans cette maladie, par manque à la fois de spécificité et de sensibilité. L'IL-6 constitue un facteur de croissance partiellement autocrine et partiellement paracrine du plasmocyte tumoral. Sous l'effet de l'IL-6, le foie secrète de la protéine C réactive (CRP) en l'absence de toute inflammation. Ce marqueur devient alors un témoin de l'agressivité de la maladie. On l'associe parfois à la bêta-2-microglobuline, fragment de la classe I du système HLA qui reflète la masse tumorale, pour proposer une classification pronostique. Il est alors nécessaire de pondérer la valeur de la bêta-2-microglobuline en fonction de l'éventuel degré d'insuffisance rénale puisque cette substance est entièrement filtrée par le glomérule et réabsorbée par le tubule. L'IL6 régule négativement la production hépatique de l'albumine, ce qui peut isolément expliquer la possibilité d'une hypoalbuminémie en cas de myélome à forte masse tumorale. Bien entendu, c'est l'identification de la plasmocytose tumorale, anormale soit par sa morphologie, soit par son nombre (>10 %), qui authentifiera le myélome. C'est toujours le modèle décrit par Salmon et Durie en 1974 qui est le plus fréquemment utilisé comme classification. Il repose sur la quantité de composant monoclonal sérique et urinaire, le nombre de lésions osseuses, l'apparition d'une anémie et d'une hypercalcémie mais aussi sur l'existence d'une insuffisance rénale (A ou B). Les

malades atteints de myélome de stades II et III, agressifs, ont une espérance de vie globalement inférieure à 3 ans, et souvent beaucoup plus courte. Celle-ci a bénéficié de l'introduction, chez les malades de moins de 65 ans, de l'autogreffe de cellules souches autologues précédée d'une polychimiothérapie et d'une irradiation corporelle totale, sans toutefois que cette nouvelle approche bouleverse la durée de vie moyenne, malgré la possibilité de survie prolongée dans certains cas. Certains auteurs restent fidèles aux chimiothérapies « lourdes ». Lorsque ces traitements ne sont pas envisageables, des polychimiothérapies orales ambulatoires de type alkéran-prednisone (protocole d'Alexanian) constituent le traitement le plus standard.

V.2.3 Diagnostic

V.2.3.1 Circonstances de découverte

Le plus souvent le myélome est découvert à l'occasion de signes osseux : douleurs osseuses, parfois fractures spontanées ou non. Ailleurs, ce sont des signes biologiques qui vont attirer l'attention : accélération de la vitesse de sédimentation, pic à l'électrophorèse des protéines sériques. Parfois c'est une complication qui révèle le myélome : infection, complication neurologique, insuffisance rénale.

V.2.3.2 Manifestations cliniques

5. 2. 3. 2. 1 - Manifestations osseuses

5. 2. 3. 2. 1. 1 - *signes cliniques*

Les douleurs sont fréquentes (70 % au diagnostic, 90 % au cours de l'évolution. Elles sont d'intensité et d'horaire variables, localisées ou diffuses, mais jamais erratiques. Elles touchent le rachis, le gril costal, le bassin. Peuvent exister en association des radiculalgies, sciatiques ou cervico-brachiales.

Des fractures pathologiques peuvent apparaître, spontanément ou pour des efforts minimes. Leur gravité tient à leur localisation : rachidiennes avec le risque de tassement vertébral et de compression médullaire aiguë, diaphyse des os longs, côtes et retentissement respiratoire.

Les tumeurs osseuses sont moins fréquentes et plus tardives : elles intéressent essentiellement les os plats (crâne, sternum).

5. 2. 3. 2. 1. 2 - Signes radiologiques

L'aspect le plus typique est celui des géodes à l'emporte-pièce : zones d'ostéolyse, rondes ou ovalaires, sans condensation périphérique, très évocatrices au niveau de la voûte crânienne, mais aussi du gril costal, du bassin et des extrémités des os longs.

Moins fréquente est la déminéralisation diffuse sans ostéolyse, simulant une ostéoporose, parfois associée à des fractures-tassements vertébraux.

Les fractures les plus fréquentes intéressent le rachis, réalisant des tassements multiples, biconcaves, cunéiformes ou en galette, respectant le disque vertébral.

Les formes ostéocondensantes sont exceptionnelles et en général inscrites dans un tableau très particulier.

L'imagerie par tomodensitométrie, et mieux résonance magnétique a pour indication principale l'évaluation de la coulée épidurale lors d'une suspicion de compression médullaire.

La scintigraphie n'a aucun intérêt dans le myélome car pas plus performante que la radiologie conventionnelle.

5. 2. 3. 2. 2 - Autres manifestations cliniques

L'altération de l'état général s'observe le plus souvent dans les formes avancées, le plus souvent sans fièvre, en dehors des complications infectieuses.

En règle, il n'existe pas de syndrome tumoral palpable : pas d'organomégalie (hépatosplénomégalie, adénomégalie).

Les localisations extra-médullaires sont rares, et le plus souvent le propre de formes avancées. Elles seront détaillées dans les formes cliniques, ainsi que les complications.

V.2.3.3 Autres manifestations cliniques

5. 2. 3. 2. 1 - Modifications de l'hémogramme

Une anémie normochrome, normocytaire, arégénérative est très fréquente (60 %) dans le myélome, souvent multifactorielle (insuffisance médullaire, rénale, hypervolémie plasmatique).

Elle s'accompagne volontiers d'un aspect évocateur en piles d'assiettes ou en rouleaux des hématies, non pathognomonique.

Les neutropénies et/ou thrombopénies sont plus rares, et plus tardives, accentuées par les chimiothérapies.

Un discret passage sanguin de plasmocytes est parfois noté, inférieur à 3 % des leucocytes.

5. 2. 3. 2. 2 - Étude la moelle osseuse

Le myélogramme par ponction sternale met en évidence :

- une plasmocytose médullaire franche supérieure à 10 %, constituée de cellules anormales (plurinucléées, avec inclusion cytoplasmique, aspect flammé du cytoplasme, cellules vacuolées de Mott, corps de Russel) ;
- rarement le myélogramme est normal, par inégalité de répartition de la prolifération plasmocytaire : il faut alors avoir recours à la biopsie ostéo-médullaire qui seule est à même de détecter les foyers plasmocytaires, qui ont d'autant plus de probabilité d'être malins qu'ils sont de localisation péri-artérielle ou proche des travées osseuses.

5. 2. 3. 2. 3 - Le reste du bilan initial

Il a pour but de :

- rechercher une éventuelle complication,
- d'évaluer l'agressivité (protéine C réactive) et la masse tumorale (bêta-2-microglobuline) pour apprécier le pronostic.

V.2.4 Formes cliniques

V.2.4.1 Les myélomes non excrétants

Des signes cliniques évocateurs de myélome associés à une absence de pic monoclonal, une hypogammaglobulinémie et une VS normale font suspecter la rare possibilité d'un myélome non sécrétant. Le diagnostic ne peut en être fait que par l'analyse en immunofluorescence directe des plasmocytes médullaires obtenus par ponction. Le prélèvement de moelle est fait sur tube hépariné, et les frottis sont réalisés après sédimentation sur macromolécules de dextran (type Plasmion® ou Gélofusine®) et lavages. Le simple frottis à visée hématologique est inutilisable.

V.2.4.2 Les plasmocytomes solitaires

Il existe deux variétés de plasmocytomes solitaires, selon leur localisation osseuse ou extra-osseuse.

Le plasmocytome osseux solitaire se présente sous la forme d'une lésion le plus souvent ostéolytique du rachis, du pelvis et du fémur, avec parfois un aspect radiologique multikystique en bulles de savon. C'est la biopsie qui permet le diagnostic, les prélèvements médullaires en d'autres sites étant normaux. Le contingent monoclonal peut être décelable et disparaître après un traitement local chirurgical ou une irradiation. Des rémissions prolongées (5 à 20 ans) sont possibles, mais l'histoire naturelle de la maladie est la progression vers un authentique myélome multiple.

Le plasmocytome extra-osseux prend le plus souvent naissance dans le sous-épithélium des voies aériennes supérieures, parfois d'autres tissus mous (testicule, etc.). Après un traitement local bien conduit, son évolution vers un authentique myélome multiple est beaucoup plus rare, la dissémination se faisant plutôt comme celle d'un cancer.

V.2.4.3 La leucémie à plasmocytes

Elle réalise un tableau de leucémie aiguë (signes généraux, fièvre, insuffisance médullaire) avec une plasmocytose sanguine supérieure à 20 %. Son pronostic est sombre.

V.2.5 Évolution et pronostic

L'évolution du myélome est invariablement fatale. Si chacune des complications énumérées plus tôt est susceptible d'être fatale, les causes principales de décès sont les infections et de la progression du syndrome tumoral. En l'absence de traitement, la survie médiane est d'environ 6 mois. Il est classique de prévoir une survie médiane de 3 ans en cas de réponse au traitement initial, et de le réduire de moitié dans le cas contraire ou en présence d'une atteinte organique significative lors du diagnostic. Un quart des patients survit plus de 5 ans, moins de 5 % d'entre eux vit plus de 10 ans. Ces chiffres bruts recouvrent, on s'en doute, des situations bien différentes que les groupes coopératifs s'attachent à distinguer.

La classification clinique de Salmon et Durie tente de corrélérer un certain nombre de paramètres courants à l'intensité de la masse tumorale. Encore utile, elle a depuis longtemps dévoilé ses insuffisances. La combinaison du taux circulant de Beta2microglobuline et de l'index de marquage des plasmocytes lorsque sa mesure est possible est sans doute plus précise. Des valeurs faibles de ces 2 paramètres laissent espérer une survie supérieure à 6 ans.

Plus récemment, l'existence en cytogénétique conventionnelle ou en FISH d'une délétion partielle du chromosome 13 comporte - surtout lorsqu'elle est associée à une élévation de la Beta2microglobuline - une valeur pronostique péjorative. L'accord n'est pas fait sur la portion critique du chromosome, même si 13q14 semble incriminé.

V.3 TRAITEMENT

V.3.1 Principes

Les gammopathies monoclonales ne doivent en aucun cas recevoir de traitement avant que la preuve de leur malignité ait été apportée. Tous les patients répondant aux critères minimaux du diagnostic de myélome ne doivent pas être traités d'emblée : l'indication apparaît lorsque la masse tumorale devient importante, ce qui correspond grossièrement au stade II ou III de la classification de Salmon et Durie, ou en présence d'une complication.

V.3.2 Moyens

La polychimiothérapie représente le moyen thérapeutique le plus utilisé. Le traitement de référence, ambulatoire, a été décrit par Alexanian en 1969 et associe des cures de 4 jours associant melphalan (8mg/m²/j) et prednisone (40 mg/m²/j), l'intervalle historique de 6 semaines étant dans les faits devenu mensuel. Une réponse est objectivable pour 50-60 % des patients, elle est habituellement entretenue par la poursuite de ce traitement jusqu'à l'obtention d'une phase de plateau et en tout cas au moins un an. Ce qui expose au risque d'une myélodysplasie voire d'une leucémie aiguë secondaire. Des polychimiothérapies intraveineuses séquentielles introduisant vincristine, cyclophosphamide et anthracyclines ont également été beaucoup prescrites, pour être progressivement supplantées par le VAD, initialement proposé en traitement des rechutes. Ce traitement repose sur la perfusion continue de faibles doses d'adriamycine (9 mg/m²/j) et de vincristine (0,4 mg/m²/j) pendant 4 jours et sur des assauts de 40 mg/j x 4j de dexaméthasone eux-mêmes espacés par des périodes de 4 jours au moins les 2 premiers cycles. Les rémissions obtenues sont partielles et transitoires. L'Interféron alpha été proposé pendant les années 90 en tant que traitement d'entretien, mais est aujourd'hui abandonné dans cette indication. Le thalidomide à une dose allant de 200 à 800mg/j est efficace dans près d'un tiers des situations de rechute, la réponse chez les patients répondeurs étant durable. Il agirait en réduisant la néoangiogenèse tumorale.

La radiothérapie à une dose équivalente à 20-25 Grays en étalement classique permet de contrôler un processus douloureux et/ou tumoral localisé non contrôlé par la chimiothérapie.

L'autogreffe de cellules-souches hématopoïétiques permet d'obtenir (au prix d'une mortalité initiale non-négligeable) d'authentiques rémissions complètes dans plus d'un quart des cas, et une survie sans progression à 3 ans de l'ordre de 60 %, avec cependant une médiane de survie qui n'est pas vraiment affectée, parfois très prolongée, mais la rechute (inéluçtable) immunologique pouvant précéder longtemps la rechute clinique. Le traitement par double autogreffe ne semble pas apporter de bénéfice supplémentaire, sauf peut-être aux patients dont le taux de Beta2microglobuline au diagnostic est faible. La sélection positive des cellules CD34+ avant congélation du greffon a été explorée comme un moyen de purge in vitro des cellules tumorales mais les résultats obtenus ne sont guère convaincants. En ce qui concerne les allogreffes de moelle, il existe un effet allogénique antitumoral indéniable, in vivo comme in vitro. Cependant l'âge médian de survenue de la maladie ne leur laisse pour l'instant qu'une place modeste car leur conditionnement est très toxique. L'évaluation de greffes à conditionnement atténué est en cours.

Plusieurs modèles de vaccination antitumorale et de thérapie cellulaire sont explorés au laboratoire (interruption du signal Ras par la farnesyl transférase, perturbation de la croissance sous IL6...) et dans certains essais thérapeutiques en cours.

Les traitements spécifiques de l'anémie par transfusion ou érythropoïétine, des infections, des douleurs osseuses, de l'hypercalcémie par bisphosphonates et hyperdiurèse alcaline voire d'une compression médullaire ou d'une insuffisance rénale s'articulent avec les thérapeutiques cytolytiques.

Il est cependant nécessaire de considérer à part le rôle des bisphosphonates en tant qu'inhibiteurs de la résorption osseuse ostéoclastique. Au cours d'études contrôlées, le pamidronate associé à une chimiothérapie a montré une réduction significative des complications osseuses et des douleurs correspondantes, et pourrait allonger l'espérance de survie. Les molécules de 3e génération comme le zolédronate sont encore plus prometteuses.

V.4 MALADIE DE WALDENSTRÖM

La macroglobulinémie de Waldenström est un variant du lymphome lymphocytaire ou lymphoplasmocytaire dans lequel les cellules néoplasiques synthétisent de grandes quantités d'IgM monoclonale. Dans cette situation, le patient est susceptible, à côté du syndrome tumoral classique, de développer des signes cliniques directement liés à cette IgM soit par son aspect quantitatif (syndrome d'hyperviscosité) soit du fait de son activité immunologique qu'elle soit dirigée contre des autoantigènes du système nerveux ou qu'elle ait les caractéristiques d'une agglutinine froide ou d'une cryoglobuline. Ces complications peuvent être inaugurales et se voir en général avant que le diagnostic de MW soit possible, donc dans des IgM apparemment primitives.

Les troubles hémorragiques sont liés à la présence des IgM à la surface plaquettaire, entravant l'hémostase primaire. L'hémodilution est responsable d'une anémie régulièrement surévaluée. Il y a exceptionnellement un syndrome osseux.

L'activité antiprotéine de myéline est responsable de paresthésies distales des quatre membres, prédominant le plus souvent aux membres inférieurs, extrêmement gênantes et accompagnées au cours de l'évolution de signes sensitifs superficiels et profonds voire moteurs. Une régression partielle sous l'effet du traitement est possible si celui-ci a été suffisamment précoce.

VI BIBLIOGRAPHIE

Alexanian R, Goeken JA, Keren DF, Kyle RA, Tomar RH, Gorevic PD. Monoclonal Guidelines Panel. : <http://www.dokkyomed.ac.jp/dep-k/cli-path/aaa-super/ppframe.htm>

VII ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- Alexanian R, Goeken JA, Keren DF, Kyle RA, Tomar RH, Gorevic PD. : Monoclonal Guidelines Panel.

Item 127 : Transplantation d'organes

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	4
INTRODUCTION.....	4
I Aspects épidémiologiques.....	4
II Aspects immunologiques.....	5
II.1 Le rejet	5
II.1.1 Le rejet hyperaigu	5
II.1.2 Le rejet aigu cellulaire	7
II.1.3 Le rejet chronique	7
II.2 Mécanismes de la réaction allogénique	7
II.2.1 Activation T.....	8
II.2.2 Infiltration du greffon.....	8
II.2.3 Agression des cellules parenchymateuses.....	9
III Principes de traitement	9
III.1 Les inhibiteurs de la migration	10
III.2 Les anticorps anti-lymphocytes T.....	10
III.3 Les médicaments qui bloquent l'activation et la prolifération des lymphocytes...11	
III.3.1 Les inhibiteurs du premier signal d'engagement du récepteur T	11
III.3.2 La cyclosporine A (Néoral®)	11
III.3.3 Le tacrolimus ou FK506.....	12
III.4 Les inhibiteurs de la costimulation ou inhibiteurs du deuxième signal	13
III.5 Les inhibiteurs du troisième signal d'action de cytokines	13
III.6 Les inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques pour bases puriques et pyrimidiques	15
III.6.1 Les inhibiteurs des bases pyrimidiques	15
III.6.2 Les inhibiteurs des bases puriques.....	15
III.6.3 Antifoliques	16
III.6.4 Alkylants.....	17

III.6.5	Les inhibiteurs de l'infiltration du greffon.....	17
III.6.6	Principes thérapeutiques.....	18
IV	Complications et surveillance.....	18
IV.1	L'hospitalisation.....	18
IV.2	Les quatre premiers mois.....	20
IV.3	Le long terme.....	21
V	Aspects éthiques et légaux.....	23
V.1	Décision d'inscription d'un patient sur une liste d'attente.....	23
V.2	Le prélèvement d'organes.....	25
V.3	Décision d'attribution d'un greffon à un patient en liste d'attente.....	26
VI	Bibliographie.....	27
VII	Annexes.....	27
	Bibliographie.....	27

OBJECTIFS

ENC :

- Expliquer les aspects épidémiologiques et les résultats des transplantations d'organe et l'organisation administrative.
- Expliquer les principes de choix dans la sélection du couple donneur receveur et les modalités de don d'organe.
- Argumenter les principes thérapeutiques, et les modalités de surveillance d'un sujet transplanté.
- Argumenter les aspects médico-légaux et éthiques liés aux transplantations d'organes.

INTRODUCTION

Une meilleure connaissance des mécanismes de rejet et la découverte de molécules immunosuppressives ont permis, dans les années soixante, le remplacement chez l'homme d'organes vascularisés non fonctionnels par des organes humains prélevés chez d'autres hommes (homogreffe ou allogreffe) : d'abord le rein, puis le cœur, le foie, le poumon, le pancréas et enfin l'intestin. L'amélioration des résultats à court, puis à long terme a créé progressivement un élargissement des indications des transplantations d'organes aboutissant à une situation de pénurie de greffons. Parallèlement la nécessité de maintenir pendant toute la durée de vie du greffon un traitement immunosuppresseur a induit la survenue de nouveaux problèmes cliniques liés en particulier à l'immunodéficit chronique.

I ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

En France plus de 30 000 personnes vivent avec un organe transplanté. Comme le montre la figure 1 le nombre de patients transplantés chaque année a rapidement augmenté tout au long des années 80 pour atteindre un maximum en 1991 (3 572) et ensuite diminuer légèrement en raison de la pénurie de greffons disponibles. Depuis 10 ans ce chiffre est resté relativement stable aux alentours de 3 000. Le rein représente de loin la première transplantation d'organe (1 842 en 1999), suivi du foie (699), du cœur (321), du poumon (71), du bloc cœur poumons (28), du pancréas (49) et de l'intestin (7).

Cette activité ne permet pas de répondre aux besoins de santé publique car les besoins sanitaires exprimés à travers les inscriptions sur les listes d'attente concernent 4 233 patients nouvellement inscrits au cours de l'année 1999, dont 2485 pour une transplantation rénale, 934 pour une transplantation hépatique, 507 pour une transplantation cardiaque, 131 pour une transplantation pulmonaire, 114 pour une transplantation pancréatique et 9 pour une transplantation intestinale (rapport *Établissement Français des Greffes*). Ainsi le nombre de transplantations réalisées ne représente que 71,27 % des indications posées dans l'année. Le déséquilibre entre l'offre de soins et la demande est encore plus grand puisque les 4 233 nouveaux inscrits s'ajoutent aux 5 345 patients restant inscrits en attente d'un greffon au 31/12/1998. Les conséquences de ce déséquilibre impliquent un allongement du délai d'attente (seuls 75 % des inscrits séjournent en liste d'attente moins de 42,9 mois pour le rein, 11,2 mois pour le cœur, 7,6 mois pour le foie).

D'autre part environ 300 patients décèdent chaque année faute d'avoir été transplantés à temps. Cette pénurie a probablement entraîné une modulation spontanée des inscriptions en liste d'attente et la demande de soins est donc encore supérieure aux inscriptions en liste d'attente. Ceci est d'autant plus regrettable que les résultats en terme de survie des patients, des greffons et de qualité de vie continuent à s'améliorer régulièrement. Pour un patient transplanté entre 1992 et 1998 la survie était respectivement de 72,3 % et 77,6 % à 1 an, 62,1 % et 68,6 % selon qu'il s'agisse d'une greffe de cœur ou de foie. Pendant la même période la survie moyenne d'un greffon rénal était de 88 % à 1 an et de 75,5 % à 5 ans.

Au total environ 3 000 patients sont transplantés chaque année en France alors qu'environ 10 000 sont inscrits.

Cette situation de pénurie entraîne le décès d'environ 300 patients inscrits et non greffés.

II ASPECTS IMMUNOLOGIQUES

II.1 LE REJET

La transplantation d'un organe allogénique est avant tout caractérisée par une réponse immunitaire contre l'organe, qui conduit au rejet. Il existe schématiquement trois types de rejets :

II.1.1 Le rejet hyperaigu

Le rejet hyperaigu survient dans les heures qui suivent la transplantation. Il survient essentiellement en transplantation rénale et semble plus rare en transplantation cardiaque ou hépatique. Il est lié à l'existence d'anticorps préformés qui se fixent sur l'endothélium du

greffon lors de la revascularisation et entraînent la fixation et l'activation du complément, l'activation de l'endothélium qui exprime à sa membrane des molécules d'adhérence et des molécules pro-coagulantes. La conséquence en est au niveau du rein la thrombose des artères et la nécrose hémorragique du greffon nécessitant la transplantectomie d'urgence. Il n'existe pas de traitement curatif. Le seul traitement est préventif. Comme la grande majorité des anticorps responsables du rejet hyper aigu sont les anticorps anti HLA, la prévention repose sur la recherche d'anticorps anti HLA chez les patients en liste d'attente et la réalisation d'un cross match juste avant la transplantation (test de cytotoxicité entre les lymphocytes d'un ganglion du donneur et le sérum du receveur potentiel. On ne transplantera que si ce test est négatif. Cf. plus bas.

Les anticorps anti-HLA apparaissent essentiellement dans trois circonstances : après une transfusion sanguine, lors d'une grossesse même non menée à terme et lors d'une transplantation. Il importe donc, chez tout patient transfusé atteint d'une insuffisance rénale et susceptible d'être un jour transplanté, de rechercher l'apparition d'anticorps anti-HLA dans les semaines suivant la transfusion et de garder le sérum positif en sérothèque en vue de réaliser le cross match. La recherche d'anticorps anti-HLA se fait contre un panel de cellules (au moins 25) censé représenter la population générale. Le test standard utilisé est un test de lymphocytotoxicité en présence de complément et détecte donc les anticorps d'isotypes IgM et IgG. Les résultats sont exprimés en pourcentage de cellules lysées. Les patients sont considérés comme immunisés lorsqu'il existe au moins une cellule lysée et hyperimmunisés lorsque plus de 75 % des cellules sont lysées. Il est bien entendu plus difficile de trouver un greffon compatible pour un patient hyperimmunisé et ces patients bénéficient de priorités pour l'attribution d'un greffon sans incompatibilités HLA. Il importe de différencier les anticorps anti-HLA des auto-anticorps, généralement des IgM, qui reconnaissent des structures membranaires lymphocytaires et non endothéliales. De nouvelles techniques Elisa et/ou de cytométrie de flux permettent de mieux analyser les spécificités des anticorps anti-HLA et sont en cours d'évaluation.

Le cross match consiste à rechercher, juste avant la greffe, la présence dans les différents sérums du receveur d'anticorps dirigés contre les antigènes HLA du greffon que l'on se propose de transplanter. L'idéal serait d'effectuer le test avec l'endothélium du donneur. Pour des raisons évidentes de facilité de recueil de cellules, le test est effectué avec les lymphocytes du donneur. C'est un test de lymphocytotoxicité dépendant du complément, détectant la présence d'IgM ou d'IgG. La présence d'IgG dirigés contre les lymphocytes T du donneur est une contre-indication à la greffe car elle s'accompagnerait de la survenue d'un rejet suraigu. Lorsque les anticorps sont des IgM, la réaction est négativée en présence de déthiotreitol qui rompt les ponts disulfures de la molécule IgM et la greffe n'est généralement pas contre-indiquée (dans ce cas les anticorps détectés sont le plus souvent des anticorps anti-lymphocytes et non des anticorps anti-HLA).

II.1.2 Le rejet aigu cellulaire

Le rejet aigu cellulaire est dû à la reconnaissance par les lymphocytes T du receveur des antigènes allogéniques du donneur. Les lymphocytes s'activent, prolifèrent, envahissent le greffon pour en anéantir la fonction. Le rejet aigu cellulaire nécessite une immunisation et met donc plusieurs jours à survenir (plus de 5 jours). Il prend une expression différente selon l'organe et est inéluctable en l'absence de traitement immunosuppresseur. Actuellement, grâce aux traitements immunosuppresseurs, les épisodes de rejet aigu surviennent dans moins de 20 % des transplantations, n'entraînent que des altérations modestes de la fonction des organes, généralement bien contrôlées par une modification du traitement immunosuppresseur (bolus de méthylprednisolone essentiellement). Le rejet aigu cellulaire survient essentiellement dans les 3 premiers mois avec un pic de fréquence dans le premier mois. Néanmoins il peut s'observer à tout moment en cas d'arrêt du traitement immunosuppresseur (non-compliance). Il est diagnostiqué par la ponction biopsie de l'organe greffé et les lésions observées font l'objet de classifications internationales (par exemple classification de Banff pour le rein).

II.1.3 Le rejet chronique

Le rejet chronique est une entité mal définie qui correspond à une dégradation progressive de la fonction du greffon associée à la survenue d'une fibrose, d'une atteinte des vaisseaux artériels dont la lumière se rétrécit progressivement (vasculopathie du transplant). Les mécanismes moléculaires de ce rejet chronique, qui limite la durée de vie des organes transplantés, sont mal connus. Il s'agit probablement d'une réponse immunitaire chronique, à bas bruit, initiée par une présentation indirecte des alloantigènes, et dirigée contre les structures vasculaires, et particulièrement endothéliales, du greffon. Les processus de réparation des dommages liés à cette agression font appel à la synthèse de facteurs de croissance, comme le TGF- β , qui induisent la fibrose et le rétrécissement progressif de la paroi des vaisseaux.

II.2 MECANISMES DE LA REACTION ALLOGENIQUE

La réponse allogénique est particulièrement intense puisque l'on considère que 5 à 10 % des lymphocytes T sont activés par les antigènes allogéniques, tant in vitro lors de la culture mixte lymphocytaire qu'in vivo au cours de la réaction de rejet, alors que la fréquence des précurseurs T vis-à-vis d'un antigène de l'environnement (par exemple une protéine virale) est de 10^{-4} à 10^{-5} . Les principaux alloantigènes sont les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité, donc chez l'homme les antigènes HLA (Human Leucocyte Antigens).

Plusieurs théories ont été émises pour expliquer la force de la réponse allogénique.

II.2.1 Activation T

L'activation des lymphocytes T qui se produit lors d'un phénomène de rejet de greffe est strictement identique à celle se déroulant lors de n'importe quelle autre réponse immunitaire, et implique une succession de signaux, reçus de l'environnement de la cellule, aboutissant à la prolifération lymphocytaire.

II.2.2 Infiltration du greffon

Les lymphocytes activés infiltrent le greffon par un processus en cascade faisant intervenir, les molécules d'adhérence d'une part, les chimiokines d'autre part. L'expression des molécules d'adhérence varie au niveau des cellules endothéliales dans les phénomènes inflammatoires, ce qui favorise le recrutement de leucocytes par ailleurs attirés par les chimiokines. Chaque sous population leucocytaire exprime à sa membrane des récepteurs de chimiokines différents. Cette multiplicité explique la sélectivité du recrutement leucocytaire en fonction du gradient de chimiokines présentes à la surface de l'endothélium du greffon. Par exemple, en présence de chimiokines synthétisées sous l'influence de l'interféron γ , seuls les lymphocytes ayant à leur membrane un récepteur de ces chimiokines seront activés.

L'infiltration du greffon comporte 4 étapes successives :

1. La capture et le roulement. L'interaction entre les sélectines endothéliales P et E et la molécule PSGL-1 à la membrane des lymphocytes T activés entraîne un roulement des lymphocytes T le long de l'endothélium du greffon avec un ralentissement puis un arrêt.
2. L'arrêt et l'activation. L'arrêt permet un contact intime entre les surfaces endothéliales et lymphocytaires. L'endothélium du greffon activé par les lésions d'ischémie reperfusion, par les manipulations lors de l'acte chirurgical, a synthétisé des chimiokines qui sont fixées sur les protéoglycannes au pôle apical des cellules endothéliales. Les chimiokines peuvent donc se lier aux récepteurs membranaires lymphocytaires de chimiokines pour entraîner un nouveau signal de transduction intracellulaire (signal 5 ?) qui, par l'intermédiaire de nouvelles phosphorylations, va entraîner des modifications conformationnelles des intégrines LFA-1 et VLA-4, les faisant passer d'un état « non adhésif » à un état « adhésif ».

3. L'adhésion forte est donc la troisième étape indispensable à l'infiltration du greffon. En son absence les lymphocytes se détachent de l'endothélium et retournent dans la circulation sanguine. Elle se fait par l'intermédiaire des liaisons LFA-1/ICAM-1 d'une part VLA-4/VCAM-1 d'autre part.
4. Le passage transendothélial représente la quatrième étape.
5. Il nécessite un réarrangement du cytosquelette lymphocytaire ainsi qu'une modulation de l'adhérence induite par les intégrines. Les signaux induits par les ligands de CD31 et des JAM accélèrent la migration.

II.2.3 Agression des cellules parenchymateuses

Les mécanismes en sont encore mal élucidés ; en particulier la part respective des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques des alloantigènes du greffon (environ 1 % des cellules de l'infiltrat) et du reste de l'infiltrat (lymphocytes T « helper », NK, B, monocytes/macrophages, éosinophiles...). Néanmoins les lymphocytes T qui infiltrent les cellules parenchymateuses (« tubulite » en transplantation rénale) peuvent agresser les cellules par au moins deux mécanismes :

- un mécanisme sécrétoire faisant intervenir la perforine dont la polymérisation entraîne une perforation de la membrane de la cellule cible et le Granzyme B, enzyme protéolytique qui peut alors pénétrer dans la cellule et entraîner sa destruction ;
- un mécanisme non sécrétoire d'apoptose, la trimérisation et l'activation de la molécule Fas à la surface de la cellule cible par son ligand Fas L à la surface des lymphocytes T activés entraînant un signal de mort intracellulaire par l'intermédiaire de caspases.

III PRINCIPES DE TRAITEMENT

Le traitement vise essentiellement à prévenir la survenue d'un épisode de rejet irréversible sans entraîner des complications irrémédiables liées à un excès d'immunosuppression. Il est basé sur la connaissance des mécanismes de la réaction allogénique.

Les médicaments immunosuppresseurs

Ils visent actuellement à diminuer la réaction allogénique en :

1. inhibant la migration et/ou l'activation des cellules dendritiques

2. détruisant les lymphocytes T
3. empêchant l'activation et la prolifération des lymphocytes par inhibition d'un ou plusieurs des 4 signaux d'activation.
4. bloquant l'infiltration du greffon.

III.1 LES INHIBITEURS DE LA MIGRATION

Les inhibiteurs de la migration et/ou de la maturation des cellules dendritiques sont actuellement peu utilisés en clinique. Les anticorps monoclonaux anti-CD40L agissent en partie en bloquant l'activation des cellules dendritiques, la liaison CD40L/CD40 induisant l'expression membranaire des molécules d'adhérence ICAM-1, VCAM-1 et des molécules de costimulation B7. Il est probable que certains des effets des corticostéroïdes, largement utilisés en transplantation rénale, soient liés à leur action sur les cellules dendritiques. Il pourrait en être de même pour le mycophénolate mofetil et les dérivés de la vitamine D3.

III.2 LES ANTICORPS ANTI-LYMPHOCYTES T

Les anticorps anti-lymphocytes T soit monoclonaux (OKT3®), soit polyclonaux (thymoglobuline®, lymphoglobuline®), entraînent une lymphopénie T rapide et massive. La thymoglobuline®, préparation d'immunoglobulines G de lapins immunisés par des thymocytes humains, est largement utilisée à la posologie de 1,25 mg/kg en perfusion lente par voie centrale (cathéter ou fistule artérioveineuse). La durée d'utilisation est courte (quelques jours) en raison de la lymphopénie T profonde qu'elle entraîne et qui sert à en surveiller l'efficacité. La posologie quotidienne est en effet adaptée de façon à maintenir le nombre des lymphocytes T CD3+ sanguins au-dessous de 20 par mm³. Les premières administrations d'anticorps anti-lymphocytes T peuvent s'accompagner de fièvre, avec frissons, liée à la libération de cytokines lors de l'opsonisation par les macrophages des lymphocytes T recouverts d'anticorps. Le relargage de cytokines, en particulier de TNF, peut être massif en cas d'utilisation d'OKT3® et à l'origine de manifestations cliniques sévères (syndrome de détresse respiratoire aiguë) et est prévenu par l'utilisation de corticoïdes. Les anticorps anti-lymphocytes T, d'origine animale, sont immunisants et peuvent induire l'apparition d'anticorps contre les protéines xenogéniques et déclencher une maladie sérique. Celle-ci peut débuter à partir du 7e jour d'utilisation sous forme de fièvre associée à des arthralgies, une éruption cutanée à type de rash ou d'urticaire et une hypo-complémentémie (baisse du CH50). L'immunisation contre les anticorps anti-lymphocytes T peut surtout entraîner une inefficacité de ceux-ci, marquée par une augmentation rapide du nombre des lymphocytes T CD3+ et un risque de survenue de rejet cellulaire aigu.

III.3 LES MEDICAMENTS QUI BLOQUENT L'ACTIVATION ET LA PROLIFERATION DES LYMPHOCYTES

Les médicaments qui bloquent l'activation et la prolifération des lymphocytes sont les médicaments immunosuppresseurs, actuellement les plus utilisés.

III.3.1 Les inhibiteurs du premier signal d'engagement du récepteur T

Les inhibiteurs du premier signal d'engagement du récepteur T sont des inhibiteurs de la transcription de cytokines. Ils sont représentés avant tout par les inhibiteurs de la calcineurine, Néoral® et Prograf®, mais d'autres molécules, en particulier des inhibiteurs de ZAP 70, sont actuellement à l'étude.

III.3.2 La cyclosporine A (Néoral®)

La cyclosporine A (Néoral®) est un décapeptide cyclique lipophile isolé en 1970 à partir d'un champignon : *Tricoderma polysporum* ou *Tolyposcladium inflatum*. C'est une drogue hautement spécifique du lymphocyte T qui inhibe la translocation de NFAT mais aussi d'autres facteurs de transcription tels que AP-1 et NF- κ B dont l'action dépend en partie de la calcineurine. Elle diminue la synthèse de l'IL-2, mais aussi celle de l'IL-3, de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-13, de l'IFN γ , du TNF α , du GM-CSF ainsi que l'expression de protéines membranaires telles que le ligand de CD40 CTLA4 et le ligand de Fas. En revanche la transcription de cytokines « régulatrices », telles que l'interleukine-10 et le TGF- β , n'est pas diminuée. Comme le TGF- β est un puissant inhibiteur de la prolifération lymphocytaire induite par l'interleukine-2, une augmentation d'expression de TGF- β , telle que celle observée sous l'action de la cyclosporine dans les lymphocytes activés, pourrait contribuer à expliquer l'action immunosuppressive de la cyclosporine. Elle pourrait aussi rendre compte de certains de ses effets secondaires néfastes (prolifération fibroblastique et lésions de fibrose).

Le Néoral est administré per os à la posologie de 6 mg.kg⁻¹.j⁻¹ en deux prises en raison d'une demi-vie de 6 à 20 heures. La biodisponibilité relativement médiocre observée avec des capsules (Sandimmun®) a été améliorée par l'utilisation d'une microémulsion (Néoral®). La posologie quotidienne est adaptée selon le taux résiduel généralement matinal mesuré sur sang total par HPLC ou par méthode immunologique. Le taux résiduel efficace de 100 à 200 ng/ml est généralement obtenu en 3 à 5 jours de traitement. La fourchette thérapeutique relativement étroite de la cyclosporine et la possibilité de

variations de ce taux résiduel nécessitent une détermination régulière de ce taux résiduel. En cas d'impossibilité d'administration par voie orale, la voie intraveineuse peut être utilisée en divisant la posologie quotidienne par 3. Il faut savoir qu'aux doses utilisées en thérapeutique, l'activation calcineurinique intralymphocytaire in vivo n'est diminuée que de 50 % avec des variations allant de 30 à 70 %. La ciclosporine A est métabolisée en au moins 20 métabolites, les 3 principaux étant formés par monohydroxylation (AM1 et AM9) ou par déméthylation (AM 4N). S'il existe un effet métabolique de premier passage au niveau de l'intestin lors de l'absorption, la métabolisation est essentiellement hépatique au niveau de l'isoenzyme III A du cytochrome P450, ce qui explique l'existence d'interactions pharmacocinétiques avec un certain nombre de drogues qui sont des inducteurs ou des substrats du cytochrome P450. La connaissance de l'interaction de ces drogues est importante à connaître car elles peuvent, en diminuant les taux sanguins de ciclosporine, la rendre inefficace et en l'augmentant, la rendre toxique. La toxicité de la ciclosporine est essentiellement vasculaire (hypertension artérielle) et rénale (vasoconstriction et lésions d'ischémies réversibles en cas de toxicité aiguë, fibrose et lésions vasculaires irréversibles en cas de toxicité chronique). L'hypertrophie gingivale et l'hyperpilosité sont par ailleurs des effets secondaires fréquents.

III.3.3 Le tacrolimus ou FK506

Le tacrolimus ou FK506. Le tacrolimus ou FK506 (Prograf®) est un macrolide cyclique isolé d'un micro-organisme tellurique : *Streptomyces tsukuboensis*. Bien qu'il ait une structure très différente de la ciclosporine et qu'il se fixe sur un autre récepteur intracellulaire, le FKBP-12, son mécanisme d'action est assez similaire. Il inhibe la synthèse de cytokines par son action anticalcineurinique. La différence avec la ciclosporine pourrait être la moindre induction de TGF- β aux doses thérapeutiques utilisées.

Le Prograf® est administré per os à la posologie de 0,1 à 0,2 mg.kg⁻¹.j⁻¹ en deux prises. La biodisponibilité est supérieure à celle de la ciclosporine et la dose thérapeutique est obtenue en 2 à 3 jours. La posologie est adaptée selon le taux résiduel (5 à 10 ng/ml) mesuré sur sang total. En cas d'impossibilité d'administration per os, même par sonde gastrique, la voie intraveineuse peut être utilisée en diminuant la posologie par 5. D'autres formes galéniques comme des pommades, peuvent être utilisées. L'efficacité immunosuppressive du Prograf® est peut être légèrement supérieure à celle du Néoral®. Le tacrolimus est métabolisé par le foie par le cytochrome P450 IIIA et il présente les mêmes interactions médicamenteuses que la ciclosporine. Les effets secondaires (hypertension artérielle, néphrotoxicité) sont assez similaires à ceux de la ciclosporine bien que peut être moins prononcés. Le Prograf® n'induit pas d'hypertrophie gingivale et d'hyperpilosité. En revanche des effets neurologiques (tremblements) et des troubles de la glycorégulation peuvent être observés et parfois se corriger en diminuant la posologie.

III.4 LES INHIBITEURS DE LA COSTIMULATION OU INHIBITEURS DU DEUXIEME SIGNAL

Les inhibiteurs de la costimulation sont représentés :

- soit par les corticoïdes qui inhibent la synthèse de cytokines en particulier en inhibant la fixation nucléaire des facteurs de transcription AP-1 et NF-kB (7). Les corticoïdes sont lipophiles et peuvent traverser la membrane cellulaire pour s'associer à des récepteurs intracellulaires. Les complexes corticoïdes-récepteurs activés migrent dans le noyau et se fixent sur des séquences régulatrices de la transcription de gènes, soit pour le inhiber (jun kinases), soit pour les activer (lipocortine, I-kB). Les complexes stéroïdes-récepteurs peuvent aussi s'associer à certains facteurs de transcription (AP-1) et les inhiber, les conséquences en sont la diminution de synthèse de médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes), de cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-13, TNFa, GM-CSF) et de chimiokines (Rantes, MIP1a, CSF, etc.), et l'inhibition de l'adhérence et de l'extravasation leucocytaire. Les corticoïdes peuvent aussi induire la synthèse de PAI-1 et de TGFb. A forte dose, le Solumedrol entraîne une apoptose des lymphocytes T, préférentiellement des lymphocytes T CD4+ ;
- soit par des molécules (anticorps monoclonaux, protéines de fusion) empêchant la liaison de protéines membranaires complémentaires à la surface des cellules présentatrices et des lymphocytes T. Tel est le cas des anticorps antiligand de CD40, qui bloquent l'interaction CD40-CD40L, ou de CTLA4-Ig, protéine de fusion issue de la recombinaison du gène de CTL4 et du gène g d'une IgG humaine qui bloque la liaison entre les molécules B7 (CD80, CD86) et CD28. Tel est le cas aussi de certains anticorps monoclonaux contre certaines molécules d'adhérence (LFA-1). Ces molécules, qui ne sont pas actuellement commercialisées, font l'objet de résultats encourageants en greffe d'organes ou de moelle osseuse et dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

III.5 LES INHIBITEURS DU TROISIEME SIGNAL D'ACTION DE CYTOKINES

Les inhibiteurs d'action de cytokines bloquent la transduction des signaux intracellulaires induits par la fixation de l'interleukine-2 sur son récepteur de haute affinité. Il peut s'agir :

- soit d'anticorps monoclonaux dirigés contre la chaîne α (CD25) du récepteur de l'interleukine-2 qui empêchent la fixation de l'IL-2 sur son récepteur (Simulect®, Zenapax®).
- soit de molécules qui bloquent les signaux intracellulaires de progression du cycle de la phase G1 à la phase S (rapamycine, analogues de la rapamycine, dérivés du leflunomide).

Anticorps antirécepteur de l'interleukine-2.

Deux anticorps anti-CD25 sont commercialisés en France et utilisés en prévention du rejet de greffe d'organes. Ces deux anticorps monoclonaux ont été génétiquement modifiés de façon à être bien tolérés et à ne pas faire l'objet d'une immunisation contre les protéines xenogéniques. Un anticorps est chimerisé et associe des régions variables de souris et des régions constantes d'IgG humaine. Il s'agit du Simulect® utilisé à la dose de 20mg en perfusion intraveineuse. L'autre est humanisé et associe à une IgG humaine les seules régions hypervariables murines responsables de la reconnaissance de l'IL-2 humaine. Il s'agit du Zenapax® utilisé à la dose de 1mg/kg par perfusion intraveineuse. Ces deux anticorps non lymphopéniants sont parfaitement bien tolérés et ont une demi-vie proche de celle des IgG humaines (21 jours).

Rapamycine

La rapamycine (Sirolimus®) est un macrolide cyclique issu d'un micro-organisme tellurique : *Streptomyces hygroscopicus*. Sa structure est similaire à celle du tacrolimus et le Sirolimus® se fixe aussi sur l'immunophiline FK-PB12. En revanche son mode d'action est très différent. Les cibles de la rapamycine apparaissent être deux kinases TOR-1 et -2 (Targets Of Rapamycine), associées à la progression G1-S du cycle cellulaire. La liaison du Sirolimus® à FK-BP 12, inhibe une S6 protéine kinase (p70S6K) essentielle à la phosphorylation ribosomale et à la dissociation de l'inhibiteur du cycle cellulaire p27 du complexe cdk/cyckline D. Cette inhibition n'est pas spécifique des lymphocytes T car le Sirolimus® inhibe aussi la prolifération des lymphocytes B, des mastocytes, des cellules musculaires lisses, des fibroblastes et des cellules endothéliales.

Le Sirolimus® est utilisé en une prise orale quotidienne (3 à 5 mg/m²) en raison d'une demi-vie longue ($t_{1/2}$ = 57 heures). Sa biodisponibilité est faible (inférieure à 15 %) et dépend de l'excipient. Les taux résiduels et l'aire sous la courbe apparaissent proportionnels à la dose.

Le Sirolimus® ne semble pas néphrotoxique. Les principaux effets secondaires sont la survenue d'une thrombopénie et d'une hyperlipidémie qui apparaissent sensibles à la réduction de la posologie.

Un nouveau dérivé de la rapamycine, le SDZ-RAD, est actuellement en cours d'étude. Ses propriétés immunosuppressives seraient superposables à celles du Sirolimus®.

III.6 LES INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE D'ACIDES NUCLEIQUES POUR BASES PURIQUES ET PYRIMIDIQUES

III.6.1 Les inhibiteurs des bases pyrimidiques

Actuellement, il n'existe aucune molécule commercialisée.

Le leflunomide et ses analogues sont des inhibiteurs de la dihydro-ototique acide déshydrogénase (DHODH), enzyme clé de la synthèse de novo des pyrimidines (6). Le leflunomide est une prodrogue qui est transformée après administration en un dérivé malononitrilamide, A77 1726 qui inhibe non seulement la réponse T, mais aussi la réponse B et la glycolysation de molécules d'adhérence. Des essais de phase 1 effectués à la dose de 5, 10 et 20 mg/kg chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sévère ont semblé montrer une bonne efficacité et une bonne tolérance. D'autre part, dans des modèles animaux expérimentaux de transplantation d'organe, une bonne efficacité a été constatée. Aussi des essais de phase III sont-ils en cours.

Le brequinar est une fluoro-isoquinoline qui inhibe de façon non compétitive la DHODH et la cytidinedéaminase et bloque la formation d'uridine et de cytidine. Son développement semble actuellement abandonné.

III.6.2 Les inhibiteurs des bases puriques

L'azathioprine (Imurel®) est un imidazolé de synthèse, transformé après administration en 6-mercaptopurine (6-MP) puis en 6-thioinosine monophosphate (6-thio-MP). Cet analogue des bases puriques peut être incorporé dans les acides nucléiques et produire des cassures chromosomiques ainsi qu'interférer avec l'action d'enzymes des 2 voies de la synthèse des purines, la voie de novo et la voie de sauvetage (phosphorybosyl phosphatase, inosine monophosphate déshydrogénase, aminidotransférase et adénosyl succinate synthase). L'azathioprine inhibe la prolifération des lymphocytes T activés plus que des B activés en induisant une déplétion en adénosine plutôt qu'en guanosine.

L'Imurel® est administré par voie orale en une prise quotidienne de 1 à 2 mg/kg (sans dépasser 150mg/jour). Il peut être utilisé par voie intraveineuse à la même posologie. Son élimination implique une oxydation par la xanthine oxydase, inhibée par le Zyloric® ce qui explique le risque majeur de myélotoxicité en cas d'administration simultanée de ces 2

médicaments. Sinon, cette élimination se faisant par voie urinaire sous forme de métabolites inactifs, l'Imurel® ne nécessite pas d'adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale.

Cet immunosuppresseur, largement utilisé mais relativement peu puissant, a une toxicité hépatique mais surtout médullaire (leucopénie), nécessitant une surveillance des enzymes hépatiques et une adaptation posologique selon la numération de la formule sanguine. La mizoribine est un inhibiteur compétitif de l'IMPDH qui bloque la voie de synthèse de novo des bases puriques. Cet antibiotique d'origine fongique produit par *Eupenicillium brefaldianum*, a été peu utilisé en dehors du Japon.

Le mycophénolate mofetyl (MMF) (Cellcept®) est un ester de l'acide mycophénolique (MPA) initialement isolé du genre *Penicillium*. Le MMF est transformé en MPA. Le MPA est un inhibiteur réversible, spécifique et non compétitif de l'IMPDH, enzyme clé de la synthèse de novo des purines, qui catabolyse la transformation d'inosine monophosphate en guanosine monophosphate. Le MMF entraîne une déplétion lymphocytaire en dérivés guanosine car les lymphocytes sont exclusivement dépendants de cette voie de synthèse de novo. De plus, le MMF inhibe préférentiellement l'isoforme-2 de l'IMPDH exprimé sélectivement dans les lymphocytes activés.

L'effet immunosuppresseur repose donc sur un effet antiprolifératif (T mais aussi B) et également sur des propriétés plus spécifiques : inhibition de la formation d'anticorps, inhibition de la glycosylation des molécules d'adhérence et inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses.

Le Cellcept® est administré chez l'adulte par voie orale à la dose de 2g par jour en deux prises quel que soit le poids. La biodisponibilité est excellente (94 %) et le Cellcept® est hydrolysé rapidement (moins de 30 minutes) et complètement en MPA. Sa demi-vie est voisine de 16 heures. Le MPA est éliminé essentiellement (87 %) par voie urinaire, mais aussi par voie biliaire sous forme de glucurono-conjugués inactifs. Le profil pharmacocinétique du Cellcept® peut être modifié par l'administration concomitante d'antiacides ou de cholestéramine.

Les principaux effets secondaires sont digestifs (diarrhées, douleurs abdominales), régressant généralement à la réduction de la posologie, hépatiques et hématologiques, nécessitant une surveillance des enzymes hépatiques et de la numération de la formule sanguine.

III.6.3 Antifoliques

Les antifoliques inhibent la synthèse de la dihydrofolate réductase qui régule la synthèse de l'ADN. Le méthotrexate, antagoniste de l'acide folique, est un puissant antiprolifératif T et

B, utilisé par voie intraveineuse dans les greffes de moelle osseuse et non utilisé en transplantation.

III.6.4 Alkylants

Les alkylants sont des dérivés de moutardes à azote qui se fixent par leur radical alcoyl sur l'ADN et bloquent le cycle cellulaire en phase G2. Il existe un système de réparation de l'ADN qui s'oppose à l'action des alkylants mais l'efficacité de ce système est diminuée dans les cellules à renouvellement rapide comme les lymphocytes activés. Le cyclophosphamide (Endoxan®) est un dérivé de la mechloramine avec un phosphamide cyclique. L'Endoxan® doit, pour être actif, être transformé par le cytochrome P450 hépatique en métabolites actifs (4-kétocyclophosphamide et carboxyphosphamide) éliminés par voie urinaire. L'Endoxan® a une bonne biodisponibilité et est administré par voie orale à la dose de 1 à 2,5 mg.kg⁻¹.j⁻¹ en une prise matinale précédée et suivie d'absorption de boisson. Il peut aussi s'administrer par voie intraveineuse sous forme de bolus mensuels de 10 à 15 mg/kg. Son action antiproliférative touche non seulement les lymphocytes T mais aussi les lymphocytes B et la production d'anticorps. La leucopénie est l'effet secondaire le plus évident et est utilisée en pratique clinique pour adapter la posologie. D'autres effets secondaires peuvent s'observer : intolérance digestive, alopecie, aménorrhée et cystite hémorragique qui peut être prévenue par une augmentation de la diurèse et l'utilisation de mercaptoéthane sulfonate de sodium (Uromitexan®). Son utilisation est rare en transplantation en dehors de rares formes de rejet vasculaire.

III.6.5 Les inhibiteurs de l'infiltration du greffon

Les inhibiteurs de l'infiltration du greffon sont actuellement peu utilisés en transplantation d'organe. Des essais ont été menés avec des anticorps monoclonaux dirigés contre des molécules d'adhérence, en particulier anti LFA-1 et anti VLA-4, mais surtout des résultats très encourageants ont été observés avec une nouvelle molécule, le FTY 720. Il est possible aussi que certains des effets observés avec les perfusions des corticoïdes (Solumédrol®) soient liés à une diminution de l'infiltration du greffon, les corticoïdes pouvant diminuer à la fois la synthèse de molécules d'adhérence et la synthèse de chimiokines tout en favorisant l'apoptose des lymphocytes ayant infiltré le greffon.

III.6.6 Principes thérapeutiques

Les schémas sont extrêmement divers selon les organes, l'âge, l'état d'immunisation des receveurs et les habitudes des équipes de transplantation. En France, beaucoup d'équipes utilisent un traitement d'induction par anticorps lymphopéniants (Thymoglobuline®) pendant la première semaine de greffe. Une alternative pourrait être l'utilisation d'anticorps non lymphopéniants (Simulect®, Zenapax®) chez les sujets âgés et les non immunisés. Le traitement immunosuppresseur repose par ailleurs sur une trithérapie associant un anticalcineurinique (Néoral® ou Prograf®), un antiprolifératif (Cellcept® plutôt qu'Imurel® actuellement) et un corticoïde (Solupred® ou Cortancyl®) dont la posologie quotidienne initialement proche de 1 mg/kg est diminuée en quelques semaines à 0,15 mg/kg. Cette trithérapie devient souvent une bithérapie dans le second semestre de la transplantation (arrêt des corticoïdes ou des antiprolifératifs selon les habitudes des équipes). Les épisodes de rejets aigus sont généralement traités par de fortes doses de Solumédrol® par voie intraveineuse (3 à 5 injections, dose supérieure à 20 mg/kg). En cas d'échec, les anticorps lymphopéniants (Thymoglobuline®, Lymphoglobuline®, ou OKT3) sont utilisés.

IV COMPLICATIONS ET SURVEILLANCE

Les complications sont en partie communes à tous les organes transplantés (rejets - infections à germes opportunistes et cancers) et en partie liées à l'organe transplanté. Aussi nous prendrons à type d'exemple celles observées en transplantation rénale, en les individualisant selon trois périodes :

- l'hospitalisation,
- les quatre premiers mois,
- le long terme après le 4e mois.

IV.1 L'HOSPITALISATION

Pendant la phase d'hospitalisation qui tend à diminuer progressivement et qui dure environ 14 jours, cinq types de complications peuvent être observées :

- *chirurgicales* : liées à l'acte de greffe hétérotopique (« en dehors du lieu habituel ») des vaisseaux du greffon sur les vaisseaux iliaques externes et à la confection d'une anastomose urétérovésicale. Les complications chirurgicales sont rares. Les plus graves sont les thromboses vasculaires, artérielles ou veineuses qui surviennent dans 1 à 3 % des cas et qui sont favorisées par l'athéromatose des vaisseaux du

donneur et/ou du receveur et l'obésité du receveur. Elles se manifestent par une anurie avec absence de vascularisation du greffon au Doppler ou à l'artériographie et généralement imposent une transplantectomie. Les désunions urétérovésicales ou nécroses urétérales sont plus rares et peuvent être prévenues par la mise en place d'une sonde JJ dans les premières semaines de la greffe. Les lymphocèles sont fréquentes mais rarement symptomatiques.

- *immunologiques* : Le rejet hyper aigu (cf. chapitre 2) est rare (moins de 1 %) et grave puisque aboutissant à la transplantectomie. Là encore le Doppler ou l'artériographie constatent l'absence de vascularisation du greffon. Le rejet aigu cellulaire (cf. chapitre 2) est plus fréquent mais le plus souvent prévenu par le traitement immunosuppresseur. Cliniquement il est suspecté après le 5^e jour devant une augmentation de la créatininémie (de plus de 20 %) par rapport au nadir (meilleure créatininémie observée) ou devant une absence d'amélioration de la fonction rénale. Il existe rarement des signes cliniques francs tels que fièvre ou augmentation de volume du greffon. Il est mis en évidence par l'étude histologique de la biopsie du greffon selon une classification internationale (classification de Banff). Il est traité par des bolus de Solumédrol® (en général pendant 5 jours consécutifs) et par des anticorps anti-lymphocytes T en cas de résistance aux corticoïdes.
- *rénales* : la reprise de la fonction rénale est généralement précoce dans les heures qui suivent la transplantation. Néanmoins les lésions d'ischémie-reperfusion du greffon, liées à la réanimation du donneur, au prélèvement, à la conservation et à l'acte de greffe, peuvent entraîner des lésions de nécrose tubulaire pouvant aller jusqu'à l'anurie du greffon. Elles sont facilement différenciées des thromboses vasculaires et du rejet hyper-aigu par le Doppler qui montre une vascularisation de l'ensemble du greffon avec généralement des résistances élevées. Les conséquences en sont un retard de fonctionnement du greffon, défini par la nécessité d'au moins une dialyse dans la première semaine post-greffe, observé dans environ 25 % des cas, ou une reprise lente de la fonction du greffon, définie par une créatininémie non spontanément inférieure à 250 $\mu\text{mol/l}$ pendant la première semaine. L'âge élevé du donneur (supérieur à 60 ans) et une ischémie froide (temps entre la perfusion du greffon par un liquide de conservation à 4°C lors du prélèvement et la sortie du rein du liquide de conservation à 4°C) supérieure à 24 heures sont les principaux facteurs de survenue de nécrose tubulaire.
- *infectieuses* : Il s'agit essentiellement d'infections nosocomiales (pneumopathies post-intubation - bactéries ou septicémies sur cathéter - infections urinaires sur sonde JJ) généralement prévenues par une antibioprophylaxie peropératoire et une hygiène rigoureuse.
- *cardiaques* : La transplantation d'un rein augmente brutalement le débit cardiaque de 25 %. De plus, en cas de retard de fonctionnement du greffon dans les premiers

jours il existe une inflation hydrosodée. Aussi la survenue de complications cardiaques et/ou coronariennes n'est pas rare. Elle est prévenue par un bilan pré-greffe précis à la recherche d'une atteinte coronarienne (éventuellement corrigée) ou cardiaque (fraction de raccourcissement inférieure à 30 %).

IV.2 LES QUATRE PREMIERS MOIS

Les quatre premiers mois sont marqués essentiellement :

- soit par la survenue d'un épisode de rejet cellulaire aigu,
- soit par la survenue d'une infection à germes opportunistes liée à l'immunodéficit essentiellement T.
 - le rejet aigu : (cf. chapitre 5.1.2. et chapitre 2 précédents) présente un pic de fréquence dans le premier mois et s'observe rarement après le 4e mois en dehors d'une non complianc du traitement immunosuppresseur. La fréquence est actuellement rare (moins de 20 % voire moins de 10 % avec certains protocoles immunosuppresseurs). Il est nécessaire de le prévenir dans la mesure du possible car son existence est un des principaux facteurs de survenue du rejet chronique. Son diagnostic impose de fréquents contrôles de la fonction rénale en consultations (1 à 2 fois par semaine).
 - les infections opportunistes : Deux types d'infections sont majeures. La première est l'infection à *Pneumocystis carini*, qui induit une pneumopathie interstitielle hypoxémiante. Elle est actuellement prévenue par l'administration de Bactrim®, 1 comprimé par jour pendant les 4 premiers mois, ce qui a aussi l'avantage de prévenir la survenue d'infection à toxoplasme, à nocardia et la majorité des infections urinaires. La seconde est l'infection à cytomégalo virus (CMV). Le risque de survenue de primo-infection est très important (70 %) lorsque la sérologie du donneur est positive et celle du receveur négative. Le risque de réinfection ou de réactivation est moindre (20 à 30 %) lorsque la sérologie pré-greffe du receveur est positive. La survenue d'une infection sanguine à CMV est recherchée systématiquement par la pratique hebdomadaire d'une antigénémie (marquage par immunofluorescence des leucocytes infectés à l'aide d'un anticorps monoclonal anti pp 65 du CMV) ou d'une PCR, à partir de la 3e semaine jusqu'en général la fin du 4e mois. L'infection à CMV peut prendre 3 formes :
 - 1. infection asymptomatique mise en évidence par une antigénémie positive

- 2. syndrome viral à CMV caractérisé par une fièvre supérieure à 38°C pendant au moins deux jours consécutifs et l'association d'au moins un des signes suivants : fatigue, sensation de malaise, augmentation des transaminases ($\times 2$), leucopénie inexpliquée (moins de 3000/mm³), thrombopénie (moins de 100 000/mm³).
- 3. maladie à CMV avec atteinte tissulaire généralement respiratoire sous forme de pneumopathie interstitielle ou digestive sous l'aspect d'une œsophagite, d'une gastrite ou d'une colite. Dans ce cas le CMV est mis en évidence au niveau du lavage broncho-alvéolaire ou de la biopsie digestive. Le traitement peut être préventif, préemptif ou curatif. L'attitude adoptée par la plupart des équipes est d'utiliser un traitement préventif chez les patients receveurs séronégatifs d'un donneur séropositif (Donneur+/Receveur-), et dans les autres cas un traitement préemptif lors de la positivation de l'antigénémie, même si l'infection reste asymptomatique. Le traitement préventif est donné per os, faisant appel au gancyclovir (Cymevan® 3 g/j) ou au valacyclovir (Zelitrex® 6 à 8 g/j) La posologie est adaptée à la fonction rénale. Il est administré dès la greffe et poursuivi au moins jusqu'à la fin du quatrième mois. Le traitement préemptif ou curatif repose sur l'administration intraveineuse de Cymevan® en perfusion de 5 mg/kg toutes les 12 heures pendant au moins 14 jours en vérifiant l'efficacité du traitement sur la négativation de l'antigénémie.

IV.3 LE LONG TERME

Le long terme est marqué avant tout par cinq problèmes :

- *immunologiques* : la survenue de rejet chronique est la conséquence inéluctable de toute transplantation d'organe en l'absence de tolérance de la voie indirecte (cf chapitre II). Elle est marquée par une dégradation progressive de la fonction rénale associée à une protéinurie et à une hypertension artérielle. Les lésions histologiques, associant fibrose interstitielle et vasculopathie des artères de moyen calibre du greffon avec rétrécissement progressif de la lumière du vaisseau par épaississement des parois et en particulier de l'intima, sont difficiles à différencier de celles entraînées par les immunosuppresseurs néphrotoxiques comme les anticalcineuriniques. Le traitement, mal codifié, consiste à privilégier l'utilisation d'immunosuppresseurs non néphrotoxiques (Cellcept®) associés à un traitement

symptomatique de l'hypertension et de la protéinurie, en particulier par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

- *infectieux* : les infections sont plus fréquentes chez les transplantés rénaux que dans la population générale. Elles sont de deux ordres :
 - bactériennes : Dans ce cas il s'agit essentiellement d'infections urinaires récidivantes, avec souvent survenue de pyélonéphrite, faisant rechercher un reflux vésico-urétéral, ou de pneumopathies qui, lorsqu'elles sont récidivantes, font rechercher un déficit en anticorps favorisé par le traitement immunosuppresseur prolongé.
 - virales : dans ce cas il ne s'agit pas d'infections à germes viraux habituels (virus de la grippe - rhinovirus) dont la fréquence et la gravité ne semblent pas plus importantes chez les transplantés mais, ou bien de réactivation de virus des hépatites B ou C lorsque les patients étaient porteurs de ce virus (situation de 10 à 15 % des transplantés actuellement en France), ou bien d'infections à papovavirus, soit papillomavirus responsables de verrues qui peuvent être multiples ou de condylomatoses anogénitales qui peuvent être gênantes, soit polyomavirus (infection à virus BK ou JC) qui surviennent dans 1 à 3 % des cas sous forme de néphropathie interstitielle avec dégradation de la fonction rénale.
- *syndromes lymphoprolifératifs* et cancers sont les témoins du déficit immunitaire lié à l'immunosuppression chronique.
 - les syndromes lymphoprolifératifs surviennent dans 1 % des cas (un peu plus en transplantation cardiaque). Il s'agit généralement d'une prolifération de lymphocytes B liée au virus d'Epstein Barr pouvant toucher le greffon mais aussi les ganglions et d'autres organes (poumon, foie, cerveau...). Le traitement repose sur la diminution, voire l'arrêt du traitement immunosuppresseur, ce qui suffit dans grand nombre de cas à faire disparaître le syndrome lymphoprolifératif, associé éventuellement à la chirurgie, à l'immunothérapie (utilisation d'anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B ou anti IL-6 ou réinjection de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de l'EBV générés ex vivo) ou à la chimiothérapie.
 - les sarcomes de KAPOSÍ s'observent aussi avec une fréquence plus grande chez les transplantés rénaux et sont liés au virus HHV8.
 - les cancers sont essentiellement viro-induits, en premier lieu les cancers cutanés dont la fréquence progressivement croissante dans la deuxième décennie de la transplantation impose d'une part une prévention solaire rigoureuse mais aussi une surveillance annuelle de la peau et, en cas de

récidive d'épithéliomas spinocellulaires, la diminution de l'immunosuppression.

- *les complications cardio-vasculaires* sont fréquentes en raison de l'âge souvent élevé des patients transplantés, de l'existence d'une maladie ayant conduit à l'insuffisance rénale, de parfois plusieurs années de dialyse avant la greffe, mais aussi de l'action néfaste de certains médicaments immunosuppresseurs qui favorisent la survenue d'hypertension, de troubles lipidiques (corticoïdes, anticalcineuriniques) et de troubles glucidiques (corticoïdes, Prograf®). Les transplantés doivent être considérés comme des patients à risque cardio-vasculaire élevé et faire l'objet d'un traitement spécifique : sevrage tabagique absolu, contrôle du poids et de l'équilibre glucidique, contrôle de l'hypertension artérielle présente chez environ 80 % d'entre eux, correction des troubles lipidiques en particulier par l'utilisation de statines.
- *récidive de maladie rénale* : certaines maladies rénales ayant conduit à l'insuffisance rénale terminale peuvent récidiver sur le greffon et en détériorer la fonction, rarement de façon précoce et aiguë (certaines formes de syndrome hémolytique et urémique, de hyalinose segmentaire et focale ou de cryoglobulinémie) entraînant alors généralement la perte du greffon mais le plus souvent de façon chronique et insidieuse (glomérulopathie membranoproliférative, néphropathie à IgA, glomérulonéphrite extramembraneuse...). Il est à noter que ces affections, dont les récurrences sont imprévisibles et d'évolution lente, ne représentant pas des contre-indications à la transplantation. Il en est de même des néphropathies lupiques dont l'évolution, sauf s'il existe au moment de la transplantation des anticorps anticardiolipides qui favorisent la survenue de thrombose vasculaire, n'est pas différente des autres causes d'insuffisance rénale terminale.

V ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX

Les problèmes se posent essentiellement à trois niveaux :

- décision d'inscription d'un patient sur une liste d'attente,
- prélèvement d'organe,
- décision d'attribution d'un greffon à un patient en liste d'attente.

V.1 DECISION D'INSCRIPTION D'UN PATIENT SUR UNE LISTE D'ATTENTE

La meilleure qualité de vie et une espérance de vie supérieure à moyen terme, même chez les patients âgés, font que le principal souhait des insuffisants rénaux dialysés est d'être

transplantés. Ce souhait pourrait être bénéfique à la société en termes d'économie de santé, un patient transplanté coûtant en moyenne sur 3 à 4 ans 3 fois moins cher qu'un patient hémodialysé (environ 300 000 F la première année, 50 000 F les années suivantes). Malheureusement la pénurie d'organes incite à inscrire les patients qui tireront le meilleur bénéfice d'une transplantation. L'inscription sera contre indiquée chez :

- les patients trop âgés en sachant que l'âge physiologique n'est pas toujours en rapport avec l'âge civil et que l'âge « limite » est difficile à définir. Néanmoins il est fixé pour la majorité des équipes entre 65 et 70 ans.
- les patients ayant des antécédents de cancer autres qu'un cancer cutané. En effet, le risque de récurrence brutale et incontrôlable est majoré par le traitement immunosuppresseur que nécessite la greffe et la plupart des équipes n'inscrivent que des patients « guéris » de leur cancer depuis au moins trois ans.
- les patients à risque cardio-vasculaire majeur, surtout lorsqu'ils cumulent les facteurs de risque (diabète, obésité, tabagisme, antécédents coronariens...). En effet le risque de décès dans la première année, globalement statistiquement faible (moins de 1 %) devient chez eux beaucoup plus élevé.
- les patients atteints d'infections virales chroniques peu ou pas accessibles aux antiviraux actuels, comme l'infection par les virus de l'hépatite B ou C, posent aussi des problèmes éthiques d'inscription, surtout s'il s'agit de sujets jeunes. En effet ces infections ne constituent pas une réelle contre-indication dans la mesure où le pronostic de la transplantation à court ou à moyen terme n'est pas différent de celui des autres patients. Néanmoins le traitement immunosuppresseur chronique tend à favoriser la réplication virale, l'aggravation à long terme des lésions hépatiques et la survenue de manifestations extra hépatiques (glomérulonéphrite membranoproliférative en cas d'infection par le virus de l'hépatite C). Aussi aura-t-on tendance à préconiser, chez tout insuffisant rénal dont la PCR vis à vis du virus C est positive, un traitement anti viral avant la greffe (car contre indiqué après la greffe) même si son efficacité en reste actuellement insuffisante (environ 20 à 40 % des patients négativent la PCR avec l'interféron mais la moitié rechutent à l'arrêt du traitement).

Aussi l'inscription sur une liste d'attente fait souvent appel à la confrontation des points de vue des différents acteurs de l'équipe de transplantation (médecins, chirurgiens, anesthésistes) ainsi que celui des médecins néphrologues qui le suivent en dialyse, du médecin traitant et bien sûr du patient qui sera averti des risques qu'il encourt. Une fois la décision d'inscription prise, le patient résidant en France et couvert par la sécurité sociale sera inscrit sur une liste gérée par l'*Établissement Français des Greffes* et mise à jour constamment. Seuls les patients inscrits sur cette liste pourront bénéficier un jour d'un greffon.

V.2 LE PRELEVEMENT D'ORGANES

Les conditions du prélèvement sont régies par la loi bioéthique. Il se fait essentiellement sur une personne décédée de mort encéphalique mais dans certaines conditions, en particulier quand il s'agit d'un organe double comme le rein, il peut se faire sur un donneur vivant.

- *Le prélèvement d'organes chez le patient en mort encéphalique* représente la grande majorité des organes prélevés en France. Il s'agit le plus souvent de prélèvements multi-organes (970 prélèvements en France ont été effectués en 1999). Les morts encéphaliques représentent une situation rare (1 à 3 % des décès en France). Les principales causes en sont les accidents de la voie publique, les accidents vasculaires cérébraux (40 à 50 % chacun) et les anoxies. Tout médecin en charge d'un patient en mort encéphalique doit envisager la possibilité d'un prélèvement par l'intermédiaire d'un coordinateur de prélèvement (souvent une infirmière) et s'assurer de trois conditions :
 - 1/ L'absence de refus de prélèvement de la part du défunt par consultation du registre national informatisé des refus et des papiers personnels (recherche d'une éventuelle carte de donneur), mais surtout en demandant le témoignage de ses proches. En effet d'après la loi dite de « consentement présumé », toute personne bioéthique décédée est supposée consentante au prélèvement de ses organes sauf si elle s'est déclarée opposée. Le médecin doit tout mettre en œuvre pour recueillir l'avis du défunt auprès de ses proches. Malheureusement la plupart des patients décédés n'ont pas exprimé leur avis, soit par écrit, soit oralement, auprès de leurs proches et c'est donc souvent la décision de ceux-ci et non pas celle du défunt qui sera finalement prise en compte. Ceci explique en partie la fréquence des refus observés (dans environ un tiers des cas alors que dans les sondages d'opinion seuls 10 à 15 % des français sont opposés à ce qu'on prélève leur organes après leur mort).
 - 2/ L'absence de contre-indication médicale au prélèvement liée au risque de transmission d'une maladie infectieuse (HIV, hépatite B et C) ou de cancer. Aussi avant le prélèvement sont effectuées des sérologies, une analyse des antécédents médicaux, un examen clinique et échographique complet à la recherche d'une tumeur.
 - 3/ L'analyse de la faisabilité du ou des prélèvements par une analyse des antécédents et de la fonction des organes prélevables. Lorsque la décision de prélèvement est prise, d'autres examens sont effectués (groupe sanguin,

groupes HLA, A, B et DR...) afin de permettre l'attribution du ou des greffons. L'anonymat du donneur est bien entendu strictement respecté.

- *Le prélèvement d'organes chez le donneur vivant* peut être envisagé uniquement chez les majeurs « génétiquement » proches du receveur (père ou mère, frère ou sœur, fils ou fille) selon la loi française actuellement, alors que d'autres pays autorisent le don entre époux si la compatibilité tissulaire est bonne. Ils peuvent être effectués en cas d'organe double (reins voire poumons) ou qui peut régénérer lorsqu'une partie en a été prélevée (foie). En France, 77 transplantations rénales et 23 hépatiques ont été effectuées en 1999 à partir d'organes prélevés chez un donneur vivant. Le prélèvement n'est effectué que lorsque l'organe prélevé est indemne de maladie et ne risque pas de transmettre de maladie infectieuse (HIV, hépatite B, hépatite C...) ou de cancer. Il faut bien sûr s'assurer que le prélèvement de cet organe ne lésera pas ou du moins lésera le moins possible la santé du donneur dans la mesure où tout prélèvement est grevé d'une certaine mortalité (considérée comme très faible en cas de prélèvement d'un rein : inférieure à 1/10 000) et surtout d'une certaine morbidité (complications postopératoires). Enfin le consentement du donneur doit être recueilli auprès du Tribunal de Grande Instance. Le prélèvement chez le donneur vivant était très rare en France contrairement à d'autres pays (Pays scandinaves - USA, où il représente 30 à 50 % des prélèvements). Il risque de se développer dans les années à venir en raison de la pénurie d'organes, mais aussi des excellents résultats observés à long terme car les organes prélevés sont souvent d'une excellente qualité fonctionnelle et sont greffés immédiatement avec un temps d'ischémie froide très court.

V.3 DECISION D'ATTRIBUTION D'UN GREFFON A UN PATIENT EN LISTE D'ATTENTE

Cette décision, médicale, se fait selon un certain nombre de critères tenant compte des groupes sanguins (identité entre donneur et receveur), des groupes HLA, des antécédents du donneur et du receveur, des circonstances du prélèvement, de la morphologie du donneur et du receveur, de la durée d'attente sur la liste, mais aussi de l'âge du donneur et du receveur de façon à apparier le mieux possible organe et receveur. Ces critères sont définis a priori par chaque équipe et les conditions d'attribution des greffons sont rapportées dans le *Journal Officiel*. Des priorités ont été dégagées pour favoriser l'attribution d'organes aux enfants de moins de 16 ans, aux hyper immunisés (anticorps anti-HLA contre plus de 75 % du panel), aux receveurs ayant une parfaite identité HLA avec le donneur, et pour certains organes aux patients pour qui la notion d'urgence de greffe est vitale (foie en cas d'hépatite fulminante par exemple).

VI BIBLIOGRAPHIE

Watier H, Lebranchu Y. Rôle de l'endothélium dans le trafic leucocytaire. *La revue du Praticien*. 1997 ; 47 (20) : 2245-2250.

Le prélèvement et la greffe. *La Revue du Praticien*, numéro spécial. 1997, supplément n°18.

Établissement Français des Greffes (EFG). *Rapport d'activité et bilan des activités de prélèvement et de greffe en France en 1999*.

VII ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- Le prélèvement et la greffe. *La Revue du Praticien*, numéro spécial. 1997, supplément n°18.
- Établissement Français des Greffes (EFG). : *Rapport d'activité et bilan des activités de prélèvement et de greffe en France en 1999*.
- Watier H, Lebranchu Y. : Rôle de l'endothélium dans le trafic leucocytaire. *La revue du Praticien*. 1997 ; 47 (20) : 2245-2250.

Item 127 : Traitements immunosuppresseurs

**Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie
des Universités de Langue française**

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

OBJECTIFS	3
INTRODUCTION	3
I Inhibiteurs de TNF et d'IL-1	4
I.1 Traitements lymphoablatifs	4
I.2 Antimétaboliques	4
I.3 Glucocorticoïdes	5
I.4 Inhibiteurs de calcineurine et rapamycine	5
I.5 Anticorps CD25	6
I.6 Inhibiteurs de TNF et d'IL-1	6
I.7 Plasmaphérèse et immunoglobulines intraveineuses	7
II Greffes de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH)	7
II.1 Sources	7
II.2 Immunologie	8
II.3 Donneur	8
II.4 Indications	8
II.5 GVH	8
III Transplantations d'organes	9
III.1 Principes du traitement	9
III.2 Mécanismes immunologiques	10
IV Maladies auto-immunes et maladies inflammatoires chroniques	10

OBJECTIFS

ENC :

- Expliquer les aspects épidémiologiques et les résultats des transplantations d'organe et l'organisation administrative.
- Expliquer les principes de choix dans la sélection du couple donneur-receveur et les modalités de don d'organe.
- Argumenter les principes thérapeutiques, et les modalités de surveillance d'un sujet transplanté.
- Argumenter les aspects médico-légaux et éthiques liés aux transplantations d'organes.

INTRODUCTION

Les traitements immunosuppresseurs sont appliqués dans les allogreffes d'organes et de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) et comme traitement de fond dans un ensemble de maladies auto-immunes et de maladies inflammatoires chroniques. Attention : les mêmes médicaments peuvent être utilisés pour d'autres objectifs thérapeutiques :

- chimiothérapie des cancers,
- traitements corticoïdes à visée anti-inflammatoire.

Ces traitements peuvent entraîner en plus des effets toxiques propres à chaque médicament, un déficit immunitaire iatrogène lorsqu'ils sont intensifs ou très prolongés. Dans les allogreffes, des stratégies différentes sont utilisées pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques et les greffes d'organes. Nous présenterons successivement les principaux traitements classés selon leurs mécanismes d'action, puis les stratégies thérapeutiques dans les greffes de CSH, les greffes d'organe, les maladies auto-immunes puis une liste des principaux médicaments sous forme de documents indépendants avec quelques considérations pratiques relatives à leur utilisation.

I INHIBITEURS DE TNF ET D'IL-1

I.1 TRAITEMENTS LYMPHOABLATIFS

Ce terme désigne des traitements qui vont entraîner une destruction rapide, plus ou moins importante, du tissu lymphoïde périphérique (et dans certains cas du thymus). Ces traitements peuvent être aussi myéloablatifs c'est-à-dire toxiques pour la lignée myéloïde (neutropénie) et parfois pour les mégacaryocytes (thrombopénie).

Entrent dans cette catégorie :

- l'irradiation X ou gamma : irradiation corporelle totale, et, à un moindre degré, l'irradiation d'un territoire anatomique - chaîne ganglionnaire ou irradiation de la tête - du fait de la circulation des lymphocytes, ainsi que l'irradiation lymphoïde utilisée dans le traitement des lymphomes de Hodgkin.
- les médicaments cytotoxiques tels que les agents alkylants (cyclophosphamide), intercalants (mitoxantrone), les anthracyclines (adriamycine...) et de nombreuses autres molécules utilisées dans la chimiothérapie des cancers et des leucémies.
- les globulines anti-thymocytes (ATG) fraction IgG purifiée de sérums de lapins immunisés avec des thymocytes ou des lignées cellulaires T.
- les anticorps monoclonaux CD52 (CAMPATH-1H) et, à un moindre degré, l'anticorps monoclonal OKT3 (CD3).
- certains antimétabolites comme la Fludarabine.

La destruction des lymphocytes peut concerner préférentiellement mais non exclusivement les cellules B (cyclophosphamide, mitoxantrone), ou les cellules T (Fludarabine, ATG, OKT3) ou l'ensemble des cellules T, B et NK (irradiation, CD52). La destruction est suivie d'une reconstitution du tissu lymphoïde rapide (quelques mois) et complète chez l'enfant et l'adulte jeune, lente (plusieurs années) et incomplète chez l'adulte au-delà de 40 ans. Cette reconstitution s'effectue par repeuplement à partir des cellules T produites par le thymus et/ou par prolifération homéostatique des lymphocytes T périphériques résiduels.

I.2 ANTIMETABOLIQUES

Ces médicaments bloquent des enzymes indispensables à la synthèse de nucléotides puriques ou pyrimidiques. Lors de l'activation des lymphocytes T, l'expansion clonale est précédée d'une augmentation du pool intracellulaire des pyrimidines (x8) et des purines (x2) par synthèse de novo. Les antimétabolites inhibiteurs de la synthèse des pyrimidines sont le léflunomide et le méthotrexate (inhibiteur de la thymidylate synthase). Le

méthotrexate induit aussi la synthèse d'adénosine, médiateur endogène ayant des propriétés anti-inflammatoires. Les inhibiteurs de synthèse des purines sont la 6-mercaptopurine (6-MP, métabolite de l'azathioprine ou Imurel) et l'acide mycophénolique (métabolite du MMF : mycophénolate mofétil).

Ces médicaments ont un effet cytostatique (MMF) ou cytotoxique vis-à-vis des seules cellules en division. Ils inhibent donc l'expansion clonale des cellules T et B au cours de l'induction d'une réponse immunitaire. Ils n'ont pas d'effet sur la synthèse de cytokines et sur l'activité cytotoxique des lymphocytes T et NK. Leur toxicité vis-à-vis des cellules en division peut entraîner une myélotoxicité (neutropénie : MMF, 6-MP, léflunomide) et des troubles digestifs à type de diarrhée (MMF).

I.3 GLUCOCORTICOÏDES

Les glucocorticoïdes sont des médicaments à la fois anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, agissant sur de multiples cibles moléculaires. Leurs activités immunosuppressives s'exercent sur les cellules dendritiques (présentation de l'antigène) et les lymphocytes T (inhibition de l'expression de gènes de différentes cytokines). Les corticoïdes n'inhibent pas l'activité cytotoxique des lymphocytes T. À forte dose, ils peuvent induire une leucocytose et une lymphopénie réversibles, en modifiant la circulation des lymphocytes.

L'administration se fait en une seule prise orale le matin ou bien en 2 perfusions matin et soir (6-méthylprednisolone).

L'utilisation des corticoïdes expose à des effets secondaires, particulièrement importants lors des traitements prolongés et à doses élevées. Par leurs effets anti-inflammatoires, les corticoïdes augmentent les risques infectieux et modifient la symptomatologie des infections, rendant leur diagnostic clinique plus difficile.

I.4 INHIBITEURS DE CALCINEURINE ET RAPAMYCINE

La cyclosporine A (ou ciclosporine - voir Sandimmun, Néoral se lie à un récepteur intracellulaire (la cyclophiline), et le complexe ligand-récepteur inhibe la phosphatase 2B ou calcineurine, enzyme qui induit la translocation nucléaire du facteur de transcription NFAT.

Le FK 506 (tacrolimus, Prograf) se lie à un autre récepteur (FK BP-12) et inhibe aussi la calcineurine.

Ces deux médicaments appelés inhibiteurs de calcineurine ont donc le même mécanisme d'activité immunosuppressive mais leur toxicité est différente car leurs récepteurs n'ont pas la même expression dans les différents tissus.

Ces deux médicaments en bloquant NFAT, diminuent l'expression des gènes de cytokines (IL-2, -4, -5, -13, TNF, GM-CSF) et des ligands de CD40 (activation des cellules B et maturation des cellules dendritiques) et de CD95 (récepteur inducteur d'apoptose).

La pharmacocinétique des inhibiteurs de calcineurine est très complexe. Il est recommandé d'ajuster les posologies individuelles en fonction des taux résiduels 12h après la prise orale, ou 2h après dans le cas de la cyclosporine A. De très nombreux médicaments peuvent modifier le métabolisme de ces inhibiteurs de calcineurine par l'intermédiaire du cytochrome P450 3A4. La rapamycine (RPM ou Sirolimus) est, comme le tacrolimus, un macrolide cyclique qui se lie au même récepteur (FKBP-12). Le complexe RPM-FKBP-12 inhibe des kinases TOR-1 et -2 (targets of rapamycin) qui contrôlent l'entrée en phase S du cycle cellulaire. Bien qu'elle ait le même récepteur que le tacrolimus, la RPM a été utilisée avec succès en association avec cette molécule dans des greffes d'îlots de Langerhans. Par ailleurs la RPM inhiberait la synthèse d'IL-2 induite par le 2e signal de costimulation (CD28), synthèse qui n'est pas bloquée par la cyclosporine A.

I.5 ANTICORPS CD25

Deux Acm CD25 (dirigés contre la chaîne α du récepteur de l'IL-2) sont utilisés en transplantation d'organe : un anticorps chimérique, le Simulect (fragment Fv de souris, Ck et Cg1 humains) et un anticorps humanisé par recombinaisons homologues permettant l'insertion des séquences codant le site de liaison à l'antigène (CDR 1, 2 et 3 de VH et VL) à la place des CDR de chaînes Vk et Vg1 humaines, le Zénapax. Ces Acm bloquent la liaison de l'IL-2 à son récepteur, donc la progression des lymphocytes T activés vers la phase S du cycle cellulaire. Ils n'induisent pas de délétion clonale et leur action est donc réversible dès que leur concentration décroît au-dessous d'un certain seuil.

I.6 INHIBITEURS DE TNF ET D'IL-1

Le TNF est la principale cytokine pro-inflammatoire. Son action biologique peut être neutralisée par un Acm chimérique (ex : Remicade® ou Infliximab) ou par des protéines hybrides associant le récepteur de TNF à des molécules d'IgG humaines (Etanercept® ou Eubrel). Ces molécules anti-inflammatoires bloquent la liaison du TNF à ses récepteurs. Leur action thérapeutique est démontrée dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante et la maladie de Crohn. D'autres indications sont en cours

d'évaluation. Des complications infectieuses sont prévisibles du fait du rôle essentiel du TNF dans l'activation des propriétés bactéricides des phagocytes. Ces molécules sont dépourvues d'action favorable dans la sclérose en plaques et le choc septique. L'inhibiteur de l'IL-1 est la molécule naturelle IL-1Ra, antagoniste du récepteur de l'IL-1. Ce produit est en cours de développement.

I.7 PLASMAPHERESE ET IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES

Dans les maladies auto-immunes sévères où l'action pathogène des anticorps est démontrée, on pratique des plasmaphérèses pour épurer les anticorps pathogènes. Le plasma éliminé est remplacé par des solutions d'albumine ou de gammaglobulines. Le plasma congelé est très peu utilisé du fait du risque de transmission d'infection virale.

Les plasmaphérèses sont efficaces dans le traitement des polyradiculonévrites (syndrome de Guillain et Barré), des myasthénies et de certaines vasculites, en éliminant les anticorps pathogènes ainsi que le complément et les protéines de la coagulation. Cette action est de courte durée, l'amélioration est en général suivie par un phénomène de rebond.

Les perfusions intraveineuses d'IgG humaines, préparées à partir de pools de plasma de 5 à 10 000 donneurs, peuvent être utilisées dans certaines maladies auto-immunes (la posologie est de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours ou de 2 fois 1 g/kg, ce traitement étant éventuellement repris une fois par mois en fonction de l'évolution des signes cliniques). Notez que les mêmes IgG (ou Ig IV pour immunoglobulines intraveineuses) sont utilisées, à doses plus faibles, pour les traitements substitutifs des déficits en anticorps de classe IgG. Les Ig IV ne sont pas un traitement immunosuppresseur à proprement parler.

II GREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES (CSH)

II.1 SOURCES

- Moelle osseuse 2 à 5 x 10⁸ cell. nucléées/kg. Prélèvement sous anesthésie générale.
- CSH périphériques obtenues par cytophérèse après injection de G-CSF, purification des cellules CD34+ avec élimination plus ou moins complète des lymphocytes T
- Sang placentaire. Environ 5000 échantillons congelés en France. En cours d'évaluation (moins de GVH chez le receveur, réservé aux enfants ou aux adultes de petite taille).

II.2 IMMUNOLOGIE

Remplacement plus ou moins complet du tissu hématopoïétique du receveur par celui du donneur, aboutissant à un macrochimérisme. Risque de rejet (non prise de greffe) et surtout de GVH (voir ci-dessous).

II.3 DONNEUR

- Frère ou sœur HLA identique ;
- Parents à enfant (haploïdétique exclusivement dans des déficits immunitaires congénitaux) ;
- Donneur vivant non apparenté inscrit sur registre (100 000 en France, 5 millions dans le monde) ;
- Sang placentaire.

II.4 INDICATIONS

Dans l'immense majorité des cas, les allogreffes de CSH sont réalisées chez des malades atteints de leucémies aiguës ou de leucémies myéloïdes chroniques. Ces malades sont soumis à un protocole d'immunosuppression majeure associant irradiation totale et/ou chimiothérapie (ex : Endoxan ou Fludarabine) qui peut être associée à des globulines antilymphocytaires (GAL) immédiatement avant la greffe. La reconstitution hématopoïétique puis immunologique est progressive (doc. 1). La reconstitution de la myélopoïèse peut être accélérée par administration de facteurs de croissance (GM-CSF, G-CSF). Le déficit en Ac peut être corrigé par un traitement substitutif par Ig I.V.

Les allogreffes peuvent s'adresser à des nourrissons atteints de diverses formes de déficit immunitaire sévère, dont le système immunitaire pourra être reconstitué par apport de cellules souches de la moelle osseuse d'un germain (frère ou sœur) HLA identique ou d'un autre donneur histocompatible. Les receveurs sont maintenus dans un environnement stérile jusqu'à la reconstitution qui est acquise en quelques semaines (doc. 1).

II.5 GVH

Les principales complications de ces greffes sont la survenue de réaction du greffon contre l'hôte, d'infections et de tumeurs.

Les réactions aiguës du greffon contre l'hôte, classées en 4 grades de sévérité (I à IV) se manifestent par la fièvre, divers signes cutanés (rash, érythrodermie), une hépatite cholestatique et des lésions intestinales (diarrhées). Les GVH de grades I et II sont réversibles par les traitements corticoïdes. Les GVH de grade IV sont en général mortelles, celles de grades II et III sont traitées par OKT3, GAL ou cyclophosphamide. Le traitement préventif de la GVH associe le plus souvent méthotrexate (1 à 2 fois par semaine) et cyclosporine A.

Les GVH chroniques induisent des signes cutanés, hépatiques, hématologiques, et des réactions auto-immunes par activation polyclonale T-dépendante des lymphocytes B.

Les infections sont typiquement des infections opportunistes dues à des virus du groupes Herpès, en particulier des pneumopathies dues au cytomégalovirus (CMV), à des bactéries encapsulées (*Haemophilus influenzae*), à des protozoaires ou à des champignons (aspergillose). Des lymphomes B souvent associés au virus d'Epstein-Barr peuvent apparaître sous immunosuppression intensive ou dans le cadre d'une GVH chronique.

L'un des objectifs de l'allogreffe est une immunothérapie anti-leucémique par des cellules T cytotoxiques et des cellules NK issues du greffon : c'est l'effet GVL (Graft Versus Leukemia).

Si on élimine complètement les cellules T du greffon, on diminue fortement le risque de GVH mais on perd souvent l'effet GVL. Différentes stratégies sont à l'étude pour mieux utiliser cet effet GVL, notamment les injections de cellules T du donneur, après la greffe, lors des rechutes de leucémie myéloïde.

III TRANSPLANTATIONS D'ORGANES

III.1 PRINCIPES DU TRAITEMENT

1. Le traitement immunosuppresseur est maintenu tant que le greffon est fonctionnel. Il peut être progressivement allégé (doses plus faibles) mais son arrêt, même longtemps après la greffe, comporte un risque de rejet aigu.
2. Un traitement d'induction (Ac anti-lymphocytes ou anti-CD25) est utilisé en greffe de cœur, poumon, pancréas et rein, plus rarement en greffe de foie.
3. Les rejets aigus constituent une urgence médicale nécessitant un traitement par glucocorticoïdes à forte dose et, en cas d'échec, par anticorps anti-lymphocytes (OKT3 ou ATG). La réversibilité dépend de la précocité du traitement.

III.2 MECANISMES IMMUNOLOGIQUES

Le rejet suraigu (premières heures) dû à l'action des Ac fait l'objet d'une prévention par le cross match et la détection des Ac anti-HLA chez les malades en attente.

Le rejet aigu résulte d'une réponse immunitaire dirigée contre les peptides du greffon (HLA et antigènes mineurs d'histocompatibilité). Cette réponse comprend des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+), des lymphocytes T producteurs de cytokines pro-inflammatoires (Th1) et des alloanticorps.

Cette réponse nécessite l'activation des lymphocytes T (1er, 2e et 3e signaux, voir cours d'Immunologie) et l'expansion clonale de ces lymphocytes, nécessaire à leur différenciation en cellules effectrices. Les médicaments disponibles vont inhiber l'expression des gènes de cytokines induite par stimulation des TCR (glucocorticoïdes, cyclosporine, tacrolimus) ou bloquer le 3e signal (anticorps CD25, rapamycine). D'autres médicaments (antimétabolites : azathioprine, acide mycophénolique...) vont exercer un effet cytostatique (antiprolifératif) ou cytotoxique (délétion des lymphocytes qui entrent en cycle).

Le rejet chronique est une dégradation lente et progressive des fonctions du greffon par fibrose interstitielle et vasculopathie, résistant au traitement immunosuppresseur conventionnel.

IV MALADIES AUTO-IMMUNES ET MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

La stratégie thérapeutique est sensiblement différente de celle des greffes. En effet, le principe est d'adapter l'intensité du traitement (et ses risques) à la sévérité de la maladie. Très souvent on a d'abord utilisé les corticoïdes puis on a introduit ensuite d'autres immunosuppresseurs dans les formes corticorésistantes ou bien corticodépendantes (rechute dès l'arrêt du traitement ou la diminution des doses).

L'association de plusieurs médicaments est beaucoup moins systématique que dans les greffes d'organes.

Le développement de formes galéniques permettant une application locale (crèmes, gels, collyres, aérosols) des corticoïdes et des inhibiteurs de calcineurine offre l'énorme avantage de diminuer la diffusion systémique et de réduire ainsi les effets secondaires.

Les maladies où l'action pathogène des anticorps ou des complexes immuns est démontrée sont les plus difficiles à traiter. On utilise les plasmaphères pour faire face à une situation d'urgence (syndrome de Guillain et Barré, myasthénie grave, certaines vasculites) et le cyclophosphamide en perfusions mensuelles.

Les Ig I.V. ont des effets thérapeutiques démontrés dans de nombreuses maladies, un bon niveau de sécurité et des effets secondaires minimes. Leur utilisation est limitée par leur coût très élevé.

Les inhibiteurs de calcineurine ont une activité démontrée dans certaines maladies auto-immunes. Les doses administrées sont plus faibles que dans les greffes d'organes de sorte que la surveillance des taux sanguins n'est habituellement pas nécessaire. Cependant les risques de toxicité à long terme existent et les interférences médicamenteuses peuvent être à l'origine de surdosage ou de sous-dosage sans que l'on ait modifié les doses administrées. Les effets secondaires sont parfois désagréables (hirsutisme avec la cyclosporine) et leurs inconvénients doivent être pesés par rapport à ceux des corticoïdes, en tenant compte des choix du patient. Les antimétabolites sont largement utilisés dans de nombreuses maladies auto-immunes. L'azathioprine est dans l'ensemble bien toléré avec un coût de traitement très faible. Le mycophénolate mofétyl (Cellcept) va probablement être proposé dans la plupart des indications actuelles de l'azathioprine car ces deux molécules ont des mécanismes d'action très semblables. Le Léflunomide est actuellement utilisé dans les formes graves de polyarthrite rhumatoïde. On manque encore de recul pour bien connaître ses effets secondaires. Le méthotrexate est un antimétabolite de référence dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Non seulement cette molécule diminue les signes et les lésions mais elle retarde l'érosion osseuse et prolonge la survie.

Les nouveaux inhibiteurs de TNF (Remicade et Enbrel) sont très efficaces mais une partie des malades est réfractaire à ces traitements (polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn). L'utilisation est limitée par les effets secondaires, notamment infectieux, et par le coût très élevé.

Les traitements immunosuppresseurs sont moins intenses (posologies plus faibles, monothérapie fréquente) dans les maladies auto-immunes que dans les greffes.

Cependant la longue durée des traitements expose aux mêmes types de risques : les déficits immunitaires iatrogènes sont plus rarement symptomatiques, mais des pathologies liées aux papillomavirus (épithéliomas spinocellulaires dans les zones exposées aux UV, lésions cutanées précancéreuses, syndromes lymphoprolifératifs) ont été rapportées.