

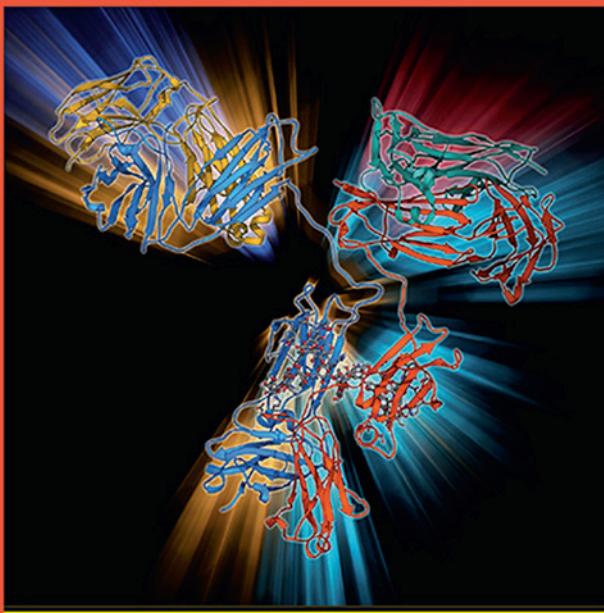
Les référentiels des  
COLLEGE  
ENSEIGNANT

Collège des enseignants  
d'immunologie

@ssim association des collèges  
des enseignants d'immunologie  
des universités de langue française

# Immunopathologie

2<sup>e</sup> édition



Réussir ses ECNi

**Le cours officiel**  
+ entraînements types corrigés

+ banque d'images : toutes les illustrations en ligne



# **Immunopathologie**

*2<sup>e</sup> édition*

## Chez le même éditeur

### *Du même Collège*

Immunologie fondamentale et immunopathologie. Enseignements thématique et intégré - Tissu lymphoïde et sanguin / Immunopathologie et immuno-intervention. 2<sup>e</sup> édition, 2018, 344 pages.

### *Dans la même collection*

Anatomie pathologique, par le Collège français des pathologistes (CoPath). 2013, 416 pages.

Cardiologie, par le Collège national des enseignants de cardiologie – Société française de cardiologie (CNEC-SFC). 2<sup>e</sup> édition, 2014, 464 pages.

Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, par le Collège hospitalo-universitaire français de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie. 3<sup>e</sup> édition, 2014, 384 pages.

Dermatologie. Réussir les ECNi, par le CEDEF (Collège des enseignants en dermatologie de France). 7<sup>e</sup> édition, 2017, 440 pages.

Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, par le CEEDMM (Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques). 3<sup>e</sup> édition, 2016, 616 pages.

Gériatrie, par le Collège national des enseignants de gériatrie (CNEG). 3<sup>e</sup> édition, 2014, 276 pages.

Gynécologie – Obstétrique, par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). 3<sup>e</sup> édition, 2014, 504 pages.

Hépato-gastro-entérologie, par la Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie (CDU-HGE). 3<sup>e</sup> édition, 2015, 512 pages.

Imagerie médicale - Radiologie et médecine nucléaire, par le CERF (Collège des enseignants de radiologie de France) et le Collège national des enseignants de biophysique et de médecine nucléaire (CNEBMN). 2<sup>e</sup> édition, 2015, 632 pages.

Immunopathologie, par le Collège des enseignants d'immunologie, 2015, 328 pages.

Médecine physique et de réadaptation par le Collège français des enseignants universitaires de médecine physique et de réadaptation. 5<sup>e</sup> édition, 2015, 312 pages.

Neurologie, par le Collège des enseignants de neurologie, 4<sup>e</sup> édition, 2016, 600 pages.

Neurochirurgie, par le Collège de neurochirurgie, 2016, 272 pages.

Nutrition, par le Collège des enseignants de nutrition. 2<sup>e</sup> édition, 2015, 256 pages.

Ophthalmologie, par le Collège des ophtalmologues universitaires de France (COUF). 4<sup>e</sup> édition, 2017, 336 pages.

ORL, par le Collège français d'ORL et de chirurgie cervico-faciale. 4<sup>e</sup> édition, 2017, 432 pages.

Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales, par l'Association française des enseignants de parasitologie et mycologie (ANOFEL). 3<sup>e</sup> édition, 2013, 504 pages.

Pédiatrie, par A. Bourrillon, G. Benoist, le Collège national des professeurs de pédiatrie. 7<sup>e</sup> édition, 2017, 1016 pages.

Réanimation et urgences, par le Collège national des enseignants de réanimation (CNER). 4<sup>e</sup> édition, 2012, 676 pages.

Rhumatologie, par le Collège français des enseignants en rhumatologie (COFER), 2015, 560 pages.

Santé publique, par le Collège universitaire des enseignants de santé publique (CUESP). 3<sup>e</sup> édition, 2015, 464 pages.

Urologie, par le Collège français des urologues (CFU). 3<sup>e</sup> édition, 2015, 440 pages.

# **Immunopathologie**

**2<sup>e</sup> édition**

**Sous l'égide de l'ASSIM**

Association des Collèges des enseignants d'Immunologie des universités de langue française

En collaboration avec des membres du CRI (Club Rhumatismes et Inflammations) et du COFER (Collège Français des Enseignants en Rhumatologie)

**Coordonné par :**

**Amélie Servettaz**

*PU-PH en immunologie, faculté de médecine de l'Université de Reims*

**Jean-Daniel Lelièvre**

*PU-PH en immunologie, hôpital Henri-Mondor, faculté de médecine, Université Paris-Est Créteil*

**Jean Sibilia**

*PU-PH en rhumatologie, CHU Strasbourg-Hautepierre, faculté de médecine de l'Université de Strasbourg*

**Elsevier Masson**

# ELSEVIER

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex, France  
*Immunopathologie*, 2<sup>e</sup> édition, sous l'égide de l'ASSIM.

© 2018 Elsevier Masson SAS

ISBN : 978-2-294-75648-1

e-ISBN : 978-2-294-75826-3

Tous droits réservés.

Les praticiens et chercheurs doivent toujours se baser sur leur propre expérience et connaissances pour évaluer et utiliser toute information, méthodes, composés ou expériences décrits ici. Du fait de l'avancement rapide des sciences médicales, en particulier, une vérification indépendante des diagnostics et dosages des médicaments doit être effectuée. Dans toute la mesure permise par la loi, Elsevier, les auteurs, collaborateurs ou autres contributeurs déclinent toute responsabilité pour ce qui concerne la traduction ou pour tout préjudice et/ou dommages aux personnes ou aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de toutes les méthodes, les produits, les instructions ou les idées contenus dans la présente publication.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français.

# Table des matières

Retrouvez toute l'actualité relative aux Référentiels des Collèges en vous connectant à l'adresse suivante : <http://www.blog-elsevier-masson.fr/2018/06/lactualite-referentiels-colleges/>

Les auteurs de la présente édition .....	IX
Les auteurs de la 1 <sup>re</sup> édition .....	XI
Avant-propos .....	XIII
Compléments en ligne : banque d'images .....	XIV
Abréviations .....	XV

## I Allergologie

<b>1 Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et chez l'adulte .....</b>	3
<b>Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement .....</b>	3
I. Mécanismes physiopathologiques des hypersensibilités allergiques .....	6
II. Épidémiologie des hypersensibilités allergiques .....	7
III. Principales sources allergéniques .....	10
IV. Évolution de l'allergie .....	13
V. Manifestations cliniques de l'allergie .....	14
VI. Diagnostic des hypersensibilités allergiques .....	20
VII. Principes des traitements des maladies allergiques .....	27

V

## II Déficits immunitaires

<b>2 Déficits immunitaires de l'enfant et de l'adulte .....</b>	33
I. Généralités sur les déficits immunitaires .....	35
II. Déficits de l'immunité cellulaire héréditaires .....	38
III. Déficits de l'immunité humorale .....	40
IV. Déficits de la phagocytose .....	43
V. Déficits du complément .....	45
VI. Déficits de la cytotoxicité lymphocytaire T et NK .....	46
VII. Déficits immunitaires héréditaires de l'homéostasie du système immunitaire .....	47
<b>3 Fièvre chez un patient immunodéprimé .....</b>	49
I. Analyse du contexte .....	50
II. Tableaux cliniques schématiques .....	50
III. Prophylaxie .....	57

## III Transplantations

<b>4 Transplantation d'organes .....</b>	61
<b>Aspects épidémiologiques et immunologiques. Aspects éthiques et légaux. Principes de traitement et surveillance. Complications et pronostic .....</b>	61
I. Aspects épidémiologiques de la transplantation en France .....	61
II. Aspects immunologiques .....	62
III. Aspects éthiques et légaux .....	63
IV. Principes et règles du traitement immunosuppresseur .....	69
V. Complications et surveillance – focus sur la transplantation rénale .....	72

## IV Pathologies inflammatoires et auto-immunes

<b>5</b>	<b>Réaction inflammatoire .....</b>	83
	Aspects biologiques et cliniques, conduite à tenir .....	83
	I. Manifestations cliniques de la réaction inflammatoire .....	84
	II. Manifestations biologiques de la réaction inflammatoire .....	85
	III. Conduite à tenir devant un syndrome inflammatoire .....	90
<b>6</b>	<b>Fièvre prolongée .....</b>	93
	I. Principales étiologies des fièvres prolongées .....	94
	II. Comment procéder à l'enquête étiologique ? .....	96
<b>7</b>	<b>Pathologies auto-immunes : généralités .....</b>	101
	I. Classification des maladies auto-immunes .....	102
	II. Épidémiologie .....	107
	III. Facteurs de risque génétiques et environnementaux .....	108
	IV. Mécanismes lésionnels dans les maladies auto-immunes .....	110
	V. Anomalies biologiques des maladies auto-immunes .....	111
	VI. Traitement des maladies auto-immunes : actualités et perspectives .....	115
<b>8</b>	<b>Vascularites systémiques .....</b>	119
	I. Généralités .....	119
	II. Périartérite noueuse .....	122
	III. Polyangéite microscopique .....	125
	IV. Granulomatose à éosinophiles avec polyangéite (GEPA, anciennement syndrome de Churg et Strauss) .....	126
	V. Granulomatose avec polyangéite (GPA, anciennement maladie de Wegener) .....	127
<b>9</b>	<b>Lupus érythémateux systémique – syndrome des antiphospholipides .....</b>	131
	<b>Lupus érythémateux systémique .....</b>	131
	I. Épidémiologie et immunopathologie .....	132
	II. Diagnostic .....	132
	III. Facteurs pronostiques .....	136
	IV. Facteurs d'aggravation .....	136
	V. Principes thérapeutiques .....	137
	<b>Syndrome des antiphospholipides .....</b>	138
	I. Diagnostic .....	138
	II. Autres manifestations cliniques et biologiques .....	139
	III. Syndrome catastrophique des antiphospholipides .....	140
	IV. Principes thérapeutiques .....	140
<b>10</b>	<b>Artérites à cellules géantes, pseudo polyarthrite rhizomélique, maladie de Takayasu .....</b>	143
	<b>Artérite à cellules géantes et pseudopolyarthrite rhizomélique .....</b>	144
	I. Épidémiologie et physiopathogénie .....	144
	II. Signes cliniques .....	144
	III. Examen physique .....	145
	IV. Examens complémentaires .....	145
	V. Diagnostic positif et diagnostic différentiel .....	147
	VI. Traitements et prise en charge .....	148
	VII. Pronostic/morbidité/mortalité .....	148
	<b>Artérite de Takayasu .....</b>	149
	I. Épidémiologie .....	149
	II. Physiopathogénie .....	149
	III. Sur le plan clinique .....	150
	IV. Examens complémentaires .....	150
	V. Traitement et pronostic .....	150

<b>11</b>	<b>Polyarthrite rhumatoïde .....</b>	153
I.	Physiopathologie .....	154
II.	Aspects cliniques .....	155
III.	Diagnostic différentiel .....	161
IV.	Traitements .....	163
<b>12</b>	<b>Spondyloarthrites inflammatoires .....</b>	169
I.	Tableau clinique .....	170
II.	Diagnostic .....	172
III.	Physiopathologie .....	177
IV.	Principes de traitement .....	177
V.	Principes de suivi .....	178
<b>13</b>	<b>Arthropathies microcristallines .....</b>	183
I.	Tableau clinique des arthropathies microcristallines .....	183
II.	Caractéristiques spécifiques .....	186
III.	Principales étiologies de la goutte et de la chondrocalcinose .....	188
IV.	Physiopathologie .....	188
V.	Traitements et suivi d'un rhumatisme microcristallin .....	189
<b>14</b>	<b>Syndrome douloureux régional complexe .....</b>	195
I.	Étiologies .....	196
II.	Signes cliniques .....	196
III.	Examens complémentaires .....	198
IV.	Formes cliniques .....	201
V.	Traitements .....	201
<b>15</b>	<b>Douleur et épanchement articulaire. Arthrite d'évolution récente .....</b>	203
I.	Évaluation clinique en cas de douleur articulaire .....	204
II.	Examens complémentaires .....	210
III.	Orientations diagnostiques étiologiques en cas de douleur articulaire/arthrite .....	215
IV.	Signes de gravité .....	215
V.	Traitements d'un patient présentant des arthralgies et/ou arthrites .....	215
<b>16</b>	<b>Pneumopathie interstitielle diffuse .....</b>	221
I.	Principales causes de pneumopathie interstitielle diffuse .....	222
II.	Prise en charge diagnostique d'une pneumopathie interstitielle diffuse .....	229
<b>17</b>	<b>Sarcoïdose .....</b>	235
I.	Généralités .....	236
II.	Épidémiologie et pathogénèse .....	236
III.	Présentation clinique, circonstances de découverte .....	236
IV.	Diagnostic .....	239
V.	Bilan initial de la sarcoïdose .....	243
VI.	Cas particulier du syndrome de Löfgren .....	244
VII.	Évolution habituelle d'une sarcoïdose .....	244
VIII.	Traitements .....	245
<b>V</b>	<b>Hémato-immunologie</b>	
<b>18</b>	<b>Hémogramme et anémie dans un contexte immunologique .....</b>	249
I.	Hémogramme .....	250
II.	Principales anomalies de l'hémogramme et focus sur les anomalies liées à des pathologies immunitaires .....	251
<b>19</b>	<b>Thrombopénie chez l'adulte et l'enfant .....</b>	257
I.	Définition .....	258
II.	Attitude pratique .....	258
III.	Thrombopénies «immunologiques» .....	259

IV. Thrombopénies par consommation .....	261
V. Thrombopénie par séquestration .....	261
VI. Thrombopénies centrales .....	262
VII. Explorations à visée diagnostique .....	263
VIII. Traitement .....	265
<b>20 Syndrome mononucléosique .....</b>	<b>269</b>
I. Diagnostic étiologique .....	270
II. Conduite à tenir .....	272
<b>21 Éosinophilie .....</b>	<b>275</b>
I. Diagnostic d'une hyperéosinophilie : prérequis de l'enquête étiologique .....	276
II. Diagnostic des hyperéosinophilies primitives .....	277
III. Diagnostic des hyperéosinophilies secondaires .....	278
IV. Syndromes hyperéosinophiliques .....	282
V. Aspects thérapeutiques .....	283
<b>22 Adénopathie superficielle de l'adulte .....</b>	<b>285</b>
I. Étiologie des adénopathies .....	286
II. Adénopathies isolées .....	286
III. Polyadénopathies .....	289
<b>23 Amyloses .....</b>	<b>293</b>
I. Propriétés communes aux différentes amyloses .....	294
II. Caractéristiques des principales amyloses .....	294
III. Manifestations cliniques .....	297
IV. Diagnostic .....	300
V. Traitement .....	301
<b>VI Thérapeutique immunologique</b>	
<b>24 Biothérapies et thérapies ciblées .....</b>	<b>307</b>
I. Biothérapies moléculaires .....	308
II. Biothérapies cellulaires .....	312
III. Thérapie génique ex vivo .....	316
IV. Considérations générales sur l'utilisation des biothérapies .....	318
<b>VII Entraînement</b>	
<b>25 Dossiers progressifs .....</b>	<b>323</b>
Énoncés et questions .....	323
Réponses .....	343
<b>26 Questions isolées (QRM) .....</b>	<b>355</b>
Énoncés et questions .....	355
Réponses .....	361
<b>Annexe – Immunosuppresseurs et biothérapies dans les maladies immunitaires : les essentiels à retenir .....</b>	<b>365</b>
Utilisation des immunosuppresseurs .....	369
<b>Index .....</b>	<b>373</b>

# Les auteurs de la présente édition

Cet ouvrage a été rédigé sous l'égide de l'ASSIM, Association des Collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française.

## Coordination de l'ouvrage

Amélie Servettaz, PU-PH en immunologie, CHU de Reims, faculté de médecine de l'Université de Reims.

Jean-Daniel Lelièvre, PU-PH en immunologie, hôpital Henri-Mondor, faculté de médecine, Université Paris-Est Créteil.

Jean Sibilia, PU-PH en rhumatologie, CHU Strasbourg-Hautepierre, faculté de médecine de l'Université de Strasbourg.

## Auteurs

Bertrand Arnulf, hôpital Saint-Louis, faculté de médecine, Université Denis-Diderot, Paris.

Frédéric Batteux, hôpital Cochin, faculté de médecine, Université René-Descartes, Paris.

Frédéric Bérard, Hôpices Civils de Lyon, faculté de médecine, Université Claude-Bernard.

Bernard Bonnotte, CHU Le Bocage, Dijon, faculté de médecine, Université de Bourgogne.

Fleur Cohen-Aubart, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, faculté de médecine, Université Pierre et Marie Curie, Paris.

Pascal Demoly, CHU de Montpellier, faculté de médecine, Université de Montpellier.

Bruno Fautrel, hôpital Pitié-Salpêtrière, faculté de médecine, Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

Bertrand Godeau, hôpital Henri-Mondor, faculté de médecine, Université Paris-Est Créteil.

Guy Gorochov, hôpital Pitié-Salpêtrière, faculté de médecine, Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

Amélie Guihot, hôpital Pitié-Salpêtrière, faculté de médecine, Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

Cyrille Hoarau, CHU Bretonneau, Université François-Rabelais, Tours.

Mohamed Jeljeli, hôpital Cochin, faculté de médecine, Université René-Descartes, Paris.

Jocelyne Just, hôpital Armand-Trousseau, faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Université Sorbonne Paris Cité, Paris.

Jean-Emmanuel Kahn, hôpital Foch, Suresnes.

Gilles Kaplanski, hôpital de la Conception, faculté de médecine, Université de la Méditerranée Aix-Marseille.

Anne-Sophie Korganow, hôpital de Strasbourg, faculté de médecine de l'Université de Strasbourg.

Olivier Lambotte, hôpital Kremlin-Bicêtre, faculté de médecine, Université Paris-Sud.

Guillaume Lefèvre, CHU de Lille, faculté de médecine, Université Lille 2.

Jean-Daniel Lelièvre, hôpital Henri-Mondor, faculté de médecine, Université Paris-Est Créteil.

François Lemoine, hôpital Pitié-Salpêtrière, faculté de médecine, Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

Thierry Martin, hôpital de Strasbourg, faculté de médecine de l'Université de Strasbourg.

Pierre Miossec, Hôpices Civils de Lyon, faculté de médecine, Université Claude-Bernard.

Makoto Miyara, hôpital Pitié-Salpêtrière, faculté de médecine, Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

Jean François Nicolas, Hôpices Civils de Lyon, faculté de médecine, Université Claude Bernard.

Eric Oksenhendler, hôpital Saint-Louis, faculté de médecine, Université Denis-Diderot, Paris.

Thao Pham, hôpital Sainte-Marguerite, faculté de médecine, Université Aix-Marseille.

Capucine Picard, hôpital Necker, faculté de médecine, Université René-Descartes, Paris.

## Les auteurs de la présente édition

---

Pascal Richette, hôpital Lariboisiere, faculté de médecine, Université Paris-Diderot, Paris.

Marie-Thérèse Rubio, hôpital Brabois, faculté de médecine, Université de Nancy.

Jean-Hugues Salmon, hôpital Maison Blanche, faculté de médecine, Université Champagne-Ardennes, Reims.

Jérémie Sellam, hôpital Saint-Antoine, faculté de médecine, Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

Amélie Servettaz, hôpital Robert-Debré, faculté de médecine, Université Champagne-Ardennes, Reims.

Jean Sibilia, CHU Strasbourg-Hautepierre, faculté de médecine de l'Université de Strasbourg.

Joana Vitte, hôpital de la Conception, faculté de médecine, Université de la Méditerranée Aix-Marseille.

Julien Zuber, hôpital Necker-Enfants malades, faculté de médecine, Université Sorbonne Paris Cité, Paris.

# Les auteurs de la 1<sup>re</sup> édition

Cet ouvrage a été rédigé sous l'égide de l'ASSIM, Association des Collèges des enseignants d'Immunologie des universités de langue française.

## Coordination de l'ouvrage

Marie Christine Béné, PU-PH en hématologie, CHU de Nantes, faculté de médecine, université de Nantes.

Jean-Daniel Lelièvre, PU-PH en immunologie, hôpital Henri-Mondor, faculté de médecine, université Paris-Est Créteil.

Jean Sibilia, PU-PH en rhumatologie, CHU Strasbourg-Hautepierre, faculté de médecine de l'université de Strasbourg.

## Auteurs

Bertrand Arnulf, hôpital Saint-Louis, faculté de médecine, université Denis-Diderot, Paris.

Frédéric Batteux, hôpital Cochin, faculté de médecine, université René-Descartes, Paris.

Marie Christine Béné, CHU de Nantes, faculté de médecine, université de Nantes.

Frédéric Bérard, Hospices Civils de Lyon, faculté de médecine, université Claude-Bernard.

Bernard Bonnotte, CHU le Bocage, Dijon, faculté de médecine, université de Bourgogne.

Sylvain Dubucquoi, CHU de Lille, faculté de médecine, université Lille 2.

Gilbert Faure, CHU de Nancy, faculté de médecine, université de Lorraine.

Bruno Fautrel, hôpital Pitié-Salpêtrière, faculté de médecine, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

Jean-Paul Fermand, hôpital Saint-Louis, faculté de médecine, université Denis-Diderot, Paris.

Joëlle Goetz, CHU Strasbourg-Hautepierre, faculté de médecine de l'université de Strasbourg.

Guy Gorochov, hôpital Pitié-Salpêtrière, faculté de médecine, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

Pierre-André Guerne, Hôpitaux universitaires de Genève.

Amélie Guihot, hôpital Pitié-Salpêtrière, faculté de médecine, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

Cyrille Hoarau, CHU Bretonneau, université François-Rabelais, Tours.

Arnaud Jaccard, CHU de Limoges.

Sophie Jego-Desplat, hôpital de la Conception, faculté de médecine, université de la Méditerranée Aix-Marseille

Jean-Emmanuel Kahn, hôpital Foch, Suresnes.

Gilles Kaplanski, hôpital de la Conception, faculté de médecine, université de la Méditerranée Aix-Marseille.

Niloufar Kavian, hôpital Cochin, faculté de médecine, université René-Descartes, Paris.

Olivier Lambotte, hôpital Kremlin-Bicêtre, faculté de médecine, université Paris-Sud.

Yvon Lebranchu, CHU Bretonneau, université François-Rabelais, Tours.

Guillaume Lefèvre, CHU de Lille, faculté de médecine, université Lille 2.

Jean-Daniel Lelièvre, hôpital Henri-Mondor, faculté de médecine, université Paris-Est Créteil.

François Lemoine, hôpital Pitié-Salpêtrière, faculté de médecine, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

Thierry Martin, hôpital de Strasbourg, faculté de médecine de l'université de Strasbourg.

Pierre Miossec, Hospices Civils de Lyon, faculté de médecine, université Claude-Bernard.

Makoto Miyara, hôpital Pitié-Salpêtrière, faculté de médecine, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

Luc Mouthon, hôpital Cochin, faculté de médecine, université René-Descartes, Paris.

Jean François Nicolas, Hospices Civils de Lyon, faculté de médecine, université Claude Bernard.

Eric, Oksenhendler, hôpital Saint-Louis, faculté de médecine, université Denis-Diderot, Paris.

Thao Pham, hôpital Sainte-Marguerite, faculté de médecine, université Aix-Marseille.

Capucine Picard, hôpital Necker, faculté de médecine, université René-Descartes, Paris.

Lionel Prin, CHU de Lille, faculté de médecine, université Lille 2.

Nawal Rahal, CHU Strasbourg-Hautepierre, faculté de médecine de l'université de Strasbourg.

Jérémie Sellam, hôpital Saint-Antoine, faculté de médecine, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

Amélie Servettaz, hôpital Robert-Debré, faculté de médecine, université Champagne-Ardennes, Reims.

Jean Sibilia, CHU Strasbourg-Hautepierre, faculté de médecine de l'université de Strasbourg.

Christelle Sordet, CHU Strasbourg-Hautepierre, faculté de médecine de l'université de Strasbourg.

Arnaud Theulin, CHU Strasbourg-Hautepierre, faculté de médecine de l'université de Strasbourg.

Joana Vitte, hôpital de la Conception, faculté de médecine, université de la Méditerranée Aix-Marseille.

# Avant-propos

Cet ouvrage collégial a été rédigé par des immunologistes membres des Collèges des Enseignants en Immunologie regroupés dans l'ASSIM en collaboration, pour les chapitres de rhumatologie, avec des membres du Collège Français des Enseignants en Rhumatologie (COFER).

Il s'inscrit dans la suite de l'ouvrage correspondant à l'enseignement de l'immunologie au cours des deuxième et troisième années des études médicales (DFGSM2, DFGSM3). Il reprend les items d'immunologie et d'allergologie des Épreuves classantes nationales dans une approche clinique considérant que les aspects physiopathologiques, tels que décrits dans l'ouvrage d'immunologie de DFGSM2 et 3, sont acquis. De simples rappels ou compléments intitulés « Pour comprendre » remettent les pathologies considérées en situation.

Le parti pris des auteurs, comme dans les ouvrages précédents de l'ASSIM, a été de rédiger des textes simples, exempts au maximum d'acronymes rébarbatifs, et permettant une lecture facile afin d'assurer une bonne compréhension des concepts abordés.

Pour cette deuxième édition, les chapitres ont tous été mis à jour et enrichis de tableaux récapitulatifs et de schémas didactiques supplémentaires. Un encadré « réflexe transversalité » a été ajouté au début de chaque chapitre afin d'aider l'étudiant à faire le lien entre les différents items des Épreuves classantes nationales (ECN), et des références aux principaux textes de recommandation ont été ajoutées. Cette édition est également enrichie d'une synthèse sur les immunosuppresseurs et immunomodulateurs (« Annexe ») et d'une partie « Entraînement » avec de nombreux dossiers progressifs et questions isolées dans l'esprit de l'ECN.

Destiné en premier lieu aux étudiants en médecine préparant les ECN, ce livre s'adresse en fait à quiconque s'intéresse à l'immunopathologie et aux caractéristiques et traitements des maladies immunologiques.

Les coordinateurs

# Compléments en ligne : banque d'images

Accédez à la banque d'images de cet ouvrage : l'ensemble des illustrations y sont regroupées et accessibles facilement via un moteur de recherche. Et retrouvez d'autres fonctionnalités. Pour accéder à cette base iconographique, connectez-vous sur [www.em-consulte.com/e-complement/4756488](http://www.em-consulte.com/e-complement/4756488) et suivez les instructions pour activer votre accès.

# Abréviations

<b>AAN</b>	anticorps antinucléaires
<b>ABPA</b>	aspergillose bronchopulmonaire allergique
<b>Ac</b>	anticorps
<b>ACC</b>	anticoagulants circulants
<b>ACL</b>	anticardiolipines
<b>AcM</b>	anticorps monoclonaux
<b>ACPA</b>	anticorps antiprotoéines/peptides citrullinés
<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>AD</b>	autosomique dominant
<b>AHAI</b>	anémie hémolytique auto-immune
<b>AID</b>	<i>activation-induced cytidine deaminase</i>
<b>AINS</b>	anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>ALPS</b>	<i>autoimmune lymphoproliferative syndrome</i>
<b>AMM</b>	autorisation de mise sur le marché
<b>ANCA</b>	anticorps anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles
<b>ANSM</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>APP</b>	<i>amyloid precursor protein</i>
<b>AR</b>	autosomique récessif
<b>ARIA</b>	<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
<b>ASAS</b>	Assessment of SpondyloArthritis international Society
<b>ASDAS</b>	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
<b>AVC</b>	accident vasculaire cérébral
<b>BASDAI</b>	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
<b>BCR</b>	<i>B-cell receptor</i>
<b>BKV</b>	BK virus
<b>BMP</b>	<i>bone morphogenic protein</i>
<b>BTK</b>	<i>Bruton's tyrosine kinase</i>
<b>CAR</b>	<i>chimeric antigen receptor</i>
<b>CCMH</b>	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
<b>CCP</b>	anticorps anti-peptides cycliques citrullinés
<b>CD</b>	cellules dendritiques
<b>CIVD</b>	coagulation intravasculaire disséminée
<b>CMH</b>	complexe majeur d'histocompatibilité
<b>CMV</b>	cytomégalovirus
<b>CPK</b>	créatine phosphokinase
<b>CRP</b>	<i>C-reactive protein</i> (protéine C réactive)
<b>CSE</b>	cellules souches embryonnaires
<b>CSH</b>	cellule souche hématopoïétique
<b>DAS</b>	<i>Disease Activity Score</i>
<b>DDACC</b>	donneurs décédés après arrêt cardiocirculatoire
<b>DIC</b>	déficit immunitaire combiné
<b>DICS</b>	déficit immunitaire combiné sévère
<b>DICV</b>	déficit immunitaire commun variable
<b>DIH</b>	déficit immunitaire héréditaire
<b>DRESS</b>	<i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>
<b>DSA</b>	<i>donor specific antibody</i>
<b>EBNA</b>	<i>Epstein-Barr nuclear antigen</i>

---

<b>EBV</b>	virus d'Epstein-Barr
<b>ECBU</b>	examen cytobactériologique des urines
<b>ECG</b>	électrocardiogramme
<b>ECP</b>	<i>eosinophil cationic protein</i>
<b>EEG</b>	électroencéphalogramme
<b>EFR</b>	explorations fonctionnelles respiratoires
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
<b>EMP</b>	exanthème maculopapuleux
<b>EN</b>	échelle numérique
<b>EULAR</b>	European League Against Rheumatism
<b>EVA</b>	échelle visuelle analogique
<b>FFS</b>	<i>Five Factor Score</i>
<b>FISH</b>	fluorescence in situ par hybridation
<b>FMF</b>	fièvre méditerranéenne familiale
<b>FR</b>	facteur rhumatoïde
<b>G-CSF</b>	<i>Granulocyte colony stimulating factor</i>
<b>GEPA</b>	granulomatose à éosinophiles avec polyangéite
<b>GINA</b>	<i>Global Initiative for Asthma</i>
<b>GPA</b>	granulomatose avec polyangéite
<b>GSC</b>	granulomatose septique chronique
<b>GVH</b>	<i>graft versus host disease</i> (maladie du greffon contre l'hôte)
<b>HBPM</b>	héparines de bas poids moléculaire
<b>HLA</b>	<i>human leukocyte antigen</i>
<b>HSI</b>	Hypersensibilité immédiate
<b>HSIA</b>	hypersensibilité immunologique allergique
<b>HSINA</b>	hypersensibilité immunologique non allergique
<b>HSNI</b>	hypersensibilité non immunologique
<b>HTLV</b>	<i>human T cell leukemia/lymphoma virus</i> (virus humain T lymphotrophique)
<b>IDR</b>	intradermoréaction
<b>IEC</b>	inhibiteur de l'enzyme de conversion
<b>IF</b>	immunofluorescence
<b>IFN</b>	interféron
<b>Ig</b>	immunoglobuline
<b>IH</b>	immunohistochimie
<b>IL</b>	interleukine
<b>IMC</b>	indice de masse corporelle
<b>INR</b>	<i>international normalized ratio</i>
<b>IPD</b>	articulation interphalangienne distale
<b>IPP</b>	articulation interphalangienne proximale
<b>iPSC</b>	<i>inducible pluripotent stem cells</i>
<b>IRM</b>	imagerie par résonance magnétique
<b>ITA</b>	immunothérapie allergénique
<b>LAD</b>	<i>leukocyte adhesion deficiency</i>
<b>LBA</b>	lavage bronchoalvéolaire
<b>LDH</b>	lactate déshydrogénase
<b>LEMP</b>	leucoencéphalite multifocale progressive
<b>LES</b>	lupus érythémateux systémique

<b>LHF</b>	lymphohistiocytose familiale
<b>LMC</b>	leucémie myéloïde chronique
<b>LPS</b>	lipopolysaccharide
<b>MAIPA</b>	<i>monoclonal antibody specific immobilization of platelet antigen</i>
<b>MAT</b>	micro-angiopathie thrombotique
<b>MCP</b>	articulation métacarpophalangienne
<b>MICI</b>	maladie inflammatoire chronique de l'intestin
<b>MPA</b>	polyangéite microscopique
<b>MPO</b>	myéloperoxydase
<b>MTP</b>	articulation métatarsophalangienne
<b>NET</b>	nécrolyse épidermique toxique
<b>NFS</b>	numération-formule sanguine
<b>NK</b>	<i>natural killer</i>
<b>NOIA</b>	neuropathie optique ischémique antérieure
<b>OACR</b>	occlusion de l'artère centrale de la rétine
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PAN</b>	périartérite noueuse
<b>PCR</b>	<i>polymerase chain reaction</i>
<b>PGE2</b>	prostaglandine E2
<b>PLC</b>	progéniteur lymphoïde commun
<b>PNE</b>	polynucléaires éosinophiles
<b>PNRG</b>	Pôle national de répartition des greffons
<b>PPC</b>	pyrophosphate de calcium
<b>PPR</b>	pseudopolyarthrite rhizomélique
<b>PR</b>	polyarthrite rhumatoïde
<b>PRA</b>	<i>panel reactive antibody</i>
<b>PSA</b>	<i>prostate specific antigen</i> (antigène prostatique spécifique)
<b>PTI</b>	purpura thrombopénique immunologique
<b>PTT</b>	purpura thrombotique thrombocytopénique
<b>SAP</b>	<i>serum amyloid component</i>
<b>SAPL</b>	syndrome des antiphospholipides
<b>SDRC</b>	syndrome douloureux régional complexe
<b>SEIPA</b>	syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires
<b>SHE</b>	syndrome hyperéosinophilique
<b>SHU</b>	syndrome hémolytique et urémique
<b>SLICC</b>	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
<b>TCA</b>	temps de céphaline activée
<b>TCR</b>	<i>T-cell receptor</i>
<b>TDA</b>	test direct à l'antiglobuline
<b>TDM</b>	tomodensitométrie
<b>TEP</b>	tomographie par émission de positons
<b>TIL</b>	<i>tumor infiltrating lymphocytes</i>
<b>TLR</b>	<i>toll-like receptors</i>
<b>TNF</b>	<i>tumor necrosis factor</i>
<b>TP</b>	taux de prothrombine
<b>TRAPS</b>	<i>TNF receptor-associated periodic syndrome</i>
<b>Treg</b>	lymphocyte T régulateur

<b>TSH</b>	<i>thyroid stimulating hormone</i>
<b>TTR</b>	transthyrétine
<b>VCA</b>	<i>virus capsid antigen</i>
<b>VEMS</b>	volume expiratoire maximal par seconde
<b>VGM</b>	volume globulaire moyen
<b>VHB</b>	virus de l'hépatite B
<b>VHC</b>	virus de l'hépatite C
<b>VIH</b>	virus de l'immunodéficience humaine
<b>VRS</b>	virus respiratoire syncytial
<b>VS</b>	vitesse de sédimentation
<b>XLP</b>	<i>X-linked proliferative disease</i>

# Allergologie

This page intentionally left blank

# Allergies et hypersensibilités chez l'enfant et chez l'adulte

## Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement

- I. Mécanismes physiopathologiques des hypersensibilités allergiques
- II. Épidémiologie des hypersensibilités allergiques
- III. Principales sources allergéniques
- IV. Evolution de l'allergie
- V. Manifestations cliniques de l'allergie
- VI. Diagnostic des hypersensibilités allergiques
- VII. Principes des traitements des maladies allergiques

**Item 182** Hypersensibilités et allergies chez l'enfant et l'adulte : aspects physiopathologiques, épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement.

**Item 183** Hypersensibilités et allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte. Urticaire, dermatites atopique et de contact.

**Item 184** Hypersensibilité et allergies respiratoires chez l'enfant et chez l'adulte. Asthme, rhinite.

### Objectifs pédagogiques

#### Item 182

- Expliquer la physiopathologie des réactions d'hypersensibilité : allergique et non allergique.
- Expliquer l'épidémiologie, les facteurs favorisants et l'évolution des principales hypersensibilités de l'enfant et de l'adulte : alimentaire, respiratoire, cutanée, médicamenteuse et peranesthésique, venins d'hyménoptères.
- 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 hypersensible, en tenant compte des aspects psychologiques.

#### Item 183

- Expliquer la physiopathologie de l'urticaire et des dermatites atopique et de contact.
- Diagnostiquer une hypersensibilité cutanéomuqueuse aiguë et/ou chronique chez l'enfant et chez l'adulte.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- Identifier le caractère professionnel d'une dermatose allergique : démarche diagnostique étiologique, éviction du risque.

**Item 184**

- Expliquer la physiopathologie de l'asthme et de la rhinite.
- Diagnostiquer une hypersensibilité respiratoire chez l'enfant et chez l'adulte.
- Diagnostiquer un asthme de l'enfant et de l'adulte.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours.
- Identifier le caractère professionnel d'une allergie respiratoire : démarche diagnostique étiologique, éviction du risque.

**Réflexe transversalité**

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 188 : Pathologies auto-immunes
- Item 328 : État de choc. Principales étiologies : hypovolémique, septique, cardio-génique, anaphylactique
- Item 321 : Éducation thérapeutique, observance et automédication
- Item 322 : Identification et gestion des risques liés aux médicaments et aux biomatériaux, risque iatrogène, erreur médicamenteuse
- Item 198 : Biothérapies et thérapies ciblées
- Item 199 : Dyspnée aiguë et chronique

**A. Pour comprendre**

4

L'*hypersensibilité* est une réponse anormale et excessive vis-à-vis d'un antigène exogène (par opposition à une substance endogène du soi).

Selon le mécanisme, on différencie plusieurs types d'*hypersensibilité* :

- l'*hypersensibilité immunologique allergique (HSIA)* ou *allergie* repose sur un mécanisme immunologique dépendant des récepteurs de l'immunité adaptative (*B-cell receptor [BCR]* ou *T-cell receptor [TCR]*). Elle doit ainsi être différenciée de l'*hypersensibilité immunologique non allergique (HSINA)*. L'*hypersensibilité allergique* peut être responsable de multiples symptômes, isolés ou associés, mais a la particularité de n'apparaître, pour un individu donné, qu'après une première exposition asymptomatique à l'allergène (phase d'*immunisation* ou *sensibilisation*) ;
- l'*hypersensibilité immunologique non allergique (HSINA)* repose sur un mécanisme dépendant de l'immunité innée non spécifique d'*antigène*. Par exemple, le récepteur MRGPRX2 décrit récemment à la surface des mastocytes lie des peptides cationiques (peptides antibactériens de l'immunité innée, neuropeptides, certains médicaments) et induit une activation avec dégranulation du mastocyte. L'*hypersensibilité non allergique* ne nécessite pas de sensibilisation préalable. Elle peut conduire à des symptômes cliniques, sinon identiques, du moins très proches de ceux de l'*allergie* car les médiateurs peuvent être identiques. Lorsque le médiateur principal est l'*histamine*, on parle d'*histaminolibération non spécifique (HLNS)* si le mécanisme n'est pas allergique (indépendant d'une reconnaissance spécifique par un TCR ou un BCR) ;
- une troisième hypersensibilité, *hypersensibilité non immunologique (HSNI)*, implique des mécanismes toxiques, enzymatiques ou pharmacologiques, où les cellules de l'immunité ne sont pas la cible initiale de l'*antigène* ([tableau 1.1](#)).

Les deux dernières hypersensibilités (HSINA ou HSNI) sont souvent regroupées sous le terme d'*intolérance* par opposition à l'*allergie*.

Cliniquement, il est difficile de faire la différence entre toutes ces hypersensibilités alors que les conséquences et les risques sont bien différents.

**Tableau 1.1.** Classification des hypersensibilités

Hypersensibilités			
Immunologiques		Non immunologiques	
Allergiques		Non allergiques	
Récepteurs de l'immunité adaptative		Récepteurs de l'immunité innée	
IgE	Non IgE	Histaminolibération non spécifique	Déficit enzymatique, effet toxique propre à l'antigène
Rares	Rares	Fréquentes	Rares
Souvent graves	Parfois graves	Rarement graves	Rarement graves
Exposition nécessaire au préalable (sensibilisation)	Exposition nécessaire au préalable (sensibilisation)	Possible dès le premier contact	Possible dès le premier contact
Immédiat : quelques minutes à quelques heures après exposition	Retardé : plusieurs heures à plusieurs jours après exposition	Immédiat ou retardé	Immédiat ou retardé
Exemples : <ul style="list-style-type: none"> <li>– allergies alimentaires (arachide, lait de vache, etc.)</li> <li>– aéroallergènes (acariens, pollens, squames animaux, moisissures, etc.)</li> <li>– allergènes professionnels (latex, etc.)</li> <li>– autres : antibiotiques, etc.</li> </ul>	Exemples : <ul style="list-style-type: none"> <li>– allergies de contact (nickel, cosmétiques, parfums, etc.)</li> <li>– toxicodermies, anémie hémolytique</li> </ul>	Exemples : <ul style="list-style-type: none"> <li>– urticaire à la fraise ; réaction aux AINS, morphiniques, aux produits de contraste iodés, aux quinolones (MRGPRX2, récepteurs aux quinolones)</li> </ul>	Exemples : <ul style="list-style-type: none"> <li>– intolérances au lactose ; angio-œdème aux IEC, sartans et gliptines (par accumulation de bradykinines)</li> </ul>

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; IgE : immunoglobulines E.

Les *allergènes* sont les molécules à l'origine de la sensibilisation. Ce sont le plus souvent des protéines ou des glycoprotéines.

La *sensibilisation* se définit, pour un individu donné, par l'acquisition d'effecteurs de l'immunité adaptative (lymphocytes T et/ou immunoglobulines) spécifiques d'allergènes. Elle est le résultat d'une association entre un terrain génétique individuel (« je me sensibilise ou pas »), la structure de l'antigène (certains allergènes ont une structure et un degré d'exposition permettant une meilleure sensibilisation) et des facteurs adjuvants (milieu environnemental propice à l'immunisation). Une sensibilisation ne fait pas pour autant le diagnostic de l'allergie. En effet, si un sujet allergique est obligatoirement sensibilisé vis-à-vis d'un allergène, on peut être sensibilisé sans être allergique. C'est le cas des individus qui présentent des tests cliniques ou biologiques « positifs », sans aucun symptôme lors de l'exposition à l'allergène (on parle alors de sensibilisation biologique). Le meilleur exemple est celui d'un « ancien allergique » (par exemple au venin d'abeille) qui restera probablement sensibilisé toute sa vie (tests cutanés et immunoglobulines E [IgE] positifs) mais sans symptômes en cas d'exposition.

L'*atopie* correspond à une prédisposition génétique à produire des IgE en quantité importante, avec ou sans symptômes associés. Elle peut être évaluée par la présence d'IgE vis-à-vis d'allergènes environnementaux (pollens, acariens, etc.) ou par la quantification des IgE circulantes. Un sujet atopique est donc fréquemment sensibilisé, et parfois allergique.

La *tolérance* est la capacité de tolérer cliniquement l'allergène. Elle se définit pour un individu par l'absence de symptôme allergique lors de l'exposition à l'allergène, y compris lorsqu'une sensibilisation existe. Elle repose sur la présence d'effecteurs spécifiques (lymphocytes T et B régulateurs) capables d'inhiber les réponses effectrices T et B contre l'allergène. De ce fait, l'allergie peut être considérée comme une rupture de la tolérance naturelle vis-à-vis de l'antigène/allergène.

## I. Mécanismes physiopathologiques des hypersensibilités allergiques

Selon les récepteurs de l'immunité adaptative impliqués, on différencie les allergies consécutives à la reconnaissance de l'allergène par des immunoglobulines (Ig) de type E (allergies IgE-dépendantes, ou hypersensibilité allergique immédiate), car les symptômes apparaissent très rapidement après l'exposition, de celles qui ne sont pas liées aux IgE (allergies non IgE-dépendantes) qui sont retardées (plusieurs heures à plusieurs jours). Ces dernières impliquent le plus souvent des lymphocytes T, mais également des immunoglobulines.

La classification immunologique ancienne de Gell et Coombs reste encore largement utilisée du fait de sa simplicité. Elle différencie les allergies en, respectivement ([tableau 1.2](#)) :

- type I pour les allergies IgE-dépendantes ;
- type II pour celles dépendantes des anticorps des IgG et du complément ;
- type III pour celles dépendantes de complexes immuns ;
- type IV pour celles dépendantes des lymphocytes T.

Le [chapitre 19](#) de l'ouvrage *Immunologie fondamentale et immunopathologie. Enseignements thématique et intégré - Tissu lymphoïde et sanguin - Immunopathologie et immuno-intervention*, par le Collège des Enseignants en Immunologie, est entièrement consacré aux mécanismes physiopathologiques des hypersensibilités. Nous n'aborderons ici que les types I et IV.

### A. Hypersensibilité immédiate (HSI) ou de type I

6

La HSI correspond cliniquement aux conséquences de l'activation brutale des mastocytes et des polynucléaires basophiles après reconnaissance de l'allergène par les IgE préalablement fixées à la surface de ces cellules.

Les IgE sont produites lors de la phase de sensibilisation et se lient à leurs récepteurs de forte affinité (RFc $\epsilon$ l) sur les mastocytes et les basophiles. Cette liaison ne nécessite pas la présence de l'allergène correspondant.

Lorsque les IgE fixées sur leurs récepteurs de haute affinité (Fc $\epsilon$ RI) des mastocytes ou des polynucléaires basophiles sont spécifiquement agrégées par l'allergène, ces récepteurs transmettent un signal d'activation cellulaire rapidement amplifié, qui provoque en quelques minutes (caractère immédiat) l'exocytose du contenu d'un compartiment spécialisé, appelé granules sécrétaires. Ces granules contiennent des substances vasoactives, dont principalement l'histamine et la tryptase qui sont responsables de l'apparition en quelques minutes des symptômes de l'allergie. La stimulation du Fc $\epsilon$ RI induit également des cascades de signalisation par la voie des phospholipides membranaires et par l'induction de transcription génique. Cette activation correspond cliniquement aux manifestations tardives de l'hypersensibilité immédiate ou phase retardée de l'hypersensibilité immédiate (à ne pas confondre avec l'hypersensibilité retardée). Les symptômes apparaissent en quelques heures après le contact allergénique, liés à la libération des produits de dégradation de l'acide arachidonique de la membrane des granules (prostaglandines, leucotriènes), et à la production de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines. Il s'ensuit un recrutement de cellules inflammatoires dans le tissu concerné.

La stimulation chronique des effecteurs de l'hypersensibilité immédiate conduit au développement d'une réponse inflammatoire allergique chronique, à l'origine du remodelage du tissu atteint, par exemple le remodelage bronchique au cours de l'asthme.

Plus récemment, d'autres effecteurs et médiateurs ont été mis en évidence dans les réactions d'hypersensibilités immédiates (polynucléaires neutrophiles et IgG). Compte tenu de ces deux derniers points (réaction tardive et implication des IgG et des polynucléaires neutrophiles), la classification de Coombs apparaît donc obsolète.

**Tableau 1.2.** Mécanismes de l'allergie

Type de réponse immune	Physiopathologie	Signes cliniques	Chronologie typique de la réaction
I	IgE	Dégranulation des mastocytes et des basophiles	Choc anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire, bronchospasme
II	IgG et complément	Cytotoxicité dépendante des IgG et du complément	Cytopénie
III	IgM ou IgG et complément ou FcR	Dépôts de complexes immuns	Maladie sérique, urticaire, vascularite
IVa	Th1 (IFN $\gamma$ )	Inflammation monocyttaire	Eczéma
IVb	Th2 (IL-4 et IL-5)	Inflammation éosinophilique	Exanthèmes maculopapuleux (EMP), DRESS
IVc	Cellules T cytotoxiques (perforine, granzyme B, FasL)	Nécrose kératinocytaire induite par les CD4 ou CD8	EMP, SJS/NET, exanthème pustuleux 1–2 jours après le début du traitement médicamenteux pour l'œdème pigmenté fixe 4–28 jours après le début du traitement médicamenteux pour SJS/NET
IVd	Cellules T (IL-8/ CXCL8)	Inflammation neutrophilique	Pustulose exanthématique aiguë généralisée Typiquement 1 à 2 jours après le début du traitement médicamenteux ( <i>mais peut être plus long</i> )

DRESS : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; EMP : exanthème maculopapuleux; IFN : interféron; Ig : immunoglobulines; IL : interleukine; NET : nécrolyse épidermique toxique; SJS : syndrome de Stevens-Johnson.

## B. Hypersensibilité retardée de type IV

Dans ce cas, la cellule effectrice est un lymphocyte T mémoire spécifique qui s'est différencié lors de la phase de sensibilisation au contact de l'allergène. Les lymphocytes mémoire patrouillent dans les tissus et s'activent lors d'un nouveau contact avec cet allergène. Une fois activés, les lymphocytes T déclenchent localement une réaction inflammatoire qui s'amplifie dans les heures et jours suivants au fur et à mesure du recrutement d'autres cellules inflammatoires, comme dans la phase tardive de l'hypersensibilité immédiate, mais à une bien plus grande échelle. Les manifestations cliniques mettent ainsi en général 24 à 48 heures à apparaître. Un bon exemple est la lésion d'eczéma de contact.

Selon les effecteurs et les cytokines impliqués, on différencie plusieurs types d'hypersensibilités de type IV (voir tableau 1.2).

## II. Épidémiologie des hypersensibilités allergiques

### A. Prévalence

Les maladies allergiques représentent selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) la troisième cause de maladies chroniques dans le monde et la première cause de maladie chronique chez l'enfant. Leur prévalence, de 5 à 30 % de la population selon les pays, a été multipliée

par deux ou trois au cours des 50 dernières années. Les allergies sont plus fréquentes dans les pays occidentaux, mais elles progressent sur tous les continents, en particulier dans les mégapoles qui ont adopté un mode de vie occidental. En Europe, les prévalences rapportées varient de moins de 10 % en Estonie à plus de 30 % dans les pays nordiques, l'Allemagne ou la France.

La prévalence semble cependant s'infléchir depuis quelques années dans certains pays pour les aéroallergènes (allergènes respiratoires), mais cela dépend de la zone géographique, du niveau de développement économique, de la tranche d'âge des populations, du mode de vie et notamment du caractère rural ou urbain de l'exposition aux allergènes.

Au contraire, les allergies alimentaires sont en progression depuis une à deux décennies, étant passées entre les années 1999 et 2011 de 3 à 5 % aux États-Unis, pour atteindre jusqu'à 8 % en Chine. Elles touchent plus souvent l'enfant (prévalence de 4 à 8 %), mais également l'adulte (2 à 5 %). Cependant, les allergies alimentaires de l'enfant sont le plus souvent transitoires, notamment pour les deux principaux allergènes que sont le lait de vache et l'œuf.

Les allergies médicamenteuses, contrairement aux suspicions, sont rares chez l'adulte et encore plus rares chez l'enfant. Les molécules les plus souvent incriminées pour les allergies immédiates sont : les pénicillines, et notamment l'amoxicilline. À noter que, chez l'enfant, les réactions après la prise antibiotique correspondent le plus souvent à des éruptions cutanées virales non allergiques. Si l'allergie médicamenteuse est confirmée, elle perdure dans le temps, conduisant généralement à réaliser une exclusion définitive du médicament. Les allergies peranesthésiques sont rares, mais généralement sévères. Elles concernent essentiellement les curares (suxaméthonium), puis en deuxième les antibiotiques (céphalosporine injectable) et en troisième les colorants (bleu patenté). La responsabilité du latex a fortement diminué depuis les mesures de prévention prises dans les années 2000 (< 1 %). Les allergies peranesthésiques sont plus fréquentes chez l'adulte avec, pour les curares, une probable sensibilisation croisée par la consommation de sirops antitussifs à base de pholcodine (qui contiennent, comme les curares, un ion ammonium). Les morphiniques sont plus souvent responsables d'hypersensibilités non allergiques par histaminolibération non spécifique.

Les allergies aux venins d'hyménoptères (guêpes, abeilles, frelons d'Asie) sont plus fréquentes chez l'adulte. Elles perdurent dans le temps, ce qui conduit souvent les médecins à proposer une désensibilisation (ou immunothérapie allergénique) chez les sujets ayant présenté une anaphylaxie.

## B. Facteurs intervenant dans l'allergie

L'allergie est l'expression clinique de la sensibilisation. Elle est la conséquence d'une association entre des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux ou liés au mode de vie et des facteurs liés à l'allergène.

### 1. Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques de susceptibilité à l'allergie IgE-dépendante sont évidents.

Les études familiales démontrent en effet un taux de concordance supérieur chez les jumeaux monozygotes en comparaison des jumeaux dizygotes et une héritabilité de l'allergie pouvant atteindre 75 % dans certaines familles. Cependant, dans une même famille, l'expression de l'allergie (intensité et symptômes) peut être différente d'un sujet à l'autre. De nombreux polymorphismes génétiques sont associés à la présence d'un terrain atopique ou de manifestations allergiques, mais actuellement aucune étude génétique n'est utilisée que ce soit dans la prévention ou le traitement des maladies allergiques.

L'éthnie semble intervenir comme facteur de risque ou de protection : il existe une augmentation plus importante des allergies alimentaires et notamment des anaphylaxies dans la population afro-américaine aux États-Unis au cours des 20 dernières années.

Cependant, si l'origine génétique est possible, des facteurs socio-économiques peuvent aussi bien intervenir, notamment au niveau des régimes alimentaires ou des expositions environnementales des nourrissons qui impactent le développement des allergies.

Par ailleurs, l'augmentation des allergies, sur une période aussi courte, ne peut pas être expliquée par une modification du génome. En revanche, une modification de la transcription du génome peut l'expliquer. Ce mécanisme, appelé épigénétique, est dépendant de facteurs environnementaux qui peuvent moduler la traduction de notre génome. L'augmentation des allergies est donc davantage en lien avec les nombreuses modifications qui sont intervenues au niveau de notre environnement depuis 50 ans et au niveau de notre mode de vie.

## **2. Facteurs environnementaux et exposome**

Les individus prédisposés se sensibilisent contre des allergènes présents dans leur environnement. Les études épidémiologiques ont cependant permis de mettre en évidence une relation entre le type d'environnement, le mode de vie et le développement des allergies.

### **Habitation ou zone géographique**

Les différences de répartition des espèces végétales se reflètent dans l'étiologie des allergies aux pollens (pollinoSES) : Bétulacées (bouleau) sous les climats continentaux, Cupressacées (cyprés) dans les régions méditerranéennes, graminées dans toutes les régions. L'habitat dans des maisons modernes favorise la sensibilité aux acariens alors que les immeubles anciens prédisposent plutôt à une sensibilité aux blattes. On observe moins d'allergies alimentaires en zones rurales.

### **Alimentation**

Les allergies à l'arachide grillée ont une prévalence élevée, alors que celle-ci est faible pour l'arachide bouillie. Le type d'exposition, lié aux cultures alimentaires, fait également varier la prévalence des allergies. Selon certains auteurs, l'allaitement maternel protégerait des allergies et la diversification trop précoce ou trop tardive serait délétère, mais ces éléments restent toujours très controversés.

### **Mode de vie, infections, microbiote**

Le mode de vie occidental et/ou urbain favoriserait l'exposition massive et précoce à certains allergènes (acariens, blattes, squames d'animaux, moisissures, etc.), ce qui conduirait à l'augmentation des sensibilisations vis-à-vis de ces allergènes.

Le mode de vie occidental est également associé à une modification des bactéries de l'environnement. Les mesures d'hygiène, prises pour limiter les infections, accompagnent les premières années de vie des nouveau-nés, mais contribuerait à l'augmentation des maladies allergiques dans les pays occidentaux. Ainsi, la modification de la charge bactérienne et de sa qualité au sein de l'environnement pourrait conduire à une stimulation antigénique insuffisante qui aurait pour conséquence une moindre différenciation lymphocytaire Th1 et T régulateurs (Treg). Or, les lymphocytes Th1 exercent un contrôle naturel sur la voie Th2 impliquée dans l'allergie, et les Treg ont une action suppressive sur les *T helper* (Th). Cette hypothèse, dite «théorie hygiéniste», a été développée suite aux résultats d'études épidémiologiques réalisées dans les années 1990. L'allergie est ainsi vue par certains comme la conséquence d'une stimulation bactérienne insuffisante. La vie à la ferme permettrait au contraire une exposition

plus importante aux antigènes bactériens (par exemple au lipopolysaccharide (LPS) présent dans les bouses de vaches et donc dans l'environnement) qui favoriserait la tolérance. Avec les progrès de la médecine, les infections bactériennes, parasitaires et certaines infections virales ont considérablement diminué pendant les 50 dernières années, ce qui pourrait expliquer, dans la même période, l'augmentation des maladies allergiques mais également des maladies inflammatoires chroniques et des maladies auto-immunes. La stimulation inappropriée ou insuffisante de notre système immunitaire définit la *théorie infectieuse*, généralement incluse dans la *théorie de la perte de la biodiversité*. Plus récemment encore, des anomalies dans la composition du microbiote ont été décrites.

Le microbiote des sujets allergiques serait moins riche et moins complexe que celui des sujets sains. Le microbiote humain est directement dépendant de notre environnement. Les facteurs environnementaux externes généraux, notamment le mode vie, un pays du Sud/Nord, développé ou moins développé, urbain ou rural, le climat, mais aussi les facteurs environnementaux externes spécifiques comme le régime alimentaire, l'exposition aux antibiotiques, aux polluants interviennent directement sur l'abondance et la diversité du microbiote. Du fait de leur capacité de modifier le microbiote, qui lui-même régule l'immunité, les facteurs environnementaux pourraient ainsi moduler les réponses immunes et ainsi favoriser (ou protéger) le développement de maladies allergiques. Le microbiote apparaît donc comme le facteur prépondérant dans le développement des allergies, à l'interface avec notre environnement et notre système immunitaire. La prise d'antibiotique, surtout en période néonatale, ou tout autre élément qui modifie la composition ou la diversité du microbiote a un impact sur la physiopathologie des maladies allergiques.

### Autres facteurs

10

La pollution atmosphérique gazeuse ou particulaire, le tabac, les efforts physiques, l'alcool, la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la chaleur peuvent intervenir comme facteurs adjuvants (ou cofacteurs) dans le déclenchement de symptômes allergiques. La pollution particulaire est également impliquée dans la pathogenèse de l'asthme. Les particules diesel sont responsables d'une modification structurale de certains pollens qui augmente leur allergénicité (capacité d'induire une allergie via la voie Th2).

Aujourd'hui, l'ensemble des facteurs qui interviennent dans la modulation de l'expression de notre génome, et donc dans le développement ou le contrôle des maladies, sont regroupés sous le terme d'exposome, dont le microbiote est probablement l'élément essentiel.

## III. Principales sources allergéniques

### A. Les différents types d'allergènes

Les allergènes (niveau moléculaire) sont les composants des sources allergéniques (niveau supramoléculaire). Ils sont le plus souvent classés en allergènes aéroportés, présents dans l'atmosphère, et allergènes alimentaires ([tableau 1.3](#)).

Certains auteurs les classent selon la voie d'entrée avec l'organisme en :

- aéroallergènes : contact via les muqueuses respiratoires ;
- trophallergènes : contact via les muqueuses digestives ;
- allergènes cutanés : contact via la peau ;
- allergènes injectables (médicaments, venins d'hyménoptères) : contact par voie veineuse, intramusculaire ou sous-cutanée.

Il faut noter qu'un aéroallergène peut aussi pénétrer dans l'organisme par la peau ou les muqueuses digestives, notamment par les sécrétions dégluties de l'oropharynx. Le mode de pénétration de l'allergène ne préjuge pas du type de symptômes, de la gravité, ni de l'évolution de l'allergie.

**Tableau 1.3. Principales sources allergéniques**

Allergènes	Période	Source allergénique	Dénomination	Particularités
Aéroportés	Perannuels	Acariens	<i>Dermatophagoïdes pteronyssinus</i> <i>Dermatophagoïdes farinae</i>	Habitat
		Moisiures	<i>Alternaria</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cladosporium</i>	
		Animaux	Chat, chien, cheval, cobaye, souris, rat	
		Blattes		
Saisonniers		Pollens d'arbres Graminées	Bouleau, cyprés, aulne, chêne, noisetier, olivier, frêne Dactyle	
			Ivraie	
			Fléole	
		Herbacées	Ambroisie, Armoise, Pariétaire	
Alimentaires	Animaux	Œuf de poule Divers	Blanc d'œuf Jaune d'œuf	Thermosensible Thermorésistant
	Végétaux		Lait de vache, crevettes, bœuf, poisson Arachide, noisette, pêche, kiwi, pomme, pois	Antigènes de crevettes thermorésistants
Professionnels		Latex	Protéine naturelle, agents de vulcanisation/conservation	
			Farine de blé	
		Isothiocyanate		
Médicaments		Antibiotiques	Pénicillines, céphalosporine	
		Anesthésiques	Curares	
		Antalgiques	Morphiniques	
Venins	Hyménoptères		Guêpe, abeille	
Topiques			Cosmétiques, parfums, métaux, antiseptiques, conservateurs	

Les allergènes peuvent également être classés en allergènes domestiques ou professionnels, selon la source d'exposition.

Certains allergènes s'intègrent plus difficilement dans cette classification, notamment parce que plusieurs voies de pénétration sont possibles ou parce que la source peut être à la fois domestique et professionnelle. Il s'agit en particulier des médicaments et du latex qui peuvent être responsables de symptômes allergiques après contact cutané, digestif, respiratoire ou systémique.

Les allergènes alimentaires sont plus fréquents chez l'enfant (4 à 8 %) et sont particulièrement d'origine animale (lait de vache, œuf de poule), contrairement à ce qui est le cas chez l'adulte (2 % d'origine principalement végétale). Pour les allergènes responsables de l'anaphylaxie avec cofacteurs (effort, alcool, AINS), les sources allergéniques sont souvent alimentaires comme le blé ou les abats, avec des composants allergéniques identifiés comme l'oméga-5-gliadine pour le blé ou le galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-gal) pour les viandes.

Certains allergènes sont des molécules de taille trop petite pour être immunogènes à eux seuls. Ils fonctionnent donc comme des haptènes, c'est-à-dire qu'ils doivent se coupler à une protéine (appelée alors protéine porteuse) pour induire une sensibilisation. Les haptènes posent un double problème en allergologie : 1) la protéine impliquée reste souvent inconnue, donc les outils pour détecter la sensibilisation au couple haptène-protéine demeurent imparfaits ; 2) les haptènes peuvent être le résultat d'une métabolisation de la substance initiale, compliquant encore la démarche diagnostique. Ce dernier cas de figure est par exemple celui d'un médicament ingéré et métabolisé dans le foie ou d'une substance accumulée dans la peau et modifiée lors de l'exposition solaire (photosensibilisation).

## B. Aliments et médicaments histaminolibérateurs **(tableau 1.4)**

Certains aliments et médicaments ne sont pas responsables d'hypersensibilités allergiques mais d'histaminolibération non spécifique. D'autres contiennent des substances ayant des propriétés proches de l'histamine. Ces aliments et médicaments sont ainsi responsables de symptômes évocateurs à tort d'allergie, avec la particularité d'être dépendants de la dose prise. Il n'y aura dans ce cas aucun symptôme en dessous d'un seuil, alors que les manifestations de l'allergie ne sont pas dose-dépendantes et peuvent survenir après une exposition minime.

**Tableau 1.4. Principaux aliments et médicaments histaminolibérateurs**

<b>Aliments</b>		<b>Médicaments</b>	
Charcuterie	Saucisson sec, jambon, foie de porc, abats, etc.	Anti-inflammatoires	AINS
Fromages fermentés	Emmenthal, roquefort, gouda, etc.	Antalgiques	Codéine, morphine
Poisson*	Quantité variable selon la fraîcheur !	Anesthésiques	Curares
Légumes	Tomates, épinards, choucroute, lentilles, fèves, etc.	Antibiotiques	Pénicillines, quinolones, vancomycine
Fruits	Bananes, fraises, agrumes	Produits de contraste iodé*	
Alcool	Bière, vins, cidre (sulfites)		
Autres	Chocolat, thé, café		

\* Attention : l'allergie à l'iode n'existe pas ! L'iode est un atome et n'est pas capable d'induire une allergie. Il n'y a aucun risque de réaction croisée entre les produits de contraste iodés et les poissons ou les crustacés ! En revanche, ces produits sont effectivement éminemment histaminolibérateurs.

**Tableau 1.5.** Principales allergies croisées

Allergies croisées aéroallergènes/aliments	Composants allergéniques communs
Bouleau/pomme, pêche, abricots, cerise	PR10
Armoise, pariétaire/céleri, pêche, noisette	LPT
Latex/banane, fruits exotiques	Profilines, chitinases
Acariens/crustacés	Tropomyosines
Chats/porc, abat	Albumines

## C. Allergies croisées

On ne peut pas avoir une réaction à une source allergénique (aliment, pollen, antibiotique, etc.) si on n'a jamais été exposé à cette dernière (sensibilisation qui nécessite au moins une première exposition). Cependant, un composant allergique, ou allergène, peut être présent dans différentes sources allergéniques. La PR10 est un composant allergénique présent dans les fruits comme la pomme, la cerise, la pêche, l'abricot ou des fruits plus rares comme le jacquier, mais également dans les pollens de bouleau. Un patient allergique à la pomme peut ainsi déclencher une réaction allergique dès la première prise alimentaire de jacquier ou d'abricot même s'il n'en a jamais mangé avant. On parle alors d'allergie croisée. L'allergie croisée existe entre aliments, mais également entre aliment et pollen, entre antibiotiques ou entre curares si des composants allergéniques sont identiques ou proches ([tableau 1.5](#)).

## IV. Évolution de l'allergie

L'allergie est une maladie chronique, dont les symptômes évoluent avec l'âge. Le plus souvent, l'allergie débute chez le nourrisson, sur un terrain de dermatite atopique, par des allergies alimentaires. Elle évolue à l'âge de 3 à 4 ans vers une symptomatologie pulmonaire (asthme allergique), puis à l'adolescence vers la rhinite ou la conjonctivite allergique. On définit ainsi le concept de « marche atopique ». La marche atopique est cependant une notion statistique qui n'a pas de valeur pronostique pour un patient donné. Par exemple, les enfants qui développent une allergie aux protéines du lait de vache guérissent souvent spontanément et ne deviennent pas obligatoirement asthmatiques.

L'allergie peut également survenir directement chez l'adolescent ou l'adulte sans symptôme préalable dans l'enfance. Il existe donc de multiples trajectoires possibles. Si l'allergie débute dans l'enfance, elle peut perdurer à l'âge adulte, mais aussi disparaître spontanément dans des délais variables, qui se comptent en général en années. Elle peut cependant également persister toute la vie, voire dans quelques cas être fatale (anaphylactique sévère).

Il existe enfin des évolutions différentes selon la source allergénique et l'âge des patients. Les allergies alimentaires de l'enfant sont le plus souvent transitoires, notamment pour les deux principaux allergènes que sont le lait de vache et l'œuf. L'allergie aux protéines du lait de vache disparaît dans plus de 50 % des cas avant l'âge de 1 an et dans 80 % des cas avant l'âge de 5 ans. L'allergie à l'œuf disparaît entre 2 et 3 ans une fois sur deux. À l'inverse, les allergies alimentaires de l'adulte persistent dans le temps. Il est possible de prédire pour certaines sources allergéniques (lait de vache, arachide, fruits, œufs) si l'allergie va perdurer en fonction des composants allergéniques en cause. Par exemple, une sensibilisation à l'ovomucoïde du blanc d'œuf, à la caséine du lait ou à la protéine Ara h2 de l'arachide est associée à un risque plus élevé de persistance de l'allergie à l'âge adulte. Les allergies respiratoires de l'enfant perdurent dans 30 % des cas après l'adolescence.

## V. Manifestations cliniques de l'allergie

Les symptômes de l'allergie, quel que soit son mécanisme, peuvent être présentés selon l'organe atteint. En effet, ils peuvent être localisés :

- à la peau : urticaire et angio-oedème, eczéma de contact, infiltration diffuse (toxidermie), décollement (toxidermie sévère) ;
- à l'œil : conjonctivite, kératite, oedème des paupières ;
- à la sphère ORL : rhinite, angio-oedème de la langue, du visage, des cordes vocales, du larynx (œdème de Quincke) ;
- au poumon : toux, asthme, bronchospasme ;
- au tube digestif : vomissements, diarrhées, douleurs, saignement, troisième secteur ;
- au système cardiovasculaire : tachycardie, bradycardie, hypotension, hypovolémie, arrêt cardiaque.

Ces réactions peuvent également être généralisées, avec notamment, pour les réactions immédiates, un engagement possible du pronostic vital définissant l'anaphylaxie sévère.

### A. Symptômes selon les organes

#### 1. Symptômes otorhinolaryngologiques : la rhinite allergique

Les signes cliniques caractéristiques de la rhinite allergique associent écoulements clairs, éternuements répétés (souvent en salves), prurit nasal, ou du palais et parfois des conduits auditifs externes intense, jetage postérieur, alternant avec une obstruction nasale. Les symptômes durent plusieurs heures par jour et sont rapidement déclenchés après une exposition allergénique.

À l'examen clinique, les muqueuses nasales sont souvent pâles, œdématiées. Des polypes peuvent être présents dans les rhinites évoluant depuis plusieurs années. Une rhinite initialement claire devenant mucopurulente évoque davantage une rhinite d'origine infectieuse.

Il existe une classification (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* [ARIA]) de la rhinite allergique selon la durée des symptômes et la sévérité de la rhinite (tableau 1.6). Les recommandations françaises définissent la rhinite comme intermittente lorsqu'elle dure moins de 4 semaines par an, et comme persistante dans le cas inverse. On classe également la rhinite comme légère ou sévère selon que les symptômes sont gênants ou non, qu'elle perturbe ou non le sommeil, les activités professionnelles ou scolaires, les activités sociales, les loisirs.

Il faut toujours rechercher un asthme associé à une rhinite allergique.

**Tableau 1.6. Classification de la rhinite allergique selon l'ARIA  
(*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)**

Rhinite intermittente Symptômes présents < 4 semaines/an	Rhinite persistante Symptômes présents > 4 semaines/an
Rhinite légère (tous les symptômes suivants) – Sommeil normal – Activités quotidiennes normales – Activités professionnelles et/ou scolaires normales – Pas de symptômes gênants	Rhinite légère (un ou plusieurs symptômes suivants) – Sommeil perturbé – Activités quotidiennes perturbées – Activités professionnelles et/ou scolaires perturbées – Présence de symptômes gênants

Les symptômes d'allergies peuvent également être responsables d'atteinte du larynx avec dyspnée inspiratoire bruyante (ou œdème de Quincke) pouvant rapidement engager le pronostic vital : il s'agit d'une des urgences allergologiques.

## 2. Symptômes ophthalmologiques : la conjonctivite allergique

Les signes cliniques caractéristiques de la conjonctivite allergique (moyen mnémotechnique : PLCER) associent un prurit (P), toujours présent et souvent intense, des larmoiements (L) avec écoulement clair, un œdème (Œ) de la conjonctive et parfois des paupières et une rougeur (R) des conjonctives. Les symptômes sont fréquemment bilatéraux. Les yeux sont souvent collés au réveil. L'atteinte de la conjonctive et de la cornée définit la kératoconjonctivite. Les symptômes durent plusieurs heures par jour et sont déclenchés après une exposition allergénique. Conjonctivites et rhinites allergiques sont souvent associées.

Il existe différentes conjonctivites allergiques : les conjonctivites allergiques saisonnières (les plus fréquentes, bruyantes et souvent associées à une rhinite), les conjonctivites allergiques perannuelles (moins bruyantes), les kératoconjonctivites vernales<sup>1</sup> (certaines dépendantes des IgE, surtout garçon de moins de 10 ans) et les kératoconjonctivites atopiques (surtout l'adulte).

Les signes de gravité sont la photophobie, la douleur ou une baisse de l'acuité visuelle, en lien avec une atteinte sévère de la cornée ; leur présence nécessite une consultation en urgence.

Un eczéma des paupières associé à une conjonctivite peut également être la manifestation d'une allergie. Il s'agit d'un eczéma allergique de contact par un mécanisme d'hypersensibilité de type IV (fréquent avec les conservateurs des collyres).

## 3. Symptômes pulmonaires : l'asthme allergique

Les symptômes de l'asthme associent toux, oppression thoracique, dyspnée avec sifflements expiratoires, difficulté à parler ou respirer. Le caractère allergique est plus difficile à identifier dans l'asthme, contrairement à la rhinite allergique ou à la conjonctivite allergique. Cependant, le déclenchement brutal des symptômes après une exposition à une source allergénique est un argument pour une origine allergique de l'asthme.

Chez l'enfant, la présentation clinique est différente. Chez le nourrisson, des épisodes répétés de dyspnée sifflante expiratoire (au moins trois dans les deux premières années de vie) doivent conduire au diagnostic d'asthme du nourrisson. Chez l'enfant plus âgé, l'asthme peut se traduire comme chez l'adulte par des crises d'asthme typique, mais parfois uniquement par des épisodes de toux nocturne (milieu de nuit) sans sifflements ou lors des efforts ou de rires.

Comme pour la rhinite allergique, il existe une classification de référence de l'asthme (*Global Initiative for Asthma [GINA] 1*) définissant des asthmes intermittents ou persistants légers, modérés ou sévères qui fournissent une aide à la prise en charge thérapeutique chez un sujet non traité. Les recommandations thérapeutiques GINA sont fondées sur la classification de contrôle de l'asthme qui permet de prendre en compte la pression thérapeutique ([tableau 1.7](#)).

À l'examen clinique, l'auscultation permet de retrouver des sibilants dans les deux champs pulmonaires, associés, en cas d'asthme aigu grave, à des signes de lutte (tirage intercostal, balancement thoraco-abdominal, battements des ailes du nez et parfois avec un silence auscultatoire). Tout diagnostic d'asthme doit conduire à un bilan complémentaire comportant une radiographie du thorax, une exploration fonctionnelle respiratoire et des tests allergologiques.

L'asthme aigu grave constitue une des urgences allergologiques.

1. Faux ami car les kératoconjonctivites vernes ne sont pas « printanières » mais sont à recrudescence printanière, liées à l'exposition lumineuse qui accentue les effets.

**Tableau 1.7. Critères de contrôle de l'asthme**

Critères de contrôle	Optimal	Acceptable	Inacceptable
Symptômes diurnes	Aucun (2 ou moins par semaine)	> 2/semaine	Au moins 3 caractéristiques de l'asthme partiellement contrôlées
Symptômes nocturnes	Aucun	1 à 2/semaine	
Activité physique	Normale	Au moins une	
$\beta_2$ de secours	Aucun (< 2/semaine)	> 2/semaine	
VEMS ou DEP	Normal	< 80 %	

DEP : débit expiratoire de pointe ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde.

#### 4. Symptômes digestifs

Les signes cliniques peuvent être immédiats ou retardés :

- symptômes immédiats : il s'agit de vomissements, de nausées, de diarrhée aiguë, de sang dans les selles, de douleurs abdominales violentes ou d'un choc (constitution d'un 3<sup>e</sup> secteur). Les signes cliniques d'une allergie digestive apparaissent classiquement en quelques minutes ou quelques heures après l'exposition, le plus souvent à un allergène alimentaire ;
- symptômes retardés : dans les allergies digestives retardées, les signes cliniques sont plus chroniques, avec perte de poids, diarrhée chronique, douleurs abdominales, ballonnements, météorisme, œsophagite, dysphagie, saignements.

Cependant, aucun de ces symptômes digestifs, qu'ils soient immédiats ou retardés, n'est spécifique de l'allergie.

Les symptômes digestifs sont secondaires soit à un contact direct de l'allergène avec la muqueuse (allergie alimentaire ou exposition per os de l'allergène, antibiotique), soit à une exposition digestive par voie systémique.

#### 5. Symptômes cutanés

Les signes cliniques peuvent également être immédiats ou retardés.

##### Symptômes immédiats : urticaire ou angio-oedème

Il est facile de faire le diagnostic d'urticaire. Les lésions sont des papules érythémateuses ressemblant à des piqûres d'ortie, prurigineuses, apparaissant rapidement en quelques minutes ou quelques heures et surtout disparaissant en moins de 24 heures sans laisser de trace. Ce caractère très labile et fugace explique l'aspect migratoire des lésions d'urticaire. L'angio-oedème va donner un aspect de gonflement localisé blanc, non prurigineux associé à une sensation de tension ou de douleur ou de chaleur (figure 1.1). Dans l'allergie, l'urticaire et l'angio-oedème sont consécutifs à une libération d'histamine, mais respectivement au niveau du derme pour la première et de l'hypoderme pour le dernier.

Le diagnostic d'urticaire allergique repose avant tout sur le délai et les circonstances de survenue : quelques minutes ou dans l'heure suivant le contact avec l'allergène. L'urticaire allergique (moins de 10 % des urticaires aiguës et jamais dans l'urticaire chronique) est due à l'activation des mastocytes de la peau et des muqueuses, via les IgE présentes à la surface de ces cellules (tableau 1.8). Les symptômes sont secondaires soit à un contact direct avec l'allergène avec la peau (urticaire de contact), soit à une exposition cutanée par voie systémique. La majorité des urticaires aiguës sont infectieuses. Les récepteurs de l'immunité innée des mastocytes sont alors stimulés par les micro-organismes. L'urticaire chronique peut



**Fig. 1.1. Angio-oedème du visage.**

(Source : Unité transversale d'allergologie, CHRU de Tours.)

**Tableau 1.8. Principales étiologies des urticaires**

Urticaires physiques	Urticaires non physiques
Dermographiques par : – pression – vibration – succion Cholinergiques Aquagéniques Induites par l'exercice Solaire	Spontanée (> 90 % des urticaires chroniques) Maladies auto-inflammatoires Maladies auto-immunes Hypersensibilité non allergique Hypersensibilité allergique Infections

#### Encadré 1.1

### Diagnostic différentiel des angio-oedèmes histaminiques : angio-oedèmes bradykiniques

Dans de rares cas (qu'il ne faut cependant pas méconnaître), l'angio-oedème de la peau peut être non histaminique, mais lié à l'accumulation dans les tissus soit par synthèse excessive, soit par réduction du catabolisme des bradykinines. Les angio-oedèmes bradykiniques sont un diagnostic différentiel des angio-oedèmes allergiques. Ces angio-oedèmes cutanés sont alors souvent associés à des angio-oedèmes des organes génitaux, du larynx (œdème de Quincke), du tractus digestif (ballonnement, douleurs abdominales intenses – confondues avec une appendicite ou un syndrome occlusif –, ou troisième secteur).

Une des causes les plus fréquentes est liée à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'une molécule type sartan ou d'oestro-progestatif. On doit rechercher un déficit pondéral ou fonctionnel de l'inhibiteur de la C1 estérase (congénital ou acquis – abordé dans le chapitre 2). L'angio-oedème bradykinique est une urgence médicale car il résiste aux antihistaminiques et aux corticoïdes et peut menacer rapidement le pronostic vital. Le traitement fait appel à des médicaments modulant la synthèse de la bradykinine, ou sa liaison sur ses récepteurs, ou à des concentrés d'inhibiteurs de la C1 estérase.

avoir un mécanisme auto-immun, avec des signes de pathologie auto-immune (maladies auto-immunes thyroïdiennes, dans près de 40 % des cas). Une urticaire chronique peut également être la conséquence d'une maladie du mastocyte (syndrome d'activation mastocytaire ou mastocytose).

L'[encadré 1.1](#) établit le diagnostic différentiel de l'angio-oedème histaminique.

### Symptômes retardés : eczéma et toxidermies

Les symptômes cutanés à expression retardée sont dus à des lymphocytes T spécifiques d'un allergène.

Les principales présentations sont l'eczéma (érythème mal limité avec infiltration de la peau, vésicule, puis bulles dans la forme aiguë, puis hyperkératose jusqu'à la fissure dans la forme chronique) et les toxidermies médicamenteuses (érythème avec infiltration de la peau, bulles ou pustules ou décollement).

Il existe trois types d'eczéma :

- l'*eczéma allergique (ou de contact)* pour lequel l'interrogatoire permet le plus souvent d'orienter la réalisation de tests allergologiques de confirmation ;
- l'*eczéma atopique ou constitutionnel*, appelé aussi *dermatite atopique*, qui touche jusqu'à 20 % des enfants et 10 % des adultes en Occident. La dermatite atopique, bien que surveillant sur un terrain prédisposant, n'est pas obligatoirement allergique. Elle apparaît classiquement dans les premières semaines ou les premiers mois de vie. Elle évolue par poussées qui touchent d'abord les convexités du visage (elle épargne les fesses chez le nourrisson), puis les plis, dans un deuxième temps chez le jeune enfant. La sécheresse cutanée (xérose) est constante et nécessaire au diagnostic. Une allergie cutanée peut venir compliquer une dermatite atopique. La majorité (80 %) des enfants souffrant de dermatite atopique entrent en rémission vers l'âge de 7 à 8 ans, cette rémission pouvant durer toute la vie ou n'être que partielle avec rechute à l'adolescence ou l'âge adulte. Il est impératif de rechercher un asthme chez un enfant ou un adulte aux antécédents de dermatite atopique ;
- l'*eczéma non allergique et non atopique*, survenant en l'absence de terrain atopique personnel, est rare. Son apparition tardive chez l'adulte doit d'ailleurs rendre le médecin très prudent et faire rechercher un autre diagnostic, en particulier un lymphome T cutané.

Les *toxidermies* sont des réactions cutanées déclenchées souvent par les médicaments. Elles peuvent être allergiques ou non allergiques. Elles sont le plus souvent bénignes, à type d'exanthème maculopapuleux (EMP), et dans ce cas sont souvent non allergiques. Les toxidermies sévères sont en revanche plus souvent allergiques. Il peut s'agir selon les effecteurs en causes (voir [tableau 1.2](#)) de pustulose aiguë exanthématique généralisée (PAEG), de syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET), de syndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*). Le pronostic des toxidermies sévères est lié à l'extension des lésions cutanées, qui peut conduire à un tableau de grand brûlé dans le syndrome de Lyell. Il reste le plus souvent associé à une éventuelle atteinte d'organes profonds tels que le foie et le rein par les lymphocytes T cytotoxiques, comme dans le DRESS. Les explorations allergologiques des toxidermies reposent sur l'interrogatoire et les tests cutanés à lecture retardée (à 48 à 72 heures) qui doivent être réalisés sous surveillance rapprochée et dans ces centres spécialisés dans les toxidermies sévères en raison du risque de réactivation de la maladie par les tests.

## 6. Symptômes généralisés : l'anaphylaxie

L'anaphylaxie est la forme clinique la plus grave de l'allergie immédiate. Elle associe donc, de façon variable, l'ensemble des symptômes de l'allergie, de l'urticaire à l'atteinte cardiorespiratoire avec une présentation clinique aiguë.

L'anaphylaxie constitue une des urgences des maladies allergiques du fait d'un engagement possible du pronostic vital en quelques minutes. Des prodromes peuvent précéder l'anaphylaxie sévère : prurit, picotements ou prurit palmoplantaires, agitation, anxiété, confusion, sensation de mort imminente.

Les symptômes de l'anaphylaxie peuvent être regroupés en grades, ce qui permet d'évaluer la gravité de la réaction et de suivre son évolution plus facilement. La classification la plus utilisée est celle de Ring et Messmer en quatre grades ([tableau 1.9](#)). Le grade 1 correspond à une

**Tableau 1.9. Classification adaptée de Ring et Messner de l'anaphylaxie**

Grade	Symptômes
1	Signes cutanéomuqueux généralisés : urticaire, angio-oedème
2	Atteinte multiviscérale modérée (au moins deux organes) : signes cutanéomuqueux, oppression respiratoire, sans hypotension (< 30 mmHg), tachycardie
3	Atteinte multiviscérale sévère : collapsus, bradycardie, bronchospasme sévère, trouble du rythme, oedème laryngé, signes digestifs sévères
4	Arrêt circulatoire

atteinte cutanée localisée ou généralisée ; les grades 2 et 3 a une atteinte multiviscérale respectivement modérée et sévère ; le grade 4 a un arrêt cardiorespiratoire. En pratique, cette classification est cependant peu utilisée. On définit l'anaphylaxie comme sévère si au moins deux organes sont atteints en même temps ou s'il y a une atteinte respiratoire ou cardiovasculaire. L'anaphylaxie correspond à une libération massive de médiateurs présents dans les cellules effectrices que sont des mastocytes ou des basophiles (et probablement les polynucléaires neutrophiles).

L'anaphylaxie peut être la conséquence d'une hypersensibilité allergique mais intervenir également lors d'une hypersensibilité non allergique. Le terme de réaction ou choc anaphylactoïde ne doit plus être utilisé car il préjuge à tort du caractère non allergique d'un choc, alors qu'il est impossible d'affirmer sur la seule clinique le caractère allergique ou non allergique de la réaction. De même, le terme de choc anaphylactique, défini par la présence de troubles hémodynamiques avec hypotension, devra être évité. En effet, cela conduit trop souvent à considérer que l'anaphylaxie n'est sévère que si elle est associée à une hypotension. En fait, toute anaphylaxie, dès lors qu'il existe des signes de gravité définis par une atteinte respiratoire, cardiovasculaire ou neurologique, doit être considérée comme une anaphylaxie sévère et conduire au même traitement que le choc, et cela quel que soit le mécanisme, avec une injection d'adrénaline.

Les différences dans les délais d'apparition des symptômes après contact avec l'allergène sont liées aux mécanismes immunologiques mis en jeu, à l'allergène et à la voie de pénétration de ce dernier. Certaines anaphylaxies peuvent apparaître uniquement en présence d'un cofacteur comme l'effort (anaphylaxie à l'effort, classique avec le blé), la prise d'AINS ou la consommation d'alcool. Dans ces cas, le sujet sensibilisé à l'allergène peut rester asymptomatique en présence de cet allergène si le cofacteur est absent. Dans l'anaphylaxie avec cofacteur ou l'anaphylaxie à certains aliments (abats, blé, etc.), l'intervalle entre l'exposition et le début des symptômes d'anaphylaxie est souvent de plusieurs heures.

Chez un sujet présentant des anaphylaxies répétées sans cause retrouvée malgré un bilan allergologique bien conduit, il faut rechercher une mastocytose et doser la tryptase sérique basale et en phase aiguë. De même, devant une anaphylaxie allergique sévère, une mastocytose associée devra systématiquement être éliminée.

## B. Symptômes selon les allergènes

Les symptômes de l'allergie sont également présentés en tableaux cliniques selon les types d'allergènes. On différencie ainsi souvent les allergies respiratoires ou alimentaires ou même professionnelles.

### 1. Allergie respiratoire

L'allergie respiratoire regroupe asthme et/ou rhinite allergique, mais qui est souvent associée à une conjonctivite allergique. En France, les acariens, les pollens de bouleau ou de graminées sont les allergènes les plus souvent responsables de ces allergies respiratoires. Les allergies aux

pollens de bouleau débutent entre mars et avril, alors que celles liées aux pollens de graminées débutent vers le mois de mai. Les allergies respiratoires liées aux acariens sont présentes toute l'année lorsque les conditions sont optimales pour la croissance des acariens (local ou pièce confiné, sans aération, humide avec une température stable de 20 °C). Les allergies respiratoires aux acariens sont donc majorées en hiver, en présence de moquette, dans les salles de sport (par exemple dojo), ou si le ménage n'est pas optimal. Les allergies respiratoires perdurent dans 30 % des cas après l'adolescence.

## 2. Allergie alimentaire

L'allergie alimentaire peut être responsable de symptômes digestifs aigus ou chroniques, isolés ou associés à des symptômes d'autres organes. Mais l'association de symptômes d'allergie digestive à une urticaire, une conjonctivite, une rhinite et surtout à l'asthme et/ou des signes cardiovasculaires doit faire éliminer impérativement une allergie alimentaire par hypersensibilité immédiate et faire rechercher une exposition à un allergène alimentaire potentiel.

L'[encadré 1.2](#) présente les nouveaux tableaux cliniques dans l'allergie alimentaire.

# VI. Diagnostic des hypersensibilités allergiques

## A. Interrogatoire

Le diagnostic des hypersensibilités allergiques repose sur l'interrogatoire et les tests cutanés et/ou biologiques. L'interrogatoire est fondamental car il permet de déterminer si les symptômes sont compatibles avec une allergie et de rechercher des allergènes potentiels. Il sert surtout à identifier un contexte (exposition, allergène, chronologie, symptômes) compatible avec le diagnostic d'une hypersensibilité. Il permet de définir des explorations adaptées au mécanisme (hypersensibilité immédiate ou retardée) et aux allergènes suspectés. Il permet d'interpréter le résultat des tests dans le contexte de la description de l'accident initial.

20

### 1. Contexte

Une allergie de type I (dépendante des IgE) est suspectée à l'interrogatoire devant des symptômes qui se répètent systématiquement avec le même allergène, sans effet-dose majeur et avec des délais courts entre l'exposition et le début des symptômes (en général de quelques

#### Encadré 1.2

##### Nouveaux tableaux cliniques dans l'allergie alimentaire

L'œsophagite à éosinophile et le syndrome d'entérocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) sont des tableaux cliniques de description récente.

L'œsophagite à éosinophile associe plus souvent chez l'enfant (garçon > fille), mais également chez l'adulte, une symptomatologie de dysphagie avec sensation de blocage alimentaire. Au niveau macroscopique, il existe des dépôts blanchâtres au niveau de l'œsophage avec des stries linéaires caractéristiques. Au niveau microscopique, il y a une infiltration de la muqueuse par des éosinophiles. Dans 50 à 80 % des cas pédiatriques, il existe un contexte de sensibilisation, surtout IgE-dépendante mais également non IgE-dépendante. Cependant, des œso-

phagites à éosinophiles sans aucune sensibilisation sont également décrites.

Le SEIPA est une allergie ou hypersensibilité alimentaire touchant le nourrisson. Celle-ci peut avoir une expression clinique aiguë précoce (<9 mois) ou tardive (>9 mois) associant : vomissements aigus répétés et en jet, léthargie ou pâleur et souvent diarrhée (50 %). Les symptômes apparaissent plusieurs heures après la prise alimentaire, et peuvent aller jusqu'à la déshydratation ou le choc. Le lait est le plus souvent mis en cause. Des formes chroniques existent associant vomissements intermittents, diarrhée, ballonnement. Le mécanisme IgE-dépendant est rare et le diagnostic difficile à établir.

minutes à moins de 1 heure mais parfois en quelques heures). Mais certains allergènes dépendant d'une reconnaissance par des IgE peuvent être responsables de symptômes plusieurs heures après l'exposition (blé, abats).

Une hypersensibilité immédiate non allergique est suspectée devant des symptômes peu ou non reproductibles, non systématiques avec une, voire plusieurs substances différentes. Il existe souvent dans ce cas un seuil d'exposition en dessous duquel le patient n'a aucun symptôme (effet-dose contrairement à l'allergie), les délais d'apparition de ces derniers pouvant être très variables après l'exposition (quelques minutes à plusieurs jours). Dans l'hypersensibilité aux médicaments, plus les symptômes sont associés à des molécules très différentes, moins une allergie dépendante des IgE est suspectée. Les réactions immédiates non allergiques sont aussi classiques avec les aliments histaminolibérateurs et/ou riches en histamine (fraises, crustacés, aliments fermentés, etc.).

Une hypersensibilité allergique retardée (dépendante des lymphocytes T, le plus souvent CD8+ cytotoxiques) est suspectée à l'interrogatoire devant des symptômes compatibles qui se répètent systématiquement avec le même allergène (souvent unique), sans effet-dose majeur, mais avec des délais longs (de quelques heures à quelques jours) entre l'exposition et le début des symptômes.

Dans les anaphylaxies à l'effort, il faut rechercher à l'interrogatoire la notion de sport ou d'efforts importants dans les 2 heures après la prise d'aliment, ainsi que la prise d'AINS ou d'alcool potentialisateur.

## 2. Antécédents

Des antécédents d'allergie chez des sujets apparentés au premier degré sont des arguments pour retenir un terrain génétiquement prédisposé. L'absence d'antécédents n'élimine pas le diagnostic d'allergie.

## 3. Environnement et mode de vie

Le lieu d'habitation (rural/urbain), le type d'habitation (immeuble/maison), la qualité ou l'âge de la construction (humide/aérée), la présence de moquettes, de tapis, la literie (sommier à lattes/tapissier), la présence d'animaux (de compagnie/de ferme) sont des éléments importants de l'interrogatoire qui permettent de rattacher les symptômes à certains types d'allergènes et d'orienter les explorations allergologiques.

L'exposition professionnelle et les loisirs doivent aussi être renseignés pour orienter les explorations.

## B. Explorations des hypersensibilités allergiques

Après l'interrogatoire et l'examen clinique, un mécanisme et au moins un allergène sont suspectés. Il est alors possible d'envisager des explorations cliniques (tests cutanés) et/ou biologiques (essentiellement dosages des IgE spécifiques) complémentaires. Selon les cas, des tests de réintroduction/provocation pourront être réalisés, davantage pour infirmer que pour confirmer une allergie.

Dans tous ces cas, il faut disposer d'extraits allergéniques (outils de diagnostic) représentatifs de la source (cause des symptômes) et présentés dans un véhicule (solution aqueuse isotonique ou vaseline pour certains tests cutanés) adapté au test envisagé. L'obtention d'extraits allergéniques est un processus difficile, en raison de la variation naturelle de la composition de la source comme les pollens qui changent d'une année à l'autre, ou parce que certaines protéines allergéniques labiles sont facilement détruites au cours de la production des extraits. Ils sont produits et standardisés par l'industrie des allergènes ; ils sont enregistrés auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Depuis le début des années 2000, des allergènes recombinants ou purifiés sont disponibles, principalement pour les tests biologiques.

Il faut noter que les tests cutanés et biologiques ne sont que des éléments d'une démarche diagnostique et que leur négativité ne peut pas exclure avec certitude une allergie. Les faux négatifs sont rares avec les allergènes aéroportés, mais relativement fréquents avec les trophalergènes. Le *gold standard* diagnostique pour les cas difficiles reste le test de réintroduction, idéalement en double aveugle.

## 1. Tests cutanés

L'objectif des tests cutanés est de reproduire localement la réaction allergique vis-à-vis d'un allergène, quel qu'en soit le mécanisme immunologique, et sans induire de réaction généralisée ou sévère chez le patient.

La lecture des tests se fait à différents temps en fonction de l'accident initial. Quel que soit le mécanisme exploré, immédiat ou retardé, un test positif indique une sensibilisation mais pas forcément une allergie. Le diagnostic d'allergie est le fruit d'une concordance entre la clinique (description de l'accident d'hypersensibilité initial) et le résultat des tests. Ainsi, 20 % environ de la population générale (patients atopiques) ont des tests cutanés à lecture immédiate positifs pour plusieurs aéroallergènes sans être cliniquement allergiques. Chez ces patients, on ne parle donc pas d'allergie mais de sensibilisation, sans conséquence clinique et sans envisager ni éviction, ni désensibilisation. De même, il existe des faux négatifs. Enfin, les tests cutanés comportent un risque faible mais réel de réaction systémique, parfois sévère. Pour cette raison, ils doivent être réalisés, en cas d'exploration d'une anaphylaxie, par des équipes spécialisées, formées aux gestes de réanimation et disposant d'un chariot d'urgence à proximité immédiate.

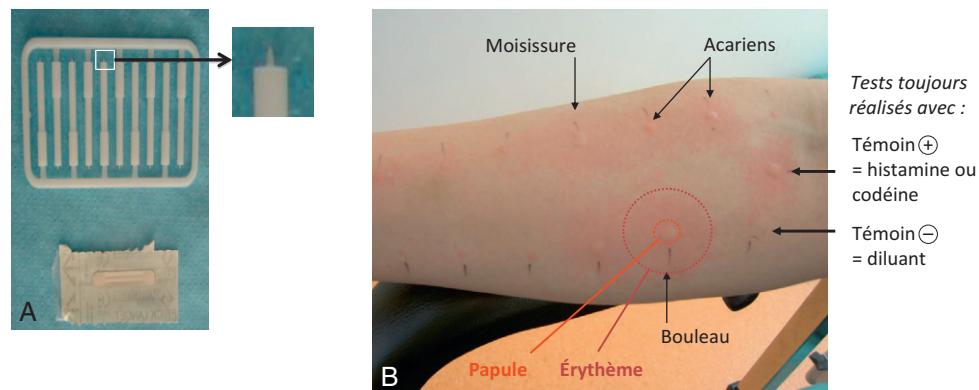
### Les prick-tests explorent l'hypersensibilité immédiate

22

Les prick-tests consistent en une effraction superficielle de la peau avec une lancette ou une aiguille à travers une goutte d'antigène préalablement déposée sur l'avant-bras ou parfois le dos ([figure 1.2](#)). Les mastocytes cutanés sont immédiatement en contact de l'antigène et activés dans trois situations :

- il existe des IgE spécifiques de l'antigène à la surface du mastocyte ;
- l'antigène est un puissant histaminolibérateur (exemple de la codéine) ;
- il existe un dermographisme, c'est-à-dire qu'une stimulation physique de la peau suffit à activer les mastocytes.

Dans ces trois situations, le résultat est l'apparition d'une papule d'urticaire en 15 à 20 minutes au site du test. De manière à pouvoir interpréter correctement le test, on réalise toujours un témoin positif sous forme d'un prick-test à la codéine (pour vérifier que les mastocytes



**Fig. 1.2.** Prick tests : lecture à 15 minutes.

A. Lancettes pour prick tests. B. Lecture à 15 minutes. (Source : Unité transversale d'allergologie, CHRU de Tours.)

cutanés sont fonctionnels), ou à l'histamine, et un témoin négatif sous forme d'un prick-test au sérum physiologique (et non de l'eau pour préparation injectable !), pour vérifier l'absence de dermographisme.

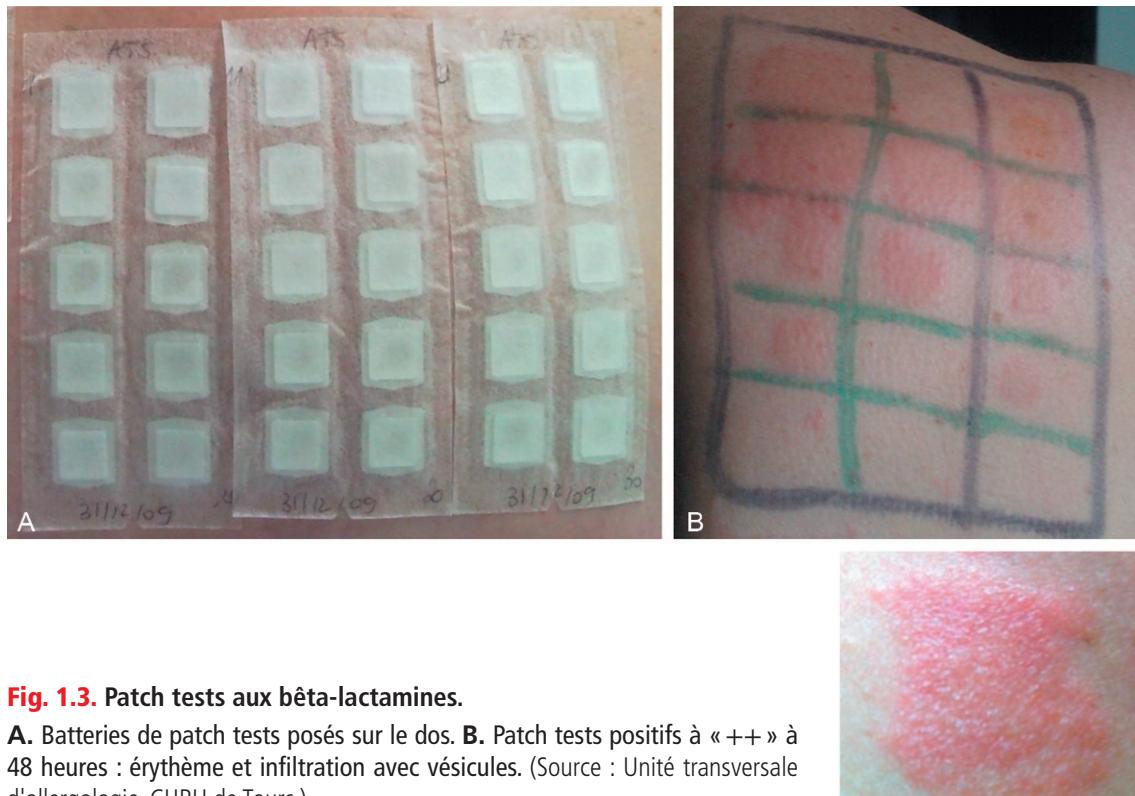
Ainsi, le test est finalement dit positif si la papule d'urticaire est au moins égale à 50 % du témoin positif avec un témoin négatif qui reste négatif. Les prick-tests peuvent être réalisés avec tous les types d'allergènes et sont très utilisés pour les aéroallergènes, les trophallergènes, les médicaments et le latex. Ils utilisent des allergènes commerciaux purs ou dilués. On ne réalise pas de prick-tests chez un patient présentant un dermographisme, ni chez un patient sous antihistaminiques (arrêt de ces médicaments quelques jours avant les tests), ni s'il existe une infection cutanée non contrôlée le jour des tests. Quel que soit le grade initial de l'accident, le patient doit être surveillé pendant au moins 30 minutes après le début des tests pour pallier une éventuelle réaction systémique.

### Les patch tests ou tests épicutanés explorent l'hypersensibilité retardée

Ces tests sans effraction consistent en l'application d'une petite quantité d'antigène à tester sur la peau du dos, sous occlusion, pendant 24 à 48 heures. L'antigène diffuse à travers la barrière cutanée, et peut ainsi être reconnu, en cas d'allergie, par des lymphocytes T mémoire spécifiques. Le test est positif dans deux situations :

- il existe des lymphocytes T spécifiques de l'antigène testé (allergène) ;
- la peau du patient réagit de manière non spécifique face à un antigène connu pour être irritant et/ou dans le cas d'un patient à la peau sensible.

Les allergènes testés peuvent être des topiques ou des médicaments. Il existe une batterie standard européenne comportant les 30 allergènes les plus fréquemment responsables d'eczéma de contact en Europe, et des batteries spécifiques à certaines professions exposées comme les coiffeurs ou les dentistes. Ces batteries sont régulièrement modifiées (introduction de nouvelles molécules ou modification des concentrations) pour répondre au mieux à l'évolution des



**Fig. 1.3. Patch tests aux bêta-lactamines.**

**A.** Batteries de patch tests posés sur le dos. **B.** Patch tests positifs à « ++ » à 48 heures : érythème et infiltration avec vésicules. (Source : Unité transversale d'allergologie, CHRU de Tours.)

allergies de contact. Les allergènes sont disposés sur la peau sous occlusion, le plus souvent en utilisant des supports spécifiques (*Finn chambers* ou chambre IQ) avec des concentrations bien précises diluées dans de l'eau ou dans de la vaseline selon la solubilité du produit testé (figure 1.3). Le témoin négatif est de la vaseline. Une première lecture est réalisée à 48 heures et, en fonction de la clinique, une seconde lecture est effectuée entre le 3<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour. La réaction observée est cotée selon son intensité (voir figure 1.3) :

- 0 = pas de réaction ;
- + = érythème et infiltration, qui peut être allergique – souvent irritatifs ;
- ++ = érythème et infiltration avec vésicules – le plus souvent allergiques ;
- +++ = érythème et infiltration avec bulles – presque toujours allergiques ;
- IR = irritation, brûlure sans infiltration.

Les contre-indications à la réalisation des patch-tests sont les toxidermies graves, en dehors de centres spécialisés, les traitements par corticoïdes ou immunosuppresseurs, qui empêchent la réaction d'hypersensibilité retardée en bloquant l'activation des lymphocytes T.

### Les intradermoréactions (IDR) explorent l'hypersensibilité immédiate et retardée

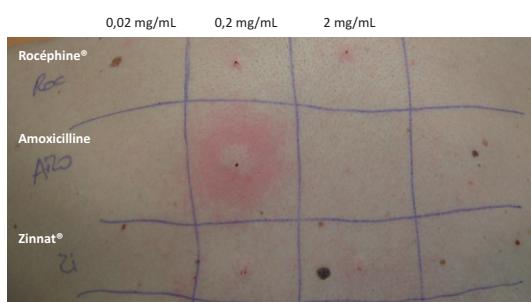
L'intradermoréaction est l'injection dans le derme superficiel de l'avant-bras ou du dos, avec une aiguille insérée à 45°, d'une petite quantité d'allergène. Le test est positif dans plusieurs situations (figure 1.4) :

- en lecture immédiate, dans les mêmes situations que les prick-tests. Il faut noter que le témoin négatif est à nouveau du sérum physiologique, mais qu'il n'y a pas de témoin positif. On obtient également une papule initiale (peau d'orange) lors de l'injection intradermique chez près des deux tiers des patients testés. Il faut tenir compte de cette papule dans l'interprétation du test qui est dit positif si son diamètre est au moins le double de celui de la papule initiale (+3 mm pour certains) (voir figure 1.4) ;
- en lecture retardée (24 à 48 heures) dans les mêmes situations que les patch-tests.

Les mêmes contre-indications et conditions de surveillance que pour les prick-tests et les patch-tests s'imposent.

## 2. Tests biologiques

Les tests biologiques sont pratiqués en seconde intention par l'allergologue, après les tests cutanés, sauf lorsque ceux-ci sont contre-indiqués ou impossibles à réaliser ou n'apportent pas toutes les informations nécessaires au diagnostic. Ils sont réalisés en première intention (mais de façon plus restreinte) par les non-allergologues.



**Fig. 1.4. Intradermoréactions aux antibiotiques. Lecture à 15 minutes.**

La forte réaction à l'amoxicilline à 0,2 mg/ml a conduit à ne pas réaliser les tests à 2 et 20 mg/ml. (Source : Unité transversale d'allergologie, CHRU de Tours.)

La recherche d'IgE sériques, le dosage de la tryptase sérique et les tests d'activation des basophiles s'adressent aux hypersensibilités immédiates. Les tests d'activation lymphocytaire recherchent un mécanisme d'hypersensibilité retardée.

### Recherche et dosage des IgE spécifiques sériques

En pratique, la recherche des IgE spécifiques sériques est l'examen le plus répandu, permettant selon le cas de quantifier une sensibilisation et de suivre son évolution, d'apprecier le pronostic et de guider le choix thérapeutique. La recherche et le dosage des IgE spécifiques sont réalisés actuellement par des méthodes immunofluorométriques. Le sérum ou le plasma du patient est mis au contact d'un support ou d'une solution contenant un ou plusieurs extraits et/ou un ou plusieurs allergènes purifiés ou recombinants. Si le sérum contient des IgE spécifiques des extraits ou allergènes présents, ces IgE sont captées puis révélées par fluorescence. Les résultats sont exprimés en unités allergéniques par unité de volume ( $U_A/L$  ou  $kU_A/L$ ). Il ne faut jamais comparer les résultats obtenus par deux méthodes différentes.

Comme pour les tests cutanés, l'interprétation des dosages positifs pour les IgE doit être corrélée à la clinique, la présence d'IgE ne reflétant au départ qu'une sensibilisation. Toutefois, les progrès réalisés dans les dix dernières années ont permis pour certains allergènes d'associer avec une grande sensibilité la présence d'IgE dans le sang d'un patient avec la clinique. Les principaux allergènes concernés, dont la liste croît chaque année, sont les protéines du lait, de l'œuf, les allergènes recombinants pour le latex, l'arachide et les fruits à coques, certains aéroallergènes communs avec les aliments.

On peut ainsi, pour ces allergènes, prédire, en fonction du taux d'IgE spécifiques, s'il s'agit d'une allergie ou d'une sensibilisation, mais aussi évaluer la sévérité potentielle des réactions et prédire la persistance ou non de l'allergie dans le temps. Cela permet d'orienter la décision médicale : nécessité ou non d'une éviction, risque d'accident bénin ou sévère, recours légitime ou non à l'immunothérapie allergénique compte tenu de l'efficacité évaluée selon le profil de sensibilisation à certains allergènes clés, elle-même à faible ou à fort risques d'effets secondaires.

La recherche et le dosage des IgE spécifiques sériques ont aussi trois avantages majeurs :

- leur dosage ne comporte aucun risque pour le patient, puisque le contact avec l'allergène incriminé a lieu *in vitro* ;
- les IgE sont insensibles à la prise de médicaments, notamment antihistaminiques ou corticoïdes, qui peuvent rendre interprétables les tests cutanés ou de provocation ;
- le dosage des IgE est réalisable chez les patients présentant une dermatose étendue, un dermographisme et/ou un risque élevé de réaction sévère.

Le dosage des IgE sériques ne renseigne toutefois qu'indirectement sur les IgE fixées à la surface des mastocytes tissulaires, qui sont les véritables responsables des manifestations cliniques.

Comme pour les tests cutanés, la sensibilité et la spécificité du dosage des IgE spécifiques sériques sont variables selon l'allergène et la méthode utilisées. Elles sont très bonnes pour les allergènes aéroportés, bonnes pour les allergènes alimentaires. La sensibilité des IgE spécifiques sériques aux médicaments est mauvaise car ce sont principalement des haptènes ; en revanche, la spécificité du dosage est très bonne.

La concordance entre le dosage des IgE spécifiques sériques et les tests cutanés est excellente pour les allergènes aéroportés (près de 100 % pour les pollens, squames de chien et de chat, moisissures, etc.). Elle est moins bonne pour les IgE spécifiques d'allergènes alimentaires.

Le dosage des IgE spécifiques peut être réalisé dans d'autres liquides biologiques que le sang. Par exemple, le dosage des IgE spécifiques lacrymales permet de reconnaître les allergies aéroportées se manifestant par une conjonctivite isolée.

Dans le cas d'une orientation diagnostique insuffisante, en général en soins primaires, on peut avoir recours à des tests multi-allergéniques de dépistage avec des mélanges d'extraits alimentaires (Trophatop®, actuellement non recommandé car trop peu spécifique du diagnostic d'allergie), respiratoires (Phadiatop®) ou professionnels. En cas de réponse positive à un mélange, la recherche dans un second temps d'IgE spécifiques contre ses constituants identifie l'allergène ou les allergènes impliqués.

## Dosages des IgE totales (peu d'indications)

Cet examen est totalement inutile pour le diagnostic d'une allergie où, par définition, c'est l'aspect spécifique qui est déterminant. Ce test n'est d'ailleurs pas remboursé s'il est prescrit en association avec une recherche d'IgE spécifiques.

Le dosage des IgE totales (valeur normale habituelle < 150 kU/l) a des indications relativement restreintes :

- la recherche d'un terrain atopique, notamment chez le nourrisson et l'enfant, ou devant un eczéma, mais sans intérêt pronostique, ni thérapeutique (donc à éviter);
- le diagnostic d'une aspergillose allergique (ou autre mycose) bronchopulmonaire ;
- devant certaines suspicions de déficit immunitaire comme la maladie de Beckley, ou syndrome d'hyper-IgE, caractérisée par des infections cutanées, des abcès superficiels et profonds, un eczéma atypique, des pneumatoctèses, des infections à pyogènes, notamment les staphylocoques et levures dans un contexte d'augmentation importante des IgE (5000 à 40 000 kU/l);
- pour déterminer la posologie du traitement par omalizumab qui est un anticorps monoclonal anti-IgE utilisé dans le traitement de l'asthme allergique sévère.

Le taux d'IgE totales peut être élevé au cours de parasitoses, de rhinosinusites, de vascularites ou dans de rarissimes myélomes à IgE.

Le dosage des IgE totales, contrairement à celui des IgE spécifiques, est un dosage pondéral standardisé, qui peut donc être comparé quelle que soit la méthode employée.

Le taux d'IgE totales ainsi obtenu n'est pas la somme des taux d'IgE spécifiques : il ne faut donc pas additionner ou soustraire des taux d'IgE totales et d'IgE spécifiques.

## Dosage de la tryptase sérique et de l'histamine plasmatique

26

Les tryptases sont des sérine-protéases spécifiques du mastocyte et du basophile, 500 fois plus abondantes dans le premier que dans le second. Ces enzymes sont pour partie sécrétées de manière continue (tryptasémie basale) et pour partie emmagasinées sous forme mature dans les granules sécrétoires des mastocytes et libérées brutalement lors de la dégranulation mastocytaire (tryptasémie aiguë). Ainsi, la concentration de tryptase est corrélée avec le nombre de mastocytes qui dégranulent en même temps. La tryptase sérique est élevée dans deux situations :

- une dégranulation synchronisée par les IgE de très nombreux mastocytes lors de la réaction allergique. Dans ce cas, le pic sérique de tryptase est atteint entre 30 minutes et 2 heures après la dégranulation, puis retourne progressivement à la normale avec un temps de demi-vie de l'ordre de 2 heures;
- une production basale anormalement élevée liée à une augmentation du nombre de mastocytes dans le cadre d'une pathologie mastocytaire, par exemple la mastocytose. Dans ce cas, la concentration de la tryptase sérique est élevée en permanence.

Le dosage de la tryptase est un marqueur de dégranulation plus performant que celui de l'histamine (pic entre 5 et 15 minutes, demi-vie plus courte). Le dosage avec cinétique de la tryptase sérique est désormais l'examen recommandé en cas de suspicion de choc anaphylactique. Le prélèvement doit être réalisé entre 30 minutes et 2 heures après le début des signes cliniques et suivi d'un second prélèvement tardif 24 heures plus tard pour vérifier l'absence d'une mastocytose qui fausserait le diagnostic d'allergie. La tryptase de base est < 11 µ/ml. On parle d'anaphylaxie si la concentration de base est multipliée par deux.

## La réalisation des autres examens biologiques n'est pas courante (protocoles de recherche)

Le dosage de l'*eosinophil cationic protein* (ECP) sérique mesure l'état d'activation des éosinophiles, acteurs majeurs des phases retardées de l'hypersensibilité de type I. Cet examen est non consensuel et peu répandu.

Les tests d'activation cellulaire in vitro (basophiles, lymphocytes) consistent à réaliser l'induction d'une réponse (dégranulation du basophile, expression de molécules d'activation, production de cytokines et/ou prolifération des lymphocytes spécifiques) ex vivo chez un sujet sensibilisé vis-à-vis de l'allergène testé. Ces tests se situent en troisième ligne, après les tests cutanés et la recherche d'IgE spécifiques, dans la hiérarchie diagnostique d'une allergie. Ils sont plus sensibles que les tests précédents, mais ils sont aussi très contraignants, chronophages, coûteux et actuellement non remboursés. Ils doivent donc être réservés à des cas de diagnostic et de suivi particulièrement difficiles.

Les dosages des IgG et IgG4 spécifiques d'allergènes ne sont pas consensuels et peu utilisés. L'immunothérapie allergénique, comme la désensibilisation au venin d'abeille, conduit toutefois à la diminution à long terme du taux d'IgE spécifiques et à l'apparition ou à l'augmentation d'IgG ou d'IgG4 spécifiques.

### **Les tests de provocation ou de réintroduction**

Ces tests s'intègrent dans la démarche diagnostique à la suite des tests cutanés et biologiques. Ils consistent à introduire la molécule suspecte par la voie habituellement indiquée pour cette dernière : per os, intraveineuse, sous-cutanée, cutanée, oculaire ou nasale.

Ils constituent, lorsqu'ils sont réalisés en double aveugle contre placebo, la méthode étalon pour confirmer (objectif de provocation) mais surtout infirmer (objectif de réintroduction) une allergie. Dans certains centres, ils sont utilisés pour établir la dose minimale réactogène, notamment pour les aliments.

Ces tests sont réalisés essentiellement pour les trophallergènes, les médicaments et dans le cadre des maladies professionnelles.

Ils doivent être pratiqués par des équipes spécialisées en milieu hospitalier, généralement en hôpital de jour, à proximité d'un service de réanimation. Un consentement éclairé du patient est nécessaire ainsi qu'une surveillance prolongée d'au moins 2 à 4 heures après la fin des tests selon la nature des allergènes testés et de la clinique initiale.

## **VII. Principes des traitements des maladies allergiques**

### **A. Molécules**

Les médicaments utilisés en allergologie ciblent :

- les effecteurs et médiateurs de l'allergie : antihistaminiques, inhibiteurs de dégranulation, antileucotriènes, corticoïdes, anticholinergiques, des anti-IgE et anticytokines ;
- leurs conséquences sur les organes : adrénaline dans l'anaphylaxie sévère, bronchodilatateurs dans l'asthme.

### **B. Voies d'administration**

Les antihistaminiques, les antileucotriènes et les corticoïdes sont administrés par voie générale. Les corticoïdes sont administrés par voie locale ou générale ou sous forme topique dans l'eczéma.

Les anticorps monoclonaux anti-IgE (omalizumab) et anti-interleukine 5 (IL-5, mépolizumab) font l'objet d'injections sous-cutanées espacées dans le temps.

L'adrénaline est utilisée en cas d'anaphylaxie sévère (atteinte respiratoire cardiovasculaire ou neurologique) en première ligne avant toute autre thérapeutique par voie intramusculaire. L'adrénaline existe en ampoule ou stylo auto-injectable, permettant une injection rapide et optimale (toujours intramusculaire initialement).

On peut également utiliser une administration locale (topique, oculaire, intranasale, intrabronchique) pour les antihistaminiques, les corticoïdes, les  $\beta_2$ -mimétiques, les anticholinergiques.

## C. Types de traitement

Les patients présentant une maladie allergique peuvent bénéficier de traitement préventif, symptomatique ou curatif.

### 1. Traitement préventif

L'éducation thérapeutique est obligatoire dans la prise en charge de toutes les maladies chroniques, incluant l'allergie sous ses différentes présentations cliniques. Elle est la base du traitement préventif.

Le traitement préventif d'une rechute de l'allergie repose sur l'éviction (exclusion) de l'allergène en cause : il s'agit dans ce cas d'une *prévention secondaire*. On peut aussi prescrire, selon les signes cliniques, des antihistaminiques et des bronchodilatateurs. Dans la dermatite atopique, la xérose est le principal facteur prédisposant des poussées. Aussi, avec l'utilisation des dermocorticoïdes au stade aigu, l'utilisation quotidienne d'émollients en dehors des poussées est la pierre angulaire du traitement préventif.

La *prévention primaire* (prévention avant l'apparition d'allergie ou de sensibilisation) reste très controversée, mais l'allaitement maternel et la diversification alimentaire vers l'âge de 4 à 7 mois restent d'actualité, associés à une protection de la peau par émollient en cas de xérose. En revanche, les exclusions de principe des principaux allergènes alimentaires chez les enfants non allergiques et non sensibilisés sont un non-sens car elles favorisent les sensibilisations et les carences alimentaires.

28

### 2. Traitements symptomatiques

Le traitement symptomatique (patient symptomatique) associe, selon l'organe atteint, antihistaminique, bronchodilatateur, corticoïde et, en cas d'anaphylaxie sévère, adrénaline. L'adrénaline doit être injectée rapidement en intramusculaire en première intention en cas d'anaphylaxie sévère (ou par voie intraveineuse en cas de monitorage en place ou dans un service de réanimation) et indépendamment des antihistaminiques. Elle peut et doit être répétée toutes les 5 minutes en cas de non-amélioration rapide des symptômes de façon à maintenir une tension artérielle systémique égale à 10. À noter que les antihistaminiques ont leur place dans le traitement de l'anaphylaxie, contrairement aux corticoïdes.

Il faut différencier le traitement symptomatique d'une crise ponctuelle suite à une exposition accidentelle et/ou limitée dans le temps comme dans l'allergie alimentaire, et le traitement de

#### Conduites à tenir devant une anaphylaxie

Devant une anaphylaxie, il existe deux conduites thérapeutiques selon la gravité :

1. présence de signes de gravité (atteinte respiratoire cardiovasculaire ou neurologique ou au moins 2 organes atteints) : *injection, sans attendre, d'adrénaline en intramusculaire*;
2. absence de signes de gravité : antihistaminique et surveillance. En cas d'apparition de signe de gravité = faire l'action décrite en 1.

Ces mesures sont associées à l'arrêt de l'exposition à l'allergène suspect ou potentiel, à l'appel aux secours et aux autres mesures de réanimation si nécessaire, *mais sans retarder l'injection d'adrénaline*.

Il n'y a pas de contre-indication majeure à l'utilisation de l'adrénaline.

fond administré tous les jours de façon à réduire les symptômes chroniques, par exemple dans la rhinite ou l'asthme aux acariens et dans la dermatite atopique (émollients).

Le traitement symptomatique de l'eczéma repose sur l'utilisation des dermocorticoïdes en pommade (lésions sèches et en dehors des plis), crème (lésions suintantes ou dans les plis) ou lotions (zones pileuses). Une application quotidienne est nécessaire et suffisante au stade aigu. Le sevrage en dermocorticoïdes est réalisé progressivement une fois la rémission de l'eczéma obtenue. Les dermocorticoïdes sont contre-indiqués en cas d'infection locale ou d'allergie à la cortisone (rare). Leurs effets secondaires (principalement locaux) sont rares en comparaison de ceux des corticoïdes administrés par voie générale et prescrits à fortes doses sur plusieurs mois.

La principale cause de résistance de la dermatite atopique au traitement par dermocorticoïdes est la corticophobie. Ces patients refusent d'appliquer les corticoïdes sur la peau, ou les utilisent à des doses infrathérapeutiques. La corticophobie est entretenue par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, personnels paramédicaux), les patients, leurs familles et les forums sur Internet. Elle est efficacement prévenue par l'éducation thérapeutique.

### **3. Traitement curatif**

Le seul traitement potentiellement curatif de l'allergie est l'immunothérapie allergénique (ITA). Elle permet de réduire (désensibilisation ou accoutumance) ou de faire disparaître (induction de tolérance) les symptômes allergiques.

L'ITA consiste à réintroduire, le plus souvent progressivement, l'allergène en cause par voie sous-cutanée, sublinguale, épicutanée ou orale. Elle est particulièrement indiquée pour les rhinites, conjonctivites ou asthmes allergiques avec une sensibilisation aux pollens de graminées ou de bouleau, aux acariens ou pour les anaphylaxies aux venins d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Les formes galéniques sont disponibles, selon les allergènes, en comprimés, gouttes sublinguales ou solutés injectables (sous-cutané). Dans le cadre des allergies alimentaires ou médicamenteuses, l'aliment ou le médicament peuvent être directement utilisés.

En pratique, l'ITA se déroule le plus souvent en deux phases : une première avec une dose d'allergène croissante (recherche de la dose tolérée) et une deuxième à taux fixe (administration de la dose d'entretien). Cependant, de nouvelles autorisations de mise sur le marché (AMM) sont disponibles pour le traitement des allergies aux pollens de bouleau et aux acariens sous forme de comprimés pour la voie sublinguale avec une seule dose disponible. L'ITA est très bien tolérée, mais les formes injectables nécessitent une surveillance de 30 minutes après chaque injection et un environnement sécurisé. Sa durée pour les pollens ou les venins est en général de 3 ans en fonction de la motivation des patients et de l'efficacité individuelle du traitement.

#### Notions

#### indispensables

- Les maladies allergiques sont en augmentation, particulièrement les allergies alimentaires. Elles conjuguent un terrain génétique favorisant, le plus souvent atopique, évoluant dans un environnement favorable (dépendant de l'exposome et notamment du microbiote).
- L'atopie est une prédisposition génétique à synthétiser des IgE contre les protéines de l'environnement inhalées, ingérées ou au contact de la peau.
- L'hypersensibilité peut être immédiate ou retardée, allergique ou non allergique. La fréquence d'un mécanisme allergique dans l'hypersensibilité augmente avec l'intensité et la sévérité des symptômes cliniques.
- L'hypersensibilité immédiate allergique est dépendante des IgE, des mastocytes et des basophiles.
- Dans l'hypersensibilité immédiate non allergique, les mêmes cellules sont activées et responsables des symptômes, en général bénins.

- ▶ • On explore les hypersensibilités immédiates par l'interrogatoire, les tests cutanés à lecture immédiate (prick-tests, intradermoréactions), le dosage d'IgE spécifiques et de la tryptase sérique au stade aigu des formes anaphylactiques. Des tests cutanés positifs ou la présence d'IgE dans le sérum reflètent une sensibilisation, mais ne suffisent pas au diagnostic d'allergie. Le dosage des IgE doit être orienté par l'interrogatoire et la clinique pour éviter des évictions allergéniques abusives.
- L'asthme est allergique ou non allergique. Il est plus fréquent chez le patient souffrant de rhinite, et plus généralement chez le patient atopique. Le traitement des crises et exacerbations repose sur les  $\beta_2$ -mimétiques et les corticoïdes.
- L'urticaire aiguë est rarement allergique. L'urticaire chronique est le plus souvent spontanée et correspond souvent à une maladie auto-immune bénigne. Il ne faut pas méconnaître une pathologie mastocytaire sous-jacente (syndrome d'activation mastocytaire ou mastocytose). Le traitement de l'urticaire repose sur les antihistaminiques.
- L'anaphylaxie est sévère lorsque au moins deux organes sont atteints ou en cas d'atteinte respiratoire ou cardiovasculaire même isolée. Son traitement est l'injection d'adrénaline en intramusculaire en première intention sans délai.
- L'hypersensibilité allergique retardée est dépendante des lymphocytes T spécifiques des allergènes. Les principales manifestations cliniques sont l'eczéma de contact et les toxidermies médicamenteuses. On explore les hypersensibilités retardées par l'interrogatoire et les tests cutanés à lecture retardée (patch-tests, intradermoréactions).
- La dermatite atopique n'est pas une allergie, mais peut être associée à une allergie. Elle survient sur une peau sèche, débute le plus souvent dans la petite enfance, et évolue par poussées. La dermatite atopique est fréquemment associée à l'asthme, que l'on doit dépister. Son traitement repose sur les émollients et la corticothérapie locale dont le sevrage doit être progressif après guérison de la poussée (sinon, il existe un risque de rebond de la maladie).
- Dans le cas d'une allergie déclarée, le traitement repose dans la mesure du possible sur l'évitement de l'allergène. Mais il ne doit pas y avoir d'évitement préventif en l'absence d'allergie, notamment dans les cas de sensibilisation alimentaire. L'éducation thérapeutique est nécessaire dans la prise en charge des malades allergiques et des hypersensibilités en général, notamment pour bien comprendre les modalités d'injection d'adrénaline dans l'anaphylaxie (quand et comment). L'immunothérapie allergénique est le seul traitement potentiellement curatif de l'allergie. Elle s'administre par voie sous-cutanée, épicutanée, sublinguale ou orale.



# Déficits immunitaires

This page intentionally left blank

# Déficits immunitaires de l'enfant et de l'adulte

- I. Généralités sur les déficits immunitaires
- II. Déficits de l'immunité cellulaire héréditaires
- III. Déficits de l'immunité humorale
- IV. Déficits de la phagocytose
- V. Déficits du complément
- VI. Déficits de la cytotoxicité lymphocytaire T et NK
- VII. Déficits immunitaires héréditaires de l'homéostasie du système immunitaire

## Item 185 Déficit immunitaire

### Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales situations cliniques et/ou biologiques faisant suspecter un déficit immunitaire chez l'enfant et chez l'adulte.
- Savoir diagnostiquer un déficit de l'immunité humorale ex-déficit immunitaire commun variable (DICV).

### Réflexe transversalité

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 187 : Fièvre chez un patient immunodéprimé
- Item 188 : Pathologies auto-immunes

### A. Pour comprendre

Les réponses immunitaires s'articulent autour des deux grands axes du système immunitaire, l'immunité innée et l'immunité adaptative, visant essentiellement à protéger l'organisme des infections et du développement tumoral. Pour cette raison, les patients présentant un déficit immunitaire ont un risque anormalement élevé de ce type de pathologies.

L'immunité innée est mise en jeu dans les heures qui suivent un contact antigénique.

- Les principales cellules de l'immunité innée sont les polynucléaires (neutrophiles, eosinophiles, basophiles), les cellules *natural killer* (NK), les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. Les cellules dendritiques font le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative en migrant de la peau et des muqueuses vers les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques, rate) pour y présenter les antigènes aux lymphocytes T.
- L'immunité innée met en jeu également des protéines solubles comme le système du complément, qui est un ensemble de protéines ayant une action bactéricide, et de nombreuses cytokines comme les interférons (IFN)  $\alpha$  et IFN- $\beta$  (ayant une action antivirale), IFN- $\gamma$ , l'interleukine 12 (IL-12), les cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6, le *tumor necrosis factor*  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

L'immunité adaptative se met en place au bout de quelques jours après le contact avec un antigène. Elle implique une reconnaissance spécifique de cet antigène par un récepteur lymphocytaire et la génération d'une prolifération se traduisant par la production de cellules effectrices (sécrétant des immunoglobulines [anticorps] ou des cytokines) et la génération d'une mémoire immunologique. Les cellules de l'immunité adaptative sont les lymphocytes T et les lymphocytes B, qui ont à leur surface des récepteurs spécifiques pour l'antigène (le TCR ou *T-cell receptor* pour les lymphocytes T et le BCR ou *B-cell receptor* pour les lymphocytes B).

Les lymphocytes B sont impliqués dans l'immunité dite humorale du fait de leur capacité de sécréter de grandes quantités d'anticorps présents dans le plasma et les liquides biologiques<sup>2</sup>. Les lymphocytes B sont produits dans la moelle osseuse où ils réarrangent les gènes des immunoglobulines (Ig) pour générer, au hasard, un BCR spécifique d'un antigène. Les lymphocytes B autoréactifs sont éliminés dans la moelle osseuse. Les autres lymphocytes B migrent dans les tissus lymphoïdes secondaires où ils rencontrent éventuellement les antigènes. Dans le centre germinatif d'un ganglion, après avoir rencontré son antigène, le lymphocyte B exprime de nouveau les gènes *RAG1* et *RAG2* qui permettent de réarranger les gènes d'Ig pour produire des anticorps de meilleure affinité. Cette étape s'appelle l'hypermutation somatique. Elle est suivie de la commutation isotypique qui correspond à des réarrangements géniques permettant la synthèse d'IgG, d'IgA ou d'IgE. Ces deux étapes, l'hypermutation somatique et la commutation isotypique, dépendent de la coopération avec des lymphocytes T CD4 qui implique des cytokines et des molécules de costimulation, en particulier le couple CD40-CD40L. Les lymphocytes B qui quittent le centre germinatif sont destinés soit à continuer leur maturation pour devenir des plasmocytes synthétisant de grandes quantités d'anticorps (Ac), soit à devenir des lymphocytes B mémoire commutés.

- Les IgM sont des Ac naturels et constituent la première ligne de défense contre les agents infectieux.
- Les IgG ont une meilleure affinité pour l'antigène et ont des fonctions plus larges que les IgM. Il existe quatre sous-classes d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4).
- Les IgA sont des acteurs essentiels de l'immunité muqueuse.
- Les IgE sont impliquées dans les défenses antiparasitaires et dans l'allergie.

Les lymphocytes T sont responsables de réponses immunitaires dites cellulaires. La maturation des lymphocytes T se fait dans le thymus, où ils réarrangent les gènes du TCR, étape suivie de la sélection des lymphocytes T non autoréactifs. Les lymphocytes T CD4 sont des lymphocytes auxiliaires dits «helper» qui orchestrent la réponse immunitaire en produisant des cytokines. Les lymphocytes T CD8 sont des lymphocytes cytotoxiques qui éliminent les cellules infectées ou les cellules tumorales par la production de protéines comme la perforine et les granzymes. L'IFN-γ est une cytokine importante dans l'activation des lymphocytes T CD8. Les cytokines IL-2, IL-7 et IL-15 permettent la survie des lymphocytes T. Une fois qu'une infection est maîtrisée, le système immunitaire revient à son état de base, grâce à l'apoptose d'une partie des cellules activées par les voies d'apoptose utilisant notamment les systèmes Fas/Fas-Ligand et PD-1/PD-L1. La présence de lymphocytes T CD4 régulateurs (Treg) et la production de cytokines immunomodulatrices permettent également d'«éteindre» la réponse immunitaire et de revenir à l'état basal.

Le système immunitaire vise essentiellement à protéger l'organisme des infections et du développement tumoral. Pour cette raison, les patients présentant un déficit immunitaire ont un risque anormalement élevé de développer des pathologies infectieuses et tumorales. La fréquence de ces pathologies et le type d'infection varient en fonction du déficit immunitaire ([tableau 2.1](#)).

2. Anciennement dénommés « humeurs », d'où le terme d'immunité humorale.

**Tableau 2.1.** Types de déficits immunitaires et infections

Type de déficit	Cellules de l'immunité	Fréquence parmi les déficits immunitaires héréditaires	Type de pathogènes
Déficit de l'immunité humorale	Lymphocytes B	45 %	Bactéries encapsulées : <i>Streptococcus pneumoniae</i> (+++), <i>Haemophilus influenzae</i> type b, <i>Neisseria meningitidis</i>
Déficit de l'immunité cellulaire	Lymphocytes T	22 %	Bactéries extra- et intracellulaires (mycobactéries) Virus (groupe Herpès avec cytomégavirus, virus varicelle-zona, HHV8) Infections opportunistes parasitaires ou fongiques ( <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Cryptosporidium</i> , etc.)
Déficits phagocytaires	Polynucléaires ++, monocytes, macrophages	17 %	Bactéries pyogènes et champignons filamentueux de type <i>Aspergillus</i>
Déficit du complément Asplénie	Complément Rate		Infections bactériennes invasives (sepsis, méningite, etc.) Bactéries encapsulées : <i>Streptococcus pneumoniae</i> (++) , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus</i> Paludisme grave (asplénie)

- La réponse immunitaire innée est fortement impliquée dans la réponse contre les bactéries extracellulaires et les champignons.
- La réponse humorale adaptative est elle aussi importante pour la protection contre les bactéries extracellulaires, en particulier des bactéries encapsulées comme *Streptococcus pneumoniae* ou *Neisseria meningitidis*, notamment en synergie avec le système du complément.
- La réponse cellulaire adaptative intervient dans la protection contre les bactéries intracellulaires, les virus et certains parasites (*Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jirovecii*, etc.).

## I. Généralités sur les déficits immunitaires

Les déficits immunitaires peuvent être d'origine héréditaire (déficits immunitaires héréditaires [DIH]) ou secondaires à une autre pathologie ou à la prise de médicaments interférant avec le développement ou l'homéostasie du système immunitaire.

### A. Les déficits immunitaires héréditaires (DIH)

Il existe actuellement plus de 350 DIH différents. Dans la majorité des cas, une anomalie génétique en est la cause ; plus de 340 anomalies moléculaires de ce type ont été identifiées à ce jour.

Les DIH sont classés selon l'importance de l'acteur de la réponse immunitaire touché :

- lymphocytes T (cellulaires) ;
- lymphocytes B (humoraux) ;
- déficits des cellules phagocytaires, du complément et d'autres acteurs de l'immunité innée ;
- défauts de l'homéostasie lymphocytaire impliquant la cytotoxicité des lymphocytes T CD8 et NK (plus rares) ;
- déficits de l'immunité cellulaire, généralement associés à un défaut de production d'anticorps ; on parle alors de déficit immunitaire combiné (DIC).

Les DIH sont souvent diagnostiqués dans l'enfance, mais certains peuvent être découverts chez l'adulte. Si tous les DIH – en dehors des DIC – peuvent se révéler tardivement, ce sont surtout les déficits humoraux, souvent moins symptomatiques, qui sont diagnostiqués chez l'adulte.

Les complications émaillant un DIH et pouvant le révéler sont les suivantes :

- retard statural chez l'enfant (+++);
- pathologies infectieuses :
  - infections répétées avec un germe communautaire et/ou anormalement graves;
  - infections avec des germes inhabituels : opportunistes, ou habituellement non pathogènes isolés d'un site stérile.
- maladies auto-immunes :
  - cytopénies auto-immunes (+++);
  - pathologies auto-immunes tissulaires : endocrinopathie, vitiligo, hépatite auto-immune, etc.
- cancers :
  - hémopathies de type lymphome non hodgkinien, associées au virus d'Epstein-Barr (EBV) essentiellement;
  - maladie de Hodgkin (plus rarement);
  - tumeurs solides.
- granulomatose systémique ;
- manifestations allergiques.

Tous ces signes ne sont pas présents dans tous les DIH. Le point d'appel est souvent infectieux et la suspicion de DIH est évoquée devant des infections répétées ou inhabituelles, associées à un retard de croissance chez l'enfant. Une vision schématique permet facilement d'orienter l'enquête étiologique en face de manifestations cliniques comme résumé dans le [tableau 2.2](#).

**Tableau 2.2. Manifestations cliniques devant faire suspecter un déficit immunitaire héréditaire (DIH)**

Chez l'enfant
> 6 à 8 otites par an chez le moins de 4 ans, > 2 à 4 par an chez le plus de 4 ans, persistance des otites après l'âge de 5 ans ou 2 sinusites ou 2 pneumonies par an
Un seul épisode d'infection bactérienne invasive
> 2 mois de traitement antibiotique par an ou traitement antibiotique IV
Mycose cutanéomuqueuse persistante
Infections virales répétées ou chroniques
Diarrhée chronique avec perte de poids
Ralentissement de la croissance statural
Épisodes de fièvre inexplicable
Manifestations auto-immunes ou granulomateuses
Antécédent familial de DIH
Allergies sévères
Chez l'adulte
> 2 otites ou sinusites ou pneumonies par an
Dilatation des bronches et/ou bronchites répétées sans cause
> 2 mois de traitement antibiotique par an
Mycose cutanéomuqueuse persistante
Infections virales répétées ou chroniques
Diarrhée chronique avec perte de poids
Épisodes de fièvre inexplicable
Manifestations auto-immunes ou granulomateuses
Antécédent familial de DIH
Toute infection bactérienne invasive à germe encapsulé

## B. Déficits immunitaires secondaires

Chez l'adulte, le diagnostic de DIH est souvent un diagnostic d'exclusion : la première étape consiste à éliminer un déficit immunitaire secondaire, beaucoup plus fréquent chez l'adulte, et plus rare chez l'enfant.

Les causes de déficits immunitaires secondaires ou acquis sont multiples :

- maladies infectieuses :
  - infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (+++);
  - rougeole ; autres infections virales (EBV, etc.).
- pathologies malignes :
  - myélome ;
  - leucémie lymphoïde chronique ;
  - tumeurs solides (rares, par exemple thymome avec syndrome de Good).
- maladies auto-immunes : lupus érythémateux systémique essentiellement ;
- origine iatrogène : le contexte ici est plus évident :
  - corticothérapie ;
  - immunosuppresseurs, notamment en postgreffe ;
  - biothérapies (anti-TNF- $\alpha$ , anti-IL-1) ;
  - toute chimiothérapie cytotoxique.
- autres causes :
  - hypogammaglobulinémie par fuite d'immunoglobulines (syndrome néphrotique, diarrhées exsudatives, brûlures) ou par défaut de production des immunoglobulines (certains traitements anticomitiaux) ;
  - diabète, qui favorise notamment les infections à bactéries pyogènes ;
  - asplénie congénitale, chirurgicale ou fonctionnelle, associée à un risque accru d'infections à germes encapsulés (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) et de paludisme grave. Il existe également des asplénies congénitales qui font partie des déficits immunitaires héréditaires ;
  - syndrome de Cushing ;
  - dénutrition profonde ;
  - insuffisances rénale et hépatique terminales, etc.

L'essentiel pour détecter précocement les déficits immunitaires secondaires est de savoir, en fonction du type d'immunodépression induite (sélective avec les anti-TNF, plus large en post-greffe), quelle infection prévenir ou rechercher en cas de fièvre.

## C. Démarche diagnostique devant un déficit immunitaire héréditaire

Quand un déficit immunitaire est suspecté, la démarche diagnostique repose avant tout sur une bonne analyse de l'anamnèse et l'identification du type de pathogène en cause (voir [tableau 2.1](#)), ce qui permet d'orienter les analyses à effectuer.

Un DIH doit être suspecté en première intention chez l'enfant, en particulier le jeune enfant.

Un DIH peut être recherché chez un patient adulte après avoir écarté un déficit immunitaire secondaire.

Le médecin doit faire un arbre généalogique pour rechercher des cas familiaux et dresser un historique complet des épisodes médicaux du patient. Il faut également rechercher une consanguinité, car la majorité des DIH ont une transmission autosomique récessive (AR) et parfois autosomique dominante (AD) ou X-récessive.

Le bilan de dépistage de première intention comprend un hémogramme, un dosage pondéral des Ig (G, A, M) et des sérologies post-infectieuses et/ou vaccinales ; puis il ne faut pas hésiter à adresser un patient suspect de DIH à un centre de référence.

## II. Déficits de l'immunité cellulaire héréditaires

### A. Déficits immunitaires combinés sévères (DICS)

#### 1. Épidémiologie et tableau clinique

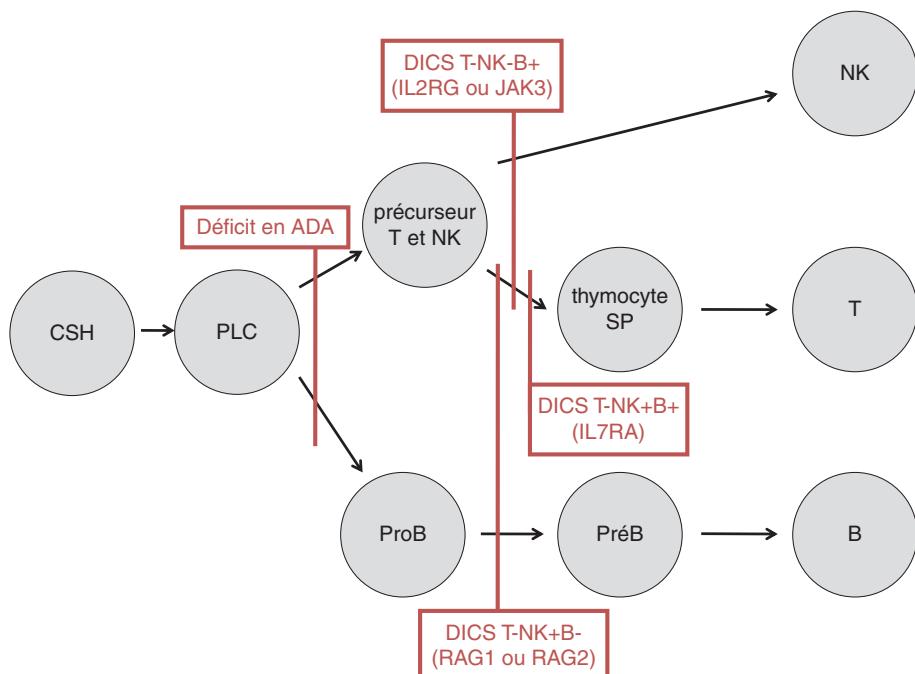
Il s'agit de maladies rares, touchant une naissance sur 50 000.

Les déficits immunitaires combinés sévères (DICS) (figure 2.1) sont définis par une absence de lymphocytes T circulants.

Sur le plan infectieux, ils sont caractérisés par la survenue dès les premières semaines de vie d'infections récurrentes avec un tropisme avant tout respiratoire et digestif. Il s'agit d'infections opportunistes (pneumocystose, BCGite), d'infections virales chroniques (virus respiratoire syncytial [VRS], cytomégalovirus [CMV], virus para-Influenzae, adénovirus, etc.), de candidoses cutanéomuqueuses persistantes ou parfois d'infections bactériennes. Dans certains cas, ces enfants se présentent avec une BCGite disséminée secondaire à leur vaccination par le BCG.

L'ensemble des tissus lymphoïdes est hypoplasique (thymus et ganglions).

Ces patients ont souvent également des diarrhées chroniques et une cassure staturopondérale.



**Fig. 2.1.** Les déficits cellulaires.

CSH : cellule souche hématopoïétique ; DICS : déficit immunitaire combiné sévère ; PLC : progéniteur lymphoïde commun. Vous pouvez également vous référer au livre de l'ASSIM, *Immunologie fondamentale*, Elsevier Masson, 2018, pour revoir la lymphopoïèse T, B, NK.

## 2. Étiologies

Les principales situations qui peuvent être rencontrées sont les suivantes :

- DICS avec une absence de lymphocytes T, B et de cellules NK : déficit autosomique récessif en adénosine désaminase (ADA) ;
- DICS avec une absence de lymphocytes T et B : défauts génétiques autosomiques récessifs des gènes *RAG1* ou *RAG2* ou de gènes codant des protéines responsables de la réparation de l'ADN (*ARTEMIS*) ;
- DICS avec une absence de lymphocytes T et de cellules NK : mutations du gène *IL2RG* codant la chaîne gamma du récepteur à l'IL-2 (*IL-2R $\gamma$* ) (DICS lié à l'X) ou du gène *JAK3* (DICS AR) qui code une kinase intervenant dans les voies de signalisation de l'*IL-2R $\gamma$*  (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) ;
- DICS avec une absence de lymphocytes T isolée : défaut génétique du gène du récepteur de l'IL-7, *IL7RA*, ou des gènes codant les chaînes du CD3 formant le TCR, ou due à une absence de thymus (par exemple syndrome de microdélétion 22q11.2 complet).

## 3. Prise en charge

Le diagnostic des DICS doit être le plus précoce possible car chaque infection peut mettre le pronostic vital en jeu.

Ces patients présentent une lymphopénie qu'il faut savoir rechercher sur l'hémogramme et interpréter en fonction des normes adaptées à l'âge de l'enfant. Un immunophénotypage lymphocytaire T, B et NK complète le bilan, ainsi qu'un dosage pondéral des IgG, des IgA et des IgM, interprété également avec des normes adaptées à l'âge de l'enfant.

La prise en charge nécessite que les enfants soient placés dans des enceintes stériles jusqu'à obtention d'une reconstitution immunologique correcte. Celle-ci est le plus souvent obtenue après une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Il existe également des protocoles de thérapies géniques pour certains DICS (déficits en ADA et *IL2R $\gamma$* ).

# B. Déficits immunitaires combinés

## 1. Épidémiologie et tableau clinique

Les déficits immunitaires combinés (DIC) sont définis par une lymphopénie T et/ou un défaut fonctionnel des lymphocytes T. Les DIC se révèlent plus tardivement dans la vie que les DICS. Ces déficits immunitaires sont caractérisés sur le plan clinique par la survenue d'infections récurrentes et sévères, bactériennes, virales, fongiques, parasitaires et à germes opportunistes avec un tropisme respiratoire et digestif. Il existe parfois des manifestations auto-immunes et des néoplasies.

## 2. Étiologie

Il existe plus de 80 maladies génétiques différentes responsables de DIC. Leur recherche s'effectue en fonction du tableau clinique, de la transmission génétique du déficit et des résultats des explorations immunologiques :

- mutations hypomorphes des gènes impliqués dans les DICs ;
- défauts de gènes impliqués dans l'activation et/ou la survie des lymphocytes T ;
- défauts de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN ;
- défauts de gènes impliqués dans la coopération entre les lymphocytes T et B.

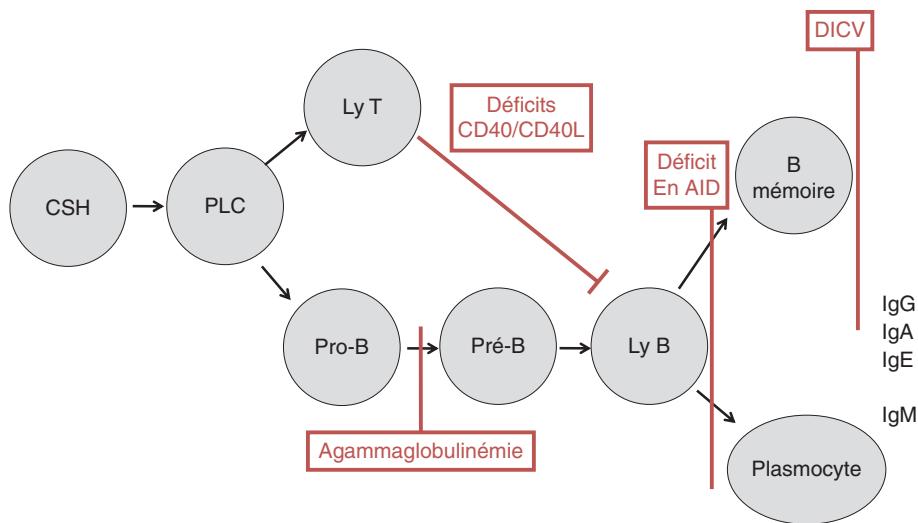
Certains DIC sont syndromiques et associés à d'autres signes cliniques anamnestiques ou développementaux. Plus de 80 maladies génétiques différentes entrent dans ce groupe, dont font partie :

- le syndrome de Wiskott-Aldrich lié à l'X dû à des mutations dans le gène *WAS* : il associe un eczéma, des infections bactériennes et/ou virales répétées (EBV, CMV, HSV) et une thrombopénie avec microplaquettes; ce syndrome peut se compliquer d'autres manifestations auto-immunes (cytopénies, vascularites, néphropathies, arthrites, entéropathies, myosites) et parfois de syndrome lymphoprolifératif ;
- l'ataxie-télangiectasie, qui est caractérisée par une ataxie cérébelleuse progressive, des télangiectasies et un déficit immunitaire humoral et cellulaire progressifs ; l'anomalie porte ici sur le gène *ATM* codant une protéine de réparation de l'ADN, expliquant une sensibilité particulière aux radiations ionisantes (susceptibilité accrue aux lymphomes et cancers) ;
- le syndrome de microdélétion 22q11.2 (anciennement syndrome de DiGeorge), secondaire à une embryopathie des troisième et quatrième arcs branchiaux, responsable d'anomalies cliniques parathyroïdiennes (hypocalcémie), cardiaques (cardiopathies conotrongoales) et thymiques (responsable d'un déficit lymphocytaire T qui est variable selon les patients en fonction de la taille du thymus), associées à une dysmorphie faciale. La cause moléculaire est une microdélétion autosomique dominante (AD), touchant la région 22q11 ; dans cette région, le gène *TBX1* est responsable des anomalies thymiques observées dans ce syndrome, où trois situations sont possibles :
  - soit une athymie complète (très rare, moins de 1 % des patients) responsable d'une alymphocytose T mimant un DICS par hypoplasie thymique T<sup>+</sup>B<sup>+</sup>NK<sup>+</sup> (absence de lymphocytes T mais présence de lymphocytes B et de cellules NK), à l'origine d'un déficit profond de l'immunité cellulaire ;
  - soit une hypoplasie thymique, plus fréquente, caractérisée par une lymphopénie T qui peut se corriger avec l'âge ; il existe parfois des manifestations auto-immunes (cytopénies, entéropathies) chez ces patients ;
  - soit une absence d'anomalie thymique, nombre de lymphocytes T normal. Devant un patient atteint de syndrome de Di George, il est nécessaire de réaliser un immunophénotypage des lymphocytes T pour apprécier la profondeur d'un éventuel déficit immunitaire.
- Les déficits en CD40 Ligand (lié à l'X) ou en CD40 (autosomique récessif) sont des DIC, car les protéines CD40L et CD40 sont impliquées dans la coopération entre les lymphocytes T et B : on y observe l'association d'infections bactériennes secondaires au déficit de l'immunité humorale et à des germes opportunistes (pneumocystose et cryptosporidiose) secondaires au défaut immunitaire cellulaire. Les patients présentent un défaut de production des IgG et IgA avec des IgM (syndrome hyper-IgM) présentes et parfois une neutropénie. L'âge de révélation de ces deux DIC est précoce au cours des premières années de vie.

### III. Déficits de l'immunité humorale

Si un DIH lié à un défaut des lymphocytes B peut être diagnostiqué à tout âge, il faut retenir que les symptômes ne commencent qu'après 6 mois, en raison de la protection prodiguée par les anticorps de la mère jusqu'à cet âge. Le diagnostic est souvent posé avec retard, plusieurs années après le premier symptôme. Il repose sur la mise en évidence d'une diminution (ou disparition) des immunoglobulines dans le sérum.

Les déficits de l'immunité humorale ([figure 2.2](#)) se manifestent avant tout par des infections respiratoires et ORL, parfois articulaires et des sepsis. Il s'agit d'infections répétées impliquant des bactéries encapsulées. Des diarrhées chroniques et un retard de croissance sont possibles, mais rarement au premier plan. Il existe également une susceptibilité anormale aux entérovirus, réalisant des tableaux de méningoencéphalite en cas d'agammaglobulinémie.



**Fig. 2.2. Les déficits humoraux.**

CSH : cellule souche hématopoïétique ; PLC : progéniteur lymphoïde commun ; LY : lymphocyte.

Les DIH touchant le lymphocyte B se divisent en trois types principaux :

- les agammaglobulinémies ;
- certains syndromes hyper-IgM ;
- le déficit immunitaire commun variable (DICV, déficit humoral symptomatique le plus fréquent).

## A. Agammaglobulinémies

Les agammaglobulinémies conduisent à un déficit complet en immunoglobulines secondaire à une quasi-absence de lymphocytes B circulants du fait d'un blocage de maturation médullaire. L'agammaglobulinémie la plus fréquente est l'agammaglobulinémie liée à l'X, ou maladie de Bruton, liée à une mutation dans le gène codant la tyrosine kinase de Bruton (*BTK*, pour *Bruton's tyrosine kinase*). Les agammaglobulinémies autosomiques récessives sont plus rares. Ces patients sont symptomatiques précocement dans la vie après la perte des IgG maternelles.

## B. Syndromes hyper-IgM

Les syndromes hyper-IgM sont liés à des mutations dans les gènes impliqués dans la commutation isotypique et parfois également dans les hypermutations somatiques, comme rappelé en introduction de ce chapitre. Ces syndromes se caractérisent par un taux d'IgM normal ou augmenté, avec des taux d'IgG et IgA diminués ou indétectables. Le taux de lymphocytes B est habituellement normal.

Il existe plusieurs défauts génétiques à l'origine de syndromes d'hyper-IgM, dont deux majeurs :

- les déficits en CD40 ligand (lié à l'X) ou en CD40 (autosomique récessif) sont des déficits immunitaires combinés (DIC) avec un âge de révélation précoce dans l'enfance (comme les autres DIC – voir plus haut) ;
- le déficit autosomique récessif en AID (*activation-induced cytidine deaminase*) est dû à un défaut intrinsèque des lymphocytes B, avec des mutations dans le gène *AID* impliqué dans la réparation de l'ADN lors des mutations somatiques. Ces patients présentent des lymphadénopathies, des infections bactériennes (pulmonaires et ORL) et des manifestations d'auto-immunité. En revanche, ils ne présentent pas d'infections opportunistes. L'âge de révélation de ce DIH va de l'enfance à l'âge adulte.

## C. Déficit immunitaire commun variable (DICV)

Le déficit immunitaire commun variable (DICV) correspond à un groupe hétérogène de pathologies caractérisées par une hypogammaglobulinémie portant sur les IgG et les IgA et/ou les IgM avec des lymphocytes B circulants. Il est associé à une production d'anticorps spécifiques faible ou absente après une immunisation par des antigènes vaccinaux ou après une infection bactérienne ou virale.

La prévalence du DICV est estimée à 1 cas pour 25 000 à 50 000 habitants. Elle touche autant les hommes que les femmes. Le diagnostic est posé le plus souvent entre 20 et 40 ans. Il existe des cas intrafamiliaux pour près de 20 % d'entre eux. Il y a actuellement plus de 20 gènes à l'origine de DICV, mais seuls 10 % des patients ont une cause génétique identifiée.

### 1. Manifestations cliniques dans les DICV

On retrouve :

- des infections répétées, surtout ORL et pulmonaires, chez près de 100 % des patients ;
- une auto-immunité chez 25 % des patients : il s'agit de cytopénies auto-immunes (anémie, neutropénie, lymphopénie, thrombopénie), mais également de maladie de Biermer, de thyroïdite ou de connectivite ;
- un syndrome lymphoprolifératif dans environ 40 % des cas : il s'agit d'adénopathies généralisées et/ou de splénomégalie ;
- des diarrhées chroniques chez 20 à 50 % des patients : elles doivent faire rechercher une infection par des parasites (*Giardia*) ou des bactéries (*Campylobacter*, *Salmonella*) ; une hyperplasie nodulaire lymphoïde peut être retrouvée lors des endoscopies ;
- une granulomatose chez 10 à 20 % des patients : elle peut compliquer le diagnostic. En effet, la présence de granulomes oriente habituellement vers la sarcoïdose, beaucoup plus fréquente, mais associée à une hypergammaglobulinémie. Le diagnostic de DICV doit être évoqué devant une granulomatose s'il existe une hypogammaglobulinémie.

42

### 2. Diagnostic différentiel du DICV

Toutes les hypogammaglobulinémies ne sont pas des DICV. Un syndrome néphrotique, une entéropathie exsudative, une cryoglobulinémie et certains médicaments (anticomitiaux) peuvent donner des hypogammaglobulinémies, mais le contexte clinique est en général assez évident.

Chez un adulte âgé, il faut toujours penser à vérifier que l'hypogammaglobulinémie n'est pas secondaire à une hémopathie lymphoïde (leucémie lymphoïde chronique, lymphome de bas grade, myélome).

### 3. Prise en charge du DICV

#### Diagnostic biologique

Les examens à réaliser en première intention sont :

- l'électrophorèse des protéines plasmatiques (chez l'adulte) ;
- le dosage pondéral des immunoglobulines (surtout chez l'enfant) ;
- le dosage des sous-classes d'IgG (si les deux premiers examens sont normaux et le tableau clinique évocateur) ;
- la recherche d'anticorps postvaccinaux ou post-infectieux (production d'anticorps spécifiques) ;
- un immunophénotypage des lymphocytes B (recherche d'anomalies de la maturation) et T (recherche d'un déficit T CD4 associé en cas d'infections opportunistes dans le cadre de syndromes plus complexes) ;
- d'autres examens guidés par la présentation clinique.

## Examens radiologiques et épreuves fonctionnelles respiratoires

Un scanner thoraco-abdominal est effectué pour vérifier l'absence de complications pulmonaires secondaires aux infections répétées (bronchectasies et dilatations des bronches) et rechercher une splénomégalie ou des adénopathies profondes (lymphoprolifération), un thymome.

Des explorations fonctionnelles respiratoires peuvent être réalisées pour évaluer le retentissement des infections pulmonaires.

## Prise en charge thérapeutique

La prise en charge associe :

- une substitution par des immunoglobulines polyvalentes (voie intraveineuse ou sous-cutanée) systématique en cas d'infections à répétition avec retentissement pulmonaire;
- une antibiothérapie systématique en cas d'épisodes infectieux, précoce et prolongée, mise en place en tenant compte des antécédents infectieux du patient. Elle doit être active sur les germes le plus couramment en cause ;
- les vaccinations : leur efficacité peut être diminuée mais pas nulle car le déficit immunitaire n'est pas total – les vaccinations habituelles, antigrippale et antipneumococcique sont recommandées. Les vaccins vivants atténués (BCG, ROR, etc.) sont cependant contre-indiqués ;
- l'information du patient sur sa pathologie.

## IV. Déficits de la phagocytose

### A. Granulomatose septique chronique

43

#### 1. Épidémiologie et tableau clinique

La granulomatose septique chronique (GSC) se manifeste tôt au cours de la vie, mais des diagnostics à l'âge adulte sont possibles.

Ce DIH se manifeste par :

- des infections récurrentes chroniques tissulaires (pneumopathie, abcès hépatiques et intracérébraux, adénites) bactériennes intracellulaires (mycobactéries), extracellulaires (staphylocoque et entérobactéries) et des infections fongiques (aspergillose et actinomycose) ;
- une granulomatose disséminée touchant les voies digestives (tableau similaire à celui d'une maladie de Crohn ou bien ulcérations buccales récurrentes avec gingivite), les voies urinaires (obstructions possibles), la peau (acné sévère).

#### 2. Physiopathologie

La GSC est liée à un déficit de bactéricidie des cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles, cellules dendritiques et macrophages).

Il s'agit d'un déficit qualitatif, lié à des mutations dans les gènes codant les composants du complexe NADPH qui permet la production de radicaux oxygénés, appelé défaut de l'explosion oxydative des cellules phagocytaires.

Il existe plusieurs formes génétiques avec une transmission autosomique récessive dans la GSC et une forme liée à l'X.

D'autres déficits immunitaires impliquant la mobilité des polynucléaires neutrophiles existent : déficits qualitatifs d'adhérence leucocytaire (*leukocyte adhesion deficiency*, ou syndrome LAD). Ces défauts se caractérisent par un retard de la chute du cordon ombilical, des infections bactériennes et fongiques, une hyperleucocytose à polynucléaires sanguine avec une absence de polynucléaires altérés aux sites infectés.

## B. Déficits quantitatifs des polynucléaires (neutropénies)

### 1. Tableau clinique

Les neutropénies chroniques congénitales se traduisent par de la fièvre associée à des infections cutanées (plaies buccales, infections des oreilles) et péri-orificielles (abcès de la marge anale), généralement à bactéries à Gram négatif.

### 2. Étiologie

Les neutropénies chroniques congénitales sont secondaires à une insuffisance médullaire (insuffisance de fabrication ou défaut de différenciation des cellules). Elles peuvent être isolées comme l'agranulocytose de Kostmann ou syndromiques comme le syndrome de Shwachman-Diamond. La neutropénie cyclique se traduit par des épisodes de neutropénie marquée, pendant 3 à 6 jours qui se reproduisent toutes les 3 semaines.

## C. Déficits immunitaires ciblés : exemple de la susceptibilité mendélienne aux mycobactéries

### 1. Tableau clinique

Ces anomalies sont à rechercher chez des patients présentant des infections récidivantes impliquant des mycobactéries peu virulentes, telles que le BCG, et des mycobactéries non tuberculeuses (atypiques ou environnementales). Leur fréquence est d'environ un cas pour 100 000 naissances.

44

### 2. Étiologies

Il s'agit d'anomalies génétiques (AR, AD ou récessive liée à l'X) affectant l'immunité médiée par l'IFN- $\gamma$ . Dix gènes différents ont été décrits codant pour des protéines impliquées dans la production d'IFN- $\gamma$  (comme IL-12R $\beta$ 1) ou dans la réponse à l'IFN- $\gamma$  (comme STAT1).

### Un exemple de déficit protéiforme : le déficit en GATA2

GATA2 est une protéine impliquée dans l'hématopoïèse. Le déficit en GATA2 est autosomique dominant (AD) et présente une grande hétérogénéité clinique et biologique. Il peut se traduire par :

- un lymphœdème;
- une susceptibilité aux infections, particulièrement à mycobactéries (infections locorégionales ou disséminées) et à papillomavirus (verrues);
- des cytopénies (dont monocytopénie) ainsi que la survenue d'hémopathies (aplasie, myélodysplasie, leucémie);
- une protéïnose alvéolaire.

L'âge médian du diagnostic est de 30 ans. La pénétrance du déficit est élevée mais incomplète. Sur le plan immunologique, ce déficit est associé à une lymphopénie B et NK d'apparition progressive.

## V. Déficits du complément

### A. Déficits en complément et infections

#### 1. Tableau clinique

Les déficits les plus fréquents sont ceux impliquant C2 dans la population caucasienne (fréquence : 1 pour 10000 naissances) et C6 chez les Afro-Américains (fréquence : 1 pour 600 naissances).

Le tableau est variable selon la protéine déficiente :

- les défauts autosomiques récessifs en fractions C2, C3 ou C4, ou encore en facteurs H et I entraînent des infections bactériennes récurrentes;
- les défauts autosomiques récessifs des composés du complexe d'attaque membranaire (C5 à C9) et les défauts en properdine liés à l'X entraînent de façon quasi exclusive une susceptibilité aux infections invasives aux bactéries du genre *Neisseria*;
- les déficits en complément peuvent également accompagner d'autres pathologies, notamment le lupus érythémateux systémique pour les déficits en C1 ou C4 ou la glomérulo-néphrite membranoproliférative pour les déficits en C3.

#### 2. Démarche diagnostique et thérapeutique

Le diagnostic des déficits du complément repose sur le dosage de l'activité hémolytique du sérum (CH50) qui explore l'activité fonctionnelle de la voie classique et de la voie terminale du complément. Elle permet de détecter une anomalie parmi les fractions C1q, C1r, C1c, C2, C4, C3 et la voie finale commune (C5 à C9). En cas de CH50 abaissé ou effondré, un dosage des différentes fractions doit être réalisé et/ou une étude génétique du facteur déficient.

Le dosage de l'AP50 explore l'activité fonctionnelle de la voie alterne du complément. En cas d'anomalie de l'AP50, un dosage de la properdine, des facteurs D et B doit être réalisé.

Le dosage du C3 permet le dépistage des déficits en facteur H et en facteur I; celui-ci est en effet abaissé dans ces deux déficits de façon secondaire par consommation.

La prise en charge thérapeutique est essentiellement préventive. Elle implique une vaccination obligatoire chez tous les malades avec les vaccins antipneumocoque, anti-*Haemophilus*, antiméningocoque et antigrippal associée à une antibioprophylaxie. Un traitement rapide et probabiliste des épisodes infectieux est également indiqué.

### B. Angio-oedème bradykinique

#### 1. Tableau clinique

Contrairement aux autres déficits en complément, l'angio-oedème bradykinique (anciennement angio-oedème angioneurotique) ne s'accompagne pas d'infections mais d'oedèmes récidivants sous-cutanés ou sous-muqueux (angio-oedèmes), durant 3 à 5 jours, survenant en général après un traumatisme minime (voir encadré 1.1 et figure 2.1). La peau n'est pas inflammatoire et il n'y a pas de prurit. Il n'y a pas d'urticaire associée (contrairement à d'autres angio-oedèmes liés à la libération d'histamine et souvent accompagnés d'urticaire). Cet oedème peut conduire parfois à un oedème laryngé fatal. Les manifestations cliniques varient d'un patient à un autre, mais sont en général les mêmes au cours du temps chez un individu donné. Il existe une forme héréditaire liée à des mutations du gène codant pour le C1 inhibiteur, touchant une naissance sur 100 000, et des formes secondaires.

## 2. Démarche diagnostique et thérapeutique

L'angio-oedème bradykinique peut être secondaire à un déficit en inhibiteur de la fraction C1 du complément (C1-inhibiteur ou C1INH), qui peut être quantitatif ou qualitatif, primitif ou acquis. Dans ce dernier cas, il peut être lié à l'apparition d'anticorps spécifiques se développant notamment au cours d'hémopathies lymphoïdes. Le diagnostic repose sur le dosage pondéral et l'étude fonctionnelle du C1INH. Le traitement dépend de la sévérité du tableau clinique et repose sur la prescription de perfusion de C1INH en cas de crise grave.

D'autres formes d'angio-oedèmes bradykiniques sont décrites, non liées à un déficit en C1 inhibiteur.

# VI. Déficits de la cytotoxicité lymphocytaire T et NK

## A. Tableau clinicobiologique du syndrome hémophagocytaire

Le syndrome hémophagocytaire, dénommé également syndrome d'activation macrophagique (SAM), peut associer :

- une fièvre importante ;
- une hépatosplénomégalie ;
- des cytopénies ;
- une hyperferritinémie et une fibrinopénie ;
- une hypertriglycéridémie avec une hyponatrémie ;
- des images d'hémophagocytose, ce qui correspond à des macrophages phagocytant des cellules sanguines au niveau médullaire ;
- parfois des adénopathies et manifestations neurologiques à type de syndrome confusionnel secondaire à une activation lymphohistioцитaire cérébrale ;
- certains signes biologiques moins spécifiques, comme l'augmentation des LDH et l'atteinte hépatique cytolytique.

46

Si le traitement n'est pas débuté, les signes apparaissent au cours du temps et conduisent au décès du patient. L'existence d'un syndrome hémophagocytaire est donc une urgence diagnostique et thérapeutique.

Ce syndrome peut être héréditaire (rarement) ou secondaire. Les syndromes hémophagocytaires secondaires peuvent se rencontrer à tout âge. Ils sont dus à des infections par des virus du groupe Herpès (EBV, CMV, HHV-8, etc.), à des bactéries pyogènes, à la tuberculose, à une leishmaniose. Ils se rencontrent également dans le contexte de lymphomes non hodgkiniens agressifs et parfois de maladie de Hodgkin EBV<sup>+</sup>, dans le lupus érythémateux systémique et la maladie de Still. Ces syndromes sont décrits dans près de 50 % des cas chez des patients immunodéprimés, ce qui suggère un rôle de l'immunosuppression sous-jacente.

Chez l'enfant et chez le jeune adulte, la recherche d'un DIH doit être réalisée : l'immunophénotypage lymphocytaire retrouve souvent une augmentation des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> ainsi qu'un excès de lymphocytes T activés.

## B. Syndromes hémophagocytaires héréditaires

Les déficits de la cytotoxicité primitifs d'origine héréditaire sont rares (1 cas pour 50 000 naissances). Le plus fréquent est la lymphohistioctose familiale (LHF).

Les LHF ont le plus souvent une révélation pédiatrique, mais certaines mutations hypomorphes des gènes responsables de LHF peuvent s'accompagner d'une révélation plus tardive à l'âge adulte.

Les LHF se manifestent par un syndrome d'activation lymphohistioyttaire se compliquant d'hémophagocytose. Les cellules cytotoxiques (T CD8 et NK) ne sont plus capables d'éliminer les cellules cibles, par exemple les cellules infectées par des virus, et elles s'activent de manière incontrôlée en produisant entre autres de l'IFN- $\gamma$  qui est responsable de l'activation secondaire des macrophages.

L'analyse des cheveux peut orienter vers le diagnostic de syndrome de Chediak-Higashi qui s'accompagne de la présence de granules géantes dans les PN et les cheveux, ou vers le syndrome de Griscelli où il existe un albinisme partiel. En cas de défaut d'expression de la perforine dans les lymphocytes T CD8 et les NK, on recherche des mutations autosomiques récessives dans le gène codant la perforine. Les autres gènes impliqués dans les LHF sont des gènes impliqués dans le trafic des granules cytotoxiques. Les lymphocytes T CD8 et les NK de ces patients ont un défaut de cytotoxicité cellulaire qui est évalué par des tests de dégranulation au laboratoire.

Le syndrome de Purtilo (*X-linked proliferative disease type 1 [XLP1]*), qui se révèle le plus souvent par une mononucléose infectieuse sévère après la primo-infection par l'EBV, peut être responsable d'une hypogammaglobulinémie, et parfois se compliquer d'un lymphome B. Il existe un XLP de type 2, qui s'accompagne également d'une mononucléose sévère après la primo-infection par l'EBV, puis le patient peut avoir une splénomégalie, une colite inflammatoire et une hypogammaglobulinémie.

## VII. Déficits immunitaires héréditaires de l'homéostasie du système immunitaire

### A. Déficits d'apoptose

Ce syndrome est encore appelé syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité, ou ALPS (*autoimmune lymphoproliferative syndrome*). Il a une fréquence de 1 pour 60 000 naissances. Ce syndrome se manifeste par une splénomégalie (voire une hépatomégalie), des adénopathies, une auto-immunité variable (cytopénies auto-immunes fréquentes) et une hypergammaglobulinémie. L'immunophénotypage lymphocytaire retrouve un excès de lymphocytes T double négatifs (CD4 $^-$ CD8 $^-$  exprimant un TCR $\alpha/\beta$ ). Il existe également une augmentation des taux de Fas-Ligand soluble et d'IL-10 plasmatiques et de la vitamine B<sub>12</sub>. Les mutations en cause sont retrouvées dans le gène codant FAS ou, plus rarement, FAS-Ligand.

### B. Syndrome polyendocrinien auto-immun de type I

Il s'agit du syndrome APECED (*autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy*) ou APS-1 (*autoimmune polyendocrine syndrome type 1*). Il se caractérise par une candidose cutanéomuqueuse, une atteinte polyendocrinienne auto-immune (insuffisance surrénalienne, ovarienne, parathyroïdienne) et parfois d'autres manifestations (vitiligo, aloplégie, hypoplasie de l'email).

C'est une maladie AR, parfois AD, due à des mutations du gène AIRE. AIRE est un facteur de transcription exprimé par les cellules épithéliales médullaires thymiques permettant l'expression thymique des antigènes du soi. Cette expression ectopique physiologique d'antigènes tissulaires permet de sélectionner et de détruire au niveau thymique les lymphocytes T auto-réactifs. Les patients ayant un déficit du gène AIRE présentent un défaut de cette sélection et ont de nombreux lymphocytes T autoréactifs circulants, ce qui explique l'auto-immunité avec l'atteinte polyendocrinienne et la candidose cutanéomuqueuse qui est une manifestation auto-immune secondaire à la présence d'autoanticorps dirigés contre les cytokines Th17 (IL-17 et IL-22).

## C. Déficit en *FOXP3*

Le déficit en *FOXP3*, ou syndrome IPEX (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome*) associe chez un garçon (maladie liée à l'X) un eczéma et des manifestations d'auto-immunité importantes, sévères et précoces (entéropathie, diabète, thyroïdite et cytopénie) avec des autoanticorps.

Les patients ont des mutations hémizygotes dans le gène *FOXP3*. Ce gène code un facteur de transcription qui est exprimé dans les lymphocytes T régulateurs ( $CD4^+ CD25^+ Foxp3^+$ ). Ces patients n'ont pas ou peu de lymphocytes T régulateurs fonctionnels.

### Notions indispensables

- Un déficit immunitaire doit être recherché devant des infections répétées et/ou anormalement graves ou avec des germes inhabituels.
- Les déficits immunitaires peuvent être d'origine héréditaire ou acquis.
- Les types d'infection présentés, les antécédents, les symptômes associés, l'analyse du contexte familial sont des éléments importants d'orientation étiologique.
- Un déficit immunitaire héréditaire (DIH) doit être recherché devant des infections répétées et/ou anormalement graves ou avec des germes inhabituels, ainsi que devant des manifestations auto-immunes, des lymphoproliférations et des allergies sévères.
- Les DIH de l'immunité humorale sont les plus fréquents des DIH. Ils doivent être évoqués à tout âge devant des manifestations infectieuses pulmonaires ou sinusniennes. Ils sont diagnostiqués par l'électrophorèse des protides (chez l'adulte), par un dosage pondéral des immunoglobulines (chez l'enfant et l'adulte), des sérologies postvaccinales ou post-infectieuses et doivent conduire à une substitution en immunoglobulines polyvalentes.
- Les déficits immunitaires combinés (DIC) qui touchent l'immunité cellulaire et humorale sont plus rares mais sont les plus sévères et de révélation plus précoce. Ils sont associés à des infections opportunistes, mais aussi à des infections à germes communautaires et parfois à des maladies auto-immunes, des allergies et des néoplasies.
- Les DIH de la phagocytose sont associés à des infections tissulaires bactériennes, à des champignons et à des granulomes pour la granulomatose septique chronique.
- Les déficits du complément s'accompagnent d'infections invasives à bactéries encapsulées et, pour certains d'entre eux, de manifestations auto-immunes.
- En cas de défauts de régulation (homéostasie) de la réponse immunitaire, les infections ne sont pas au premier plan. Il s'agit de syndromes d'activation lymphohistiocytaire, de syndromes lymphoprolifératifs ou bien de maladies auto-immunes à début précoce.

# Fièvre chez un patient immunodéprimé

- I. Analyse du contexte
- II. Tableaux cliniques schématiques
- III. Prophylaxie

**Item 187** Fièvre chez un patient immunodéprimé.

**Item 165** Infections à VIH.

## Objectifs pédagogiques

*Item 187*

- Connaître les situations d'urgence et les grands principes de la prise en charge.
- Connaître les principes de la prise en charge en cas de fièvre aiguë chez un patient neutropénique.
- Connaître les principes de prévention des infections chez les patients immunodéprimés.

*Item 165*

- Prévenir et reconnaître les principales complications infectieuses associées au VIH. [...]

## Réflexe transversalité

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 165 : Infection à VIH
- Item 185 : Déficit immunitaire
- Item 188 : Pathologies auto-immunes
- Item 197 : Transplantation d'organes
- Item 198 : Biothérapies et thérapies ciblées
- Item 291 : Traitements des cancers
- Item 326 : Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et l'enfant

## Pour comprendre

La fièvre aiguë de l'immunodéprimé est une situation fréquente et potentiellement grave. Elle signe généralement l'existence d'une infection et impose rapidement la mise en œuvre d'un traitement approprié à la symptomatologie et au germe en cause. Elle ne doit jamais être considérée comme banale et nécessite une surveillance rapprochée, au moins quotidienne, de l'évolution. Une aggravation de la symptomatologie et/ou une inefficacité du traitement nécessitent de nouvelles explorations, généralement en hospitalisation. Lorsque la fièvre est prolongée et isolée, elle doit conduire à prescrire une imagerie à la recherche d'un syndrome lymphoprolifératif, d'un cancer ou d'une tuberculose.

Il est important de comprendre que la démarche diagnostique dépend du contexte d'immunodépression. Les germes à l'origine d'un sepsis ne sont ainsi pas les mêmes en cas de déficit portant sur les lymphocytes T, les lymphocytes B ou les polynucléaires neutrophiles (voir chapitre 2).

Par ailleurs, la récidive d'épisodes infectieux « banals » (par exemple récidives de pneumopathie bactérienne), la survenue d'infection par des germes opportunistes (par exemple pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii*) ou par des germes fréquemment rencontrés mais dans des situations cliniques inhabituelles (par exemple méningo-encéphalite à entérovirus) imposent de rechercher un déficit immunitaire.

## I. Analyse du contexte

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent de dégager les premiers éléments de la prise en charge. Ils visent à préciser ou analyser :

- les caractéristiques de la fièvre : caractère isolé ou non, délai d'apparition (moins de 5 jours ou plus), caractéristiques cliniques, signes de gravité (tachycardie > 120/min, polypnée > 24/min, troubles de conscience, déshydratation, etc.);
- le type de déficit immunitaire présenté par le patient : si le patient est sous immunosuppresseur, la date du début du traitement est à préciser ; il faut également rechercher si le patient reçoit ou non une prophylaxie anti-infectieuse comme du Bactrim® en cas de déficit lymphocytaire T ;
- la notion d'antécédents d'épisodes infectieux bactériologiquement documentés : ce paramètre est important, notamment lors de la prise en charge d'une neutropénie postchimiothérapie, les patients pouvant rester colonisés par les germes à l'origine d'un précédent épisode infectieux ;
- l'existence de facteurs mécaniques favorisants, comme la présence d'un cathéter veineux central, qui est un élément important de l'orientation thérapeutique.

Au terme de ce recueil d'informations et en fonction de la symptomatologie clinique, on peut alors orienter le diagnostic vers les probables germes responsables afin de déterminer les explorations et les traitements appropriés.

## II. Tableaux cliniques schématiques

L'élément essentiel de l'orientation diagnostique est le type de déficit immunitaire, qui permet d'envisager les tableaux cliniques attendus.

### A. Fièvre chez un patient présentant un déficit de l'immunité cellulaire

#### 1. Contextes

On retrouve :

- des déficits secondaires : de plus en plus fréquents, suite à l'administration d'un traitement immunosuppresseur pour une maladie auto-immune ou une transplantation d'organe. Il est important de savoir que les corticoïdes, même à petites doses (5 mg par jour), dépriment le système immunitaire lorsqu'ils sont administrés de façon prolongée. Il faut citer évidemment ici également l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- des déficits héréditaires de l'immunité cellulaire, rares (voir chapitre 2).

## 2. Pathogènes

Dans les déficits immunitaires cellulaires, les infections sont assez polymorphes, impliquant des virus (*herpesvirus*), des bactéries intracellulaires (*Mycobacterium tuberculosis*, mycobactéries atypiques), des parasites (*Toxoplasma gondii*) ou des champignons (*Pneumocystis jirovecii*, *Candida*). Le déficit immunitaire est rarement isolé et peut s'associer en fonction du contexte à un certain degré de déficit humoral, notamment au cours de l'infection par le VIH, ou touchant les neutrophiles, par exemple dans les suites d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. En fonction du contexte, les infections attendues peuvent être différentes. Les trois situations les plus classiques sont la greffe d'organe, l'infection par le VIH et les traitements immunosupresseurs hors greffe.

## 3. Patient transplanté d'organe

La transplantation rénale est une des situations les plus fréquentes de déficit immunitaire T (environ 30 000 patients sont en France porteurs d'un greffon rénal, voir [chapitre 5](#)). L'infection est, chez ces patients, la première complication du traitement. Le type d'infection dépend de son délai de survenue par rapport à la date de la transplantation.

### Phase précoce

Pendant la phase précoce qui couvre le premier mois et surtout les 15 premiers jours suivant la greffe, les infections sont le plus souvent nosocomiales. Il s'agit de pneumopathies postopératoires, d'infections urinaires sur sonde urétérale ou d'infections sur cathéter.

### Phase intermédiaire

La phase intermédiaire concerne les mois 2 à 6, en particulier les trois premiers mois. Le déficit de l'immunité cellulaire est alors majeur, lié au traitement immunosupresseur ayant associé un traitement d'induction souvent lymphopéniant par globulines antithymocytaires et une trithérapie (inhibiteur de la calcineurine : Prograf® ou Néoral®; antiprolifératif : Cellcept® ou Myfortic®; corticoïdes). Les infections sont, en l'absence de prophylaxie, liées à deux germes opportunistes majeurs : *Pneumocystis jirovecii* et le cytomégalovirus.

#### *Pneumocystis jirovecii*

*Pneumocystis jirovecii* est responsable de pneumopathies interstitielles rapidement hypoxémiantes et mortelles en l'absence de traitement spécifique par sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim®) par voie intraveineuse à forte dose.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de kystes ou de trophozoïtes de *Pneumocystis* dans les expectorations induites ou, surtout, dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire.

L'administration de Bactrim®, à raison d'un comprimé par jour dès la transplantation pendant les six premiers mois, permet de prévenir quasi totalement la survenue d'infection à *Pneumocystis* durant cette période. En cas d'intolérance au Bactrim®, des aerosols mensuels de Pentacarinat® ou l'atovaquone peuvent être utilisés.

#### *Cytomégavirus*

Le cytomégavirus (CMV) est responsable de pneumopathies interstitielles, d'infections hépatiques ou digestives (duodénites et colites) ou plus rarement de méningo-encéphalites.

L'infection comporte trois stades :

- le stade I, asymptomatique, et présence de virus détecté dans le sang par PCR (*polymerase chain reaction*);
- le stade II : fièvre, syndrome pseudogrippal et anomalies biologiques – thrombopénie < 100 G/L, leucopénie < 3 G/L, augmentation des transaminases (× 2), hyponatrémie;
- le stade III, caractérisé par une atteinte d'organe.

Le risque de survenue de cette infection dépend des sérologies du donneur et du receveur. Le risque est décroissant en fonction des couples suivants : donneur positif/receveur négatif, donneur positif/receveur positif, donneur négatif/receveur positif. L'analyse du risque guide la stratégie thérapeutique :

- une prophylaxie par valganciclovir per os, à dose adaptée à la fonction rénale, est utilisée en cas de donneur positif/receveur négatif car le risque de primo-infection est majeur chez ces patients. Ce traitement est poursuivi pendant 6 mois avec un risque de survenue d'infection, généralement modérée, à l'arrêt du traitement;
- lorsque le receveur est positif, deux stratégies peuvent être utilisées :
  - traitement préventif pendant 3 mois, surtout en cas d'utilisation de globulines antithymocytaires ayant induit une déplétion en lymphocytes T CD4;
  - traitement préemptif : celui-ci est institué en cas de positivation de la PCR sanguine CMV réalisée chaque semaine à partir de la 3<sup>e</sup> semaine pendant les trois premiers mois; il consiste en l'administration de gancyclovir IV (5 mg/kg toutes les 12 heures) pendant 14 jours.

### Autres

À côté de ces infections à germes opportunistes, on peut observer des infections urinaires, à type de pyélonéphrite, surtout chez la femme ou en cas d'antécédents urologiques. Elles sont néanmoins relativement rares en raison de l'administration prophylactique de Bactrim®.

### Phase tardive

Six mois après la transplantation, le déficit immunitaire est moindre, sauf chez les patients chez qui la reconstitution immunitaire après déplétion T par globulines antithymocytaires reste très incomplète, avec un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 0,2 G/L. Les infections opportunistes sont moins fréquentes, mais peuvent s'observer plusieurs années après la greffe sous forme de pneumopathie à *Pneumocystis jirovecii* (surtout en cas d'administration prolongée de corticoïdes), d'infection ou de réinfection tardive à CMV, d'abcès cérébraux (*Nocardia*, *Aspergillus*, très rarement toxoplasmose).

La survenue d'une fièvre prolongée peut également révéler une tuberculose ou un syndrome lymphoprolifératif B lié au virus d'Epstein-Barr (EBV).

Les infections communautaires sont plus fréquentes. Elles se manifestent sous forme de pneumopathies ou de pyélonéphrites dont la répétition doit conduire à la recherche d'une cause anatomique, en particulier d'un reflux vésico-urétral.

Il est à noter que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques prédispose par ailleurs à une fréquence accrue d'infection par *Aspergillus*, notamment respiratoire, du fait des épisodes de neutropénie prolongée et des effets secondaires de l'irradiation corporelle totale sur le parenchyme pulmonaire.

## 4. Patient infecté par le VIH

Les infections secondaires tendent à diminuer au cours de l'infection par le VIH en raison de l'efficacité des traitements antirétroviraux. Toutefois, celles-ci restent présentes et potentiellement graves lorsque le déficit immunitaire est profond. Si des infections opportunistes apparaissent quand le taux de lymphocytes T CD4 baisse au-dessous de 0,2 G/L, on observe même en cas de déficit immunitaire moins important une augmentation de l'incidence d'infections tuberculeuses et de pneumopathies à pneumocoque. Le diagnostic est orienté par le tableau clinique. Quelle que soit la situation clinique, il convient toujours d'apprécier les points suivants :

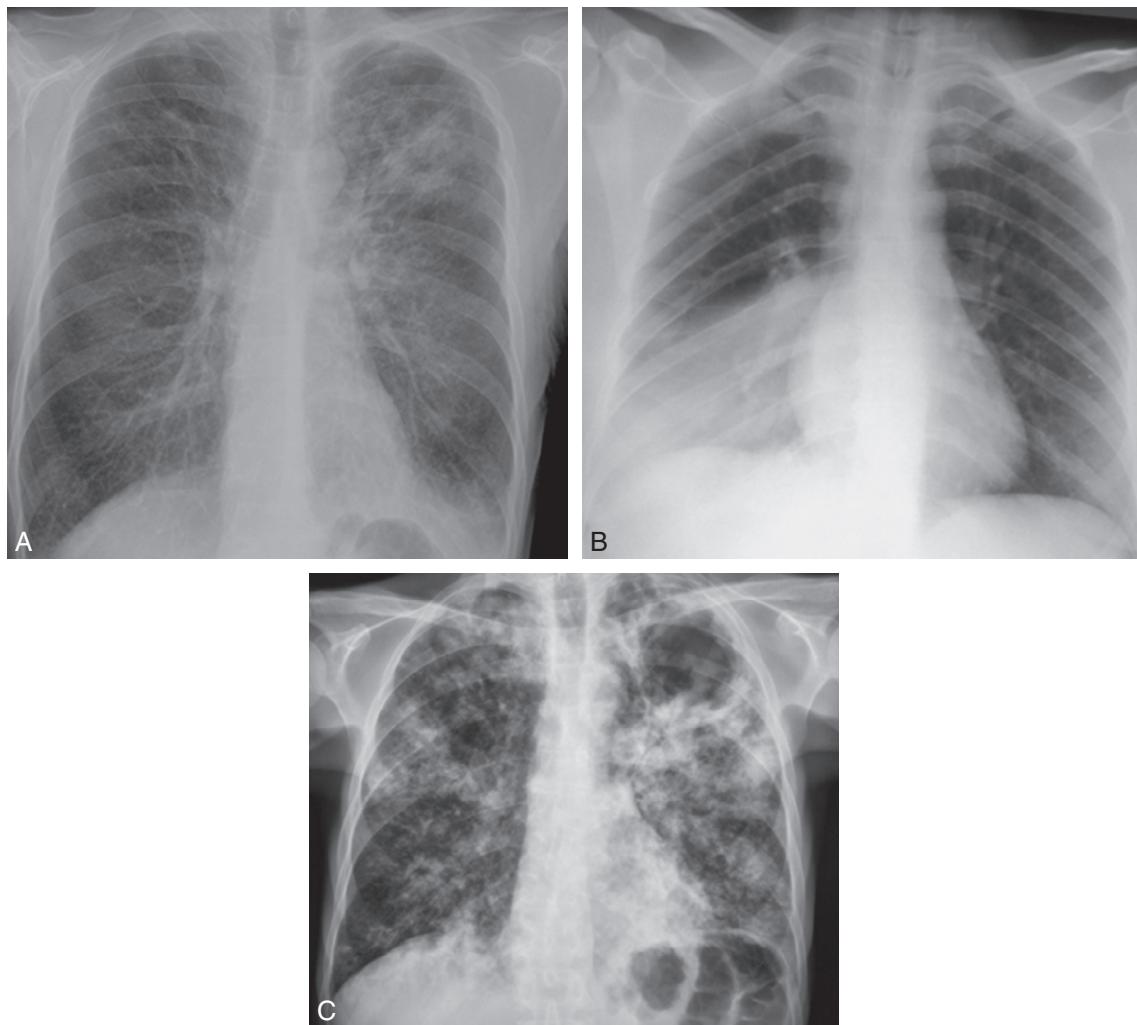
- antécédents infectieux;
- notion de prophylaxie anti-infectieuse (Bactrim®);
- détermination rapide du taux de CD4.

Les principales infections chez le patient VIH sont pulmonaires et cérébrales.

## Infections pulmonaires

Il y a schématiquement trois tableaux cliniques avec des aspects radiologiques différents (figure 3.1) :

- tableau de dyspnée aiguë chez un patient avec un taux de CD4 inférieur à 0,2 G/L, associé à une hypoxie et un aspect alvéolo-interstitiel sur la radiographie pulmonaire sans notion de prophylaxie par Bactrim® : cela est évocateur d'une pneumocystose pulmonaire. Le traitement repose sur l'administration de Bactrim® à fortes doses pendant 3 semaines, associée à une corticothérapie en cas de  $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ ;
- tableau de dyspnée aiguë, quel que soit le taux de CD4, associé à un aspect alvéolaire sur la radiographie pulmonaire : cela est évocateur d'une pneumopathie à pneumocoques, dont la fréquence est augmentée chez les patients VIH ;
- tableau torpide avec altération de l'état général, sueurs nocturnes et aspect d'infiltration des sommets sur la radiographie pulmonaire, évocateur d'une tuberculose.



**Fig. 3.1. Infections pulmonaires au cours de l'infection par VIH.**

A. Pneumocystose pulmonaire. B. Pneumopathie à pneumocoques. C. Tuberculose pulmonaire. (Source : service d'immunologie clinique et des maladies infectieuses du CHU Henri-Mondor, Créteil.)

## Infections cérébrales

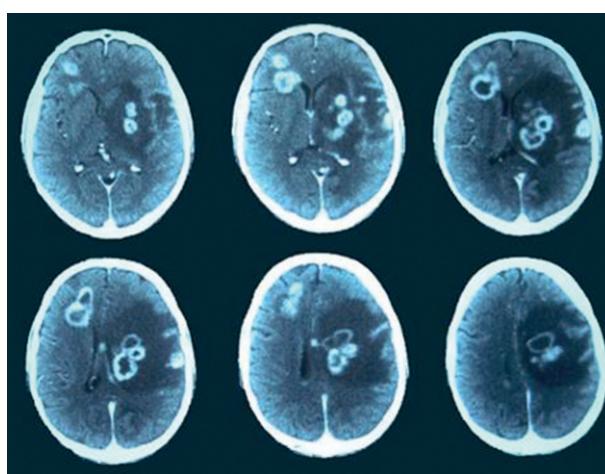
Il existe plusieurs tableaux cliniques.

- L'existence d'une fièvre avec déficit neurologique chez un patient VIH avec un taux de CD4 inférieur à 0,2 G/L en l'absence de prophylaxie par Bactrim® doit conduire à envisager le diagnostic de toxoplasmose cérébrale. Une IRM (ou une tomodensitométrie) cérébrale doit être effectuée en urgence. L'IRM montre une ou des images d'abcès avec prise de contraste «en cocarde» et souvent un œdème périlésionnel ([figure 3.2](#)). Une sérologie toxoplasmique doit être demandée. Cet examen a une mauvaise valeur prédictive positive, mais une assez bonne valeur prédictive négative. Si l'aspect à l'imagerie l'autorise, on peut également effectuer une ponction lombaire visant à effectuer une recherche de toxoplasme par PCR. Cet examen spécifique est toutefois assez peu sensible. La plupart du temps, le contexte suffit à poser le diagnostic et à débuter en urgence, sans attendre les résultats de ces examens, un traitement associant en première intention de la pyriméthamine associée à de l'acide folinique et de la sulfadiazine pour une durée de 6 semaines. Une imagerie cérébrale doit être effectuée après 15 jours de traitement. Une aggravation clinique et/ou radiologique conduit à réaliser une biopsie stéréotaxique visant à écarter un diagnostic alternatif, notamment un lymphome cérébral.
- Un tableau neurologique déficitaire progressif sans fièvre doit conduire à évoquer une leucoencéphalite multifocale progressive (syndrome LEMP). Il s'agit toutefois d'une pathologie survenant chez des patients très immunodéprimés (CD4 inférieurs à 0,1 G/L). Le diagnostic est confirmé devant l'aspect radiologique de lésions hyperintenses ne prenant pas le contraste, sans effet de masse, associé à la détection de l'agent pathogène dans le liquide céphalorachidien (LCR), le virus JC, un papovavirus qui tire son nom des initiales du premier malade chez qui il a été identifié.
- Devant un tableau de méningite aiguë chez un patient immunodéprimé (CD4 inférieurs à 0,1 G/L), il faut évoquer une cryptococcose neuroméningée. Ce champignon est recherché dans le LCR (encre de Chine, antigène) et dans le sang (antigénémie). En cas de confirmation du diagnostic, un traitement par amphotéricine, associée souvent à de la 5-fluocytosine, est débuté.

54

## Autres infections

Chez un patient immunodéprimé avec un taux de CD4 inférieur à 0,1 G/L, il faut toujours rechercher, quel que soit le tableau clinique, une infection par le CMV (PCR san-



**Fig. 3.2. Toxoplasmose cérébrale au cours de l'infection par VIH : IRM cérébrale, T1, gadolinium.**

Lésions multiples avec prise de contraste «en cocarde», œdème cérébral et effet de masse. (Source : service d'immunologie clinique et des maladies infectieuses du CHU Henri-Mondor, Créteil.)

guine) ou par cryptocoque (antigénémie) évoluant à bas bruit. La présence d'une PCR positive pour le CMV doit conduire à réaliser un fond d'œil pour dépister une rétinite. Le CMV peut être à l'origine d'autres tableaux cliniques, notamment de diarrhées fébriles, mais qui sont de plus en plus rares. Le traitement repose en première intention sur le gancyclovir IV.

Enfin, une fièvre peut révéler un lymphome agressif dont la fréquence est augmentée chez les patients VIH.

## 5. Patient sous traitement immunsupresseur (hors greffe)

Les patients sous traitement immunsupresseur sont exposés aux mêmes types d'infections que les patients greffés, voir [Annexe Immunosuppresseurs et Biothérapies](#).

L'utilisation de plus en plus large de thérapies ciblées, notamment d'anticorps anticytokines, peut induire des risques infectieux spécifiques. Ainsi, les anticorps ciblant le *tumor necrosis factor* (TNF), très largement utilisés au cours notamment de la polyarthrite rhumatoïde, exposent à des risques spécifiques, en particulier à des infections tuberculeuses imposant leur dépistage (intradermoréaction, production d'interféron par IGRA ou *interferon gamma release assay*) lors de la mise en place de ce traitement. Toutefois, ce dépistage peut être pris en défaut. Un grand nombre de thérapies ciblées sont en cours de développement, qui nécessitent d'être attentif aux recommandations de prophylaxie et de surveillance spécifiques de chacune d'entre elles.

Enfin, il faut rappeler que les corticoïdes administrés de manière chronique (prise de 20 mg d'équivalent prednisone pendant plus de 15 jours) induisent un déficit immunitaire T. Ces médicaments, même lorsque la durée de traitement est courte, peuvent être à l'origine d'une anguillulose maligne associant une fièvre, des diarrhées, des douleurs abdominales et des signes extradigestifs avec notamment une atteinte pulmonaire, tableau dont le pronostic est assez sévère. Cela impose le traitement de principe de ce pathogène avant l'introduction d'un traitement par corticoïdes chez les patients ayant séjourné en zone d'endémie, même plusieurs années auparavant.

## B. Fièvre chez un patient porteur d'un déficit de l'immunité humorale

### 1. Contexte

Le déficit peut être au premier plan et déjà connu ou être révélé par l'infection.

On retrouve :

- des déficits humoraux héréditaires comme le déficit immunitaire commun variable (DICV) (voir [chapitre 2](#));
- des déficits humoraux secondaires : évoquer cette hypothèse au cours des pathologies lymphoïdes de la lignée B (leucémie lymphoïde chronique, leucémie aiguë lymphoblastique, myélome multiple, maladie de Waldenström), des pathologies entraînant des pertes d'immunoglobulines (entéropathie exsudative, syndrome néphrotique) ou des traitements ciblant les lymphocytes B (anti-CD20) ou le complément (éculizumab, Soliris®).

### 2. Pathogènes

Les principaux germes retrouvés ici sont les bactéries extracellulaires encapsulées, particulièrement *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, ainsi que les *Neisseriae* dans les déficits en complément.

### 3. Déficits en anticorps

Lors des déficits en gammaglobulines, l'infection s'installe principalement dans la sphère ORL ou le poumon, et est généralement purulente. Il peut s'agir d'une sinusite, d'une ethmoïdite, d'une mastoïdite, d'une otite, d'une pleurésie ou encore d'une pneumopathie franche lobaire aiguë. Une antibiothérapie probabiliste doit être débutée en urgence, soit ciblant le pneumocoque (amoxicilline), soit éventuellement plus large (céphalosporines de troisième génération de type céfotaxime ou ceftriaxone).

### 4. Asplénisme

L'asplénisme est souvent connu (splénectomie), mais peut n'avoir pas été dépisté et être secondaire à des infarctus spléniques à répétition comme dans la drépanocytose homozygote. Le risque infectieux est important et persiste tout au long de la vie, ce qui impose, devant un tableau évoquant une infection bactérienne, de débuter en urgence, après avoir effectué les prélèvements à visée bactériologique, une antibiothérapie avec céfotaxime ou ceftriaxone.

### 5. Déficits en complément

Les défauts autosomiques récessifs en C2, C3, C4 et en facteurs H et I entraînent des infections bactériennes récurrentes, alors que ceux des composés du complexe d'attaque membranaire (C5 à C9) et les défauts en properdine liés à l'X entraînent uniquement des infections invasives à *Neisseria*.

La cause actuelle la plus fréquente de fièvre associée à un déficit du complément est liée à l'utilisation d'anticorps thérapeutiques anti-C5 (éculizumab, Soliris®) qui bloquent le complexe d'attaque membranaire C6-C7-C8. Le Soliris® est administré dans le traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, du syndrome hémolytique et urémique atypique ainsi que dans certains rejets aigus de greffe d'organe médiés par des anticorps.

## C. Neutropénies

### 1. Contexte

Dans le cas des déficits secondaires, les neutropénies sont essentiellement observées à la suite de traitement par chimiothérapie d'un cancer, tumeur solide ou leucémie. Il existe une période de neutropénie plus ou moins longue lors d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. Certains médicaments peuvent, enfin, présenter une toxicité conduisant à une agranulocytose.

Les déficits héréditaires de l'immunité innée existent mais sont rares.

### 2. Pathogènes

La durée de la neutropénie est un élément essentiel pour apprécier le risque microbiologique. Les neutropénies de courte durée (moins de 7 jours) sont associées à des infections à entérobactéries et à streptocoques.

Les neutropénies prolongées (plus de 7 jours) exposent par ailleurs à des infections par *Pseudomonas aeruginosa* et à des infections fongiques (*Aspergillus* ou *Candida*) si la neutropénie est profonde. Il faut évoquer par ailleurs une possible infection par un staphylocoque devant une infection de la peau ou des tissus mous ou en cas de présence d'un cathéter veineux central.

### 3. Symptomatologie clinique et prise en charge

Il s'agit d'infections potentiellement graves à type de bactériémie ou de septicémie, à point de départ digestif par translocation bactérienne. La prise en charge repose sur une antibiothérapie probabiliste précédée de la réalisation des prélèvements nécessaires aux examens bactériologiques : hémocultures, analyse de cathétér, urines (ECBU).

La prise en charge dépend du contexte :

- chez un patient autonome sans signe de gravité avec une durée de neutropénie estimée à moins de 7 jours, la prise en charge est ambulatoire par une antibiothérapie orale associant amoxicilline, acide clavulanique et cirpofloxacine ; une hospitalisation est requise en cas de persistance de la fièvre après 3 jours ;
- chez un patient avec une neutropénie de plus de 7 jours, l'hospitalisation est nécessaire pour réaliser une antibiothérapie couvrant *Pseudomonas aeruginosa* (céfémide ou association pipéracilline-tazobactam) ; des signes de gravité imposent l'adjonction d'un aminoside.

En cas de suspicion d'infection, de cathéter central ou devant des signes d'infection cutanée ou des tissus mous, il faut ajouter un traitement par glycopeptides (vancomycine).

La persistance de la fièvre conduit à chercher une aspergillose (antigénémie aspergillaire, tomodensitométrie thoracique) chez un patient présentant une neutropénie chronique.

Il est important de retenir deux autres points dans la prise en charge d'une fièvre chez un patient neutropénique :

- l'origine infectieuse de la fièvre est rarement documentée et le traitement antibiotique doit être arrêté lors de la sortie d'aplasie ;
- lorsque l'épisode fébrile a été précédé d'infections bactériologiquement documentées, l'antibiothérapie probabiliste doit couvrir les germes précédemment isolés.

## III. Prophylaxie

La prévention des infections est un élément important de la prise en charge des déficits immunitaires. Cette prévention tient compte de la fréquence et de la sévérité des infections attendues, mais également de la toxicité des médicaments utilisés. Par ailleurs, outre l'utilisation de médicaments, le recours à la vaccination doit être envisagé chaque fois que cela est possible.

### A. Vaccinations

L'existence d'un déficit immunitaire est une contre-indication à la vaccination avec un vaccin atténué. Cependant, la vaccination contre la fièvre jaune n'est contre-indiquée chez le sujet infecté par le VIH qu'en cas d'un taux de CD4 inférieur à 0,2 G/L.

L'existence d'un déficit immunitaire diminue l'efficacité des autres vaccins qui, même si leur efficacité est diminuée, ont cependant un intérêt important (vaccinations antigrippale ou antipneumococcique). Lorsque la mise en place d'un traitement immunosuppresseur peut être planifiée, il convient de vacciner le patient au moins 2 semaines avant le début de celui-ci.

Les vaccinations peuvent être envisagées 3 mois après l'arrêt d'un traitement par corticoïdes si celui-ci comporte une dose supérieure à 20 mg d'équivalent-prednisone par jour pendant plus de 15 jours.

### B. Chimioprophylaxie

Le choix de la chimioprophylaxie dépend du type de déficit immunitaire.

## 1. Déficit de l'immunité cellulaire

Le Bactrim® permet de prévenir la toxoplasmose et la pneumocystose. Ce traitement est recommandé chez les greffés, chez les patients VIH avec un taux de CD4 inférieur à 0,2 G/L et en cas de corticothérapie prolongée.

L'aciclovir ou le valaciclovir sont indiqués après une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le valaciclovir permet de prévenir les infections à CMV. Le cas particulier du greffé d'organe a été décrit plus haut. Chez le patient VIH, ce traitement n'est prescrit qu'en prophylaxie secondaire, c'est-à-dire après une infection à CMV et en attendant l'obtention d'une restauration immunitaire suffisante sous traitement antirétroviral.

L'ivermectine est prescrite en prévention de l'anguillulose maligne chez les patients sous corticoïdes ayant séjourné dans un pays tropical, même si ce séjour est ancien.

Les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques recevront par ailleurs une prophylaxie par fluconazole pendant les trois premiers mois postgreffe pour prévenir les candidoses systémiques.

## 2. Déficit de l'immunité humorale

Les prophylaxies médicamenteuses sont plus discutées dans ce contexte. Certains auteurs recommandent l'utilisation d'une antibioprophylaxie par pénicilline V chez le patient asplénique, essentiellement chez l'enfant.

### Notions indispensables

58

- La fièvre est un symptôme fréquent chez les sujets immunodéprimés et peut être liée à une infection grave.
- Les tableaux cliniques sont variables selon que le déficit immunitaire est cellulaire ou humorale.
- Les infections liées à l'immunosuppression des transplantés rénaux varient selon le délai écoulé depuis la transplantation.
- Les infections sont devenues moins fréquentes chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, mais il faut redouter et rechercher les infections pulmonaires ou cérébrales lorsque le taux de CD4 passe en dessous de 0,2 G/L.
- Les biothérapies ciblant le TNF sont associées à une augmentation du risque de développement d'une tuberculose.
- La fièvre des patients neutropéniques est rarement documentée et relève d'une antibiothérapie probabiliste.
- La prophylaxie passe par les vaccinations et/ou une antibioprophylaxie adaptée au type de déficit immunitaire.



# Transplantations

This page intentionally left blank

# Transplantation d'organes

**Aspects épidémiologiques et immunologiques.**  
**Aspects éthiques et légaux. Principes de traitement et surveillance. Complications et pronostic**

- I. Aspects épidémiologiques de la transplantation en France
- II. Aspects immunologiques
- III. Aspects éthiques et légaux
- IV. Principes et règles du traitement immunosuppresseur
- V. Complications et surveillance – focus sur la transplantation rénale

**Item 197** Transplantation d'organes. Aspects épidémiologiques et immunologiques. Aspects éthiques et légaux. Principes de traitement et surveillance. Complications et pronostic.

## Objectifs pédagogiques

- Expliquer les aspects épidémiologiques et les résultats des transplantations d'organe et l'organisation administrative.
- Argumenter les aspects médico-légaux et éthiques liés aux transplantations d'organes.
- L'exemple de la transplantation rénale : 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 rénal.

## Réflexe transversalité

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 9 : Certificats médicaux. Décès et législation. Prélèvements d'organes et législation
- Item 187 : Fièvre chez l'immunodéprimé
- Item 198 : Biothérapies et thérapies ciblées
- Item 261 : Insuffisance rénale chronique chez l'adulte et l'enfant
- Item 319 : La décision thérapeutique personnalisée : bon usage dans des situations à risque
- Item 312 : Éducation thérapeutique, observance et automédication

## I. Aspects épidémiologiques de la transplantation en France

En 2016, le nombre de transplantations d'organes réalisées en France a continué à croître (5 891), consacrant une augmentation de 17 % en 5 ans. Cependant, le nombre de patients

en attente d'une transplantation d'organe augmente également (22 617 en 2016 contre 21 378 en 2015). Cette double observation met en exergue la pénurie relative d'organes qui frappe la plupart des pays développés, en lien avec un vieillissement de la population et des prélèvements insuffisants. Il en résulte que le nombre de décès chez des patients en attente d'une transplantation d'organe est en constante augmentation aussi depuis 10 ans (579 en 2014).

Le rein représente de loin le premier organe transplanté avec actuellement environ 3 600 transplantations annuelles, suivi du foie (1 300). Le nombre actuel de porteurs de greffon fonctionnel rénal est supérieur à 38 000, soit une prévalence d'environ 500 transplantés rénaux par million d'habitants. Toutes les informations chiffrées sont disponibles sur le site de l'Agence de la biomédecine (<http://www.agence-biomedecine.fr/Organes>). Une synthèse figure dans le [tableau 4.1](#).

## II. Aspects immunologiques

### A. Particularités de la réponse allo-immune

La réponse allo-immune se définit comme une réponse contre des antigènes appartenant à un individu différent du soi, mais de la même espèce ; il s'agit majoritairement des antigènes codés par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ; *human leukocyte antigen [HLA]* dans l'espèce humaine), mais aussi de façon bien moindre des antigènes érythrocytaires, antigènes mineurs, ou encore plus rarement des antigènes spécifiques d'organes (dans le cas de greffes combinées).

62

La réponse allo-immune offre plusieurs caractéristiques, qui la différencient des autres réponses immunitaires :

- elle est d'une ampleur considérable par rapport à celle contre un antigène nominal, par exemple viral. On considère en effet que 1 à 10 % des cellules T sont alloréactives directement, alors que la fréquence de lymphocytes T réactifs contre un antigène nominal, en l'absence d'immunisation préalable, est de  $10^{-5}$  à  $10^{-6}$ ;
- la fréquence élevée des cellules T alloréactives tient aux mécanismes uniques de reconnaissance des antigènes allogéniques par les récepteurs (*T-cell receptor [TCR]*) des lymphocytes T de l'hôte. La réactivité croisée contre les molécules HLA allogéniques intactes (vis-à-vis desquelles il n'y a pas eu de sélection négative dans le thymus), ainsi que la multiplicité des peptides présentés par ces molécules déterminent le grand nombre de cellules T répondeuses, on parle de reconnaissance directe ;
- une réponse B mémoire/plasmocytaire du receveur d'organe contre des molécules HLA allogéniques se traduit par la production d'anticorps dirigés contre ces molécules. Les anti-

**Tableau 4.1. Nombre de transplantations par organe en France en 2016**

Organes	Année 2016
Cœur	477
Cœur-poumon	13
Foie	1 322
Intestin	3
Pancréas	90
Poumon	371
Rein	3 615
Total	5 891

corps dirigés contre les molécules HLA du donneur peuvent se lier à l'endothélium du transplant et induire une inflammation (activation du complément, recrutement de cellules inflammatoires), associées ou non à des microthrombus ;

- une réponse T mémoire du receveur d'organe, par exemple dirigée contre le cytomégalovirus (CMV), peut potentiellement se réactiver contre un organe de donneur, par réactivité croisée du TCR, alors que le receveur n'a jamais rencontré les antigènes du donneur auparavant ; on parle alors de réponse hétérologue. Une réponse mémoire T anti-donneur est moins sensible aux immunosuppresseurs et est associée à un risque accru de rejet.

## B. Monitorage de la réponse allo-immune et appréciation du risque immunologique

Le monitorage de la réponse cellulaire anti-donneur n'est toujours pas disponible en clinique. Au contraire, le dépistage et le suivi de la réponse humorale (anticorps contre les molécules HLA portées par le donneur) sont intégrés à la pratique clinique et ont permis de redéfinir les contours des différentes formes de rejet humoral, c'est-à-dire médié par les anticorps. Il faut différencier les tests qui permettent de dépister des anticorps anti-HLA contre des panels de cellules ou de microsphères des tests qui cherchent une réactivité spécifique du sérum du patient contre le donneur ([figure 4.1](#)).

Les anticorps anti-HLA peuvent être recherchés sur un panel de leucocytes représentant la diversité HLA du bassin de population (*panel reactive antibody [PRA]*), par des tests de cytotoxicité dépendante du complément. Ces tests sont peu sensibles, ne révélant que les anticorps de titre élevé, capables d'activer le complément et de lyser les cellules cibles. L'avènement de la technique multi-analytique Luminex® ([figure 4.1A](#)), fondée sur l'utilisation de microsphères de polystyrène, chacune individualisable en cytométrie en flux par un mélange unique de deux fluorochromes, a considérablement augmenté la sensibilité de détection. Le sérum peut être testé sur un panel comportant jusqu'à 96 microsphères, chacune couplée à un allèle HLA bien spécifique et unique (*single antigen assay*). La reconnaissance d'une microsphère par un anticorps anti-HLA est révélée en cytométrie par un anticorps anti-IgG humain, couplé à un fluorochrome. Lorsque l'allèle HLA reconnu sur la bille est porté par le donneur, on parle désormais dans le langage international de DSA (*donor specific antibody*).

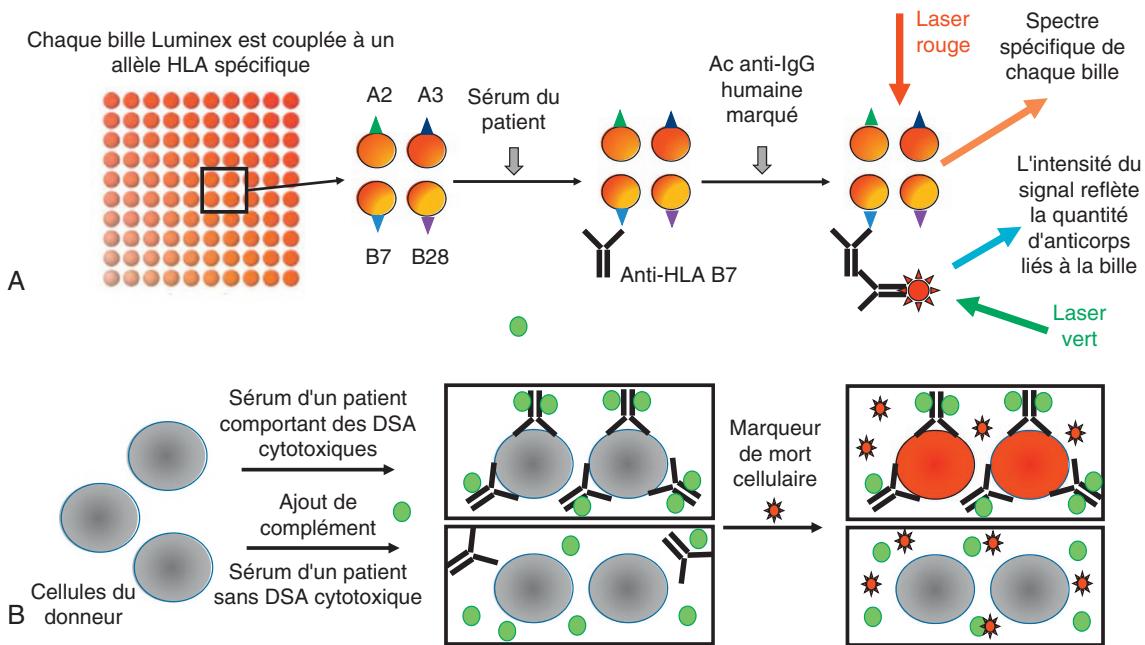
Les anticorps dirigés contre les molécules HLA du donneur peuvent également être recherchés directement en utilisant les cellules du donneur ; il s'agit du *crossmatch*. Leur mode de révélation repose historiquement sur un mécanisme de cytotoxicité dépendante du complément ([figure 4.1B](#)) ; il s'agit du *crossmatch* cytotoxique réalisé systématiquement avant toute transplantation d'organe. La liaison des anticorps présents dans le sérum du receveur aux cellules du donneur peut aussi être révélée en cytométrie par un anticorps secondaire anti-IgG humaine. Il s'agit du *crossmatch* cytométrie, bien plus sensible et d'utilisation plus récente.

## III. Aspects éthiques et légaux

### A. Décision d'inscription d'un patient sur une liste d'attente

Un patient ne peut être greffé que s'il a été au préalable inscrit sur une liste d'attente et enregistré auprès de l'Agence de la biomédecine. La transplantation rénale, qui est la plus fréquente, est un bon exemple des étapes à envisager.

L'objectif est de systématiquement proposer la transplantation rénale en l'absence de contre-indication, car la transplantation rénale octroie un gain de qualité et de quantité de vie par rapport à la dialyse. Le bénéfice est aussi économique car, si le coût d'une première année de



**Fig. 4.1.** A. *Luminex single antigen* : chaque microsphère, identifiable par un spectre d'émission unique lors d'une excitation par le laser rouge, est couplée à un allèle HLA spécifique. Après incubation avec le sérum du patient, la fixation d'anticorps anti-HLA sur une ou plusieurs microsphères est révélée par un anticorps secondaire couplé à un fluorochrome (la phycoérythrine). L'intensité du signal, après excitation de la phycoérythrine par le laser vert, reflète le titre de l'anticorps dirigé contre l'allèle HLA porté par la microsphère. B. *Crossmatch cytotoxique* : le sérum du patient est mis en présence des cellules du donneur, avec du complément. Si le titre élevé et les propriétés physicochimiques de l'anticorps ( $\text{IgG3} \gg \text{IgG1} > \text{IgG2} > \text{IgG4}$ ) permettent l'activation du complément *in vitro*, celui-ci induit la lyse des cellules du donneur, révélée par un marqueur de mort cellulaire. Un *crossmatch cytotoxique* positif avec un sérum récent ou du jour contre-indique formellement la transplantation.

DSA : donor specific antibody.

transplantation rénale est équivalent à celui d'une année d'hémodialyse, il diminue considérablement les années suivantes (de 75 % environ).

Un projet de transplantation rénale peut être envisagé pour tous les patients présentant une insuffisance rénale chronique nécessitant une épuration extrarénale par hémodialyse ou dialyse péritonéale. La transplantation est également indiquée avant le stade terminal pour une insuffisance rénale évolutive avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 à 20 ml/min. On parle de transplantation préemptive. Un avis précoce est donc recommandé pour informer le patient, rechercher une contre-indication, envisager la possibilité d'un donneur vivant et augmenter les chances d'une transplantation préemptive qui donne de meilleurs résultats.

Il faut savoir proposer une double greffe rein-pancréas pour les patients présentant une insuffisance rénale chronique dès le stade IV ( $< 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) associée à un diabète de type I.

## B. Contre-indications à la transplantation rénale

L'âge en soi n'est pas une contre-indication à la transplantation. La transplantation est contre-indiquée si le patient a une espérance de vie très limitée en raison de l'atteinte d'un autre organe, sauf en cas de projet de transplantation combinée (cœur-rein, foie rein). La fragilité (*frailty*), appréciée sur des indicateurs précis utilisés en gériatrie, a émergé ces dernières années comme un facteur prédictif de mauvais résultat chez les transplantés les plus âgés.

La présence d'une atteinte vasculaire majeure artérielle ou veineuse empêchant l'implantation du greffon contre-indique également la greffe.

Le patient ne doit pas présenter de cancer évolutif. En cas de cancer en rémission, un délai de 2 à 5 ans est demandé avant d'envisager une transplantation, et cela en fonction du type de cancer. Aucun délai n'est exigé pour les cancers cutanés (sauf mélanome) s'ils ont été complètement réséqués.

Une infection chronique par un virus des hépatites B ou C n'est pas une contre-indication à la transplantation rénale isolée, sauf en cas de cirrhose ou d'hépatocarcinome. Il faut discuter la possibilité d'un traitement antiviral avant transplantation rénale ou dans certains cas l'intérêt d'une double transplantation foie-rein. L'infection par le VIH n'est plus une contre-indication à la transplantation rénale à condition que le patient ne présente pas d'infection opportuniste, que la charge virale soit indétectable et que le taux de CD4 soit  $> 200/\text{mm}^3$ . Le candidat à la transplantation ne doit pas présenter d'infection évolutive ou récente.

Il est judicieux de récuser un patient présentant des troubles psychiatriques graves, une dépendance majeure, ou chez lequel on constate ou suspecte une absence d'adhésion thérapeutique. L'obésité est une contre-indication relative mais la plupart des centres récusent un patient avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 40. Une perte de poids doit être obtenue avant la transplantation, si nécessaire en ayant recours à la chirurgie bariatrique.

## C. Bilan prétransplantation rénale

En plus de la constitution d'un dossier médical habituel avec l'histoire de la maladie et la recherche des antécédents familiaux et personnels, le dossier prétransplantation comprend un certain nombre d'examens systématiques.

- le groupe sanguin du patient et son typage HLA sont déterminés ;
- la recherche d'anticorps anti-HLA doit être réalisée par une technique sensible et permettant la détermination de leur spécificité (technique Luminex®, décrite ci-dessus). Les anticorps anti-HLA apparaissent après une allo-immunisation suivant une transfusion sanguine non déleucocytée ou une transfusion plaquettaire, une grossesse et/ou une transplantation antérieure. Pour tout patient inscrit, la recherche d'anticorps anti-HLA doit être réalisée régulièrement, tous les 3 mois. Elle doit être effectuée également à J15 et J21 d'événements pouvant être immunisants comme une transfusion sanguine ou une fausse couche ;
- le statut sérologique doit être établi pour les virus VIH, HTLV, virus de l'hépatite B et C (VHB, VHC), virus d'Epstein-Barr (EBV), cytomégavirus (CMV) ainsi que pour la toxoplasmose et la syphilis ;
- les examens à visée cardiovasculaire comprennent systématiquement un électrocardiogramme, une radiographie pulmonaire, une échographie cardiaque et un Doppler aortoiliaque. En fonction des antécédents et des facteurs de risque, ils peuvent être élargis à une échographie de stress, une écho-Doppler des troncs supra-aortiques et/ou un scanner abdominal et pelvien pour recherche de calcifications vasculaires ;
- les examens urologiques systématiques incluent une consultation avec un chirurgien de transplantation, une échographie abdominale et rénale à la recherche d'une multikystose acquise et/ou d'une complication rénale (tumeur rénale) et le taux d'antigène prostatique (PSA) chez l'homme de plus de 50 ans. Les autres explorations urologiques (cystoscopie, urétrocystographie rétrograde) sont à discuter au cas par cas et en fonction des antécédents. Un examen tomodensitométrique abdominopelvien peut être utile en cas de maladie polykystique rénale pour préciser la taille des reins qui peut parfois gêner l'implantation du greffon dans la fosse iliaque ;
- la recherche de foyers infectieux ORL et stomatologiques est systématique.
- Il faut aussi s'assurer de la réalisation des explorations systématiques conseillées pour la population générale telles qu'un examen gynécologique avec frottis vaginal, une mammographie,

une recherche de sang dans les selles (Hémocult) et éventuellement une coloscopie si le patient est à risque.

L'inscription sur une liste d'attente fait souvent appel à une confrontation multidisciplinaire entre médecins, chirurgiens, anesthésistes, et bien sûr à une consultation avec le patient qui doit être averti des risques encourus et bénéfices escomptés. Une fois la décision d'inscription prise, si le patient réside en France et est couvert par la Sécurité sociale, il est inscrit sur la liste nationale gérée par l'Agence de la biomédecine. À l'occasion, des citoyens ressortissants de la Communauté Européenne, via une prise en charge par leur pays d'origine, peuvent avoir accès à cette inscription nationale. Seuls les patients inscrits sur cette liste peuvent bénéficier un jour d'un greffon rénal.

## D. Prélèvement d'organes

### 1. Organisation des prélèvements

Pour les prélèvements d'organe, le territoire national est divisé en sept régions administratives. Les établissements de santé autorisés à prélever disposent d'une coordination hospitalière pour prendre en charge localement tous les aspects réglementaires et logistiques entourant un prélèvement d'organes. Une plateforme nationale (Pôle national de répartition des greffons [PNRG]) est chargée de la répartition des greffons. Les règles de répartition régionales et nationales des organes sont établies par les professionnels impliqués, validées par les instances de l'Agence de la biomédecine et publiées au *Journal Officiel de la République Française*.

Les conditions du prélèvement sont régies par la loi de bioéthique qui est revue périodiquement. Il existe trois types de donneurs :

- les donneurs décédés après arrêt cardiocirculatoire (DDACC);
- les sujets décédés en état de mort encéphalique;
- les donneurs vivants.

Au cours de l'identification de potentiels donneurs, quel qu'en soit leur type, il faut vérifier l'absence de contre-indication médicale aux prélèvements liée au risque de transmission d'une maladie infectieuse (VIH, hépatite B et C) ou de cancer. Dans ce but, avant le prélèvement, il faut analyser les antécédents médicaux, réaliser un examen clinique, prélever des sérologies virales et effectuer un examen échographique ou tomodensitométrique complet à la recherche d'une tumeur. Une infection bactérienne identifiée n'est pas une contre-indication absolue de prélèvement, mais nécessite un traitement préventif chez le receveur. Certains antécédents de cancers très anciens ou de bon pronostic ne représentent pas de contre-indication stricte (cancer cutané, carcinomes *in situ*, tumeurs bénignes du système nerveux central).

L'évaluation de la qualité des organes est enfin fondamentale. Il faut rechercher des antécédents spécifiques d'organe. Pour le rein, il est nécessaire d'évaluer la fonction rénale, de réaliser un examen radiologique et, éventuellement, si un doute persiste, de demander une analyse anatomo-pathologique sur biopsie (pour les donneurs décédés). Une protéinurie, fréquemment rencontrée après lésion intracrânienne, ne contre-indique pas le prélèvement.

### 2. Prélèvements chez le donneur décédé

Les examens suivants ne sont effectués qu'après avoir établi le décès selon les critères requis par la loi, et lorsque la décision de prélèvement a été formellement retenue ; ils comprennent notamment un groupage sanguin et un typage HLA (A, B, DR, DQ) afin de permettre l'attribution du ou des greffons à des receveurs compatibles. Différents prélèvements à visée bactériologique (hémocultures, examen cytobactériologique des urines [ECBU]) sont également réalisés avant et pendant le prélèvement afin de prévenir tout risque de transmission d'infection par les organes transplantés. L'anonymat du donneur est bien entendu strictement respecté (anonymisation, numéro Cristal).

Il existe une classification internationale des donneurs décédés après arrêt cardiocirculatoire (DDACC), dite « classification de Maastricht » :

- la catégorie I désigne les patients en arrêt cardiaque en dehors de tout contexte médicalisé. Le prélèvement d'organe ne peut être envisagé que si des gestes de réanimation de qualité ont été réalisés moins de 30 minutes après l'arrêt cardiaque. Dans ce contexte, la présence de témoins et la définition du T0 sont majeures ;
- la catégorie II concerne les patients présentant un arrêt cardiaque en présence de secours qualifiés mais dont la réanimation ne permet pas de récupération hémodynamique ;
- la catégorie III est celle des personnes pour lesquelles une décision d'un arrêt de soin en réanimation est prise en raison de leur pronostic ;
- la catégorie IV regroupe les personnes décédées en mort encéphalique qui font un arrêt circulatoire irréversible au cours de la prise en charge en réanimation.

Cette classification décrit des situations médicales et éthiques très différentes. Les catégories I et II posent de gros problèmes d'organisation en raison de délais très stricts à respecter afin de limiter au maximum les lésions d'ischémie chaude (organe non perfusé, sans refroidissement). L'expérience accumulée en France au cours des deux dernières années avec les donneurs de catégories II mais surtout III est positive, avec l'obtention de très bons résultats fonctionnels (114 transplantations à partir de donneur Maastricht III en 2016). Dans ce cas, les greffons rénaux sont systématiquement placés sur machine de perfusion. La sélection des donneurs est plus stricte que pour les donneurs en situation de mort encéphalique.

### **3. Prélèvement d'organes chez le patient en mort encéphalique**

Le décès par mort encéphalique (<1 % des décès en France), à l'origine de la grande majorité des organes prélevés dans notre pays, répond à une définition légale précise (examen neurologique aréactif, dans toutes les sphères de l'activité encéphalique, constaté par au moins deux médecins, ainsi que deux tracés plats d'électroencéphalogramme (EEG) de 30 minutes, réalisés à 4 heures d'intervalle, ou l'absence de perfusion cérébrale sur une angiographie). La principale cause de décès des donneurs est un accident vasculaire cérébral (> 50 %) puis l'anoxie, des traumatismes non liés à un accident de la voie publique et enfin les accidents de la voie publique.

La France, comme beaucoup d'autres pays, est confrontée à une pénurie d'organes, marquée par une augmentation continue du nombre de patients en attente de greffe (22 617 en 2016). Un des principaux défis est donc d'augmenter le taux de prélèvement chez les donneurs potentiels en état de mort encéphalique. Malheureusement, alors que le nombre de morts encéphaliques était en hausse en 2016, l'activité de prélèvement est restée stable, du fait d'une opposition au prélèvement légèrement en hausse et invariablement supérieure à 30 %. Une nouvelle mesure, entrée en vigueur en janvier 2017, applique donc le principe de consentement présumé. La loi indique que chacun est donneur d'organes et de tissus, sauf en cas de souhait contraire exprimé de son vivant, par l'inscription sur un registre national d'opposition ou tout simplement oralement et attesté par l'entourage. L'âge du donneur est en continue augmentation (56,1 ans en 2016).

Il s'agit le plus souvent de prélèvements multi-organes. C'est un acte chirurgical complexe, respectant des règles d'asepsie stricte, impliquant plusieurs équipes chirurgicales spécialisées, dans un ordre bien défini (étage thoracique en premier, rein en dernier). La canulation des vaisseaux est le premier temps ; elle permet le rinçage et le refroidissement interne des organes, complété en surface avec de la glace pilée stérile. Les organes sont perfusés pour laver le secteur vasculaire et placés dans une solution de conservation à 4 °C, permettant leur préservation et leur transport. L'intérêt de la perfusion sur machine des greffons les plus fragiles a été démontré. Le délai entre le clampage vasculaire chez le donneur et le déclampage chez le receveur est appelé temps d'ischémie froide. La tolérance maximale est variable en fonction des organes : 4 heures pour le cœur et pour les poumons, jusqu'à 36 heures pour les reins. Un raccourcissement du délai d'ischémie froide est un but affiché en transplantation rénale afin d'améliorer les résultats de la greffe (objectif < 18 heures).

#### 4. Prélèvement d'organes chez le donneur vivant

Le prélèvement chez un donneur vivant ne peut être envisagé que chez des personnes majeures proches du receveur ne faisant pas l'objet de mesure de protection légale. Un don ne peut être effectué que s'il s'agit d'un organe double (rein, exceptionnellement poumon) ou d'un organe susceptible de se régénérer lorsqu'une partie en a été prélevée (foie). Le don doit être gratuit et librement consenti. Toute forme de pression psychologique ou financière est inacceptable et interdite par la loi. Avant 2011, le donneur devait être apparenté ou, en cas d'urgence, pouvait être le conjoint du receveur. Depuis juillet 2011, le cercle des donneurs potentiels, précisément défini par le Code de la santé publique issu de la loi bioéthique, a été élargi au-delà du cercle familial et conjugal : toute personne apportant la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins 2 ans avec le receveur. Les dons croisés sont désormais autorisés entre deux couples donneurs-receveurs A et B : le donneur A donne au receveur B, alors que le donneur B donne au receveur A.

Les examens réalisés chez le donneur vivant visent à évaluer le risque chirurgical et les conséquences d'une néphrectomie. Il faut réaliser une étude séparée de la fonction de chaque rein et un angioscanneur. Il est nécessaire d'appréhender l'état psychologique du donneur. Comme pour tout donneur, il faut réaliser les examens de dépistage de pathologies transmissibles infectieuses et/ou néoplasiques. La décision définitive de prélèvement nécessite que la candidature du donneur soit validée par un « comité donneur vivant pour don de rein », qui vérifie la liberté de décision et la bonne compréhension de l'information reçue sur les risques et conséquences pour le donneur. Le président du tribunal de grande instance s'assure que le don est libre, éclairé et conforme à la loi. Le donneur est libre de revenir sur sa décision à tout moment et par tout moyen.

Le prélèvement de rein peut être réalisé par lomboscopie, mais la voie cœlioscopique est préférée car elle améliore le confort du donneur et permet de raccourcir l'hospitalisation (5 à 6 jours en moyenne). Un suivi annuel du donneur est indispensable, par un médecin de transplantation ou un médecin généraliste.

En France, la proportion des transplantations rénales à partir de donneurs vivants progresse régulièrement (16 % en 2016, constituant une augmentation de 93 % en 5 ans), mais reste encore très inférieure à celles observées dans d'autres pays, comme aux États-Unis (33 %). Les résultats de la transplantation à partir de donneurs vivants sont excellents à long terme et supérieurs à ceux observés à partir de donneurs décédés (78 % versus 62 % à 10 ans). Depuis quelques années, sur une dynamique venant en particulier d'Asie où le prélèvement de donneur décédé est rarissime, la greffe de donneur vivant ABO incompatible s'est fortement développée avec succès, à la faveur d'une maîtrise pré- et postopératoire du titre des anticorps (Ac) anti-érythrocytaires (par échanges plasmatiques ou déplétiions sur colonnes anti-ABO) et d'une immunosuppression anticipée et recourant au rituximab (Ac anti-CD20). Elle a représenté 12 % des greffes donneurs vivants en 2015 en France et ne cesse de s'accroître.

#### E. Règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée

Les règles de répartition et d'attribution suivent des critères médicaux (degré d'urgence, comptabilité, âge) et d'équité dans l'accès à la transplantation (durée d'attente). Ces règles varient selon les organes, sont régulièrement actualisées en fonction des évaluations, et officialisées par leur publication au *Journal Officiel*. Les transplantations d'organes à partir de donneur décédé respectent la comptabilité dans le système des groupes sanguins ABO (le groupe Rhésus, exclusivement érythrocytaire, n'est pas pris en compte).

Tout receveur potentiel d'une greffe d'organe doit être inscrit sur la liste nationale des malades en attente, administrée par l'Agence de la biomédecine. L'Agence de la biomédecine (agence de police sanitaire) est chargée d'appliquer les règles de répartition. Elle propose chaque organe

disponible aux équipes de transplantation après calcul de scores d'attribution, selon des algorithmes fondés sur les règles de répartition, qui établissent un ordre de receveur potentiel.

Il existe trois niveaux de répartition : local, régional, national.

Les priorités nationales incluent :

- les super-urgences : vie menacée à court terme (par exemple absence de voie d'abord possible pour l'hémodialyse en lien avec des thromboses extensives des axes veineux, hépatite fulminante, etc.);
- patient hyperimmunisé, dont le taux d'immunisation anti-HLA prédit un très fort taux de greffon incompatible ( $> 85\%$ );
- enfants de moins de 18 ans, si un donneur pédiatrique est disponible ;
- absence d'incompatibilité HLA avec le donneur.

L'attribution régionale d'un organe est définie par le score d'attribution de l'Agence de la biomédecine. En transplantation rénale, un des deux reins est attribué au centre préleveur (sanctuarisation du rein local) afin de valoriser l'activité de prélèvement d'organes.

À l'échelon local, la sélection du receveur est libre pour le « rein local », dès lors qu'elle répond aux règles de comptabilité ABO. L'attribution définitive d'un greffon d'attribution régionale ou nationale est également sous la responsabilité de l'équipe médicochirurgicale du receveur.

## IV. Principes et règles du traitement immunosupresseur

### A. Généralités

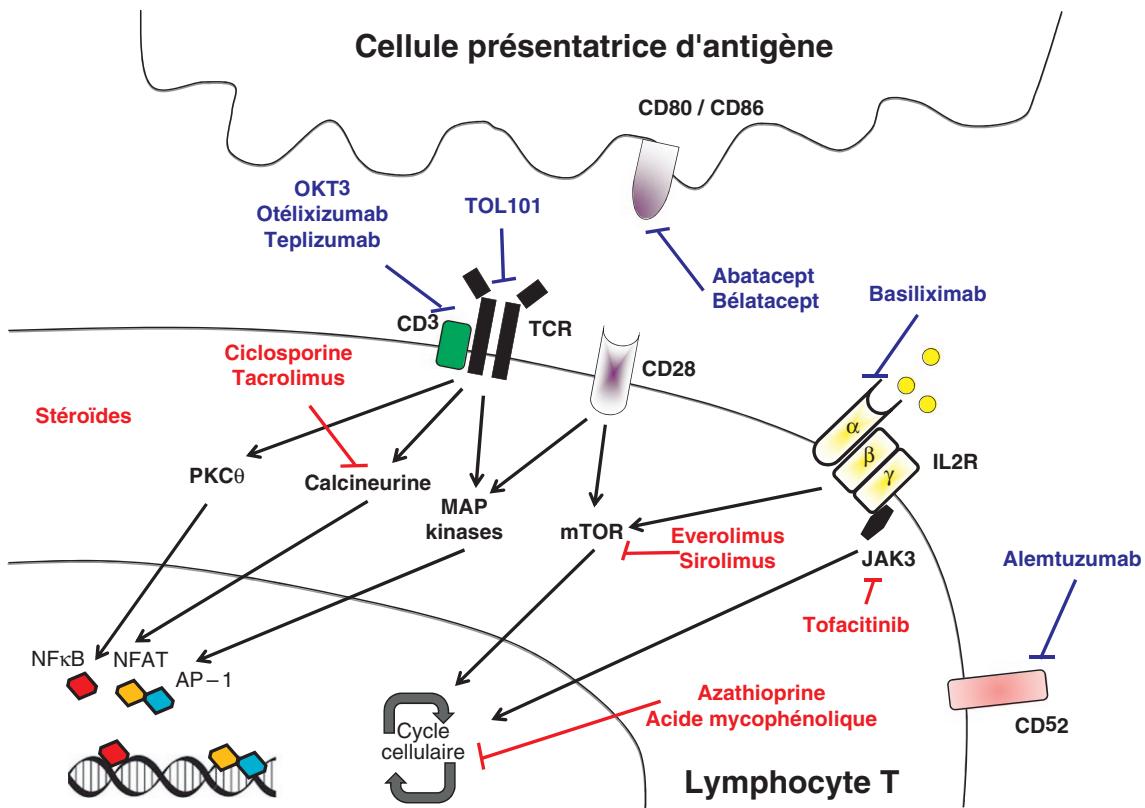
Le traitement immunosupresseur vise essentiellement à prévenir ou traiter le rejet, tout en limitant au maximum les conséquences d'une immunosuppression à long terme, en particulier infectieuses et néoplasiques. Son utilisation et ses modalités sont donc déterminées par une appréciation clinique du rapport bénéfice/risque, selon l'âge du receveur, la qualité et la nature du greffon, les risques infectieux et immunologiques (c'est-à-dire de rejet).

Il est donné aussi longtemps que le greffon est fonctionnel, à tous les patients transplantés, sauf en cas de transplantation entre jumeaux univitellins.

L'immunogénicité des différents organes étant variable, la cible d'immunosuppression varie selon les organes ou tissus transplantés.

Les médicaments immunosupresseurs visent à diminuer la réponse allo-immune selon plusieurs mécanismes et sites d'action. La connaissance de ces mécanismes permet de classer les traitements dans différentes familles. L'association de substances immunosuppressives appartenant à la même famille n'est pas logique et doit être évitée. Au contraire, une combinaison judicieuse d'immunosupresseurs vise une synergie d'action, et une minimisation des effets secondaires, propres à chaque molécule. On distingue le traitement d'induction, qui encadre la chirurgie de transplantation, et vise une dépression immunitaire rapide et profonde, du traitement de maintenance qui combine plusieurs médicaments, idéalement synergiques, pour prévenir l'activation lymphocytaire. En transplantation d'organe, un traitement immunosupresseur de maintenance bien adapté doit en principe prévenir le rejet cellulaire, mais aussi l'apparition de DSA de *novo*, qui signeraient la capacité de lymphocytes T alloréactifs d'activer des lymphocytes B alloréactifs. Cet enjeu est d'autant plus important que les traitements empiriques proposés pour cibler la réponse humorale établie (voir ci-dessous) sont d'efficacité incomplète voire non démontrée et grevés d'une iatrogénie significative.

Par souci de clarté, les différentes classes d'immunosupresseurs ne seront pas listées dans ce chapitre, mais figurent dans la synthèse sur les immunosupresseurs, dans l'[annexe](#) à la fin de cet ouvrage. La [figure 4.2](#) qui schématisé leur mode d'action permet néanmoins d'apprécier le rationnel de leur combinaison.



**Fig. 4.2.** Cette représentation schématique de l'interaction entre un lymphocyte T et une cellule présentatrice d'antigène illustre les différentes cibles des immunosupresseurs chimiques (rouge) et de certaines biothérapies (bleu).

Elle permet d'apprécier les opportunités de synergie immunsuppressive. Les développements du tofacitinib, des anticorps anti-CD3 non mitogéniques (otelixizumab, téplizumab) et de l'anticorps anti-TCR (TOL101) ne sont pour le moment pas poursuivis en transplantation. Le tofacitinib est développé dans la polyarthrite rhumatoïde, tandis que les anticorps anti-CD3 sont développés dans le diabète de type I. Concernant les deux biothérapies CTLA-4-Ig, bloquant l'axe de cosignal CD80/CD28, le bélatacept est utilisé en transplantation rénale, l'abatacept dans la polyarthrite rhumatoïde.

L'adaptation des doses se détermine par un suivi pharmacocinétique (concentrations résiduelles ou au pic) des principaux immunosupresseurs (inhibiteurs de la calcineurine, inhibiteurs de mTOR). Habituellement, la transplantation intestinale isolée requiert une immunosuppression très lourde, alors qu'au contraire, le besoin en immunosuppression est moindre en transplantation hépatique. Le patient transplanté doit être informé du risque inhérent à l'exposition prolongée à des immunosupresseurs, en particulier le risque accru de développer un cancer, notamment un carcinome cutané, une néoplasie du col utérin, un lymphome induit par le virus EBV, et le sarcome de Kaposi, en cas de sérologie positive HHV8. Il doit également être sensibilisé aux effets secondaires fréquents qui pourraient l'inquiéter inutilement et aux interactions médicamenteuses potentielles avec ses immunosupresseurs, en cas de prescriptions par d'autres praticiens. Parmi les plaintes fonctionnelles les plus fréquentes des patients transplantés, de nombreuses sont attribuables aux immunosupresseurs : prise de poids (stéroïdes), ecchymoses et fragilité cutanée (stéroïdes), alopecie (tacrolimus), tremblements (tacrolimus), hypertrichose et hyperplasie gingivale (ciclosporine), aphtes (everolimus, sirolimus), diarrhée et météorisme (acide mycophénolique, tacrolimus, inhibiteurs de mTOR), diabète (tacrolimus), insuffisance rénale aiguë ou chronique (ciclosporine, tacrolimus), dyslipidémies (stéroïdes, ciclosporine, tacrolimus, everolimus, sirolimus). Les principaux effets secondaires ainsi que les règles de prescription sont rappelés dans la synthèse sur les immunosupresseurs en annexe.

## B. Traitement d'induction en transplantation rénale (figure 4.2)

Le patient reçoit systématiquement de fortes doses de stéroïdes (c'est-à-dire 500 mg) par voie intraveineuse, immédiatement avant la transplantation et souvent le jour qui suit. L'indication d'une induction complémentaire est souvent fondée sur une appréciation du risque immunologique, reposant sur l'immunisation anti-HLA et les antériorités de transplantation. La plupart des équipes utilisent une induction soit par anticorps monoclonal anti-IL2Ra, basiliximab (Simulect®) pour les faibles risques immunologiques, soit par anticorps polyclonaux antilymphocytaires (Thymoglobuline®, Grafalon®) pour les hauts risques immunologiques. L'alemtuzumab (Campath-1®) est un anticorps monoclonal qui cible CD52, largement exprimé par les cellules lymphoïdes et myéloïdes. L'alemtuzumab n'a pas reçu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en transplantation rénale, alors qu'il est utilisé en induction aux États-Unis ou au Royaume-Uni.

Le basiliximab bloque les lymphocytes T activés, exprimant le récepteur de haute affinité à l'IL2, mais n'est pas lymphodéplétant. En revanche, une induction par sérum antilymphocytaire provoque une lymphopénie de durée variable, dépendante de l'âge (et de la fonction thymique) du patient. L'induction lymphopéniant et la lymphopénie prolongée sont associées à un risque accru d'infections et de cancers.

## C. Immunosuppression de maintenance en transplantation rénale (figure 4.2)

Dans la plupart des schémas d'immunosuppression moderne, le traitement de maintenance repose sur une trithérapie associant un inhibiteur de calcineurine, plus souvent le tacrolimus (Prograf®, Adoport®, Advagraf®, Envarsus®) que la ciclosporine (Néoral®), un antiprolifératif, plus souvent l'acide mycophénolique (Cellcept®, Myfortic®) que l'azathioprine (Imurel®) et un corticoïde oral (Solupred® ou Cortancyl®). Une trithérapie alternative consiste en l'association de stéroïdes, d'un inhibiteur de mTOR (sirolimus [Rapamune®], everolimus [Certican®]) et de faibles doses d'inhibiteur de la calcineurine. Cette combinaison a récemment obtenu des résultats comparables en termes de rejet et fonction du transplant rénal, avec à son avantage une réduction du risque d'infection virale. La posologie quotidienne de stéroïdes est rapidement dégressive jusqu'à une dose d'entretien de 0,15 mg/kg. Certaines équipes ont recours à un arrêt progressif des corticoïdes, pour minimiser leur retentissement métabolique et osseux. De nombreuses études cherchent à définir une stratégie permettant d'améliorer la fonction des greffons à long terme, notamment en s'affranchissant de la néphrotoxicité des anticalcineurines. Le bélatacept, une immunothérapie qui bloque l'engagement de la molécule de cosignal CD28 du lymphocyte par son ligand (voir figure 4.2), semble une option alternative efficace et très bien tolérée. Le remplacement des inhibiteurs de la calcineurine par un inhibiteur de mTOR (sirolimus [Rapamune®], everolimus [Certican®]), à la période initiale de transplantation, est souvent difficile en raison d'effets secondaires fréquents, à forte dose, et du risque accru d'immunisation anti-HLA. L'utilisation des inhibiteurs de mTOR est en revanche très recommandée après la survenue d'un premier carcinome épidermoïde cutané, permettant une réduction significative du risque de récidive, ou chez un patient développant un sarcome de Kaposi.

## D. Traitement du rejet cellulaire

Les épisodes de rejet aigu cellulaire sont généralement traités par de fortes doses intraveineuses de stéroïdes (3 à 5 injections, dose supérieure à 20 mg/kg), relayées par une corticothérapie orale fortement dosée (1 mg/kg/j), progressivement dégressive sur un mois. En cas d'échec, les anticorps lymphopéniants (Thymoglobuline®, Grafalon®) sont utilisés.

## E. Traitement de désensibilisation lors d'immunisation anti-HLA dirigée contre le donneur

Un traitement désensibilisant est une approche visant à réduire la production, le titre ou la pathogénicité d'un anticorps dirigé contre le greffon. Celui-ci peut intervenir soit de manière préventive chez un patient hyperimmunisé avant et pendant la transplantation, soit au décours d'un rejet aigu humoral. Aucun traitement n'a formellement montré son efficacité et l'utilisation de ces agents se fonde sur une approche encore empirique.

Ces thérapeutiques comportent :

- des immunothérapies qui ciblent les lymphocytes B (rituximab [Mabthera®]) ou les plasmocytes (inhibiteur du protéasome, bortezomib [Velcade®]; anti-IL6R, tocilizumab [Roactemra®]);
- des plasmaphérèses pour réduire rapidement le titre d'anticorps;
- des cures répétées d'immunoglobulines polyvalentes (2 g/kg), qui neutralisent l'effet cytotoxique des anticorps;
- des bloqueurs du complément (anti-C5, eculizumab [Soliris®]; inhibiteurs de la C1 estérase [Berinert®, Cinryze®]);
- un traitement émergeant par une enzyme bactérienne dégradant les IgG humaines (IdeS) montre une efficacité prometteuse pour réduire ou éliminer les DSA chez des patients immunisés. Néanmoins, son efficacité ne dure que le temps du traitement. D'autres thérapeutiques sont nécessaires pour un effet plus pérenne.

## V. Complications et surveillance – focus sur la transplantation rénale

Les complications de la transplantation sont en partie communes à tous les organes transplantés (rejets, infections à germes opportunistes et cancers) et en partie liées à l'organe transplanté. Leurs fréquence et nature changent selon la période post-transplantation.

### A. Complications chirurgicales

Les complications chirurgicales sont rares.

- Les plus graves sont les thromboses vasculaires, artérielles ou veineuses qui surviennent dans 1 à 3 % des cas après transplantation rénale. Elles sont favorisées par l'athéromatose des vaisseaux du donneur et/ou du receveur, des conditions favorisant la compression du greffon rénal (obésité, polykystose rénale) chez le receveur ou la durée d'intervention (deuxième rein transplanté au cours d'une bigreffé). Les thromboses se manifestent par une anurie avec une absence complète de vascularisation du greffon visualisée par Doppler ou angio-IRM/angio-TDM. Cette complication impose en général la réalisation d'une transplantectomie.
- Les fuites urinaires (fistules), collectées (urinome) ou s'écoulant dans les drains, peuvent compliquer une désunion urétérovésicale ou une nécrose urétérale. L'urinome se manifeste par un dysfonctionnement du greffon et une douleur abdominale intense. Une collection d'urine autour du greffon (urinome) peut être mise en évidence par échographie ou scanner. Un examen biochimique simple (potassium, créatinine) démontre la nature urinaire de la collection ou de l'écoulement et permet ainsi de la différencier d'une lymphocèle.
- Les collections de lymphé (lymphocèle) sont assez fréquentes, rarement symptomatiques, sauf lorsqu'elles sont compressives.

- Un hématome de la loge de transplantation est une complication assez fréquente, parfois engageant le pronostic vital. Les transplantés rénaux sont des patients à haut risque vasculaire, souvent traités par antiagrégants plaquettaires voire par antivitaminiques K.
- Une sténose urétérale ou à la jonction urétérovesicale est généralement asymptomatique et n'est suspectée que devant une augmentation isolée de la créatininémie. L'échographie du greffon met en évidence une hydronéphrose qu'il faut dériver par néphrostomie ou pose d'une sonde JJ. La reprise de l'anastomose peut se discuter à moyen terme.
- Une sténose de l'artère du greffon, surtout dans la première année, est suspectée sur l'apparition d'une hypertension artérielle avec hypokaliémie ou devant la survenue d'une dégradation aiguë de la fonction rénale après l'introduction d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). La prise en charge d'une sténose significative passe en général par une angioplastie de l'artère du greffon.

## B. Complications immunologiques : les rejets

Le rejet de greffe renvoie à des mécanismes lésionnels immunologiques destructeurs de l'organe ou du tissu allogénique transplanté. Sous l'impulsion initiale des pathologistes rénaux, un groupe de travail international s'est mis en place pour promouvoir une harmonisation et une standardisation de l'évaluation des lésions de rejet, aboutissant à une classification, dite de Banff (tableau 4.2), actualisée tous les 2 ans. Ces classifications concernent différents organes (rein, pancréas, foie, etc.) et tissus composites ('est-à-dire visage, mains, etc.).

**Tableau 4.2. Les différents types de rejet en transplantation rénale**

Diagnostic	Circonstances de survenue	Histologie	Diagnostic différentiel
Hyperaigu	Oligoanurie dans les heures qui suivent la transplantation chez un patient très pré-immunisé (fort titre d'anticorps anti-HLA ou greffe non ABO compatible)	Thrombose inflammatoire et nécrose de l'arbre vasculaire de l'organe avec ses conséquences ischémiques immédiates et irréversibles.	Thromboses de l'artère ou de la veine du greffon
Aigu humorale	Manifestations cliniques (insuffisance rénale aiguë, protéinurie) ou non (rejet infraclinique). DSA identifié chez un patient immunisé connu ou non (DSA <i>de novo</i> ) Précoce ou tardif chez des patients non observants	Lésions capillaires : <ul style="list-style-type: none"> <li>– glomérulaires ou péri tubulaires</li> <li>– inflammation (capillarite)</li> <li>– ± souffrance des épithéliums tubulaires</li> <li>– ± microthrombose</li> <li>– ± dépôts de C4d</li> <li>– ± associées à des lésions des plus gros vaisseaux (artérite)</li> </ul>	Récidive d'une glomérulonéphrite Glomérulite CMV Microangiopathie thrombotique non inflammatoire
Aigu cellulaire	Manifestations cliniques (insuffisance rénale aiguë) ou non (rejet infraclinique) Précoce ou tardif chez des patients non observants	Infiltration par lymphocytes T (en particulier CD8+) : <ul style="list-style-type: none"> <li>– interstitium et tubes (grade I) ou vaisseaux (grade II)</li> <li>– ± souffrance tissulaire (fibrose, atrophie tubulaire, endartérite fibroproliférative)</li> </ul>	Néphrite à BK virus

**Tableau 4.2. Suite**

Diagnostic	Circonstances de survenue	Histologie	Diagnostic différentiel
Chronique humorale	DSA persistant Inflammation microvasculaire sur biopsies itératives Protéinurie glomérulaire Dégénération de la fonction du greffon	Remaniement chronique des parois capillaires et vasculaires Lésion typique de glomérulopathie d'allogreffe (dédoublement des membranes basales glomérulaires)	Microangiopathie thrombotique non inflammatoire Récidive d'une glomérulonéphrite membranoproliférative

CMV : cytomégalovirus ; DSA : *donor specific antibody*.

### 1. Rejet humorale hyperaigu

La manifestation clinique la plus sévère est le rejet humorale hyperaigu survenant dans les premières minutes ou heures suivant la transplantation et conduisant à la perte irrémédiable du greffon. Celui-ci se manifeste par une thrombose inflammatoire de l'arbre vasculaire de l'organe avec ses conséquences ischémiques immédiates et irréversibles. Il est dû à la fixation d'anticorps cytotoxiques préformés sur l'endothélium de l'organe greffé. Lié à l'existence d'anticorps anti-HLA ou anti-ABO de fort titre, il est désormais rarissime car prévenu par la réalisation d'un *crossmatch* cytotoxique et le respect des règles de compatibilité ABO. Néanmoins, il peut s'observer lors des tentatives insuffisantes de désensibilisation chez les hyperimmunisés ou lors de greffes ABO incompatibles.

### 2. Rejet aigu humorale

74

Le rejet aigu humorale survient souvent lors des premières semaines de la transplantation chez des patients hyperimmunisés, dont le traitement désensibilisant a montré une efficacité transitoire ou incomplète. Le DSA est alors préexistant à la greffe (préformé). Le DSA peut aussi survenir au décours de la transplantation (*de novo*), le plus souvent en lien avec une diminution du traitement immunosuppresseur (non-compliance, complication de l'immunosuppression, arrêt du traitement après retour en dialyse, etc.). Le diagnostic de rejet humorale nécessite la présence d'anticorps dirigé(s) contre un antigène HLA du donneur (DSA), associé(s) à des lésions histologiques. Si les lésions histologiques de rejet aigu humorale sont propres à chaque organe, elles ont des caractéristiques communes ; notamment, elles intéressent en premier lieu les petits vaisseaux, en particulier les capillaires (glomérulaires ou péritubulaire dans le rein, interacinaire dans le pancréas, etc.). Les lésions comprennent de l'inflammation (capillarite), une souffrance des épithéliums adjacents, parfois des microthromboses et stigmates d'activation de la voie classique du complément (dépôt de C4d). Des formes infracliniques de rejet humorale aigu sont décrites. Elles justifient la réalisation de biopsies de dépistage, car leur présence entraîne une réduction de survie du transplant à 5 ans et appelle des traitements spécifiques.

### 3. Rejet aigu cellulaire

Ce rejet s'observe essentiellement dans les trois premiers mois. Lié à l'infiltration du greffon par des cellules activées, essentiellement des lymphocytes T, il s'observe après un intervalle libre de quelques jours après la transplantation. Si les spécificités morphologiques sont propres à chaque organe, il existe également pour le rejet aigu cellulaire des caractéristiques communes, partagées entre les différentes transplantations : l'histologie montre le plus souvent un infiltrat, à prédominance lymphocytaire, en particulier CD8+, avec une effraction des membranes basales et une pénétration des épithéliums adjacents. Ces derniers montrent des signes de souffrance et/ou changement de phénotype. Son incidence a considérablement diminué ces 30 dernières années (de 50 % à environ 7 à 15 % en transplantation rénale) grâce aux progrès des traitements immunosuppresseurs. Les biopsies systématiques au troisième mois permettent de détecter et de traiter les rejets cellulaires infracliniques. Le rejet cellulaire est habituellement réversible sous traitement et de bon pronostic.

## 4. Rejet chronique humoral

Ce type de rejet est associé à une détérioration fonctionnelle progressive du transplant, associée à des remaniements irréversibles de la paroi vasculaire et capillaire de l'organe, en association avec la présence de DSA. Si la caractérisation de ce rejet chronique humoral a récemment permis de mieux comprendre les raisons des pertes de greffon, elle n'a pas permis d'en enrayer l'évolution défavorable en l'absence de thérapeutique efficace. Dans la mesure où l'apparition des anticorps précède le plus souvent l'apparition des lésions histologiques et la détérioration de la fonction rénale, leur détection précoce pourrait guider de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées sur le lymphocyte B. Ce type de rejet est une cause majeure de perte du greffon.

## C. Complications rénales (figure 4.3)

### 1. Reprise retardée de fonction

Chez 25 à 30 % des transplantés rénaux, la fonction rénale reprend de façon retardée. Ce risque de retard de reprise de fonction (*delayed graft function [DGF]*) est principalement lié à la qualité de l'organe du donneur (âge >60 ans, antécédents vasculaires, instabilité hémodynamique, arrêt cardiaque), mais également aux conditions de prélèvement et de conservation ainsi qu'à d'éventuelles difficultés peropératoires (nécessitant clampage/déclampage). À la différence des thromboses vasculaires et du rejet hyperaigu, le Doppler montre une vascularisation de l'ensemble du greffon avec des index de résistance souvent élevés. Il n'existe pas de traitement en soi si ce n'est de suppléer l'organe dysfonctionnel par hémodialyse.

### 2. Récidive de la néphropathie

Certaines maladies rénales ayant conduit à l'insuffisance rénale terminale peuvent récidiver sur le greffon et en détériorer la fonction. La récidive immédiate ou précoce dans les premiers jours de la transplantation est réservée à des maladies très particulières comme certaines formes de syndromes néphrotiques corticorésistants, de syndromes hémolytiques et urémiques (SHU) atypiques ou d'oxalose primitive. Pour les patients souffrant d'oxalose primitive, la transplantation combinée hépatorénale doit être discutée au préalable car le greffon hépatique corrige le déficit enzymatique. Le plus souvent, la détérioration et la perte du greffon sont chroniques et insidieuses, dans le contexte d'une glomérulonéphrite membranoproliférative, à dépôts d'IgA ou extramembraneuse. Ces récidives reproduisent une symptomatologie de glomérulopathie qui ne peut être identifiée que par l'analyse histologique du greffon rénal.

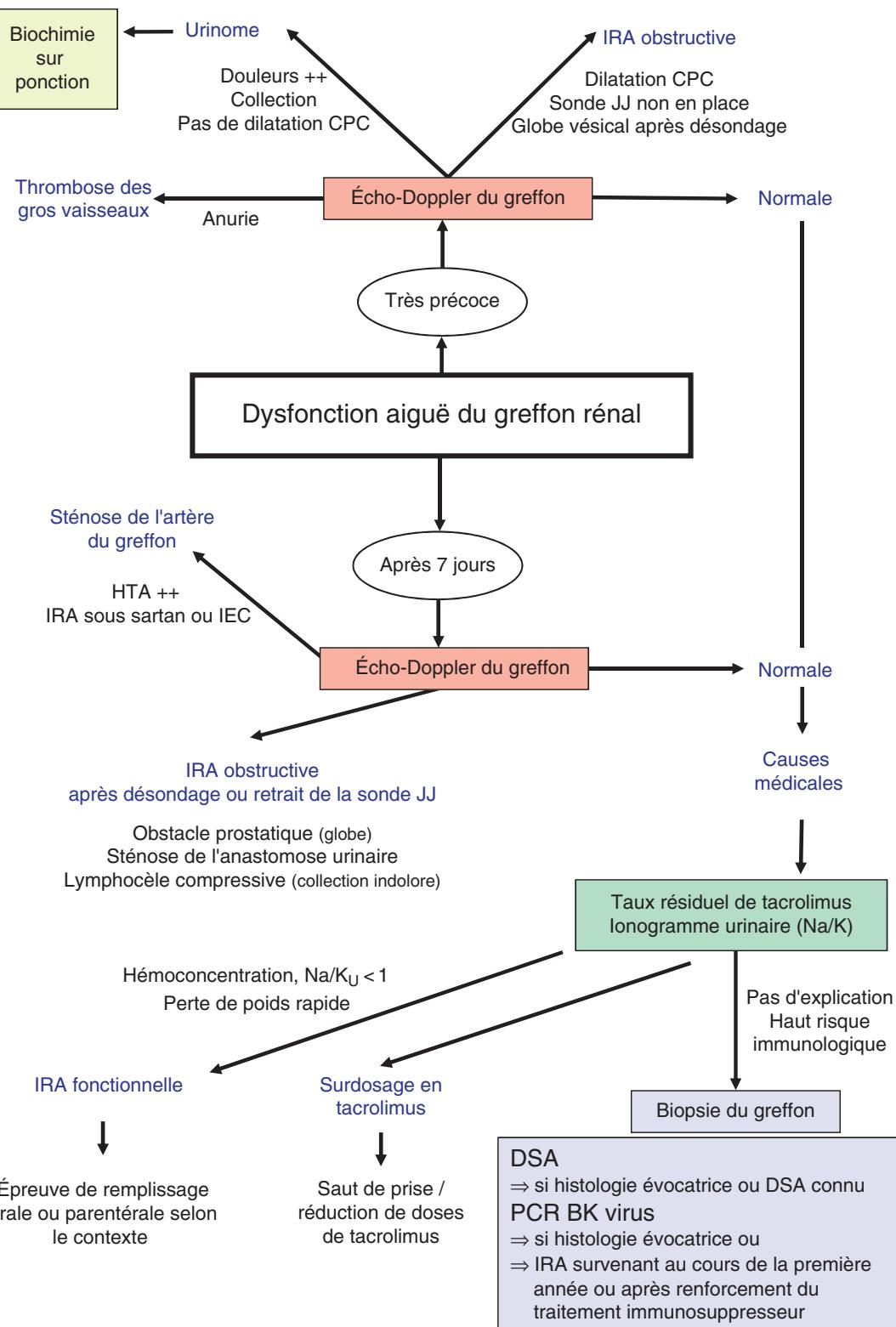
### 3. Toxicité rénale des inhibiteurs de la calcineurine

L'incidence élevée d'insuffisance rénale terminale chez les transplantés intestinaux et pulmonaires, exposés à de fortes doses d'inhibiteurs de la calcineurine, souligne l'importance de leur toxicité rénale. Chez les transplantés rénaux, elles s'intriquent avec d'autres mécanismes d'agression, notamment immunologiques. Elle est responsable d'une toxicité tubulaire et artériolaire.

## D. Complications infectieuses

Il existe :

- des infections non opportunistes. Les patients transplantés sont exposés à un risque accru d'infections à pyogènes. Ce risque accru résulte de leurs hospitalisations récurrentes, de leurs comorbidités, de l'exposition répétée aux antibiotiques qui altère la flore commensale



**Fig. 4.3.** Arbre décisionnel diagnostique devant une insuffisance rénale aiguë (IRA) après transplantation rénale.

CPC : cavités pyélocalicielles ; DSA : *donor specific antibody* (anticorps dirigé contre le donneur) ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ;  $\text{Na}/\text{K}_U$  : rapport sodium/potassium dans les urines.

(colite à *Clostridium difficile*), mais aussi de certaines spécificités propres à chaque organe (reflux vésico-urétéréal sur le greffon rénal favorisant les pyélonéphrites);

- des infections à germes opportunistes. Elles sont liées à l'immunodéficience, en particulier des lymphocytes T.

Plusieurs types d'infections posent des problèmes importants.

- La première est l'infection à cytomégalovirus (CMV). Le risque de survenue de primo-infection est très important (60 %) en cas de donneur séropositif et de receveur séronégatif (D+/R-). Le risque de réinfection ou de réactivation est moindre (10 %) lorsque la sérologie prégreffe du receveur est positive. Par conséquent, chez le patient séropositif CMV, la prévention de l'infection par une prophylaxie n'est pas indispensable mais peut s'envisager pour une durée de 4 mois. En l'absence de prophylaxie, la survenue d'une infection systémique à CMV est dépistée systématiquement par la pratique régulière d'une PCR (*polymerase chain reaction*) ou d'une antigénémie au cours des six premiers mois. Le patient n'est alors traité qu'en cas d'infection patente (traitement curatif) ou de réPLICATION CMV asymptomatique mais détectable dans le sang (stratégie préemptive). Une infection CMV peut se manifester par un syndrome viral (fièvre supérieure à 38 °C, fatigue, augmentation des transaminases, leucopénie inexplicable [moins de 3 G/L] thrombopénie) ou par une maladie CMV avec atteinte tissulaire (pneumopathie interstitielle ou digestive à type d'œsophagite, de gastrite ou de colite). Chez le patient D+/R- (séronégatif CMV, recevant un greffon positif), l'attitude adoptée par la plupart des équipes est d'avoir recours à un traitement préventif (ou prophylactique) pendant les six premiers mois de la greffe. Le traitement préventif est administré per os, faisant appel au valganciclovir (Rovalcyte®, 900 mg/j) ou au valaciclovir (Zelitrex®, 6 à 8 g/j). La posologie de ces traitements est à adapter à la fonction rénale. Le traitement curatif repose sur l'administration intraveineuse de ganciclovir (Cymeven®).
- La deuxième infection est celle à *Pneumocystis jirovecii*, qui induit une pneumopathie interstitielle hypoxémiantre. Elle est actuellement prévenue par l'administration de Bactrim®, à raison d'un comprimé par jour. La durée de la prophylaxie varie selon les centres. Il s'agit d'une urgence diagnostique car la situation clinique du patient peut se dégrader très rapidement. Le diagnostic est fait par la mise en évidence de l'agent infectieux dans le lavage bronchoalvéolaire.
- La troisième concerne le BK virus (BKV). Il s'agit d'un polyomavirus très ubiquitaire pour lequel la primo-infection dans la jeune enfance est généralement asymptomatique. Le virus persiste cependant de façon latente dans le tractus urinaire. Ce virus a été décrit à la fin des années 1990 chez des patients immunodéprimés où il est responsable de cystites mais surtout de néphropathies tubulo-interstitielles pouvant entraîner une dégradation de la fonction et la perte du greffon rénal. Le pronostic de cette infection est sombre, et nécessite un dépistage et un suivi mensuel par PCR sanguines au moins durant la première année de greffe. La réPLICATION urinaire précède la réPLICATION plasmatique qui précède la néphropathie à BKV. Cette dernière est prouvée par l'analyse histologique du greffon et la mise en évidence du virus dans les cellules tubulaires rénales par immunohistochimie. L'apparition d'une réPLICATION BKV est un signe de sur-immunosuppression qui doit faire diminuer dans un premier temps le traitement immunsupresseur. Les traitements anti-viraux en cas de néphropathie avérée ne donnent malheureusement pas de bons résultats.
- L'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) pose des problèmes dans la première année de greffe soit par une primo-infection, surtout en pédiatrie lorsque le virus est apporté par un donneur positif chez un receveur négatif, soit par la réactivation d'un virus latent liée à l'intensité de l'immunosuppression. Les tableaux cliniques sont très variés, allant d'un syndrome mononucléosique typique à celui d'un désordre lymphoprolifératif ou d'un lymphome malin non hodgkinien.
- D'autres infections virales peuvent avoir une évolution inhabituellement chronique à la faveur de l'immunosuppression : verrues ou condylomes extensifs et récidivants (papillomavirus), diarrhée chronique (norovirus), hépatite chronique (hépatite E), etc.

## E. Complications tumorales

Les syndromes lymphoprolifératifs surviennent dans 1 à 10 % des cas, selon le statut sérologique EBV du receveur et le type de transplantation d'organe. Il s'agit généralement d'une prolifération de lymphocytes B, liée à l'EBV dans environ 80 % des cas. Par comparaison avec les hémopathies B de la population générale, les désordres lymphoprolifératifs post-transplantation sont plus fréquemment extraganglionnaires. Ils touchent le greffon, le tube digestif, le foie, le système nerveux central. Leur présentation clinique est très variée. L'examen histologique retrouve un continuum de lésions polymorphes polyclonales et monomorphes monoclonales. L'analyse génétique permet de définir la monoclonalité et de retrouver des mutations. Elle permet surtout de vérifier la nature B et la présence de la molécule CD20 à la surface des cellules anormales. La première étape du traitement repose sur la diminution, voire l'arrêt du traitement immunosuppresseur, qui peut faire régresser voire disparaître la lymphoprolifération. En cas d'échec, le traitement est à discuter en concertation multidisciplinaire et consiste parfois en une chirurgie et/ou une radiothérapie en cas de lésion limitée. Souvent, un traitement déplétant ou cytotoxique par utilisation d'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab, Mabthera®) et/ou d'une chimiothérapie (souvent de type CHOP) est nécessaire.

Le sarcome de Kaposi, lié au virus HHV8, s'observe aussi avec une fréquence plus grande chez les transplantés rénaux. Il s'agit en général de patients ayant contracté cette infection avant la transplantation, et d'une réactivation dans les premiers mois de la transplantation avec des localisations cutanées ou viscérales typiques. Ce virus a une zone d'endémie bien définie dans le bassin méditerranéen ou en Afrique. Une diminution de l'immunosuppression est efficace dans 50 % des cas pour faire disparaître ou stabiliser les lésions. Le relais précoce de traitement immunosuppresseur par inhibiteurs de calcineurine en faveur d'un inhibiteur de mTOR donne d'excellents résultats.

Les cancers cutanés (à l'exclusion du mélanome) sont des lésions viro- (papillomavirus) et photo-induites. À l'inverse de ce qui s'observe dans la population générale, les transplantés développent plus de carcinomes épidermoïdes que de carcinomes basocellulaires. Leur fréquence augmente à partir de la deuxième décennie de la transplantation, en raison de la durée de l'immunosuppression. Les patients à phototype clair ou ayant une exposition au soleil importante sont particulièrement exposés et les lésions carcinomateuses sont pour 90 % des cas situées en zones découvertes. Une prévention solaire rigoureuse est indispensable dès le début de la transplantation ainsi qu'une surveillance dermatologique annuelle. Il est important de faire traiter les lésions précarcinomateuses régulièrement (dyskératoses). La cryothérapie peut suffire dans certains cas, mais les carcinomes cutanés sont souvent multifocaux et récidivants. Dans cette situation, un relais par inhibiteur mTOR est associé à une diminution du nombre de lésions et de récidives.

## F. Complications métaboliques et cardiovasculaires

*Les complications cardiovasculaires, responsables d'un grand nombre de décès avec greffon fonctionnel, sont fréquentes en raison de l'âge souvent élevé des patients transplantés. La maladie ayant conduit à l'insuffisance rénale peut également être impliquée, de même que l'existence de plusieurs années de dialyse avant la greffe. Les effets secondaires de certains médicaments immunosuppresseurs alourdissent les facteurs de risque vasculaire en générant une hypertension (corticoïdes, inhibiteurs de calcineurine), des désordres lipidiques (corticoïdes, inhibiteurs de calcineurine, inhibiteurs mTOR) et des troubles glucidiques (corticoïdes, Prograf®). Les transplantés doivent être considérés comme des patients à risque cardiovasculaire élevé. Le sevrage tabagique doit être absolu. Il faut assurer un contrôle du poids, pratiquer des exercices physiques réguliers et contrôler l'équilibre glucidique (objectif HbA1c < 6,5 %). L'hypertension artérielle, présente chez environ 80 % d'entre eux, doit être traitée avec comme objectif < 130/80 mmHg. Les troubles lipidiques peuvent être limités par l'utilisation de statines (objectif LDL < 1 g/l).*

## Notions indispensables

Notions

- Épidémiologie :
  - Transplantation rénale
  - 3500 transplantations rénales/an en France;
  - 38 000 patients avec un greffon rénal fonctionnel en France.
- Indication :
  - insuffisance rénale chronique terminale (débit de filtration glomérulaire < 15 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>).
- Contre-indications :
  - espérance de vie très limitée en rapport avec une autre morbidité;
  - affection maligne évolutive ou sans recul sur la rémission;
  - infection non contrôlée;
  - troubles psychiatriques ou de compliance majeurs;
  - impossibilités chirurgicales (obésité extrême, état vasculaire).
- Bilan avant inscription :
  - éliminer une contre-indication (cœur, vaisseaux, cancers, infection);
  - groupe sanguin, typage HLA, recherche d'Ac anti-HLA;
  - sérologies virales;
  - imagerie abdominopelvienne et consultation avec urologue.
- Chirurgie :
  - fosse iliaque, implantation sur vaisseaux iliaques;
  - anastomose urinaire urétéro-urétérale ou urétrovésicale.
- Type de donneurs :
  - donneur vivant;
  - donneur en mort encéphalique;
  - donneur après arrêt cardiocirculatoire.
- Traitement :
  - induction (basiliximab ou *antithymocyte globulin* [ATG]) ou non;
  - maintenance (stéroïdes, tacrolimus, acide mycophénolique).
- Suivi :
  - très rapproché initialement, puis espacé;
  - tolérance du traitement, fonction rénale, dosage des immunosuppresseurs, anticorps contre le donneur (DSA), PCR pour BK virus.
- Rejets aigus :
  - cellulaire : infiltration par lymphocytes T CD8<sup>+</sup> (tubes, interstitium);
  - humoral : Infiltration mononucléées du lit capillaire glomérulaire et péritubulaire ± microthromboses ± dépôts de C4d.
- Autres complications :
  - chirurgicales (fuites d'urine, lymphorrhée, thrombose, hémorragie);
  - toxicité des immunosuppresseurs (en particulier rénale);
  - récidive néphropathie;
  - infectieuses et néoplasiques;
  - cardiovasculaires et métaboliques;
  - dysfonction chronique du transplant (souvent multifactorielle).
- Résultats à 10 ans :
  - survie patient : 85 %;
  - survie greffon : 62 % (première cause de perte : rejet chronique humoral).

This page intentionally left blank

IV

## **Pathologies inflammatoires et auto-immunes**

This page intentionally left blank

# Réaction inflammatoire

## Aspects biologiques et cliniques, conduite à tenir

- I. Manifestations cliniques de la réaction inflammatoire
- II. Manifestations biologiques de la réaction inflammatoire
- III. Conduite à tenir devant un syndrome inflammatoire

**Item 181** Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir.

### Objectifs pédagogiques

- Expliquer les principaux mécanismes et les manifestations cliniques et biologiques de la réaction inflammatoire.
- Connaître les complications d'un syndrome inflammatoire prolongé.
- Argumenter les procédures diagnostiques devant un syndrome inflammatoire.

### Réflexe transversalité

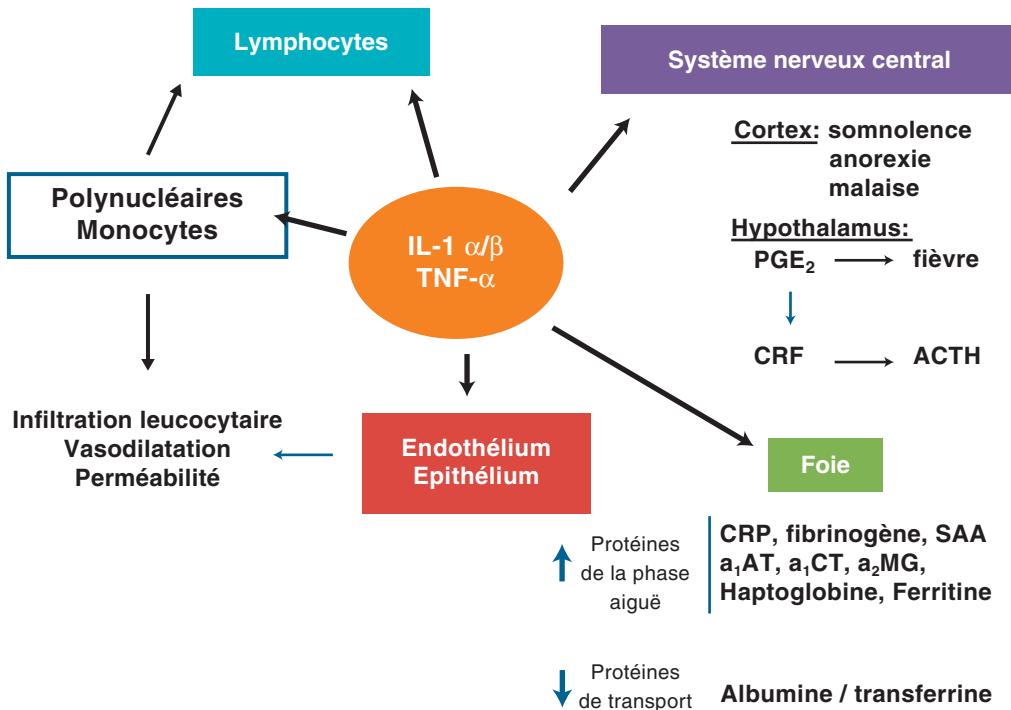
Les notions abordées dans ce chapitre sont fondamentales et en lien avec de très nombreux items de l'ECN, notamment :

- Item 144 : Fièvre aiguë chez l'enfant et l'adulte
- Autres items de l'UE 6 concernant les maladies transmissibles
- Item 186 : Fièvre prolongée
- Item 187 : Fièvre chez un patient immunodéprimé
- Item 188 : Pathologies auto-immunes
- Autres Items de l'UE concernant les maladies inflammatoires

### Pour comprendre

La réaction inflammatoire fait partie de la réponse immunitaire dite innée. Elle est un des mécanismes de défense de l'organisme et se met en place en cas d'agression. Certains signes cliniques et surtout biologiques sont les témoins de cette réaction. La recherche d'un syndrome inflammatoire s'intègre dans une démarche diagnostique d'organicité des troubles, voire de gravité, qui conditionne la recherche étiologique. En effet, en dehors de la fièvre et de la douleur, un syndrome inflammatoire ne se traite pas de façon symptomatique, mais impose un diagnostic étiologique précis et un traitement spécifique adapté.

La réaction inflammatoire est orchestrée par des cytokines, au premier rang desquelles l'interleukine 1 (IL-1) et le *tumor necrosis factor α* (TNF-α). Ces cytokines ont des effets pléiotropes en agissant au niveau cérébral, endothélial, tissulaire et hépatique (figure 5.1). Dans le cerveau, elles ont une action corticale qui entraîne anorexie, asthénie, somnolence, mais aussi une action sur l'hypothalamus qui leur permet d'induire la fièvre. Au niveau endothélial, les cytokines induisent des modifications du tonus, de la perméabilité et de l'adhésivité vasculaire qui conditionnent la migration des leucocytes circulants dans les tissus. Ces modifications vasculaires expliquent les signes inflammatoires locaux connus depuis l'Antiquité : rougeur, douleur, tuméfaction et chaleur. Dans le foie, les cytokines induisent la production des protéines de la



**Fig. 5.1.** Action des cytokines pro-inflammatoires sur différentes cellules et différents organes.

84

phase aiguë qui sont responsables des modifications de la composition plasmatique signant le syndrome inflammatoire biologique. Ce sont les effets de ces cytokines qui sont responsables des principaux symptômes observés au cours du syndrome inflammatoire.

## I. Manifestations cliniques de la réaction inflammatoire

Il n'y a pas de signe clinique pathognomonique d'un état inflammatoire ; néanmoins, certains signes fonctionnels sont présents dans presque tous les états inflammatoires. Les signes physiques, quant à eux, dépendent beaucoup du ou des organes atteints.

### A. Signes fonctionnels

#### 1. Signes généraux

Les signes généraux de l'inflammation sont faciles à comprendre si l'on considère les effets de l'IL-1 et du TNF- $\alpha$ . Ils correspondent à ce qui est souvent désigné sous le terme de « syndrome pseudogrippal ».

#### 2. Fièvre

La fièvre est une des grandes manifestations traduisant un état inflammatoire. Elle est due à l'action de l'IL-1, du TNF- $\alpha$  et de l'IL-6 sur l'hypothalamus. Elle doit être mesurée après un repos de 15 à 20 minutes, avant toute prise d'antipyrrétique, et être couplée à la mesure du pouls et de la tension artérielle. Son horaire, ses caractéristiques et sa durée peuvent orienter vers une étiologie.

### 3. Anorexie et amaigrissement

Le TNF- $\alpha$  a un effet anorexigène sur le cortex cérébral. L'amaigrissement provient en partie de l'anorexie et surtout du catabolisme musculaire sous l'effet de l'IL-1. La réaction inflammatoire induit en effet une consommation accrue d'énergie, secondaire à la fièvre et à l'augmentation des synthèses protéiques.

### 4. Asthénie et somnolence

L'asthénie est secondaire à l'anorexie, au catabolisme musculaire mais aussi, comme la somnolence, à des effets directs de l'IL-1 et du TNF- $\alpha$  sur le cortex cérébral.

### 5. Douleur

La douleur est un signe fréquent au cours des maladies à support inflammatoire. De localisation variable en fonction de l'organe atteint, elle permet souvent d'orienter le clinicien vers l'organe agressé et le siège de la réaction inflammatoire. L'horaire peut être évocateur. Ainsi, la douleur articulaire de type inflammatoire est caractérisée par un horaire nocturne, alors que le patient est au repos, et par la présence d'une raideur matinale avec un phénomène de dérouillage. Il existe aussi des états douloureux plus diffus et peu spécifiques, à type d'arthromyalgies, qui font partie du syndrome pseudogrippal et sont dus à l'effet des cytokines, en particulier l'IL-1, sur les muscles.

## B. Signes physiques

Les signes classiques de la réaction inflammatoire aiguë localisée sont la rougeur, la chaleur, la tuméfaction et la douleur qui en reflètent les différentes phases. Ces signes ne sont visibles que si la réaction inflammatoire se développe dans des organes superficiels, comme les articulations (arthrite) ou la peau (abcès). En dehors de ces situations, il n'existe pas de signe spécifique d'un état inflammatoire. Tout dépend du type et de la localisation de l'agression. On peut observer des signes aussi divers que ceux d'une pneumopathie, d'une pyélonéphrite, d'un infarctus myocardique ou cérébral, d'une perforation intestinale, d'une multinévrite, etc.

## II. Manifestations biologiques de la réaction inflammatoire

### A. Définition

La recherche du syndrome inflammatoire biologique est un élément essentiel dans la démarche diagnostique. En effet, la présence d'un syndrome inflammatoire traduit l'existence d'une réaction inflammatoire et signe toujours l'organicité des troubles. Il faut tout de même noter que certaines pathologies graves se développent en l'absence de tout syndrome inflammatoire biologique. Par ailleurs, le syndrome inflammatoire n'a rien de spécifique et ne permet qu'exceptionnellement de donner, à lui seul, une orientation sur l'étiologie d'un trouble, qui repose toujours sur une démarche diagnostique clinicobiologique. En revanche, le syndrome inflammatoire peut être suivi dans le temps et servir de marqueur évolutif de la pathologie sous-jacente. Les éléments du syndrome inflammatoire sont principalement le reflet de l'augmentation de la synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation. Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer les modifications de ces protéines.

## B. Méthodes globales

### 1. Électrophorèse des protéines sériques

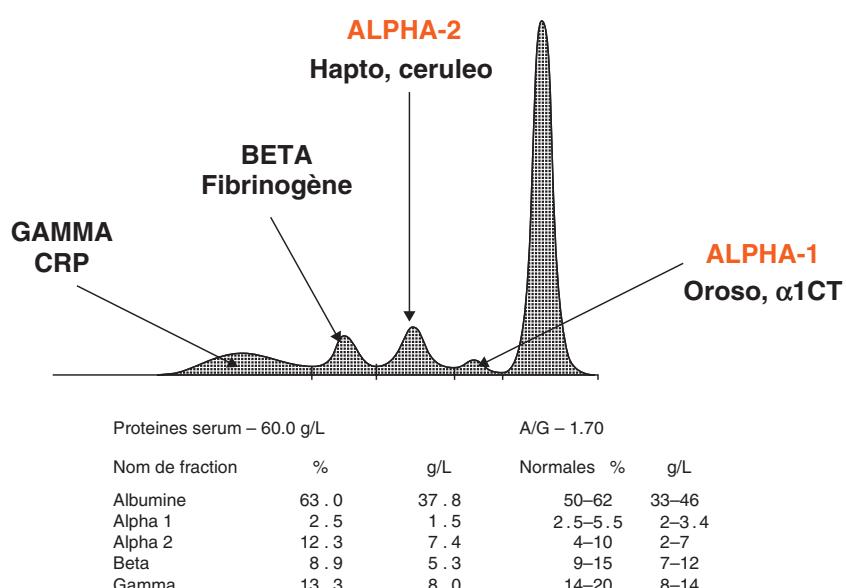
L'électrophorèse est une méthode peu sensible, mais qui donne des renseignements intéressants sur la répartition des protéines plasmatiques, en particulier sur les gammaglobulines.

- L'orosomucoïde et l' $\alpha_1$  anti-chymotrypsine migrent en  $\alpha_1$  et une hyper- $\alpha_1$ -globulinémie traduit en général un syndrome inflammatoire.
- L'haptoglobine et la céruleoplasmine migrent en  $\alpha_2$  et leur élévation entraîne une hyper- $\alpha_2$ -globulinémie.
- Le fibrinogène migre en  $\beta$  et la protéine C réactive migre en  $\gamma$ . Ces deux dernières protéines ont peu d'influence sur le profil électrophorétique.
- L'électrophorèse permet aussi d'identifier d'autres anomalies telles qu'une hyper-gammaglobulinémie polyclonale, un bloc  $\beta$ - $\gamma$  de cirrhose ou un pic monoclonal d'immunoglobulines, qui ne traduisent pas un syndrome inflammatoire mais peuvent accélérer la vitesse de sédimentation ([figure 5.2](#)).

### 2. Mesure de la vitesse de sédimentation (VS) des globules rouges

Cette méthode d'étude simple et peu coûteuse du syndrome inflammatoire a longtemps été utilisée en première ligne mais possède de nombreuses limites (sensibilité 50 %, spécificité 97 %) et comporte certains pièges qui font qu'une VS élevée n'est pas forcément synonyme d'un syndrome inflammatoire biologique.

Elle mesure la distance parcourue en une heure par des globules rouges qui sédimentent naturellement dans un tube. Elle reflète la capacité des globules rouges de s'agrérer entre eux. À l'état normal, les globules rouges porteurs de charges électrostatiques négatives ont tendance à se repousser, mais les protéines plasmatiques, en particulier les protéines de la phase aiguë de l'inflammation, favorisent leur agrégation, donc leur sédimentation. Le fibrinogène est la protéine la plus pro-agrégante, deux fois plus que les  $\beta$ -globulines, et dix fois plus que les  $\alpha$  et les  $\gamma$ -globulines. C'est pourquoi la vitesse de sédimentation est accélérée au cours du syndrome inflammatoire.



**Fig. 5.2.** Électrophorèse des protéines sériques et zones de migration des protéines de l'inflammation.

La technique de mesure de la VS la plus utilisée est la technique de Westergreen. Le sang (1,6 ml pour 0,4 ml de citrate de sodium comme anticoagulant) est versé dans un tube de 2,5 mm de diamètre et de 300 mm de hauteur, calé sur un support qui en assure la verticalité et l'immobilité. On mesure la hauteur de plasma libérée après sédimentation des globules rouges. Le résultat est exprimé en millimètres au bout de 1 heure, 2 heures et 24 heures, mais seul le chiffre observé au bout de la première heure est important en pratique.

La VS varie en fonction de l'âge et du sexe. Elle est plus élevée chez les personnes plus âgées et les femmes. On considère que les valeurs normales de la VS sont :

- âge en années/2 chez l'homme, avec des valeurs moyennes de 15 mm avant 50 ans et de 20 mm après 50 ans;
- (âge en années + 10)/2 chez la femme, avec des valeurs moyennes de 20 mm avant 50 ans et 30 mm après 50 ans.

La VS n'est pas modifiée par l'alimentation, mais peut être influencée par des situations autres que le syndrome inflammatoire, qui constituent donc des pièges à son interprétation. La VS est en particulier plus élevée :

- au cours de la dernière partie de la grossesse (du 4<sup>e</sup> mois à 4 semaines après l'accouchement);
  - en cas d'anémie, d'hémolyse, avec test de Coombs direct positif, ou de macrocytose;
  - en cas d'hypercholestérolémie et d'obésité;
  - en cas d'insuffisance rénale ou de syndrome néphrotique.
  - dans les affections s'accompagnant d'une hypergammaglobulinémie poly- ou monoclonale comme la cirrhose hépatique, le myélome multiple, la maladie de Waldenström.
- Cela explique l'intérêt de coupler l'étude de la VS à l'électrophorèse des protéines.

À l'inverse, la VS peut être artificiellement diminuée en cas :

- de polyglobulie (la VS varie à l'inverse de l'hématocrite);
- de microcytose ou de drépanocytose;
- d'hyperleucocytose dépassant 50 G/L, ou d'hyperviscosité;
- d'hypofibrinogénémie congénitale;
- de cryoglobulinémie;
- de corticothérapie à fortes doses;
- d'insuffisance cardiaque;
- de cachexie.

### 3. Numération-formule sanguine (NFS)

Trois modifications de la NFS peuvent être observées au cours du syndrome inflammatoire, mais elles n'ont rien de spécifique.

- L'anémie inflammatoire est fréquente lorsque la réaction inflammatoire est prolongée (plus de 3 semaines). Elle résulte du non-transport du fer dans les globules rouges et de son accumulation dans les réserves. Cela est la conséquence de la baisse de la synthèse de la transferrine et de l'augmentation de celle de la ferritine, dues aux effets hépatiques de l'IL-1 et de l'IL-6 au cours de la réaction inflammatoire. Cette anémie est donc normocytaire (voire microcytaire), normochrome, non régénérative avec une transferrine basse et une ferritinémie élevée.
- Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles peut être observée en dehors de toute infection bactérienne, mais est très inconstante. Elle est due aux effets de l'IL-1 sur les précurseurs granuleux médullaires.
- Une hyperplaquettose, dont l'intensité (jusqu'à 1 000 G/L) est proportionnelle à la durée de la réaction inflammatoire, est fréquente au cours du syndrome inflammatoire, mais non spécifique. Elle dépend de l'action de l'IL-6 sur les précurseurs mégacaryocytaires médullaires.

## C. Dosages spécifiques des protéines de l'inflammation

Les protéines de l'inflammation sont les protéines dont les concentrations augmentent de plus de 25 % au cours de la première semaine suivant le début de la réaction inflammatoire. La synthèse hépatique des protéines de la phase aiguë de l'inflammation est augmentée par l'IL-1, le TNF- $\alpha$  et l'IL-6.

### 1. Concentrations et cinétiques

Parmi les protéines de la phase aiguë, certaines ont des concentrations multipliées par 1,5 (céruléoplasmine, C3, C4), d'autres par 3 (orosomucoïde,  $\alpha_1$ -antitrypsine, haptoglobine,  $\alpha_1$ -antichymotrypsine, fibrinogène), d'autres par 500 (protéine C réactive [CRP], protéine amyloïde sérique A [SAA]). D'autres enfin ont des concentrations diminuées (albumine, préalbumine, transferrine) au cours de la réaction inflammatoire.

Le dosage de ces protéines est désormais de pratique courante, rapide et peu coûteux dans la plupart des laboratoires ([tableau 5.1](#)).

On les distingue aussi en fonction de leur cinétique de variation. Les protéines de cinétique rapide sont la CRP, la SAA, l' $\alpha_1$ -antichymotrypsine qui augmentent dès la 8<sup>e</sup> heure de la réaction inflammatoire, avec une demi-vie de 12 à 24 heures. Les autres protéines ont des cinétiques plus lentes, augmentant en 3 à 4 jours avec des demi-vies de 3 à 6 jours.

### 2. Intérêt clinique

Les protéines de l'inflammation peuvent être augmentées en dehors de tout syndrome inflammatoire, en particulier en cas de prise d'oestrogènes. Elles peuvent être diminuées en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère, d'hémolyse intravasculaire (baisse de l'haptoglobine), de syndrome néphrotique (baisse de l'orosomucoïde) ou de déficit génétique ( $\alpha_1$ -antichymotrypsine, céruléoplasmine, haptoglobine).

La mesure directe de ces protéines est cependant intéressante pour confirmer ou affirmer un syndrome inflammatoire alors que la VS est normale (polyglobulie, cryoglobulinémie), ou pour suivre rapidement l'efficacité des thérapeutiques (en particulier grâce aux protéines de cinétique rapide comme la CRP).

Il est à noter que les protéines inflammatoires peuvent quelquefois aider au diagnostic étiologique d'un syndrome inflammatoire. Ainsi, une CRP > 150 mg/l associée à une polynucléose traduit une infection bactérienne dans 60 % des cas. Au cours des poussées du lupus érythémateux, la CRP ne suit pas le syndrome inflammatoire. Donc, chez un patient lupique, une fièvre avec un syndrome inflammatoire biologique et une CRP < 60 mg/l traduit en général une poussée lupique, alors que si la CRP est supérieure à 100 mg/l, il faut rechercher en priorité une surinfection bactérienne favorisée par les thérapeutiques immunosuppressives.

L'haptoglobine et l'orosomucoïde évoluent en parallèle. Si l'orosomucoïde est beaucoup plus élevée que l'haptoglobine, il faut craindre une hémolyse sous-jacente.

D'autres exemples existent, comme la constatation d'une ferritinémie basse au cours d'un syndrome inflammatoire qui doit conduire à la recherche d'une carence martiale.

En résumé, en dehors du dosage de la CRP et du fibrinogène, il peut être intéressant de doser, en fonction du contexte du malade :

- la ferritinémie et parfois la saturation de la sidérophylline (qui sera basse), si l'on suspecte une carence en fer associée à l'inflammation ;
- l'haptoglobine (qui sera basse), si l'on suspecte une hémolyse ;
- les fractions du complément C3 et C4 (qui seront abaissées), si l'on suspecte une maladie auto-immune par complexes immuns ;
- la procalcitonine pour orienter vers une piste infectieuse bactérienne ou en urgence devant un tableau d'allure septique.

**Tableau 5.1.** Les protéines de l'inflammation

	Mobilité électrophorétique	Massa moléculaire (kDa)	Demi-vie plasmatique (J)	Concentration sérique (g/l)	Fonction
Protéine C réactive	$\gamma$	21,5	1	$6 \times 10^{-3}$	Transport
Protéine amyloïde sérique A	$\alpha_1$	12	1	$5 \times 10^{-3}$	Transport
Haptoglobine	$\alpha_2$	86	4	0,8–2	Transport
Orosomucoïde	$\alpha_1$	40	2	0,5–1	Transport
Fibrinogène	$\beta\text{-}\gamma$	340	4–6	2–4	Coagulation
Céruleoplasmine	$\alpha_1$	135	2	0,2–0,6	Transport
$\alpha_1$ -antitrypsine	$\alpha_1$	54	4	2–3,5	Antiprotéase
$\alpha_1$ -antichymotrypsine	$\alpha_1$	68	?	1–1,5	Antiprotéase

### 3. Profil protéique inflammatoire

Il n'est pas habituel de mesurer l'ensemble des protéines inflammatoires de façon systématique. Cependant, le dosage d'une protéine isolée peut conduire à certaines erreurs d'interprétation. C'est pourquoi certains auteurs préconisent le dosage simultané de plusieurs protéines, réalisant le profil protéique inflammatoire. On peut, par exemple, mesurer la CRP, l'albumine, l'haptoglobine, l'orosomucoïde, la transferrine, C3, C4 et les immunoglobulines. On peut aussi proposer une attitude combinant plusieurs techniques, comme l'électrophorèse des protéines sériques, le dosage du fibrinogène, de la CRP et de la ferritine.

### 4. Procalcitonine

La procalcitonine est une protéine à cinétique rapide (augmentation dès la 3<sup>e</sup> heure) qui augmente principalement en cas d'infection bactérienne, parasitaire ou fongique, mais qui est peu modifiée au cours des infections virales ou des maladies inflammatoires. Elle est utile en situation d'urgence, d'autant que ses concentrations semblent corrélées à la sévérité de l'infection bactérienne.

## III. Conduite à tenir devant un syndrome inflammatoire

90

Dans la plupart des cas, le tableau clinique est au premier plan et les examens biologiques confirment l'organicité du tableau avec la mise en évidence d'un syndrome inflammatoire. Le syndrome inflammatoire biologique permet rarement d'aider au diagnostic étiologique, mais est utile pour suivre l'efficacité thérapeutique. Il n'est pas rare, cependant, qu'un syndrome inflammatoire biologique soit découvert de façon impromptue, lors d'un bilan sanguin de routine, ou devant un tableau peu spécifique d'asthénie. Il constitue un signal d'alerte pour le clinicien. L'attitude à adopter consiste alors à trouver un fil conducteur diagnostique.

### A. Diagnostic étiologique facile

#### 1. Faux syndromes inflammatoires

Il s'agit d'une «fausse piste». Un seul test est anormal et il n'existe pas de réel syndrome inflammatoire. Par exemple, la VS seule est élevée, en l'absence d'augmentation des taux de fibrinogène ou de protéine C réactive. Il peut s'agir d'une anémie, d'une anomalie des gammaglobulines, ou d'un syndrome inflammatoire en voie de résolution.

#### 2. Étiologies simples

Il s'agit d'un vrai syndrome inflammatoire, mais l'interrogatoire et l'examen clinique orientent facilement vers une maladie sous-jacente qui est confirmée par des examens paracliniques dirigés. Dès lors, le diagnostic étant fait, le suivi biologique permet de s'assurer de l'efficacité du traitement, de la guérison, voire de découvrir précocement une éventuelle rechute.

### B. Diagnostic étiologique difficile

#### 1. Interrogatoire et examen clinique

Il importe avant toute chose de reprendre l'interrogatoire en insistant sur les antécédents du patient, son mode de vie, ses loisirs, la possession d'animaux domestiques, la notion de voyages, etc. L'examen doit être très minutieux et très complet en insistant sur l'examen

de la cavité buccale, l'auscultation cardiaque et vasculaire pour rechercher les signes d'une endocardite, l'examen neurologique à la recherche d'une multinévrite, les touchers pelviens. On recherche en particulier les éléments d'une infection, d'une néoplasie profonde ou d'une hémopathie ou encore d'une maladie inflammatoire ([tableau 5.2](#)).

## 2. Examens paracliniques

Lorsque le diagnostic est difficile, le clinicien s'aide d'examens paracliniques. Il faut, autant que possible, que la hiérarchie et la réalisation de ces examens soient guidées par la clinique.

- On peut proposer des examens de *première intention* :
  - NFS, bilans hépatique et rénal, protéinurie des 24 heures;
  - radiographie thoracique et des sinus, panoramique dentaire, radiographie des articulations sacro-iliaques;
  - échographie abdominale et pelvienne;
  - tests de production d'interféron gamma en présence d'antigènes de mycobactéries, intradermoréaction (IDR) à la tuberculine;
  - examen cytobactériologique des urines (ECBU), sérologies répétées à 15 jours d'intervalle pour mycoplasmes, brucelle, légionnelles, *Coxiella*, VIH, cytomégalovirus (CMV), virus d'Epstein-Barr (EBV);
  - hémocultures systématiques;
  - anticorps antinucléaires, recherche de facteur rhumatoïde, CH50 et fractions du complément selon le contexte;
  - dosage du PSA (*prostate specific antigen*) chez l'homme.
- Si, au terme de ce bilan, aucun diagnostic n'est retenu et que l'inflammation persiste, on peut proposer des examens de *deuxième intention* :
  - échardiographie transthoracique  $\pm$  transœsophagienne;
  - tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne;
  - TEP-scan;
  - endoscopies digestives;
  - recherche de bacilles tuberculeux (crachats, selles, moelle osseuse, etc.);
  - fibroscopie bronchique  $\pm$  lavage bronchoalvéolaire;
  - biopsie ostéomédullaire, myélogramme  $\pm$  myélocultures;
  - électromyogramme des membres;
  - biopsie d'artère temporale si le patient a plus de 60 ans.

**Tableau 5.2. Exemples de maladies avec syndrome inflammatoire**

Infections aiguës et chroniques
– Septicémie, pneumopathie, pyélonéphrite aiguë, prostatite aiguë, méningite, encéphalite, spondylodiscite, arthrite, etc.
– Maladie d'Osler, tuberculose, abcès froid, diverticulite intestinale, maladie de Whipple, maladie de Castleman
Néoplasies et maladies hématologiques
Cancers du rein, du côlon, de la prostate, etc. Lymphome malin non hodgkinien, maladie de Hodgkin
Maladies inflammatoires
Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, maladie de Still de l'adulte, myosite et dermatomyosite, lupus érythémateux disséminé, vascularites (maladie de Horton, périartérite noueuse, micropolyangéite, maladies de Wegener, Churg-Strauss, Behcet), polychondrite, maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, fibrose rétropéritonéale, dissection aortique chronique, fièvre méditerranéenne familiale, TRAPS, etc.

Si, au terme de ces investigations, aucun diagnostic n'est retenu, tout dépend de l'état clinique général du patient. Si l'état clinique est conservé, on peut se contenter d'une simple surveillance clinique, biologique voire scanographique à 3 mois, 6 mois et un an. Soit une pathologie finira par être détectée, soit le syndrome inflammatoire s'amendera. Si l'état clinique est altéré, on peut envisager un traitement d'épreuve, notamment chez le sujet âgé, par antibiotiques, antituberculeux ou encore par corticoïdes, dans l'hypothèse d'une pseudopolyarthrite rhizomélique.

### Notions indispensables

- La réaction inflammatoire est orchestrée par des cytokines, au premier rang desquelles l'interleukine-1 (IL-1), le *tumor necrosis factor α* (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine-6 (IL-6).
- Il n'y a pas de signe clinique pathognomonique d'un état inflammatoire. La fièvre est une des grandes manifestations traduisant un état inflammatoire, mais elle n'est pas spécifique et peut manquer.
- Le dosage d'une protéine isolée ou la réalisation d'une technique isolée (mesure de la vitesse de sémentation par exemple) peut conduire à certaines erreurs d'interprétation. C'est pourquoi il est souvent utile de combiner initialement plusieurs techniques et/ou le dosage simultané de plusieurs protéines (par exemple l'électrophorèse des protéines sériques, le dosage du fibrinogène, de la CRP et de la ferritine).
- Le syndrome inflammatoire n'a rien de spécifique et ne permet qu'exceptionnellement de donner, à lui seul, une orientation sur l'étiologie d'un trouble, qui repose toujours sur une démarche diagnostique clinicobiologique.
- En revanche, le syndrome inflammatoire peut être suivi dans le temps et servir de marqueur évolutif de la pathologie sous-jacente.

# Fièvre prolongée

- I. Principales étiologies des fièvres prolongées
- II. Comment procéder à l'enquête étiologique ?

## Item 186 Fièvre prolongée

### Objectifs pédagogiques

- Connaître les principales causes d'une fièvre prolongée et savoir développer l'enquête étiologique.

### Réflexe transversalité

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 181 : Réaction inflammatoire
- Item 187 : Fièvre chez un patient immunodéprimé
- Item 188 : Pathologies auto-immunes
- Item 289 : Diagnostic des cancers

### Pour comprendre

Une fièvre est définie comme prolongée lorsque la température corporelle centrale est supérieure ou égale à 38 °C dans la journée (ou ≥ 38,3 °C le soir), à plusieurs reprises, depuis plus de 3 semaines. Chez les enfants, ce délai est plus court et on peut parler de fièvre prolongée à partir de 5 jours en l'absence de diagnostic étiologique évident.

Dans la littérature, le terme de fièvre prolongée inexpliquée est souvent utilisé pour désigner une fièvre prolongée sans cause retrouvée par l'examen clinique et des examens complémentaires de première intention. Certains auteurs la définissent plus précisément comme une fièvre prolongée sans cause retrouvée après trois consultations ou 3 jours d'hospitalisation.

Le problème diagnostique que pose une fièvre prolongée impose qu'une enquête étiologique minutieuse soit réalisée, guidée par le contexte et des examens cliniques répétés. Les patients atteints de fièvre prolongée sont fréquemment hospitalisés pour faciliter le suivi de la courbe thermique et l'enquête étiologique.

Il est indispensable de cerner d'emblée le contexte pour adapter l'enquête étiologique et la prise en charge, et en particulier de savoir s'il existe une immunodépression.

La prévalence des fièvres prolongées est difficile à évaluer mais pourrait concerner 3 % des patients hospitalisés. Il s'agit d'un problème suffisamment fréquent pour que tout clinicien y soit confronté au cours de sa pratique.

La température de l'organisme est étroitement régulée. Dans les conditions physiologiques, elle oscille au repos entre 36 °C le matin et 37,5 °C le soir. Il existe des variations physiologiques en fonction de cycle nycthéméral, de l'activité et du cycle hormonal.

Trois grands mécanismes peuvent perturber cette homéostasie :

- la fièvre peut résulter d'une réaction inflammatoire systémique au cours de laquelle des cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 1 (IL-1), l'IL-6, le TNF- $\alpha$  et des médiateurs lipidiques comme la prostaglandine E2 (PGE2) sont produits. Ces médiateurs agissent sur l'hypothalamus et modifient le contrôle de la thermorégulation ;
- tout dysfonctionnement de l'hypothalamus peut entraîner une anomalie de la thermorégulation et, par conséquent, une hyperthermie ou une hypothermie ;
- une thermogénèse excessive périphérique peut également entraîner une hyperthermie.

## I. Principales étiologies des fièvres prolongées

Il existe plus de 200 causes de fièvre prolongée. Longtemps, ces fièvres ont été majoritairement d'origine infectieuse et c'est encore le cas dans de nombreux pays. En France, une étude effectuée entre 2002 et 2012 a montré que ces fièvres prolongées sont actuellement le plus souvent liées à des maladies inflammatoires (environ 60 %), puis à des maladies infectieuses (23 %) ou tumorales (environ 6 %). Néanmoins, cette répartition dépend du recrutement de chaque service hospitalier. Ce chapitre décrit principalement les étiologies des fièvres prolongées survenant chez un patient immunocompétent et résidant en France métropolitaine. Les étiologies à rechercher plus spécifiquement en cas d'immunodépression (voir [chapitre 3](#)) de retour de séjour en zone tropicale et le cas particulier des fièvres nosocomiales ne seront pas ou peu détaillés.

94

### A. Fièvres symptomatiques d'une réaction inflammatoire systémique

#### 1. Infections

De très nombreux agents infectieux peuvent entraîner une fièvre prolongée, accompagnée d'un cortège variable d'autres symptômes.

Il s'agit le plus fréquemment d'*infections bactériennes* : endocardites, abcès dentaires et ORL, abcès profonds, thrombophlébites septiques, infections des voies biliaires et intestinales, tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire, maladie de Whipple, rickettsiose, fièvre Q, bartonellose, brucellose, syphilis et infections à *Mycoplasma* spp.

Certaines *infections virales* peuvent également se manifester par une fièvre prolongée comme les infections au virus d'Epstein-Barr (EBV), au cytomégalovirus<sup>3</sup> (CMV), ou au Parvovirus B19. Une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peut également entraîner une fièvre lors de la primo-infection (mais excède rarement 3 semaines), puis plus tardivement en cas de complication (infection ou néoplasie).

Parmi les *infections parasitaires*, la toxoplasmose est à évoquer y compris chez un individu immunocompétent en cas de primo-infection. La distomatose hépatique liée à *Fasciola hepatica* est également cosmopolite et peut être contractée en France en cas de consommation de végétaux infectés. D'autres infections parasitaires sont à rechercher si le patient rapporte un séjour en zone d'endémie. C'est le cas du paludisme qui donne des épisodes de fièvre récurrents lors des accès aigus, mais une fièvre prolongée en cas de forme viscérale évolutive. Les autres parasitoses entrant dans ce contexte sont l'amibiase (ou amœbose) hépatique due à *Entamoeba histolytica* et les autres distomatoses.

3. Primo-infection y compris chez un sujet immunocompétent et réPLICATION prolongée chez un sujet immunodéprimé.

Les *infections fongiques invasives* pouvant être associées à une fièvre prolongée (candidose systémique, pneumocystose, histoplasmose, cryptococcose) touchent essentiellement les sujets immunodéprimés.

## 2. Tumeurs malignes

Toutes les néoplasies peuvent entraîner une fièvre et doivent être évoquées à tout âge. Parmi les tumeurs malignes solides, celles touchant le rein, le foie, le pancréas, les ovaires, la thyroïde et le tube digestif sont celles qui se manifestent plus fréquemment par une fièvre.

Les hémopathies malignes sont fréquemment fébriles. La fièvre peut être « spécifique », c'est-à-dire liée à l'hémopathie ou secondaire à une infection dans ce contexte d'immunodépression.

## 3. Autres maladies inflammatoires

La fièvre est un des symptômes les plus fréquemment présents dans les maladies inflammatoires systémiques. Ces pathologies représentent un groupe hétérogène dont les mécanismes pathogéniques sont mal élucidés (voir [chapitre 10](#)). Des maladies inflammatoires systémiques variables peuvent être diagnostiquées à tout âge : l'artérite à cellules géantes, la plus fréquente des vascularites systémiques, survient après 55 ans ; les connectivites, dont le lupus érythémateux systémique, sont plutôt diagnostiquées chez une jeune femme. La sarcopathie est également une étiologie à évoquer (voir [chapitre 17](#)).

Les syndromes d'activation macrophagique (voir [chapitre 2](#)), dont les mécanismes sont variés, entraînent également une fièvre prolongée.

Certaines maladies inflammatoires digestives (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) et hépatiques (hépatite chronique) peuvent également s'accompagner d'une fièvre prolongée avec parfois peu d'autres symptômes.

Les thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires peuvent se manifester sous la forme d'une fièvre prolongée isolée.

Les rhumatismes microcristallins sont fébriles, mais en général les symptômes articulaires sont au premier plan (voir [chapitre 13](#)).

Les maladies auto-inflammatoires monogéniques sont liées à une mutation génétique impliquant une voie de régulation de l'inflammation dans les cellules de l'immunité innée. Elles sont le plus souvent liées à une activation excessive de l'IL1- $\beta$  ou de NF- $\kappa$ B. C'est le cas de la fièvre méditerranéenne familiale ou maladie périodique, des syndromes périodiques associés à la cryopyrine, du syndrome périodique associé au récepteur du TNF (TRAPS pour *TNF receptor associated periodic syndrome*) et des déficits en mévalonate kinase. La plupart se révèlent dans l'enfance par des épisodes fébriles récurrents accompagnés de divers symptômes. Il faut les évoquer chez un enfant ou un adulte jeune devant la répétition stéréotypée d'épisodes fébriles et en présence d'antécédents familiaux. La prévalence de ces maladies est variable selon les ethnies. Le diagnostic est confirmé par des tests génétiques.

## B. Dérégulations thermiques liées à une thermorégulation anormale non inflammatoire

La dérégulation thermique autonome entraîne un décalage thermique modéré (rarement supérieur à 38 °C) à l'effort. La température est normale au repos. Il n'y a aucun autre symptôme et l'examen clinique est normal. Cette affection bénigne qui touche surtout les jeunes femmes est souvent source d'anxiété et de multiples investigations inutiles.

Certaines endocrinopathies comme l'hyperthyroïdie et le phéochromocytome peuvent s'accompagner d'une fièvre prolongée associée à d'autres symptômes.

Des dysfonctionnements de l'hypothalamus, d'origine traumatique, vasculaire ou tumorale, entraînent une hyperthermie prolongée par défaut de contrôle de l'homéostasie de la température centrale.

Certaines maladies métaboliques liées à un déficit enzymatique, comme la maladie de Fabry, peuvent s'accompagner d'épisodes d'hyperthermie.

## C. Fièvres d'origine médicamenteuse

Cet effet indésirable médicamenteux est sous-diagnostiqué. La fièvre est généralement bien tolérée, mais peut s'accompagner de signes généraux et d'anomalies biologiques telles qu'une éosinophilie, une cytolysé hépatique et une élévation de la protéine C réactive. Les antibiotiques font partie des médicaments susceptibles d'être responsables d'une fièvre prolongée. En cas de suspicion, le médicament incriminé doit être arrêté en évaluant au préalable la balance bénéfice/risque au cas par cas.

Ces fièvres médicamenteuses sont à différencier du syndrome malin des neuroleptiques, qui s'accompagne également d'une hyperthermie mais dont les mécanismes sont différents.

## D. Pathomimie

La température doit être mesurée au repos et vérifiée à plusieurs reprises avant de multiplier les investigations. Pour cela, une hospitalisation de quelques jours est souvent utile. L'absence de confirmation de la fièvre en hospitalisation peut s'observer en cas de fièvre cyclique, mais en général un syndrome inflammatoire biologique est constaté pendant l'épisode et au décours immédiat de celui-ci. En cas de dérégulation thermique autonome, la fièvre disparaît au repos et peut ne pas être observée à l'hôpital. Enfin, certaines fièvres résultent de pathomimie.

# II. Comment procéder à l'enquête étiologique ?

L'enquête étiologique doit être menée minutieusement et adaptée à chaque cas. Il n'y a pas de règle univoque, mais la [figure 6.1](#) propose un arbre décisionnel pour mener cette enquête.

## A. Grands principes à respecter

Il faut tout d'abord tenir compte du contexte du patient, c'est-à-dire de son âge, de ses antécédents personnels et familiaux, et rechercher la notion de voyages récents, notamment dans des pays tropicaux. Ces éléments sont recueillis lors d'un interrogatoire minutieux.

Des examens cliniques répétés doivent ensuite être menés afin de rechercher une anomalie caractéristique d'une pathologie sous-jacente et d'évaluer la gravité du tableau.

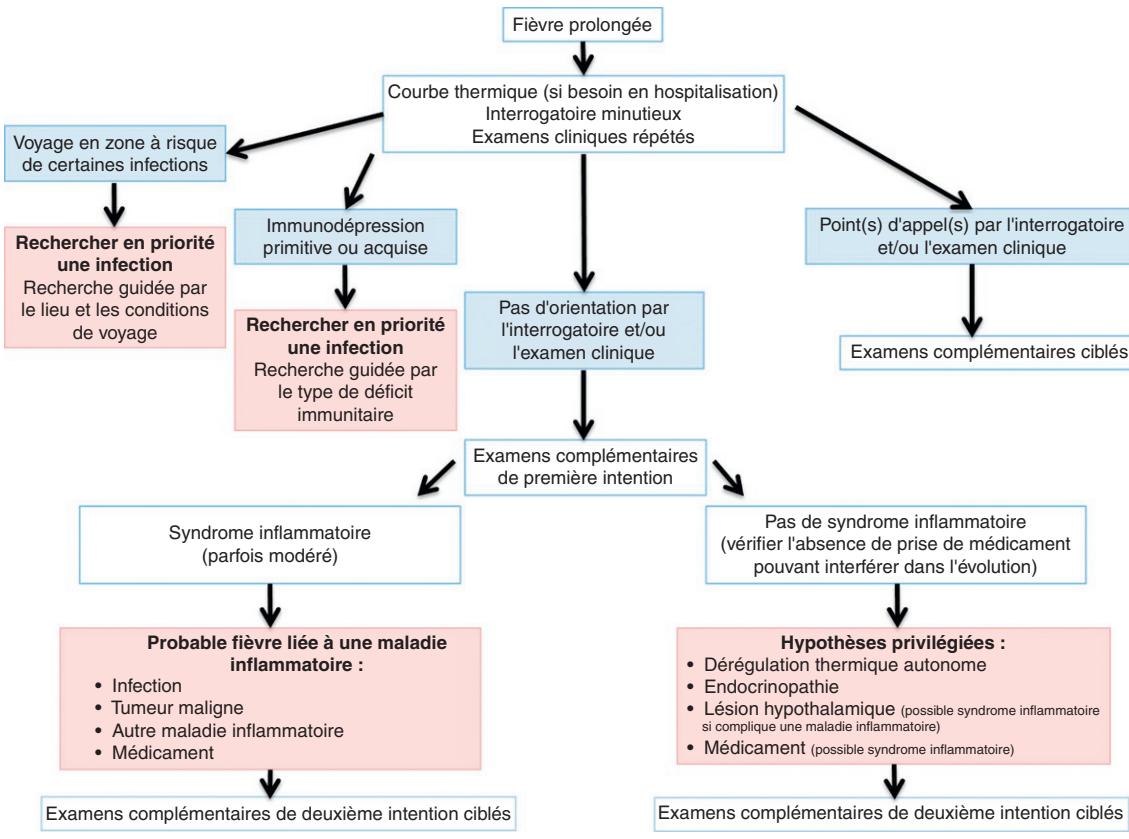
La prescription d'exams paracliniques doit être utile et, par conséquent, limitée et adaptée au contexte.

Enfin, il convient de limiter l'introduction de nouveaux médicaments pendant l'enquête afin d'éviter de masquer des anomalies cliniques ou paracliniques.

## B. Interrogatoire

C'est une étape essentielle. Il convient de recueillir :

- la durée et évolution de la fièvre, le profil de la courbe thermique;
- les autres symptômes, notamment les signes permettant d'évaluer l'état général;



**Fig. 6.1. Enquête étiologique en cas de fièvre prolongée.**

- les antécédents personnels médicaux, chirurgicaux, obstétricaux, la notion de pose de matériel étranger (prothèse valvulaire, articulaire, chambre implantable, etc.), la présence de facteurs d'immunodépression (VIH, chimiothérapie, etc.). En cas d'immunodépression, l'enquête sera guidée par le type d'immunodépression (voir [chapitre 3](#)) ;
- les antécédents familiaux, notamment de pathologie inflammatoire ou de néoplasie ;
- la notion d'un voyage en zone tropicale et l'utilisation ou non lors de celui-ci d'une chimioprophylaxie ;
- l'origine ethnique du patient ;
- la notion d'un contage particulier ;
- un contact avec des animaux ;
- l'exercice d'une profession et d'activités de loisirs potentiellement impliquées (baignade, séjours en forêts) ;
- l'existence de conduite(s) à risque ;
- la prise de médicament(s).

## C. Analyse de la courbe thermique

Il est indispensable de demander au patient de réaliser une courbe de température et souvent nécessaire de suivre l'évolution pluriquotidiennement au repos lors d'une hospitalisation. Il faut en effet s'assurer de la réalité de la fièvre, connaître l'importance du décalage thermique et apprécier l'aspect de la courbe thermique qui a un profil différent selon les étiologies. Une fièvre continue ou en plateau est ainsi observée dans la brucellose et les rickettsioses ; les états

septiques donnent une fièvre intermittente, parfois avec de grandes oscillations et avec des retours quotidiens à la normale. Cela est aussi observé, et qualifié de fièvre hectique, au cours de la maladie de Still de l'adulte et des lymphomes. Une fièvre discontinue mais récidivante, en l'absence d'interférence médicamenteuse, doit faire évoquer des étiologies particulières infectieuses ou inflammatoires. C'est le cas des borrélioses, des infections biliaires, intestinales ou rénales, des foyers infectieux profonds, des infections liées à la présence de matériel étranger. Les maladies inflammatoires monogéniques et la maladie de Behçet peuvent également donner ce tableau.

## D. Examen clinique

Il est capital de mener un examen clinique complet et rigoureux et de le répéter au moment et en dehors des accès fébriles.

## E. Examens paracliniques

La demande d'examens paracliniques est guidée par l'identification du contexte lors de l'interrogatoire et par les données de l'examen clinique.

S'il existe une orientation claire, les examens sont ciblés pour confirmer l'hypothèse diagnostique.

S'il n'y a pas d'orientation précise, les examens sont prescrits graduellement, en commençant par les examens les plus simples et les moins invasifs. Le [tableau 6.1](#) propose une liste d'examens complémentaires biologiques et d'imagerie, classés en examens de première et de seconde intention. Cette démarche est à nuancer en fonction de la sévérité du tableau clinique. En cas d'altération rapide de l'état général ou de terrain à risque (immunodépression sévère par exemple), il est justifié de demander rapidement des examens complémentaires même coûteux et invasifs pour permettre une prise en charge thérapeutique adaptée rapidement.

Au terme de cette enquête, un certain nombre de fièvres restent d'origine indéterminée (entre 9 et 50 % selon les études).

En pratique, lorsque l'enquête étiologique n'a pas permis de poser un diagnostic, si les examens cliniques répétés et les différents tests paracliniques sont normaux ou montrent des

**Tableau 6.1.** Liste non exhaustive d'examens complémentaires pouvant être proposés dans l'enquête étiologique d'une fièvre prolongée

Examens de première intention en l'absence d'orientation	
Examens biologiques	Examens d'imagerie
Numération formule sanguine avec frottis CRP, fibrinogène Électrophorèse des protéines sanguines Ionogramme, créatininémie Calcémie + albuminémie ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, gamma-GT et bilirubine libre et conjuguée LDH, CPK Ferritinémie TSH 3 hémocultures aéro-anaérobies prolongées ECBU Bandelette urinaire (protéinurie, hématurie)	Radiographie thoracique face et profil Échographie abdominale, rénale, pelvienne Radiographie des sinus Panoramique dentaire Échographie cardiaque si terrain à risque d'endocardite

### Examens de deuxième intention

Choix des examens et délai de réalisation en fonction des orientations cliniques et paracliniques initiales et de la sévérité globale du tableau du patient

Sérologies virales : VIH et antigène p24, EBV, CMV, parvovirus B19

Sérologies bactériennes : rickettsiose, *Coxiella burnetti*, *Bartonella*, TPHA VDRL, *Mycoplasma pneumoniae*, brucellose, TDM thoraco-abdomino-pelvienne

Écho-Doppler veineux des membres inférieurs

Échographie cardiaque transthoracique puis transœsophagienne en cas de valves mal vues ou de prothèse(s) valvulaire(s)

Bilan immunologique : anticorps antinucléaires, anticorps anti-ADN natif, C3, C4, CH50, anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), cryoglobuline

Recherche de mycobactéries :

- si suspicion de tuberculose pulmonaire : prélèvements de crachats et/ou tubages gastriques × 3 pour examen direct et culture de mycobactéries
- si suspicion de tuberculose extrapulmonaire : culture de mycobactéries sur sang et urine, autre tissu prélevé, test de détection de la production d'interféron γ

Fond d'œil à la recherche de signes de vascularite, nodules, emboles

Biopsie de l'artère temporale pour examen anatomopathologique chez un sujet de plus de 55 ans, en particulier en cas de céphalée et d'abolition d'un pouls temporal

Biopsie ostéomédullaire avec examen anatomopathologique (et myéloculture si suspicion d'infection)

Fibroscopie gastroduodénale et coloscopie totale, surtout en cas de symptômes digestifs récents, de fièvre récurrente, d'antécédents néoplasiques familiaux, de carence martiale

Analyse génétique si suspicion de maladie inflammatoire monogénique

Recherche d'agents infectieux par biologie moléculaire (à réservé à des contextes particuliers)

F18/FDG TEP-scan en cas de syndrome inflammatoire et aucune orientation et de tableau clinique grave

Biopsies d'organe (peau, ganglion, muscle, nerf périphérique, foie, rein, etc.) en fonction de l'orientation avec analyses anatomopathologiques et éventuellement microbiologiques

CMV : cytomégalovirus ; CPK : créatine phosphokinase ; CRP : C-reactive protein (protéine C réactive) ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; LDH : lactate déshydrogénase ; TDM : tomodensitométrie ; TSH : thyroid stimulating hormone.

anomalies minimes et que le patient n'a pas de signe de gravité, il est préférable de prendre du recul. Il faut prévoir de revoir le patient à distance, en l'informant que l'apparition d'un nouveau symptôme nécessite une consultation rapide. Dans un certain nombre de cas, la fièvre s'amende spontanément. Le pronostic est généralement bon.

À l'inverse, s'il existe une altération de l'état général et des signes de dysfonction d'organe(s), des examens plus invasifs sont indiqués. Un traitement d'épreuve est parfois introduit en fonction des hypothèses diagnostiques privilégiées. Il peut s'agir d'un traitement antituberculeux ou d'une corticothérapie. Ces situations sont généralement discutées collégialement.

### Notions indispensables

- Les fièvres prolongées résultent de processus très divers, majoritairement infectieux, inflammatoires ou tumoraux.
- L'orientation diagnostique repose sur un interrogatoire minutieux, et sur un examen clinique complet qu'il faut répéter.
- La réalisation des examens paracliniques est conditionnée par les orientations diagnostiques obtenues grâce à l'interrogatoire et l'examen clinique.
- En l'absence de signe d'orientation clinique, la hiérarchie des examens paracliniques à réaliser dépend de l'âge du patient, de la sévérité du tableau clinique et des résultats des examens de première intention (présence d'un syndrome inflammatoire, signe de dysfonction d'organe[s]).
- En cas de fièvre prolongée demeurant d'étiologie inconnue, la conduite à tenir est discutée au cas par cas en fonction de la gravité du tableau.

This page intentionally left blank

# Pathologies auto-immunes : généralités

- I. Classification des maladies auto-immunes
- II. Épidémiologie
- III. Facteurs de risque génétiques et environnementaux
- IV. Mécanismes lésionnels dans les maladies auto-immunes
- V. Anomalies biologiques des maladies auto-immunes
- VI. Traitement des maladies auto-immunes : actualités et perspectives

**Item 188** Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement

## Objectifs pédagogiques

- 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.

## Réflexe transversalité

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Ce chapitre pose des notions générales essentielles à la compréhension des chapitres traitant les différentes maladies auto-immunes ainsi que les grands syndromes rencontrés en médecine interne. Nous vous conseillons de comprendre les notions abordées dans ce chapitre avant d'aborder les items suivants :

- Item 185 : Déficit immunitaire
- Item 186 : Fièvre prolongée
- Item 187 : Fièvre chez le patient immunodéprimé
- Item 189 : Connaître les principaux types de vascularites
- Item 190 : Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides
- Item 192 : Polyarthrite rhumatoïde
- Item 198 : Biothérapies et thérapies ciblées

Les grands principes des traitements abordés dans ce chapitre seront détaillés dans le [chapitre 24](#), dans l'annexe ainsi que dans les chapitres des différentes pathologies auto-immunes.

### A. Pour comprendre

En 1897, le microbiologiste allemand Paul Ehrlich a découvert une des caractéristiques fondamentales du système immunitaire : son pouvoir de discriminer le soi du non-soi. Par l'expression *horror autotoxicus*, il a été le premier à définir la capacité du système immunitaire de rejeter les substances étrangères tout en laissant intactes les structures de l'organisme. Ehrlich

postulait alors que toute anomalie dans la reconnaissance du soi et du non-soi pouvait déclencher l'apparition d'une réaction immunitaire contre un ou plusieurs des constituants de l'organisme, entraînant sa destruction. Ehrlich venait de définir la pathologie auto-immune.

La capacité de discriminer le soi du non-soi est un processus actif acquis dans les organes lymphoïdes primaires, la moelle osseuse hématopoïétique et le thymus (tolérance centrale), puis parachevé en périphérie dans les organes lymphoïdes secondaires (tolérance périphérique). À l'issue de ce processus, les lymphocytes B et T reconnaissant les propres constituants de l'organisme ont été soit éliminés (délétion), soit exclus des sites anatomiques exprimant l'autoantigène (ignorance), soit fonctionnellement paralysés par des mécanismes intrinsèques (anergie) ou extrinsèques (cellules régulatrices).

Une maladie auto-immune se déclare lorsque cette tolérance est rompue. L'organisme déclenche alors une réponse immunitaire adaptative délétère à l'encontre d'un ou de plusieurs constituants du soi, entraînant une symptomatologie clinique en rapport avec la spécificité de la réponse auto-immune.

## I. Classification des maladies auto-immunes

Les lésions tissulaires qui découlent d'une réponse auto-immune dépendent de la localisation de l'autoantigène. Si celui-ci est confiné au sein d'un tissu ou d'un organe, les répercussions cliniques sont limitées à ce tissu et on parle de maladie auto-immune spécifique d'organe. En revanche, si l'autoantigène est largement distribué dans l'organisme, les lésions sont disséminées au sein de différents tissus et on parle de maladie auto-immune non spécifique d'organe ([tableau 7.1](#)).

### A. Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes

Les maladies auto-immunes systémiques peuvent toucher tous les tissus de l'organisme. Les principales caractéristiques cliniques et immunologiques des connectivites et vascularites systémiques sont rappelées dans les [tableaux 7.2](#) et [7.3](#). Certaines font l'objet d'un chapitre dédié dans cet ouvrage.

Les caractéristiques de la symptomatologie et l'éventuelle association avec des atteintes viscérales permettent de préciser le diagnostic différentiel entre les différentes connectivites : lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, dermatomyosite et polymyosite, syndrome de Gougerot-Sjögren. Ces maladies peuvent être associées chez un même malade. La présence de certains autoanticorps, en particulier les anticorps antinucléaires, les facteurs rhumatoïdes et les anticorps anti peptides cycliques citrullinés (CCP), permet d'orienter le diagnostic différentiel entre ces différentes connectivites ([tableau 7.2](#)).

**Tableau 7.1.**

Exemples de maladies auto-immunes spécifiques d'organe	Exemples de maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organe
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diabète de type 1</li> <li>– Thyroïdite auto-immune</li> <li>– Hépatopathies auto-immunes</li> <li>– Myasthénie</li> <li>– Maladies bulleuses auto-immunes</li> <li>– Vitiligo</li> <li>– Uvéite auto-immune</li> <li>– Rétinite auto-immune</li> <li>– Cytopénies auto-immunes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lupus érythémateux systémique</li> <li>– Syndrome de Gougerot-Sjögren</li> <li>– Polyarthrite rhumatoïde</li> <li>– Sclérodermie systémique</li> <li>– Myopathies auto-immunes</li> <li>– Connectivite mixte</li> <li>– Vascularite primitive</li> <li>– Polychondrite atrophante</li> </ul>

**Tableau 7.2.** Éléments d'orientation en cas de suspicion de connectivité

	Lupus érythémateux systémique	Polyarthrite rhumatoïde	Syndrome de Gougerot-Sjögren	Sclérodermie systémique	Myosites inflammatoires	Connectivité mixte
Signes d'appel fréquents	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Photosensibilité</li> <li>- Signes cutanéophanériens</li> <li>- Polyarthrite distale non érosive</li> <li>- Péricardite</li> <li>- Glomérulonéphrite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polyarthrite distale symétrique érosive</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome sec</li> <li>- Fluxion parotidienne</li> <li>- Polyarthrite distale non érosive</li> <li>- Neuropathie périphérique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de Raynaud avec microangiopathie</li> <li>- Scléroderylie</li> <li>- Ulcérations digitales</li> <li>- Reflux gastro-œsophagien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Myalgies</li> <li>- Faiblesse musculaire</li> <li>- Amyotrophie</li> <li>- Élevation des enzymes musculaires</li> <li>- Parfois signes cutanés et articulaires</li> <li>- Parfois pneumopathie interstitielle</li> <li>- Âge et sexe variables selon le type de myosite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de Raynaud avec microangiopathie</li> <li>- Aspect boudiné des doigts</li> <li>- Synovite</li> <li>- Myalgies</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Survenant chez une femme</li> <li>- Entre 20 et 30 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Survenant chez une femme</li> <li>- Entre 40 et 60 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Survenant chez une femme</li> <li>- Entre 40 et 60 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Survenant chez une femme</li> <li>- Entre 40 et 60 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Survenant chez une femme</li> <li>- Entre 20 et 50 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Survenant chez une femme</li> <li>- Entre 20 et 50 ans</li> </ul>
Signes anatomo-pathologiques				<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsie de la membrane synoviale articulaire exceptionnellement réalisée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsie des glandes salivaires accessoires utile : infiltrat de lymphocytes et plasmocytes s'organisant en follicules accompagné d'altérations glandulaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsie musculaire utilisée : lésions et infiltrat inflammatoire variables selon le type de myosite</li> <li>- Biopsie cutanée : rarement réalisée (diagnostic clinique) : fibrose du collagène du derme, infiltrat inflammatoire variable selon la phase de la maladie</li> </ul>

(Suite)

**Tableau 7.2.** Suite

	Lupus érythémateux systémique	Polyarthrite rhumatoïde	Syndrome de Gougerot-Sjögren	Sclérodermie systémique	Myosites inflammatoires	Connectivité mixte
Signes biologiques immunologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AAN           <ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-ADN bicaténaire</li> <li>• anti-SSA</li> <li>• anti-SSB</li> <li>• anti-Sm</li> <li>• anti-RNP</li> </ul> </li> <li>- Hypocomplémentémie lors des poussées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Facteur rhumatoïde</li> <li>- Ac antigéptides cycliques citrullinés (CCP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AAN           <ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-SSA</li> <li>• anti-SSB</li> </ul> </li> <li>- Facteur rhumatoïde fréquent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AAN (cibles mutuellement exclusives)           <ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-topoisomérase 1 (Sc70)</li> <li>• anti-centromère</li> <li>• anti-ARN polymérase III</li> </ul> </li> <li>- cible parfois non identifiée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AAN reconnaissant des antigènes cytoplasmiques : (cibles mutuellement exclusives)           <ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-t-RNA-synthétases</li> <li>• TRIM33</li> </ul> </li> <li>- AAN reconnaissant des antigènes nucléaires (cibles mutuellement exclusives)           <ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-CADM-140/MDA-5</li> <li>• anti-SRP</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AAN :           <ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-RNP à un titre élevé</li> </ul> </li> </ul>

AAN : anticorps antinucléaires.

**Tableau 7.3.** Éléments d'orientation en cas de suspicion d'une vascularite systémique

	Vascularites touchant les artères de gros calibre	Vascularite touchant les artères de moyen calibre	Vascularites touchant les artères de petit calibre				Vascularite touchant les artères et les veines		
	Maladie de Takayasu	Maladie de Horton	Périartérite noueuse	Granulomatose avec polyangéite	Granulomatose éosinophile avec polyangéite	Polyangéite microscopique	Purpura rhumatoïde	Cryoglobulinémie	Maladie de Behcet
Signes d'appel fréquents	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Claudication des membres supérieurs</li> <li>- Absence de pouls huméral</li> <li>- HTA</li> <li>- Baisse de l'acuité visuelle brutale</li> <li>- Fièvre</li> <li>- Pas d'atteinte rénale</li> <li>- ATTAVC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Céphalées temporales</li> <li>- Claudication de la mâchoire</li> <li>- Baisse de l'acuité visuelle</li> <li>- Fièvre</li> <li>- Orchite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fièvre</li> <li>- Myalgies</li> <li>- Athralgies</li> <li>- Mono-/multinévrite</li> <li>- HTA récente</li> <li>- Nodules sous-cutanés</li> <li>- Livedo</li> <li>- Orchite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rhinite croûteuse</li> <li>- Nodules pulmonaires</li> <li>- Hémorragie alvéolaire</li> <li>- Fièvre</li> <li>- Glomérulo-néphrite</li> <li>- Fièvre</li> <li>- Glomérulo-néphrite</li> <li>- Mono-/multinévrite</li> <li>- Arthralgies/arthrites</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asthme tardif et grave</li> <li>- Fièvre</li> <li>- Polyposé nasale</li> <li>- Glomérulo-néphrite</li> <li>- Atteinte cardiaque</li> <li>- Mono-/multinévrite</li> <li>- Arthralgies/arthrites</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glomérulo-néphrite</li> <li>- Hémorragie alvéolaire</li> <li>- Fièvre</li> <li>- Purpura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte cutanée (purpura, urticaire fixe, ulcères)</li> <li>- Atteinte digestive</li> <li>- Glomérulonéphrite</li> <li>- Neuropathie périphérique</li> <li>- Syndrome de Raynaud</li> <li>- Glomérulo-néphrite (surtout si adulte)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aphites buccaux</li> <li>- Aphites génitaux</li> <li>- Uvête</li> <li>- Pseudofolliculite</li> <li>- Thrombophébites</li> <li>- Oligoarthrite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte cutanée (purpura vasculaire)</li> <li>- Atteinte digestive (ulcérations, hémorragies)</li> <li>- Raynaud</li> </ul>

(Suite)

**Tableau 7.3. Suite**

		Vascularites touchant les artères de moyen calibre					Vascularites touchant les artères de petit calibre			Vascularite touchant les artères et les veines	
Vascularites touchant les artères de gros calibre		Vascularite noueuse		Vascularites associées aux ANCA			Cryoglobulinémie		Maladie de Behcet		
Maladie de Takayasu	Maladie de Horton	Périartérite noueuse	Granulomateuse avec polyangéite	Granulomatose éosinophile avec polyangéite	Polyangéite microscopique	Purpura rhumatoïde	Biopsie d'un tissu (poumon, ORL, peau) : vascularite granulomateuse et nécrosante des petites artères et veines. Le granulome peut être péri- ou extravasculaire	Biopsie d'un tissu (poumon, peau) : vascularite leucocytotlasique avec nécrose des petites artères et veines, infiltrat cellulaire polymorphe, pas de granulome	Biopsie cutanée : vascularite leucocytotlasique avec nécrose fibrinoïde, et dépôts d'immunoglobulines en IF	Biopsie cutanée : vascularite leucocytotlasique avec nécrose fibrinoïde, et dépôts d'immunoglobulines en IF	
Signes anatomo-pathologiques	- Analyse de paroi artérielle (rare, possible si geste chirurgical) : artérite prédominant à la jonction média-adventice, rare cellules géantes et respect de la limitante élastique interne - L'intégrité de l'artère sur le prélèvement n'élimine pas le diagnostic (car atteinte segmentaire et focale)	- Biopsie de l'artère temporaire : artérite granulomateuse à cellules géantes prédominant au sein de la média et rompant la limite élastique interne - L'intégrité de l'artère sur le prélèvement n'élimine pas le diagnostic (car atteinte segmentaire et focale)	- Biopsie d'un tissu (muscle, nerf) : vascularite nécrosante des artères de petit et moyen calibres. Infiltrat cellulaire polymorphe, rare granulome	- Biopsie d'un tissu (poumon, ORL, peau) : vascularite granulomateuse et nécrosante des petites artères et veinules. Le granulome peut être péri- ou extravasculaire	- Ponction-biopsie rénale si rein fortement déconseillée en raison du risque d'hématoème par rupture de microanevrisme sans dépôt immun en IF	- Ponction-biopsie rénale si rein atteint : glomérulonéphrite proliférative extracapillaire sans dépôt immun en IF	- Ponction-biopsie rénale si rein atteint : glomérulonéphrite proliférative extracapillaire sans dépôt immun en IF	- Ponction-biopsie rénale si rein atteint : glomérulonéphrite proliférative extracapillaire sans dépôt d'IgA en IF	- Biopsie cutanée : vascularite leucocytotlasique avec nécrose fibrinoïde, et dépôts d'immunoglobulines en IF	- Biopsie cutanée : vascularite leucocytotlasique avec nécrose fibrinoïde, et dépôts d'immunoglobulines en IF	
Signes biologiques immuno-logiques	- Syndrome inflammatoire - Pas de marqueur spécifique	- Syndrome inflammatoire - Pas d'ANCA (si présents, pourraient remettre en cause le diagnostic)	- Syndrome inflammatoire - ANCA fréquents : • anti-PR3 le plus souvent • anti-MPO parfois (cibles mutuellement exclusives)	- Syndrome inflammatoire - Hyperéosinophilie - Élevation des IgE sériques - ANCA (60 % des cas) : • anti-MPO	- Syndrome inflammatoire - ANCA fréquents : • anti-MPO le plus souvent	- Syndrome inflammatoire - Cryoglobulinémie (surtout types II et III) - Hypocomplémentémie : C4 et CH50 bas	- Syndrome inflammatoire - Cryoglobulinémie (surtout types II et III) - Hypocomplémentémie : C4 et CH50 bas	- Syndrome inflammatoire - Cryoglobulinémie (surtout types II et III) - Hypocomplémentémie : C4 et CH50 bas	- Syndromes inflammatoires - Cryoglobulinémie (surtout types II et III) - Hypocomplémentémie : C4 et CH50 bas	- Syndromes inflammatoires - Cryoglobulinémie (surtout types II et III) - Hypocomplémentémie : C4 et CH50 bas	

ATT : accident ischémique transitoire; ANCA : anticorps antinucléaires; AVC : accident vasculaire cérébral; HTA : hypertension artérielle; Ig : immunofluorescence directe; Ig : immunoglobulines; VHB : virus de l'hépatite C.

Les vascularites systémiques sont un groupe d'affections caractérisées par une atteinte inflammatoire des vaisseaux sanguins artériels, capillaires et veineux conduisant à une altération de la paroi vasculaire pouvant aboutir à une sténose ou à l'occlusion des lumières vasculaires par une thrombose. Les différents aspects nosologiques sont détaillés dans le [tableau 7.3](#).

## B. Maladies auto-immune spécifiques d'organes

Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes se caractérisent par une symptomatologie en lien avec la dysfonction du tissu ou de l'organe cible.

La thyroïdite de Hashimoto est le prototype de la maladie auto-immune spécifique d'organe. La réponse auto-immune observée au cours de cette affection est dirigée contre des auto-antigènes thyroïdiens (thyroglobuline et thyroperoxydase) et conduit à la destruction élective de la thyroïde.

Ces maladies auto-immunes spécifiques d'organes peuvent donc toucher des organes du système endocrinien (thyroïdite de Hashimoto, maladie de Basedow, diabète de type 1, insuffisance surrénalienne auto-immune), du système digestif (hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive, maladie de Biermer), la peau (dermatoses bulleuses auto-immunes : pemphigus, pemphigoïde et épidermolyse bulleuse acquise), le système nerveux central (sclérose en plaques) ou périphérique (myasthénie) et le rein (syndrome de Goodpasture).

Certaines maladies auto-immunes spécifiques d'organes peuvent être associées à une maladie auto-immune non spécifique d'organe, par exemple thyroïdite de Hashimoto et syndrome de Gougerot-Sjögren.

## II. Épidémiologie

### A. Généralités

Les maladies auto-immunes représentent la troisième cause de morbidité dans les pays développés. Leur prévalence est variable d'une maladie à l'autre et selon les zones géographiques. Par exemple, les dysthyroïdies 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 d'environ 1000 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 insulinodépendant a une prévalence de 200 à 300 pour 100 000 habitants. La prévalence de la maladie cœliaque 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 plus rare, avec une prévalence de 50 à 100 pour 100 000 habitants. Il en est de même pour la sclérodermie systémique qui a une prévalence d'environ 10 pour 100 000 habitants. La prévalence de la sclérodermie 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 % dans les pays développés, ce qui en fait un problème de santé publique majeur que l'on situe juste derrière les cancers et les maladies cardiovasculaires.

## B. Facteurs liés au sexe

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 sclérodermie systémique, 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 sclérodermie. Le syndrome de Gougerot-Sjögren touche les femmes dans 90 % des cas et s'observe surtout autour de la période de la ménopause, avec un âge moyen lors de l'apparition du premier symptôme de 43 ans.

Cependant, dans certaines maladies auto-immunes comme le diabète insulinodépendant, l'incidence est la même chez les filles et chez les garçons.

## III. Facteurs de risque génétiques et environnementaux

Bien qu'il existe très peu de maladies auto-immunes monogéniques, elles ont toutes une composante génétique. Celle-ci est appréhendée notamment par la présence de plusieurs cas dans certaines familles, un taux de concordance plus élevé chez les jumeaux monozygotes que chez les dizygotes, ou une prévalence variable selon les groupes ethniques. Enfin, on note souvent une association ou une liaison avec divers marqueurs génétiques. Les facteurs de risque génétique sont endogènes, mais il existe aussi des facteurs exogènes ou environnementaux.

### A. Facteurs de risque génétiques

#### 1. Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH-HLA chez l'homme)

La conjonction de certains facteurs d'environnement et de certains gènes rend le développement de la maladie possible, sans qu'il y ait pour autant de dysfonctionnement au niveau génétique. C'est en cela qu'il est difficile d'expliquer aux malades la notion de composante génétique sans anomalie de gène : *on transmet un facteur de risque, pas une maladie*. L'association entre certains génotypes du CMH et certaines maladies auto-immunes n'est pas fortuite, puisque la réponse auto-immune met en jeu des lymphocytes T autoréactifs dont le récepteur pour l'anti-gène reconnaît des peptides complexés aux molécules de CMH. L'association HLA-maladie auto-immune peut s'expliquer simplement par l'aptitude particulière de certains allèles HLA à présenter certains autoantigènes aux lymphocytes T. Le CMH est impliqué aussi au niveau central, puisqu'il intervient dans la présentation des autoantigènes lors de la sélection positive et qu'il joue un rôle dans la constitution du répertoire des récepteurs T pour l'antigène (TCR ou *T-cell receptor*), en particulier dans le répertoire des TCR autoréactifs. En effet, certains peptides du soi pourraient être complexés à certaines molécules de CMH et permettre la sélection positive des lymphocytes T. Toutefois, l'expression de ces peptides serait trop faible pour permettre ensuite la délétion des clones autoréactifs lors de la sélection négative.

Parmi les exemples les plus marquants d'association entre allèle HLA et maladies auto-immunes, on peut citer l'allèle HLA-B27 présent chez plus de 95 % des patients atteints de spondylarthrite ankylosante, alors qu'il est présent chez seulement 8 % des sujets sains. Ainsi, la molécule HLA-B27 apparaît comme un élément de prédisposition génétique de grande valeur et sa recherche est réalisée en routine en France. La présence de cet allèle est d'ailleurs un des critères diagnostiques de classification des spondyloarthropathies. D'autres maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, le diabète, la maladie coeliaque ou la sclérose en plaques sont associées à des allèles HLA de classe II, comme les allèles DR4 ou DR3, sans que ces associations n'atteignent le niveau observé avec la spondylarthrite ankylosante.

## 2. Autres gènes impliqués

Le génotype HLA n'est pas le seul facteur génétique de prédisposition à l'auto-immunité. Les jumeaux monozygotes qui ont en commun l'ensemble de leurs gènes ont en effet beaucoup plus de risques de développer la même maladie auto-immune que des jumeaux dizygotes qui partagent le même génotype HLA. Cela démontre que d'autres gènes peuvent intervenir dans la prédisposition à la maladie. Parmi ces facteurs, on peut citer les gènes du complément, des récepteurs aux fragments constants (Fc) des immunoglobulines, des récepteurs de mort cellulaire, des cytokines, des récepteurs de l'immunité innée Toll ou les gènes codant les enzymes de synthèse des hormones stéroïdiennes.

## B. Facteurs de risque environnementaux

### 1. Micro-organismes

L'implication de facteurs environnementaux dans la survenue des maladies auto-immunes est suspectée sur la constatation que l'incidence des maladies auto-immunes n'est pas la même chez les jumeaux monozygotes et est dépendante de la localisation géographique des malades et de leur mode de vie.

Le rôle d'agents infectieux a été suspecté en particulier sur des différences de profils sérologiques entre malades et témoins (c'est le cas dans l'association sclérose en plaques et virus d'Epstein-Barr), et sur la détection du génome de différents virus au sein des lésions.

Plus récemment, l'implication des récepteurs Toll et de l'interféron  $\alpha$ , normalement produit au décours d'infections virales, dans la physiopathologie de certaines maladies auto-immunes a renforcé cette association.

Il est vraisemblable, cependant, qu'aucune étude épidémiologique ne parviendra à mettre en évidence le rôle d'un agent infectieux spécifique dans une maladie auto-immune car un même agent peut probablement déterminer des maladies différentes chez des sujets génétiquement différents. Inversement, il est possible que divers agents déterminent le même type de pathologie chez des individus différents. Par ailleurs, la maladie auto-immune peut se déclarer très longtemps après un épisode infectieux qui a guéri spontanément ou est éventuellement passé inaperçu.

### 2. Facteurs physicochimiques

La photosensibilité cutanée fait partie des critères diagnostiques du lupus érythémateux systémique. Les radiations UV sont susceptibles de déclencher des poussées de la maladie, en particulier cutanées. Elles agiraient en augmentant l'apoptose des kératinocytes et en libérant ainsi de grandes quantités d'antigènes nucléaires : nucléosomes, antigène Ro/SSA.

D'autres facteurs environnementaux peuvent également jouer un rôle dans le déclenchement ou l'entretien d'une maladie auto-immune; c'est le cas de toxiques comme la silice, dont l'exposition a été associée au développement de la sclérodermie systémique, du tabac ou encore de facteurs liés au stress.

De très nombreux médicaments peuvent induire des maladies auto-immunes. C'est le cas, notamment, des thrombopénies et des anémies hémolytiques auto-immunes. Les médicaments agissent souvent comme des haptènes et deviennent immunogéniques après liaison avec une protéine porteuse (par exemple thrombopénie induite par la quinine). Certains médicaments peuvent aussi favoriser la survenue de maladies auto-immunes en inhibant les fonctions des cellules régulatrices ( $\alpha$ -méthyl-DOPA). Des médicaments comme le procaïnamide ou l'hydralazine, les sels d'or et la D-pénicillamine peuvent induire des lupus.

## IV. Mécanismes lésionnels dans les maladies auto-immunes

Les modèles animaux ont permis de mettre en évidence deux types de mécanismes physiopathologiques de maladies auto-immunes :

- une réponse immunitaire essentiellement humorale : des autoanticorps sont alors retrouvés au niveau des lésions tissulaires. Ces maladies sont transférables de l'homme à l'animal par le sérum, ou de la mère à l'enfant en période néonatale. Ces maladies peuvent être améliorées par des plasmaphérèses. Elles représentent une minorité des maladies auto-immunes ;
- une réponse immunitaire essentiellement cellulaire : dans ces maladies auto-immunes, des lymphocytes T sont retrouvés au niveau lésionnel, et des lymphocytes T autoréactifs peuvent être mis en évidence. Il existe une prédisposition HLA en faveur d'un rôle des lymphocytes T dans la maladie (gènes de classe II).

Cette distinction reste assez théorique puisque les deux mécanismes sont souvent impliqués dans une même maladie auto-immune. Néanmoins, la connaissance des mécanismes lésionnels prépondérants dans une maladie auto-immune est utile, car elle aide le clinicien dans le choix du traitement. On peut par exemple cibler les lymphocytes T avec des anticorps monoclonaux dans des maladies médierées par une activation cellulaire T dérégulée.

En pratique, il est important de rappeler que la présence d'autoanticorps dans le sérum n'implique pas leur pathogénicité. Dans des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique ou la polyarthrite rhumatoïde, des autoanticorps sont retrouvés dans le sérum et sont des critères diagnostiques fiables alors que leur rôle physiopathologique reste discuté.

Par ailleurs, théoriquement, la mise en évidence de lymphocytes T autoréactifs pourrait participer au diagnostic de maladie auto-immune pour certains patients. Cependant, les lymphocytes T autoréactifs ne sont pas recherchés en pratique courante pour des raisons techniques, en particulier la nécessité de stimulation *in vitro* en présence de cellules présentatrices d'antigènes autologues.

110

### A. Rôle des autoanticorps

Les autoanticorps peuvent avoir un rôle pathogène par différents mécanismes.

Ils peuvent être cytotoxiques en présence du complément, par exemple au cours des anémies hémolytiques où ils sont responsables de la destruction des globules rouges.

Les autoanticorps peuvent aussi opsoniser la cellule ou la structure portant l'autoantigène, provoquant ainsi sa destruction par les macrophages. C'est par exemple le cas du purpura thrombopénique immunologique (PTI).

Le dépôt de complexes immuns autoanticorps/autoantigène conduit à l'activation proinflammatoire du complément, dans les néphropathies glomérulaires du lupus. Il s'agit alors le plus souvent d'antigènes solubles.

Certains autoanticorps interfèrent avec des récepteurs cellulaires. Il peut s'agir d'autoanticorps bloquants, comme les anticorps antirécepteurs de l'acétylcholine de la myasthénie. Au contraire, certains autoanticorps sont agonistes ; c'est le cas des anticorps antirécepteurs de la TSH stimulant les thyrocytes dans la maladie de Basedow. Enfin, certains autoanticorps interfèrent avec différentes structures cellulaires comme les anticorps antiphospholipides.

### B. Rôle des lymphocytes T

Des lymphocytes T peuvent aussi, de manière conjointe ou isolée, être directement responsables des lésions de certaines maladies auto-immunes. Cela a été démontré dans des maladies auto-immunes expérimentales comme l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale

(EAE, modèle animal de sclérose en plaques) et le diabète insulinodépendant (DID) de la souris NOD (*non obese diabetic*), par exemple, où la maladie n'est pas transmissible par le sérum, mais seulement par les lymphocytes T.

Les lymphocytes T CD4 peuvent participer à la réaction inflammatoire par la synthèse de cytokines, ou exercer un pouvoir cytotoxique direct par l'expression de récepteurs de mort.

Les lymphocytes T cytotoxiques CD8 peuvent induire des lésions cellulaires par l'exocytose de molécules cytotoxiques ou l'engagement de récepteurs de mort conduisant à l'apoptose.

## V. Anomalies biologiques des maladies auto-immunes

### A. Anomalies immunologiques : les autoanticorps

#### 1. Les différents types d'anticorps

Les autoanticorps sont les principaux marqueurs immunologiques des maladies auto-immunes. Ils sont utiles dans plusieurs circonstances : établir un diagnostic difficile devant des symptômes atypiques, poser le diagnostic étiologique d'un syndrome ou suivre l'évolution d'une maladie auto-immune sous traitement.

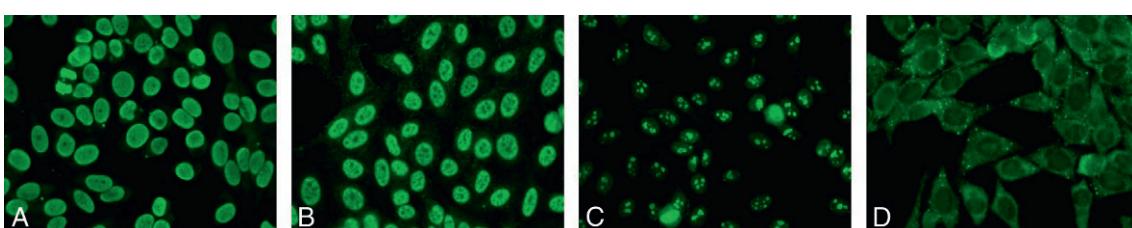
On distingue schématiquement cinq catégories d'autoanticorps utiles pour le diagnostic des maladies auto-immunes.

#### Anticorps antinucléaires (AAN) (figure 7.1)

La recherche d'autoanticorps antinucléaires (AAN) par immunofluorescence est le test de dépistage le plus sensible et le plus utilisé pour les maladies auto-immunes systémiques. 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 et le titre des AAN qui se définit par l'inverse de la dernière dilution du sérum pour lequel on observe une fluorescence détectable. Ils sont retrouvés, de manière non exclusive, au cours des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe comme le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Gougerot-Sjögren, ou la sclérodermie systémique (voir tableau 7.2). Le tableau 7.4 donne la fréquence des AAN dans le lupus érythémateux systémique et dans d'autres maladies auto-immunes systémiques.

#### Anticorps anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (figure 7.2)

Ce sont des anticorps dirigés contre des antigènes présents dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles. Ils sont retrouvés essentiellement au cours des vascularites systémiques nécrosantes (voir tableau 7.3), mais aussi au cours de certaines maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et de certaines hépatopathies auto-immunes.



**Fig. 7.1.** Anticorps antinucléaires (AAN) observés en immunofluorescence indirecte.

A. Aspect homogène. B. Aspect moucheté. C. Aspect nucléolaire. D. Aspect cytoplasmique.

**Tableau 7.4.** Fréquence des anticorps antinucléaires dans le lupus érythémateux systémique et dans d'autres maladies auto-immunes

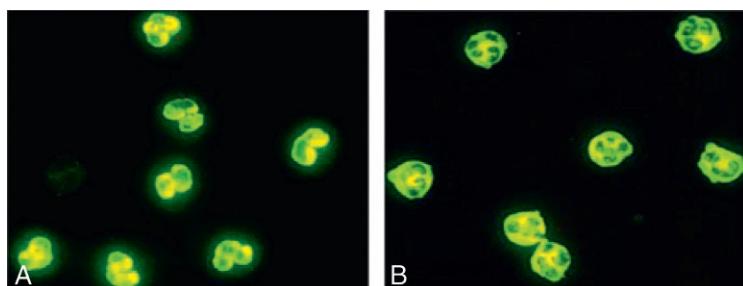
Autoanticorps	Lupus érythémateux systémique	Autres maladies auto-immunes
Anticorps antinucléaires (AAN)	98 %	30 % des PR 80 % des GS I 95 % des sclérodermies systémiques
Anti-ADN natif*	> 90 %	—
Anti-Sm*	30 %	—
Anti-U1RNP	30 %	100 % Sharp 15 % sclérodermie, PR, myosites
Anti-Ro/SS-A	30 %	70 % des GS I 30 % des GS II
Anti-La/SS-B	10 %	70 % des GS I 10 % des GS II
Anti-pCNA*	5 %	—
Anti-Scl70	—	30 % des sclérodermies systémiques
Anti-PM/Scl	—	Syndromes de chevauchement myosites/ sclérodermies

\* Anticorps caractéristiques du LES.

Les AAN sont très sensibles mais non spécifiques des connectivites. GS I /II : syndrome de Gougerot-Sjögren primaire/secondaire ; LES : lupus érythémateux systémique ; PR : polyarthrite rhumatoïde.

On distingue deux types d'ANCA définis selon l'aspect de la fluorescence cytoplasmique ou périnucléaire :

- les cANCA (ANCA cytoplasmique) : ils correspondent le plus souvent à des anticorps anti-protéinase 3 (PR3) que l'on peut caractériser par ELISA et qui sont très spécifiques de la granulomatose avec polyangéite (sensibilité et spécificité de l'ordre de 66 % et de 98 % respectivement) ;
- les pANCA (ANCA périnucléaire) : leur cible est, une fois sur deux environ, la myéloperoxydase (MPO). Les anticorps MPO sont des marqueurs sensibles des vascularites systémiques comme la polyangéite microscopique ou la granulomatose éosinophile avec polyangéite (syndrome de Churg et Strauss).

**Fig. 7.2.** Autoanticorps pANCA (A) et cANCA (B) observés en immunofluorescence indirecte.

## Anticorps antitissus ou anticellules

Ces anticorps sont retrouvés au cours des maladies auto-immunes spécifiques d'organe : hépatites auto-immunes, dermatoses bulleuses. On peut citer :

- les anticorps antimitochondrie : caractéristiques de la cirrhose biliaire primitive ;
- les anticorps antimuscules lisses : caractéristiques des hépatites auto-immunes de type 1 ;
- les anticorps antimicrosomes (anticorps anti-LKM1) : retrouvés dans les hépatites auto-immunes de type 2, mais aussi dans l'hépatite virale C.

## Anticorps anti-IgG ou facteurs rhumatoïdes

Ce sont des anticorps dirigés contre le fragment Fc des immunoglobulines G (IgG). Ils sont dans la grande majorité des cas de type IgM, mais peuvent être également d'isotype IgA ou IgG. Ces anticorps sont présents dans plusieurs pathologies rhumatologiques ou infectieuses et peuvent également être présents à des taux très faibles chez le sujet sain. Ils sont utiles au diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde, bien qu'ils soient peu sensibles et spécifiques.

## Anticorps antiphospholipides

Ces anticorps sont retrouvés au cours du syndrome des antiphospholipides (SAPL) qui peut être primaire ou secondaire. Les principaux sont les anticardiolipines (ACL), les anticoagulants circulants (ACC) et les anticorps anti- $\beta_2$ -glycoprotéine 1 (anti- $\beta_2$ GP1). Les ACC de type lupique sont des anticorps induisant un allongement des tests de coagulation (TCA) in vitro.

## 2. Règles d'interprétation des autoanticorps

113

Les autoanticorps doivent toujours être interprétés en fonction d'un certain nombre de critères : le type et le titre de l'autoanticorps, le test utilisé pour sa détection et l'âge du patient.

### Contexte clinique

Par définition, une maladie auto-immune n'existe que s'il y a des symptômes cliniques et/ou biologiques témoignant de lésions cellulaires. En aucun cas on ne peut porter le diagnostic de maladie auto-immune sur la simple présence de clones de lymphocytes autoréactifs et/ou d'autoanticorps, ces éléments pouvant être isolés chez des sujets sains. De plus, des autoanticorps peuvent être présents dans le sérum de patients atteints de pathologies infectieuses ou tumorales. Le [tableau 7.5](#) illustre cette synthèse clinicobiologique.

### Type d'autoanticorps

Certains autoanticorps sont très spécifiques d'une maladie auto-immune comme les anticorps anti-ADN natif et les anticorps anti-Sm au cours du lupus érythémateux systémique, ou les anticorps antiprotéinase 3 dans la granulomatose avec polyangéite. De manière générale, le titre des autoanticorps n'est pas un bon marqueur pronostique. Les anticorps anti-ADN natif sont une exception car leur évolution dans le temps est très bien corrélée à l'activité de la maladie lupique.

Dans certains cas, l'isotype de l'anticorps a également son importance ; par exemple, dans le lupus érythémateux systémique, les IgG anti-ADN natif qui sont très spécifiques de la maladie, et non pas les IgM que l'on peut retrouver dans d'autres contextes.

Tous les autoanticorps ne sont pas spécifiques d'une maladie auto-immune. Dans certaines circonstances inflammatoires non spécifiques, des autoanticorps naturels peuvent être produits en quantité suffisante pour devenir détectables par des tests standard (facteurs rhumatoïdes, anticorps antinucléaires, anticorps antithyroglobuline, etc.) sans que cela ne traduise

**Tableau 7.5.** Pondération des signes cliniques et biologiques pour le diagnostic différentiel des connectivites et des vascularites

Atteintes cliniques et biologiques	Lupus érythémateux systémique	Polyarthrite rhumatoïde	Sclérodermie systémique	Myosite, dermatomyosite	Périartérite noueuse
Articulations	+++	+++	++	++	++
Peau	+++	-	+++	+++	
Syndrome de Raynaud	++	-	+++	+	++
Rein	++	-	++	-	++
Poumon-plèvre	+	-	++	++	++
Système nerveux	+	-	+	-	++
Fièvre	+++	-	-	++	++
Ac antinucléaires	+++	+	+++	++	-
Ac anti-ADN natif	+++	-	-	-	-
Ac anti-Sm	+++	-	-	-	-
Ac anti-U1RNP	++	+	+	+	-
Ac anti-Scl70	-	-	++	-	-
Ac anti-Jo1	-	-	-	+	-
Facteurs rhumatoïdes	++	+++	+	+	++
Ac anti-CCP	-	+++	-	-	-

+ : rare; ++ : fréquent; +++ : très fréquent.

Ac : anticorps; CCP : antipeptides cycliques citrullinés.

un processus auto-immun pathologique. Certains médicaments peuvent aussi induire la synthèse d'autoanticorps : anticonvulsivants, antihypertenseurs induisant la synthèse d'anticorps antihistones dans le lupus induit ou traitement par IFN- $\alpha$  induisant la synthèse d'anticorps antithyroglobuline.

La présence d'autoanticorps peut être observée au cours de syndromes paranéoplasiques ; ainsi, la dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique est associée à la présence d'anticorps anti-Yo dirigés contre les cellules de Purkinje.

### Type de test utilisé

Les tests les plus utilisés pour détecter les autoanticorps sont l'ELISA, l'immunofluorescence indirecte et l'immunodot. Les valeurs de référence doivent être précisées pour chaque type de test.

### Âge du patient

La prévalence de certains autoanticorps (anticorps antinucléaires et facteurs rhumatoïdes, par exemple) augmente avec l'âge, en particulier après 65 ans, même en dehors de tout contexte pathologique.

## B. Autres anomalies biologiques retrouvées au cours des maladies auto-immunes

### 1. Réaction inflammatoire

Une réaction inflammatoire est souvent observée au cours des maladies auto-immunes systémiques, notamment en poussée, même si ce n'est pas systématique.

## 2. Anomalies des immunoglobulines

Une hypergammaglobulinémie polyclonale est très souvent observée dans les maladies impliquant une forte activation des lymphocytes B comme le lupus érythémateux systémique ou le syndrome de Gougerot-Sjögren. Une hypergammaglobulinémie polyclonale de type IgM est fréquente au cours de la cirrhose biliaire primitive.

Les hypergammaglobulinémies monoclonales doivent faire rechercher un syndrome lymphoprolifératif qui peut par ailleurs se compliquer de manifestations auto-immunes, et inversement.

## 3. Cryoglobulines

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines sériques qui précipitent à une température inférieure à 37 °C, et qui se redissolvent au chaud.

- Les cryoglobulinémies de type I sont constituées d'une immunoglobuline monoclonale.
- Les cryoglobulines de type II sont composées d'une immunoglobuline monoclonale associée à des immunoglobulines polyclonales (souvent un facteur rhumatoïde IgM monoclonal anti-IgG).
- Enfin, les cryoglobulines de type III sont constituées uniquement d'immunoglobulines polyclonales.

Les cryoglobulinémies peuvent se compliquer de vascularite par dépôts de complexes immuns. Les principales manifestations cliniques sont de type cutané : urticaire au froid, livedo, syndrome de Raynaud. Elles peuvent survenir au cours d'hémopathies malignes (cryoglobuline de type I), de situations infectieuses, dont l'hépatite C (cryoglobuline de type II) ou au cours de maladies auto-immunes (cryoglobuline de type III).

## 4. Anomalies du complément

Une hypercomplémentémie est observée au cours du syndrome inflammatoire, de nombreuses fractions du complément se comportant comme des protéines de la phase aiguë de l'inflammation. Cette hypercomplémentémie s'observe dans la plupart des maladies systémiques ou infectieuses.

Une hypocomplémentémie (baisse du C3, du C4 et du CH50) par consommation des différents composants se retrouve dans le lupus érythémateux systémique et les vascularites en poussée, les cryoglobulinémies, et est liée à la présence de dépôts de complexes immuns qui activent la voie classique du complément.

Des déficits congénitaux de tous les composants de la voie classique ont également été décrits. Les déficits en fractions C2 ou C4 sont associés à une augmentation de fréquence de lupus érythémateux systémique (la fréquence des déficits hétérozygotes en C2 pour les sujets lupiques est de 6 % versus 1 % dans la population générale). Ces déficits se manifestent par une diminution variable de l'activité du complément mesurée par le CH50 en dehors des poussées et existent le plus souvent chez d'autres membres de la famille du patient.

## VI. Traitement des maladies auto-immunes : actualités et perspectives

La réaction immunitaire qui entraîne l'apparition d'une maladie auto-immune possède les mêmes caractéristiques que la réaction immunitaire observée au décours d'une infection. La première étape correspond à la présentation de peptides du soi par les cellules présentatrices d'antigènes à des lymphocytes T auxiliaires spécifiques. Ces cellules s'activent, prolifèrent, se

différencient et coopèrent avec des lymphocytes B, des macrophages, des cellules NK ou des lymphocytes T CD8<sup>+</sup>, et favorisent une réponse auto-immune à médiation humorale et/ou cellulaire.

Le traitement des maladies auto-immunes est fondé sur l'inhibition de cette séquence physiopathologique morbide, et vise à bloquer la réponse auto-immune à différentes étapes.

Ce traitement reste symptomatique et ne permet pas d'éliminer l'origine du processus physiopathologique, qui reste inconnu. Il permet cependant parfois d'obtenir des rémissions.

On distingue différentes classes médicamenteuses :

- les anti-inflammatoires ;
- les glucocorticoïdes ;
- les immunosuppresseurs chimiques agissant sur l'activation et/ou la survie des cellules immunitaires voir « [Annexe](#) » sur les imunosuppresseurs ;
- les biothérapies (voir [Annexe, Biothérapies](#)) : médicaments visant à cibler des voies d'activation plus spécifiques en ciblant des cytokines et/ou leurs récepteurs impliqués dans la physiopathologie des différentes maladies auto-immunes, qu'elles soient de type inflammatoire (IL1, IL6 ou TNF) ou lymphocytaire (IL-2, IL17).

Schématiquement, le traitement des maladies auto-immunes repose sur l'utilisation :

- des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des antalgiques dans les formes paucisymptomatiques ;
- des glucocorticoïdes seuls dans les poussées sans mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel ;
- de l'association de corticoïdes avec des immunosuppresseurs, ou des biothérapies dans les formes plus graves.

## A. Glucocorticoïdes

La corticothérapie par voie générale constitue le traitement de première intention de nombreuses maladies auto-immunes spécifiques d'organes ou non, du fait de ses propriétés anti-inflammatoires puissantes et de son effet immunosuppresseur et immunomodulateur. Les corticoïdes induisent l'apoptose des lymphocytes, diminuent la production de diverses cytokines comme l'IFN- $\alpha$  et le TNF- $\alpha$  et, à forte dose, diminuent la production d'immuno-globulines en inhibant la prolifération lymphocytaire B.

L'utilisation des corticoïdes expose à un grand nombre d'effets indésirables qu'il faut savoir prévenir ([tableau 7.6](#)).

Les « bolus » de corticoïdes (méthylprednisolone à forte dose : 500 mg à 1 g par jour pendant 3 jours) ont deux avantages : le premier est d'obtenir une maîtrise rapide de l'inflammation, le second de réduire la dose totale cumulée de corticoïdes. L'épargne cortisonique qui en résulte permet d'améliorer le rapport efficacité/tolérance. Les « bolus » entraînent une diminution rapide et transitoire de certaines cytokines comme l'IL-1, une déplétion en lymphocytes T CD4 et CD8, ainsi qu'une diminution de l'expression des molécules HLA par les cellules présentatrices d'antigènes et par le tissu cible de la réponse auto-immune. L'utilisation des bolus est en général réservée aux formes cliniques agressives des maladies auto-immunes menaçant le pronostic vital ou le fonctionnement d'un organe tel que le cœur, le rein, le cerveau ou le poumon.

## B. Immunosuppresseurs chimiques et biothérapies ciblées

Voir la synthèse sur ces classes médicamenteuses en annexe.

**Tableau 7.6.** Les complications de la corticothérapie au long cours et leur prévention

Complications	Prévention
Risque infectieux	Rechercher un foyer infectieux latent Traitement préventif d'une anguillulose pour les patients ayant séjourné dans une zone à risque
Rétention hydrosodée	Régime sans sel +++
Diabète	Régime sans sucre rapide, dépistage itératif, notamment chez les sujets à risque (IMC élevé, antécédents familiaux)
Hypertension artérielle	Dépistage régulier, régime sans sel
Hypokaliémie	Supplémentation en KCl en cas de traitement prolongé > 7,5 mg/j
Ulcère gastroduodénal	Pas de traitement préventif systématique
Hyperlipidémie	Dépistage et surveillance du cholestérol et des triglycérides
Cataracte et glaucome	Surveillance chez les sujets à risque
Myopathie	Exercice physique
Ostéoporose	Calcium + vitamine Exercice physique Diphosphonate en cas de traitement > 7,5 mg/j pendant plus de 3 mois
Insuffisance surrénalienne corticotrope à l'arrêt	Y penser en cas de signes évocateurs et de corticothérapie < 5 mg eq prednisone Pas de prévention faisant l'objet d'un consensus

IMC : indice de masse corporelle.

## C. Immunoglobulines polyvalentes

117

Les immunoglobulines polyvalentes sont des préparations thérapeutiques d'IgG humaines, obtenues à partir d'un grand nombre de donneurs sains après échanges plasmatiques.

Elles sont utilisées depuis les années 1950 à faibles doses dans le traitement des déficits de l'immunité humorale acquis ou primitifs (immunosubstitution).

Leurs effets immunomodulateurs à fortes doses ont été découverts par hasard dans les thrombopénies auto-immunes chez des patients traités pour un déficit de l'immunité humorale associé.

Les mécanismes médiant l'immunomodulation sont multiples :

- blocage des récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines présents à la surface des leucocytes ;
- neutralisation de certains anticorps circulants ;
- diminution de l'action du complément plasmatique ;
- modulation de la synthèse et la libération de différentes cytokines ;
- modulation de la prolifération cellulaire en activant des phénomènes apoptotiques au niveau des lymphocytes activés.

## D. Éducation et suivi du patient

L'information et l'éducation du patient sont primordiales dans le cadre d'une maladie auto-immune qui va évoluer de manière chronique.

Les informations importantes à donner doivent porter sur :

- la connaissance de la maladie (signe de poussée, etc.) et du traitement (effets indésirables, suivi, etc.) ;
- la nécessité d'une bonne observance thérapeutique ;

- la possibilité d'un soutien psychologique ;
- l'éviction des facteurs de risque environnementaux (UV, médicaments inducteurs de manifestations auto-immunes, silice, tabac, etc.) ;
- l'existence d'association de patients ;
- la possibilité de prise en charge sociale, de reconnaissance du handicap, etc.

## E. Suivi du patient

L'évolution des maladies auto-immunes est imprévisible. Certaines peuvent rester quiescentes ou au contraire évoluer rapidement, entraînant des atteintes viscérales graves qui conditionnent le pronostic.

Le suivi est adapté à chaque cas (parcours de soins personnalisé), tenant compte du type de maladie auto-immune, de sa sévérité, du contexte du patient.

Un examen clinique et un suivi biologique orienté doivent être régulièrement faits (fréquence adaptée au cas par cas).

Dans certaines pathologies, le taux d'autoanticorps peut être associé à son activité clinique. C'est notamment le cas avec les anticorps anti-ADN et les ANCA, respectivement au cours du lupus et de la maladie de Wegener.

L'observance et la tolérance de chaque traitement doivent également être évaluées régulièrement : dosages biologiques dans certains cas, apparition d'éventuels effets indésirables ou complications (diabète ou ostéoporose cortico-induits, insuffisance rénale sous ciclosporine, atteinte ophtalmique sous antipaludéens de synthèse et cataracte cortisonique, etc.).

### Notions indispensables

- La survenue d'une maladie auto-immune (MAI) est la conséquence d'une rupture de tolérance du système immunitaire, c'est-à-dire d'une défaillance du système de régulation de l'auto-immunité physiologique.
- Les MAI sont d'origine multifactorielle, faisant intervenir des facteurs externes (environnementaux, infectieux) et des facteurs individuels (génétiques, endocriniens).
- Les mécanismes lésionnels des MAI peuvent être la conséquence de la présence d'autoanticorps ou d'un dysfonctionnement de la réponse cellulaire.
- Le diagnostic étiologique d'une MAI repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. La recherche d'autoanticorps spécifiques est souvent utile à l'orientation diagnostique.
- Le traitement et le suivi sont adaptés au cas par cas.
- Le principe du traitement des MAI repose sur des outils pharmacologiques (immunosuppresseurs, anti-inflammatoires, biothérapies), mais aussi sur l'éducation du patient, un suivi régulier et l'évitement des facteurs de risque.

# Vascularites systémiques

- I. Généralités
- II. Périartérite noueuse
- III. Polyangéite microscopique
- IV. Granulomatose à éosinophiles avec polyangéite (GEPA, anciennement syndrome de Churg et Strauss)
- V. Granulomatose avec polyangéite (GPA, anciennement maladie de Wegener)

## Item 189 Vascularites systémiques

### Objectifs pédagogiques

- Connaitre les principaux types de vascularite systémique, les organes cibles, les outils diagnostiques et les moyens thérapeutiques.

### Réflexe transversalité

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 188 : Pathologies auto-immunes
- Item 198 : Biothérapies et thérapies ciblées
- Item 321 : Éducation thérapeutique
- Item 326 : Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et l'enfant

## I. Généralités

### A. Définition

Les vascularites systémiques associent une atteinte vasculaire et inflammatoire.

L'atteinte vasculaire est responsable de signes cliniques diffus ou localisés en fonction des vaisseaux atteints. On peut observer une ischémie tissulaire, un purpura pour les vaisseaux de petit calibre ou des anévrismes en cas d'atteinte des moyens ou gros vaisseaux.

L'atteinte inflammatoire concerne les parois vasculaires, siège d'un infiltrat leucocytaire qui évolue vers une fibrose. La nature des cellules immunitaires infiltrant la paroi vasculaire est très variée et change au cours de l'évolution de la vascularite. On observe tout d'abord des poly-nucléaires neutrophiles, voire des polynucléaires éosinophiles, puis des lymphocytes B ou T, des plasmocytes, des cellules géantes multinucléées et enfin des histiocytes et des fibroblastes caractéristiques de la phase cicatricielle.

### B. Anatomopathologie

Le terme « vascularite » correspond à une inflammation de la paroi vasculaire. L'inflammation peut être :

- granulomateuse, comme au cours des vascularites des gros vaisseaux (artérite à cellules géantes et artérite de Takayasu);
- nécrosante, comme au cours des vascularites des moyens et petits vaisseaux qui seront détaillées dans ce chapitre. C'est une nécrose fibrinoïde, qui atteint la paroi vasculaire. Il s'agit en coloration HES d'un matériel inerte, acellulaire, de couleur rose, comme la « fibrine ».

L'atteinte inflammatoire va provoquer une destruction et un remodelage de la paroi vasculaire qui va conduire à :

- la formation d'anévrismes au cours des vascularites des gros et moyen vaisseaux;
- la destruction des artéries et capillaires avec extravasation des érythrocytes au cours des vascularites des petits vaisseaux.

## C. Classification

Les vascularites sont classées en fonction de la classification de Chapel-Hill, selon la taille et le type des vaisseaux atteints.

- Le terme de « gros vaisseaux » désigne les vaisseaux avant leur entrée dans les organes. Les vascularites des gros vaisseaux sont des vascularites granulomateuses pour lesquelles il n'y pas de nécrose fibrinoïde. Il s'agit de la maladie de Horton ou artérite à cellules géantes et de la maladie de Takayasu.
- Les « moyens vaisseaux » sont les vaisseaux viscéraux et leurs principales branches de division. Les vascularites des vaisseaux de moyen calibre sont des vascularites nécrosantes. Il s'agit de la maladie de Kawasaki et de la périartérite noueuse (PAN).
- Les artéries et les capillaires constituent les « petits vaisseaux ». Les vascularites des vaisseaux de petit calibre sont aussi des vascularites nécrosantes. On en distingue deux grands types : les vascularites associées à la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) et les vascularites associées à des dépôts de complexes immuns (vascularite à IgA, vascularite cryoglobulinémique et vascularite hypocomplémentémique associée aux anticorps anti-C1q).

120

## D. Physiopathologie des vascularites

Les vascularites sont liées à une dérégulation de cause inconnue, probablement multifactorielle, de la réponse immunitaire. Les facteurs suspectés dans leur apparition sont des facteurs génétiques, en particulier certains allèles du complexe majeur d'histocompatibilité, l'environnement, des agents toxiques comme la silice ou des infections avec notamment le rôle possible de *Staphylococcus aureus*, jamais totalement prouvé.

On distingue deux groupes de vascularites des petits vaisseaux, de physiopathologie différente selon le degré d'implication des ANCA.

### 1. Vascularites associées aux ANCA

Trois maladies entrent dans cette catégorie : la polyangéite microscopique (MPA), la granulomatose avec polyangéite (GPA), anciennement appelée maladie de Wegener, et la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite (GEPA), anciennement appelée maladie de Churg et Strauss.

Ces pathologies sont caractérisées par la présence d'ANCA qui activent les polynucléaires neutrophiles. Ces derniers induisent une inflammation des vaisseaux qui conduit à une activation des monocytes et des macrophages. Ces cellules attirent à leur tour des lymphocytes T activés par le contexte inflammatoire. Les lymphocytes T produisent des cytokines accroissant

l'activation des macrophages, ce qui conduit à la formation de granulomes associée à de la nécrose fibrinoïde. La cicatrisation de cette réponse inflammatoire se traduit par une fibrose pouvant induire des séquelles.

## 2. Vascularites non associées aux ANCA

Les maladies concernées sont la vascularite à IgA (purpura rhumatoïde) de l'adulte, les vascularites cryoglobulinémiques, la PAN et les vascularites (ou angéites) d'hypersensibilité dues à des médicaments (pénicillines, sulfamides). On y classe aussi les vascularites liées à des infections bactériennes ou virales persistantes, des tumeurs solides ou des hémopathies.

Dans ce cas, la réponse immunitaire est activée par un antigène infectieux (antigènes de l'hépatite B, HBs ou HBC pour la PAN, virus de l'hépatite C pour les cryoglobulinémies), tumoral ou médicamenteux (vascularite d'hypersensibilité), le plus souvent inconnu. Cette réponse conduit à une production importante d'anticorps aboutissant à la présence d'une grande quantité de complexes immuns circulants (CIC). À noter qu'il s'agit de complexes immuns à IgA dans le cas du purpura rhumatoïde et de complexes immuns à IgG ou IgM dans les autres cas.

Ces complexes immuns se déposent ou précipitent dans les vaisseaux de moyen ou de petit calibre et entraînent une activation du complément, l'agrégation des plaquettes et, finalement, une inflammation vasculaire. La réaction inflammatoire entraîne un afflux de polynucléaires neutrophiles responsables de destruction endothéliale et de nécrose pariétale impliquant des mécanismes tels que la NETose, tandis que l'agrégation plaquettaire peut induire des thromboses.

## E. Principes de traitement des vascularites (exemple des vascularites associées aux ANCA)

Dans tous les cas, ce traitement doit être adapté à la sévérité de la maladie qui, au cours des vascularites associées aux ANCA, est évaluée par le score de gravité FFS ou *Five Factor Score*. Dans ce score, chaque item reçoit un point. Les items considérés sont l'atteinte rénale caractérisée par une créatinine supérieure à 140 µmol/l, une protéinurie > 1 g/l, une atteinte cardiaque spécifique (hors péricardite), une atteinte digestive spécifique (hors appendicite et cholécystite) et une atteinte du système nerveux central.

Le traitement comprend deux phases : un traitement d'induction, plus intense, afin de mettre la maladie en rémission ; puis un traitement d'entretien, moins intense, afin de prévenir la survenue de rechutes qui sont très fréquentes au cours de ces pathologies. Le traitement est prolongé sur plus de 18 mois. Cela permet d'obtenir une rémission dans 90 % des cas, mais les rechutes sont fréquentes et la mise en place d'un traitement d'entretien est donc indispensable.

Le traitement repose sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs ou les biothérapies (voir annexe). Il est mieux codifié au cours des vascularites associées aux ANCA qu'au cours des vascularites associées à des dépôts de CIC.

Le rituximab, un anticorps dirigé contre le CD20 induisant une déplétion en lymphocytes B, est indiqué pour le traitement de la MPA et de la GPA et est actuellement testé au cours de la GEPA.

Au cours de la GEPA, le mépolizumab est également efficace. Il s'agit d'un anticorps dirigé contre l'IL-5 qui est la principale cytokine impliquée dans la survie et l'activation des polynucléaires éosinophiles.

En fonction de la gravité de la maladie, le traitement d'induction reposera sur une corticothérapie seule ou en association avec un immunosuppresseur (cyclophosphamide ou rituximab).

Pour le traitement d'entretien, la corticothérapie est diminuée progressivement, associée à un immunosuppresseur ou du rituximab en entretien. Au cours de la GPA et de la MPA, on préfère

le rituximab qui est plus efficace que le méthotrexate ou l'azathioprine. Au cours de la GEPA, on utilise le méthotrexate ou l'azathioprine car il n'y a pas encore de données avec le rituximab. La durée optimale de ce traitement d'entretien n'est pas encore connue. Actuellement, il est prescrit pendant 18 à 24 mois en fonction des schémas.

Il est important de toujours considérer ces patients comme des sujets immunodéprimés par leur maladie et par leur traitement et de les vacciner contre le pneumocoque en associant un traitement prophylactique contre les infections opportunistes comme la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* qui repose habituellement sur le triméthoprime-sulfaméthoxazole (par exemple Bactrim® forte : 1 comprimé, 3 fois par semaine ; voir annexe).

## F. Signes d'appel devant faire suspecter une vascularite systémique

Le diagnostic de vascularite systémique doit être évoqué devant l'un ou plusieurs des signes suivants et d'autant plus s'ils sont associés :

- altération inexplicable de l'état général;
- purpura vasculaire infiltré (déclive, polymorphe, éventuellement nécrotique, infiltré);
- nécrose cutanée, gangrène ou ulcère digital;
- arthralgies inexplicables d'horaire inflammatoire;
- myalgies;
- mono- ou polyneuropathie axonale;
- syndrome pneumorénal;
- hématurie et/ou protéinurie.

Les signes biologiques d'alerte sont :

- la présence d'ANCA;
- une cryoglobuline;
- et/ou un syndrome inflammatoire inexplicable.

Ces manifestations peuvent survenir, à des fréquences variables, au cours de toutes les vascularites systémiques.

Les diagnostics différentiels doivent être évoqués en fonction du tableau clinicobiologique. Il faut ainsi écarter une endocardite infectieuse, un syndrome des emboles de cristaux de cholestérol, un syndrome des antiphospholipides, des embolies à point de départ cardiaque (myxome).

## II. Périartérite noueuse

La périartérite noueuse (PAN) est une vascularite nécrosante atteignant des artères de moyen calibre. Sa prévalence était évaluée à 2 à 3 cas/100 000 habitants en France il y a quelques années, mais elle est en constante diminution. En effet, la généralisation de la vaccination contre le virus de l'hépatite B (VHB) et l'efficacité des traitements antiviraux ont entraîné une réduction drastique des infections par le VHB, qui est la principale étiologie de la PAN. Cette maladie peut se déclarer à tout âge, mais il existe un pic entre 40 et 60 ans, tant chez l'homme que chez la femme.

### A. Clinique

La PAN se présente de façon très polymorphe, avec dans 70 % des cas une altération fébrile de l'état général, précoce et intense.

Il existe une atteinte musculaire dans 50 % des cas, caractérisée par des myalgies intenses et diffuses, spontanées ou survenant à la palpation des masses musculaires. Une amyotrophie peut être observée, séquellaire de l'atteinte nerveuse. Il existe parfois des myosites localisées. Malgré l'intensité des douleurs, le taux de créatine phosphokinase (CPK) peut être normal.

Les arthralgies se manifestent par une atteinte des grosses articulations (genoux, coudes, chevilles, poignets), sans atteinte des ceintures. Il est possible d'observer des polyarthrites qui sont non érosives.

Les signes neurologiques périphériques sont fréquents. Il s'agit typiquement d'une mono-/multinévrite de topographie distale (nerf fibulaire commun – ou nerf sciatique poplité externe – et nerf tibial – ou nerf sciatique poplité interne –, nerf radial, nerf cubital, nerf médian) d'installation rapide. Ils entraînent des douleurs et paresthésies précessives associées à des œdèmes segmentaires ne prenant pas le godet. On peut observer une amyotrophie rapide. L'atteinte sensitivomotrice est caractérisée par des signes sensitifs prédominants, sans atteinte de la sensibilité profonde. L'électromyogramme montre une atteinte axonale. Les atteintes des nerfs crâniens sont rares. L'évolution se fait par poussées successives avec régression lente sous l'influence du traitement et de la rééducation. Les atteintes du système nerveux central sont plus rares et plus graves, caractérisées par une comitialité et des déficits centraux. L'examen du liquide céphalorachidien est le plus souvent normal.

Des manifestations cutanées sont présentes dans 25 % des cas, caractérisées par un purpura vasculaire infiltré, polymorphe, pouvant faire place à des lésions bulleuses, puis nécrotiques. On peut également observer une urticaire fixe peu ou pas prurigineuse. Des nodules sont présents en nombre variable, disséminés sur tout le corps, de 1 cm de diamètre et disparaissent rapidement. Il est également possible d'observer un livedo racemosa (marbrures) ou *reticularis* (filet), des ulcérations et des gangrènes.

Les manifestations vasculaires périphériques sont des thromboses artérielles et un acrosyndrome touchant tous les doigts, même le pouce.

Les manifestations pulmonaires sont normalement absentes au cours de la PAN et doivent faire évoquer une autre vascularite ou un autre diagnostic.

Les manifestations rénales de la PAN sont des néphropathies vasculaires avec insuffisance rénale aiguë oligoanurique et hypertension artérielle maligne. Cette atteinte est de mauvais pronostic et est une contre-indication absolue à la réalisation d'une ponction-biopsie rénale, en raison du risque hémorragique lié à la présence de microanévrismes.

Le tractus génito-urinaire peut être concerné par des sténoses urététrales rares ou par une orchite. Cette manifestation est également rare, mais très évocatrice et peut constituer une circonstance clinique de découverte de la PAN. Elle peut être uni-ou bilatérale et est aseptique.

Les manifestations cardiaques se traduisent par une atteinte des trois tuniques et une hypertension artérielle.

Les manifestations digestives sont les plus sévères de la PAN. Tout le tractus digestif peut être atteint, mais c'est surtout le grêle qui est touché, avec des perforations et/ou des hémorragies. Enfin, une atteinte oculaire peut survenir, avec un décollement de rétine bilatéral, des nodules dysoriques ou une iridocyclite.

## B. Biologie

Il n'existe pas de critères biologiques formels permettant de porter le diagnostic de PAN. On retrouve un syndrome inflammatoire, une hyperleucocytose associée de façon inconstante à une hyperéosinophilie.

Le bilan immunologique ne retrouve pas d'ANCA. Il est possible de mettre en évidence des complexes immuns circulants et un abaissement du CH50.

La sérologie HbS est positive dans 10 à 40 % des cas, avec un antigène HbS persistant, alors que la sérologie de l'hépatite C n'est positive que dans 5 à 15 % des cas.

## C. Examens complémentaires hors biologie

L'angiographie peut être utile au diagnostic, à la recherche d'anévrismes artériels. Il s'agit de microanévrismes des artères de moyen calibre, surtout abdominales et rénales. Les autres lésions retrouvées sont des infarctus, des hématomes et des anévrismes artéioveineux. En cas de suspicion de PAN, il est recommandé de réaliser une angiographie pour s'assurer de l'absence de microanévrismes, qui sont une contre-indication à la ponction-biopsie rénale.

L'électromyogramme détecte l'atteinte axonale et permet de guider la biopsie, qui est importante à réaliser. C'est une biopsie musculaire ou neuromusculaire dans un territoire distal atteint. Il faut faire attention au caractère segmentaire des lésions. L'objectif de la biopsie est de mettre en évidence une vascularite nécrosante des vaisseaux de moyen calibre.

## D. Anatomie pathologique

L'examen anatomopathologique objective les lésions de vascularite des moyens vaisseaux avec une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire et une réaction inflammatoire périvasculaire (granulome polymorphe), ou, dans les stades plus tardifs, une fibrose cicatricielle. L'atteinte, segmentaire, est possible sur toutes les artères.

Le nombre et le siège des lésions sont extrêmement variables et reflètent le polymorphisme clinique. L'évolution se faisant par poussées, il est possible d'observer plusieurs types de lésions au même moment.

## E. Diagnostic

124

Le diagnostic repose sur l'observation d'atteintes cliniques évocatrices, la mise en évidence d'une angéite nécrosante segmentaire à l'histologie et d'anomalies angiographiques à type de microanévrismes, d'infarctus rénaux, de sténoses artérielles et d'oblitérations ([encadré 8.1](#)).

## F. Évolution

La PAN est une affection aiguë intervenant à un moment donné de la vie d'un sujet et pouvant régresser avec ou sans séquelles pour aboutir à une guérison définitive. Il existe des formes de PAN suraiguës, aiguës, à rechute et localisées. Il faut retenir que cette maladie est de plus en plus rare.

## G. Pronostic

Un diagnostic rapide permet la mise en route d'un traitement en urgence et d'éviter des séquelles qui peuvent être rénales ou neurologiques. Dans les PAN associées à la présence

### Encadré 8.1

#### Périartérite noueuse (PAN)

- Biologie :
  - marqueurs de l'inflammation : syndrome inflammatoire non spécifique
  - NFS : hyperéosinophilie (inconstante)
  - sérologie HbS, HbC
  - ANA –, ANCA : –
- Angiographie à la recherche d'anévrismes des artères de moyen calibre
- Électromyogramme pour détecter l'atteinte axonale
- Biopsie musculaire ou neuromusculaire dans un territoire distal atteint pour mettre en évidence une vascularite nécrosante des vaisseaux de moyen calibre avec une nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire et une réaction inflammatoire périvasculaire
- Biopsie d'un autre organe atteint : peau, rein

d'antigène HBs, en cas d'absence de séroconversion et une fois la PAN guérie, il existe environ 30 % de risque d'évolution vers la cirrhose hépatique.

## H. Traitement

Le traitement dépend du pronostic, qui est évalué par le FFS (*Five Factor Score*) :

- si le FFS est égal à 0, il repose sur la corticothérapie seule qui sera sevrée progressivement ;
- si le FFS est supérieur ou égal à 1, la corticothérapie est associée à un traitement immuno-supresseur : cyclophosphamide en induction (6 bolus en général), puis méthotrexate ou azathioprine en entretien.

Le traitement dure 18 à 24 mois au minimum.

Les échanges plasmatiques sont indiqués pour les PAN avec HBs ou HBC, en association avec un traitement antiviral.

## III. Polyangéite microscopique

Le tableau clinicobiologique de la polyangéite microscopique (MPA) est proche de celui de la PAN ([encadré 8.2](#)). La différence majeure est l'importance de l'atteinte rénale qui est au premier plan, rapidement évolutive et surtout de type de glomérulonéphrite et non vasculaire. Alors que les vaisseaux moyens sont atteints dans la PAN, les petits vaisseaux sont la cible de la polyangéite microscopique. L'insuffisance rénale s'installe rapidement avec une hématurie, une protéinurie glomérulaire et parfois un syndrome néphrotique. Il faut cette fois réaliser une ponction-biopsie rénale car il n'y a pas de microanévrismes rénaux, et la biopsie rénale permettra de mettre en évidence une glomérulonéphrite avec prolifération extracapillaire et lésion de vascularite nécrosante.

De plus, la MPA peut s'accompagner de manifestations pulmonaires, en particulier d'hémorragie alvéolaire qui est liée à une capillarite pulmonaire. Cette atteinte est de gravité variable : asymptomatique jusqu'à des tableaux de détresse respiratoire mettant en jeu le pronostic vital. L'association d'une hémorragie alvéolaire et d'une glomérulonéphrite rapidement progressive est appelée syndrome pneumorénal et doit faire évoquer le diagnostic de vascularite associée aux ANCA (mais aussi de syndrome de Goodpasture).

Sur le plan biologique, la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires de fluorescence périnucléaire (pANCA) dirigés contre la myéloperoxydase (MPO) est retrouvée dans 60 à 90 % des cas en fonction de la gravité de la maladie.

Le traitement de la MPA repose sur la corticothérapie seule, qui est progressivement diminuée, si le FFS est égal à 0. Si le FFS est supérieur ou égal à 1, on associe corticoïdes et immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou rituximab) pour le traitement d'induction. En entretien, on préfère actuellement le rituximab, en association avec la corticothérapie. La durée du traitement est au minimum de 18 à 24 mois.

### Encadré 8.2

#### Polyangéite microscopique (MPA)

- Biologie :
  - marqueurs de l'inflammation : syndrome inflammatoire non spécifique
  - fonction rénale (clairance, protéinurie des 24 heures, cytologie urinaire)
  - ANCA : + (MPO)
- Ponction-biopsie rénale : atteinte rénale de type de glomérulonéphrite et non vasculaire

## IV. Granulomatose à éosinophiles avec polyangéite (GEPA, anciennement syndrome de Churg et Strauss)

### A. Définition

Cette pathologie est une angéite granulomateuse nécrosante multisegmentaire avec une nécrose fibrinoïde inconstante et des granulomes inflammatoires périvasculaires contenant des éosinophiles. À la différence de la PAN, il existe des lésions distales des artères et des veines de petit calibre. La caractéristique majeure est la présence d'infiltrats éosinophiles dans des granulomes péri- et extravasculaires.

Il existe constamment une atteinte pulmonaire à type d'asthme.

### B. Clinique (encadré 8.3)

Cette maladie peu fréquente survient presque toujours sur un terrain allergique avec un asthme grave, tardif (après 30 ans) et une éosinophilie périphérique importante.

La vascularite systémique s'installe en moyenne 2 à 3 ans après l'asthme, caractérisée par une altération de l'état général accompagnée de fièvre.

Les manifestations pulmonaires, associées ou non à l'asthme, donnent à la radiographie pulmonaire des images d'infiltrats non systématisés labiles avec opacités nodulaires floues. Il peut exister un épanchement pleural riche en éosinophiles. Des hémorragies intra-alvéolaires s'observent dans 8 à 12 % des cas.

Les manifestations ORL sont au premier plan de la symptomatologie dans 70 % des cas, à type de sinusite non destructrice (à l'inverse de la maladie de Wegener), d'obstruction nasale, de rhinite allergique, de polypose nasale. Elles peuvent conduire à une anosmie et à une surdité de transmission.

Les manifestations rénales sont du même type que dans la MPA, mais beaucoup moins fréquentes. Elles sont toujours associées à la présence d'ANCA.

Les manifestations cutanées, neurologiques, digestives, articulaires et musculaires sont les mêmes que celles de la PAN.

Les atteintes cardiaques sont fréquentes, surtout chez les patients n'ayant pas d'ANCA. Il existe une infiltration éosinophile associée parfois à une vascularite des petits vaisseaux. Les trois tuniques peuvent être atteintes. La péricardite est fréquente et riche en éosinophiles. La biopsie péricardique peut montrer des lésions de vascularite. La myocardite est un signe de gravité (FFS) et peut conduire à une insuffisance cardiaque, à des troubles du rythme, voire entraîner une mort subite. L'endocardite se traduit par une fibrose endomyocardiique.

#### Encadré 8.3

##### **Granulomatose à éosinophiles avec polyangéite (GEPA)**

- Biologie :
  - marqueurs de l'inflammation : syndrome inflammatoire non spécifique
  - NFS : hyperéosinophilie
  - fonction rénale (clairance, protéinurie des 24 heures, cytologie urinaire)
  - troponine, proBNP
  - ANCA : + (MPO)
- TDM pulmonaire : opacités nodulaires, épanchement pleural, hémorragies intra-alvéolaires
- TDM des sinus : sinusite destructrice d'obstruction nasale, de rhinite allergique, de polypose nasale
- ECG, échocardiographie
- Biopsie d'un organe atteint : sinus, peau, rein, muscle, etc.

## C. Biologie

Le syndrome inflammatoire est au premier plan, associé à une hyperleucocytose et une éosinophilie supérieure à 1 G/L. Le bilan d'auto-immunité ne retrouve pas d'anticorps antinucléaires et met en évidence un CH50 normal alors qu'il peut exister des complexes immuns circulants. Des anticorps anticytoplasme des polynucléaires, de type pANCA, sont présents dans 40 % des cas et habituellement dirigés contre la myéloperoxydase (MPO).

## D. Pronostic

Cette pathologie est potentiellement létale, en particulier du fait du risque d'atteinte cardiaque. Les lésions pulmonaires sont parfois sévères et peuvent conduire à un asthme grave, une insuffisance respiratoire aiguë, des pneumopathies voire des hémorragies intra-alvéolaires.

## E. Traitement

Comme pour la PAN et la MPA, le traitement dépend du FFS :

- si le FFS est égal à 0, il repose sur la corticothérapie seule qui sera sevrée progressivement ;
- si le FFS est supérieur ou égal à 1, la corticothérapie est associée à un traitement immuno-supresseur : cyclophosphamide en induction (6 bolus en général), puis méthotrexate ou azathioprine en entretien.

Le traitement dure 18 à 24 mois au minimum.

Pour le moment, il n'y a pas de données robustes concernant l'utilisation du rituximab au cours de la GEPA.

## V. Granulomatose avec polyangéite (GPA, anciennement maladie de Wegener)

### A. Définition

Cette pathologie débute et prédomine sur les voies aériennes supérieures et le poumon. Elle est caractérisée par des granulomes nécrosants et ulcérants lymphoplasmocytaires à cellules géantes associés à une vascularite nécrosante artériolaire et veinulaire touchant les vaisseaux de petit calibre. Le pronostic est guidé par le développement ou non d'une glomérulonéphrite segmentaire et focale.

On retrouve trois types de lésions : 1) des plages massives de nécrose de liquéfaction liées à des infarctus pulmonaires par obstruction vasculaire ; 2) des granulomes autour de cette nécrose ; et 3) une angéite nécrosante.

### B. Clinique

Cette pathologie reste rare, mais elle est toutefois plus fréquente que les autres vascularites décrites ci-dessus. Elle peut survenir à tout âge, tant chez l'homme que chez la femme, mais il existe un pic de fréquence autour de 60 ans.

Les symptômes évoluent en trois périodes. On observe d'abord des symptômes insidieux nasosinusiens et respiratoires d'allure infectieuse. Après quelques semaines ou quelques mois, une altération

fébrile de l'état général s'installe, avec une accentuation des signes pulmonaires et ORL. L'atteinte sinusienne s'aggrave, accompagnée d'un épaississement muqueux, de masses bourgeonnantes intrasinusiennes, d'érosions osseuses et d'épistaxis. En phase évoluée, il existe une extension locale des lésions des voies aériennes supérieures avec des perforations et une pansinusite.

Les manifestations pulmonaires sont à type de toux sèche avec dyspnée et parfois des hémoptysies. Il n'y a jamais d'asthme dans ce contexte. La radiographie pulmonaire peut objectiver des nodules mesurant de 0,5 à 10 cm de diamètre (moins de 10) souvent excavés, des infiltrats et des épanchements pleuraux. Une hémorragie intra-alvéolaire survient dans 8 à 12 % des cas. On peut également observer des sténoses trachéales ou laryngées. En cas d'atteinte pulmonaire, le meilleur examen à visée diagnostique, plus que les biopsies bronchiques par fibroscopie, est une biopsie pulmonaire chirurgicale.

Les manifestations ORL se traduisent par une obstruction nasale persistante, des sinusites et des rhinites. Elles conduisent à la formation d'ulcérasions avec granulations pouvant aller jusqu'à la perforation. Les signes cliniques sont des épisodes d'épistaxis et une rhinite croûteuse.

La granulomatose avec polyangéite est la vascularite nécrosante où les manifestations ophthalmologiques sont les plus fréquentes, à type de sclérite et d'épisclérite. Une pseudotumeur de l'orbite peut aussi conduire à une exophthalmie. Comme dans les autres vascularites, il peut exister une conjonctivite et une atteinte vasculaire de l'artère et de la veine rétinienne.

Les manifestations systémiques se traduisent par de la fièvre, des arthralgies, des myalgies, des granulomes faciaux.

Des lésions rénales peuvent se développer avec une hématurie microscopique, associée ou non à une protéinurie glomérulaire. Il existe parfois un syndrome néphrotique voire une insuffisance rénale aiguë. La ponction biopsie rénale peut être réalisée car il n'y a pas de microanévrisme. Elle retrouve une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire et focale avec prolifération extracapillaire.

Sur le plan génito-urinaire, on peut observer des sténoses urétérales granulomateuses (rare).

Les manifestations cutanées sont les mêmes que dans les autres vascularites.

Sur le plan neurologique, il peut exister une multinévrite sensitivomotrice.

Au plan cardiologique, on peut observer une péricardite ou une myocardite, mais cette atteinte est moins fréquente qu'au cours de la GEPA.

## C. Biologie (encadré 8.4)

Le syndrome inflammatoire est là encore au premier plan. Le bilan d'auto-immunité ne retrouve pas d'anticorps antinucléaires et met en évidence un CH50 normal alors qu'il peut exister des complexes immuns circulants.

### Encadré 8.4

#### Granulomatose avec polyangéite (GPA)

- Biologie :
  - marqueurs de l'inflammation : syndrome inflammatoire non spécifique
  - fonction rénale (clairance, protéinurie des 24 heures, cytologie urinaire)
  - ANCA : + (PR3)
- TDM pulmonaire : infiltrats non systématisés labiles avec opacités nodulaires floues, épanchement pleural, hémorragies intra-alvéolaires
- TDM des sinus : sinusite non destructrice d'obstruction nasale, de rhinite allergique, de polypose nasale
- Biopsie d'un organe atteint : sinus, bronches, rein, peau, muscle, etc.

**Tableau 8.1.** Manifestations cliniques des vascularites associées aux ANCA

Manifestations cliniques	Granulomatose à éosinophiles avec polyangéite (GEPA, maladie de Churg et Strauss)	Granulomatose avec polyangéite (GPA, maladie de Wegener)	Polyangéite microscopique (MPA)
Antécédents d'allergie	++++	0	0
Asthme	++++	0	0
Poumon	+++ (Asthme, pneumopathie à PNE)	+++ (Nodules, hémorragie intra-alvéolaire, sténose trachéobronchique)	++ (Hémorragie intra-alvéolaire)
Multinévrite	+++	++	++
Tube digestif	+++	+	++
Cœur	+++	+	+
ORL	+++	+++	0
Articulations	++	++	++
Rein (glomérulonéphrite)	+ (ANCA +)	+++	++++
Œil	+	+++	+
Hyperéosinophilie	++++	0	0
p-ANCA	++	+	+++
c-ANCA	0	++++	+
Microanévrismes à l'artériographie	0	0	0

Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires sont de type cANCA (fluorescence cytoplasmique caractéristique des antiprotéinases 3 [PR3]). Ils ont une forte valeur diagnostique (spécificité élevée). Ces anticorps sont présents dans 50 % des GPA localisées (ORL et pulmonaires) et dans 80 à 90 % des GPA diffuses.

## D. Traitement

Un diagnostic rapide permet la mise en route d'un traitement en urgence et d'éviter des séquelles rénales.

Le traitement d'induction comporte toujours une association de corticoïdes (bolus suivi d'un traitement à raison de 1 mg/kg avec dégression progressive) et immunosuppresseurs : cyclophosphamide ou rituximab.

Le traitement d'entretien repose sur les corticoïdes à faible dose associés un traitement immunosuppresseur. Du fait d'une très bonne tolérance et d'une efficacité supérieure, le rituximab a remplacé le méthotrexate et l'azathioprine.

Les manifestations des différentes vascularites associées aux ANCA sont indiquées dans le [tableau 8.1](#).

**Notions indispensables**

- Les vascularites systémiques associent une atteinte vasculaire et inflammatoire de différents vaisseaux de l'organisme.
- Les vascularites sont classées en fonction de la classification de Chapel-Hill, selon la taille et le type des vaisseaux atteints.
- Les vascularites des gros vaisseaux sont des vascularites granulomateuses. Il s'agit de l'artérite à cellules géantes et de la maladie de Takayasu.
- Les vascularites des vaisseaux de moyen calibre sont des vascularites nécrosantes. Il s'agit de la maladie de Kawasaki et de la périartérite noueuse.
- On distingue deux grands types de vascularites touchant les vaisseaux de petit calibre : les vascularites associées à la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) et les vascularites associées à des dépôts de complexes immuns.
- Le diagnostic de vascularite systémique doit être évoqué devant des signes systémiques et un purpura vasculaire. Les atteintes d'organes sont variables mais font la gravité de la maladie.
- Le diagnostic repose généralement sur des arguments cliniques, biologiques et histologiques et/ou d'imagerie.
- Des diagnostics différentiels doivent être évoqués en fonction du tableau clinicobiologique (endocardite infectieuse, syndrome des emboles de cristaux de cholestérol, syndrome des antiphospholipides notamment).
- Dans tous les cas, le traitement doit être débuté rapidement et adapté à la sévérité de la maladie.

# Lupus érythémateux systémique – syndrome des antiphospholipides

**Item 190** Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides

## *Objectifs pédagogiques*

- Diagnostiquer un lupus érythémateux disséminé et un syndrome des antiphospholipides.
- Décrire les principes du traitement et de la prise en charge au long cours.

## *Réflexe transversalité*

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 188 : Pathologies auto-immunes
- Item 198 : Biothérapies et thérapies ciblées
- Item 224 : Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire
- Item 258 : Néphropathie glomérulaire
- Item 321 : Éducation thérapeutique
- Item 326 : Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et l'enfant

## Lupus érythémateux systémique

- I. Épidémiologie et immunopathologie
- II. Diagnostic
- III. Facteurs pronostiques
- IV. Facteurs d'aggravation
- V. Principes thérapeutiques

### *Pour comprendre*

Le lupus érythémateux systémique, autrefois appelé lupus érythémateux aigu disséminé (terminologie désuète), est une maladie auto-immune systémique dont l'aspect clinique est très polymorphe et dont l'origine multigénique laisse la place à des facteurs environnementaux susceptibles de provoquer des poussées évolutives. Les anomalies immunologiques se traduisent par la présence de nombreux autoanticorps qui constituent une aide précieuse au diagnostic et contribuent, pour certains, au développement des lésions tissulaires. L'évolution de cette maladie est capricieuse, variable d'un sujet à l'autre, se faisant généralement par poussées entrecoupées de phases de rémission. Son pronostic est dépendant des organes touchés, notamment le rein et le système nerveux central.

## I. Épidémiologie et immunopathologie

Dans 65 % des cas, la maladie débute entre 16 et 55 ans. De multiples recherches ont permis de conclure à la présence de nombreux gènes de susceptibilité dans le développement du lupus érythémateux systémique. Il existe en effet une fréquence anormale de pathologies lupiques dans la famille des patients (10 à 15 %) et le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 20 à 34 %. Les gènes de susceptibilité actuellement reconnus sont les gènes HLA de classe II (DR2 et DR3), les gènes codant des protéines du complément (rares déficits homozygotes en C1q, déficits complets en C2 ou en C4, ou déficits d'un des deux isotypes de C4, C4A et C4B). Enfin, il a été décrit un polymorphisme des récepteurs de faible affinité pour les immunoglobulines G (IgG) (Fc<sub>Y</sub>RII et Fc<sub>Y</sub>RIII). De nombreux autres gènes ont été décrits sans que les mécanismes de leur implication ne soient vraiment éclaircis (*PTPN22*, *STA4*, *IRF5*, *TNFAIP3*, *BLK*, *TLR7*, etc.). Pour l'instant, l'état des connaissances de ces polymorphismes n'est pas suffisant pour être utilisé à visée diagnostique ou pronostique.

Sur ce terrain génétique prédisposant complexe, certains facteurs environnementaux sont susceptibles de déclencher des poussées de la maladie. Les rayons ultraviolets B contribuent au développement de manifestations cutanées et systémiques. La participation de facteurs hormonaux est très vraisemblable en raison de la prévalence nettement plus élevée du lupus érythémateux systémique chez la femme (sex ratio : 9/1). Certains médicaments sont connus pour donner des lupus dits « induits » (minocycline, procaïnamide, hydralazine, diltiazem, etc.) qui sont en général limités à des formes cutanées et articulaires avec parfois des sérites et des signes généraux.

## II. Diagnostic

### A. Critères diagnostiques

Les manifestations inaugurales du lupus érythémateux systémique sont variables d'un patient à l'autre et les formes paucisymptomatiques sont nombreuses.

Le lupus érythémateux systémique débute souvent par des signes généraux (fièvre, asthénie) et des symptômes cutanés/articulaires. Les atteintes multiviscérales constituent toutefois les formes les plus caractéristiques.

L'argument diagnostique biologique reste d'une grande importance pour le diagnostic ([tableau 9.1](#)).

Le diagnostic repose sur un ensemble de critères qui constituent autant de situations cliniques et/ou biologiques qui doivent conduire à rechercher la maladie. Deux séries de critères ont été validées. Les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) ([tableau 9.2](#)) et les critères SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) ([tableau 9.3](#)), plus récents. Il faut préciser que ce sont des critères de classification dont l'objectif primaire reste d'homogénéiser une cohorte de patients à des fins de publication ou de traitement. Ces critères ont le mérite de cerner des éléments utiles pour définir la pathologie au plan clinique et biologique, mais ils sont parfois pris en défaut en sensibilité, notamment au début de la maladie, et en spécificité.

Le diagnostic de lupus érythémateux systémique requiert au moins quatre critères ACR. Parfois, notamment au début de la maladie, seuls deux ou trois critères peuvent être présents. On parle alors de syndrome « lupus-like » en restant prudent sur l'avenir car d'autres maladies auto-immunes peuvent au début ressembler à un lupus érythémateux systémique.

Pour les critères SLICC, le diagnostic nécessite quatre critères, incluant au moins un critère clinique et un critère immunologique ou une glomérulonéphrite lupique prouvée par biopsie avec des anticorps antinucléaires ou anti-ADN natif.

**Tableau 9.1.** Bilan utile au diagnostic et au suivi du lupus systémique

Pour le diagnostic
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Recherche des manifestations détaillées dans les critères diagnostiques à la fois pour le diagnostic positif et pour le bilan des organes touchés</li> <li>– Anticorps antinucléaires, anti-ADN natif, anti-SSa/SSb et anti-Sm</li> <li>– Antiphospholipides et anticoagulant lupique</li> <li>– Fractions C3, C4 du complément</li> <li>– Hémogramme</li> <li>– Test de Coombs, haptoglobine</li> <li>– Crétatinnémie, protéinurie de 24 heures (si positive sur échantillon), sédiment urinaire</li> </ul>
Pour le suivi
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Suivi des symptômes. Suivi biologique adapté au suivi clinique et au traitement</li> <li>– VS, protéine C réactive</li> <li>– Hémogramme</li> <li>– Ionogramme sanguin, crétatinnémie</li> <li>– Taux des anticorps anti-ADN natif</li> <li>– Complément (C3, C4)</li> <li>– En cas d'atteinte rénale : protéinurie de 24 heures, sédiment, albuminémie</li> <li>– Bilan glucidique et lipidique 1 fois par an</li> </ul>

**Tableau 9.2.** Critères de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1997 du lupus érythémateux systémique

Critères	Définition
Érythème malaire	Érythème fixe, plat ou surélevé sur les éminences malaires, tendant à épargner les plis nasolabiaux
Rash discoïde	Taille bien limitée associant trois lésions élémentaires : érythème surtout net en bordure avec fines télangiectasies, squames épaisses s'enfonçant en cloche dans les orifices folliculaires et atrophies cicatricielles
Photosensibilité	Éruption cutanée inhabituelle, secondaire à une exposition solaire
Ulcérations buccales	Buccales ou nasopharyngées, généralement peu douloureuses, visualisées par le médecin, différentes des aphtes
Arthrites	Non érosives, touchant deux ou plusieurs articulations périphériques avec signes inflammatoires constatés par un médecin
Sérites	Pleurésie ou péricardite documentées
Atteinte rénale	Protéinurie persistante supérieure à 0,5 g/24 heures Présence de cylindres cellulaires (globules rouges, hémoglobine, tubulaire)
Atteinte neurologique	Crises comitiales ou psychose, en l'absence de cause médicamenteuse ou d'autre anomalie métabolique (urémie, acidocétose, anomalies électrolytiques)
Anomalies hématologiques	Anémie hémolytique Leucopénie à moins de 4 G/L sur deux prélèvements Lymphopénie inférieure à 1,5 G/L sur deux prélèvements Thrombocytopénie inférieure à 100 G/L, en l'absence de cause médicamenteuse
Anomalies immunologiques	Anticorps anti-ADN natif Anticorps anti-Sm Positivité des anticorps antiphospholipides
Anticorps antinucléaires	Présence d'anticorps antinucléaires à un titre strictement supérieur à 160 en immunofluorescence, en l'absence de prise médicamenteuse susceptible d'induire des anticorps antinucléaires

**Tableau 9.3.** Critères SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) du lupus érythémateux systémique

Critères	Définition
Critères cliniques	
Lupus cutané aigu	Érythème lupique malaire (ne pas compter si discoïde); érythème lupique maculopapulaire ; lupus bulleux; érythème photosensible (sans dermatomyosite) ou lupus cutané subaigu (lésions maculeuses érythémateuses ou papuleuses évoluant vers des lésions annulaires ou un aspect psoriasiforme)
Lupus chronique	Lésion discoïde ; panniculite lupique ; lupus tumidus (placard infiltré non squameux); lupus à type d'engelures des extrémités ou lupus discoïde/ lichen plan
Alopécie	Alopécie diffuse avec fragilité des cheveux, présence de cheveux cassés, en l'absence d'autres causes (carence martiale, médicaments, alopécie androgénique)
Ulcérations orales ou nasales	Palais, bouche, langue ou nez en l'absence d'autres causes comme une vascularite, une maladie de Behçet, une infection herpétique, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MCI)
Arthrites	Synovites impliquant deux (ou plus) articulations, constatées par un médecin ou douleurs articulaires concernant deux ou plusieurs articulations avec dérouillage matinal d'au moins 30 minutes
Sérites	Pleurésie typique ou péricardite documentée
Atteinte rénale	Protéinurie > 0,5 g/24 heures ou cylindres érythrocytaires
Atteinte neurologique	Crises comitiales, psychose, multinévrite en l'absence d'autres causes connues (vascularite); myélite; paralysie d'un nerf crânien (en l'absence d'autres causes comme une vascularite, un diabète ou une infection) ou état confusionnel (en l'absence d'autre cause identifiable)
Anémie hémolytique	Anémie hémolytique
Leucopénie ou lymphopénie	Inférieure à 4 g/l en l'absence de cause identifiable ou lymphopénie (< 1 g/l) en l'absence d'autre cause, comme la prise de corticoïdes ou d'autres médicaments ou d'une infection
Thrombocytopénie	Thrombocytopénie inférieure à 100 g/l en l'absence d'autre cause identifiable
Critères immunologiques	
Anticorps antinucléaires	Présence d'anticorps antinucléaires au-dessus du seuil de significativité défini par le laboratoire
Anticorps anti-ADN natif	Présence d'anticorps anti-ADN natif au-dessus du seuil de positivité du laboratoire (titre supérieur à $2 \times$ le seuil de positivité si dosage par ELISA)
Anticorps anti-anticorps nucléaires solubles	Présence d'anticorps anti-Sm
Anticorps antiphospholipides	Voir la section « Syndrome des antiphospholipides »
Complément bas	C3 bas, C4 bas ou CH50 bas
Coombs direct positif	Coombs direct positif en l'absence d'hémolyse

## B. Commentaires généraux

Pour le diagnostic, les critères sont cumulatifs et n'ont pas besoin d'être présents simultanément. Les symptômes surviennent chez des sujets jeunes (le plus souvent entre 20 et 40 ans) et peuvent rester isolés ou s'associer selon divers tableaux plus ou moins complexes. Ils peuvent s'accompagner de signes généraux d'asthénie, d'anorexie et surtout de fièvre dont les aspects sont variables.

Les signes cutanés (décrits dans les [tableaux 9.1](#) et [9.2](#)) sont importants à connaître car, lorsqu'ils sont présents, ils sont d'une importante aide diagnostique. Cependant, et contrairement à ce que suggère le nom de la maladie, beaucoup de patients n'ont aucun signe cutané. Les thromboses veineuses et artérielles sont fréquentes chez les patients. Cet état prothrombotique est lié le plus souvent à la présence d'anticorps antiphospholipides réalisant ainsi un syndrome dit « secondaire » des antiphospholipides (voir la deuxième partie de ce chapitre).

Dans la majorité des cas, la gravité de l'atteinte viscérale du lupus érythémateux systémique tient à l'atteinte de l'un des trois organes cibles que sont le système cardiovasculaire, le système nerveux central et le rein.

Aujourd'hui, les principales complications sont néanmoins iatrogènes (notamment infections liées à l'immunosuppression) et cardiovasculaires à long terme.

## C. Signes cardiovasculaires

La péricardite est fréquente et souvent récidivante.

L'endocardite lupique, beaucoup plus rare (endocardite subaiguë de Libmann-Sacks), touche avec prédisposition la valve mitrale et s'accompagne d'épaississement valvulaire et de végétations. Il s'agit d'une endocardite non infectieuse liée à la présence d'anticorps antiphospholipides. Cette endocardite est en règle générale bien tolérée sur le plan hémodynamique, mais peut parfois nécessiter un remplacement valvulaire. Elle peut également se compliquer d'une greffe bactérienne ou d'une thrombose valvulaire susceptible de provoquer des embolies artérielles systémiques.

La myocardite lupique est également rare et peut se manifester initialement par des troubles de la conduction auriculoventriculaire, une tachycardie sinusale, une cardiomégalie et surtout une insuffisance cardiaque dont l'évolution peut être brutale.

Le lupus érythémateux systémique peut se compliquer de vascularites dont la gravité dépend des organes cibles (par exemple tube digestif).

## D. Signes neuropsychiatriques

Ces signes sont de fréquence et de sévérité très variables. Sur le plan neurologique, peuvent être observés : des céphalées, des crises comitiales, des méningites lymphocytaires aseptiques, des accidents ischémiques centraux, une myélite, des atteintes névritiques uniques ou multiples, des mouvements anormaux de type choréiforme. Il faut également classer dans ce cadre les vascularites rétiiniennes qui peuvent survenir au cours des poussées lupiques.

Il est fréquemment difficile d'affirmer la nature organique de manifestations cliniques telles que céphalées, état dépressif ou psychose. Cela explique vraisemblablement la variabilité de la fréquence des signes neuropsychiatriques reconnus au cours du lupus érythémateux systémique dans les diverses séries publiées.

Les mécanismes de ces lésions restent actuellement discutés : atteinte de type vascularite inflammatoire ou atteinte fonctionnelle liée à la présence d'autoanticorps pathogènes. Certains accidents neurologiques sont vraisemblablement à mettre sur le compte de phénomènes ischémiques liés à des thromboses secondaires au syndrome des antiphospholipides.

## E. Signes rénaux

L'atteinte rénale est très fréquente au cours du lupus érythémateux systémique et constitue un des éléments principaux du pronostic. Cette atteinte n'est cependant responsable de symptômes que dans 30 à 50 % des cas. La néphropathie peut être révélatrice de la maladie et

survient dans la majorité des cas au cours des cinq premières années. Sa fréquence est accrue au cours des lupus érythémateux systémiques présentant des signes d'activité immunologique avec des taux d'anticorps anti-ADN élevés et une hypocomplémentémie de consommation. Il faut la rechercher systématiquement lorsque le diagnostic est suspecté ou posé.

Schématiquement, on peut opposer par leur profil évolutif deux formes graves de néphropathie. La première est liée à un processus inflammatoire intense, responsable d'une néphropathie glomérulaire rapidement progressive, pouvant conduire en l'absence de traitement à l'insuffisance rénale terminale en quelques semaines ou quelques mois. La deuxième forme est d'évolution chronique, liée à des poussées successives, dégradant chaque fois un peu plus la fonction rénale.

L'Organisation mondiale de la santé a proposé une classification des différents types de néphropathies lupiques. Elle permet une standardisation de la prise en charge des patients, bien que les corrélations anatomocliniques restent encore très imparfaites.

La biopsie rénale est indispensable dès lors qu'il existe un syndrome glomérulaire. Elle permet de décrire le tissu rénal selon six classes. La classe I correspond à des glomérules normaux. Dans la classe II, il existe une altération mésangiale isolée (mésangiopathie). Le risque de l'évolution vers l'insuffisance rénale est observé essentiellement dans les glomérulonéphrites prolifératives focales (classe III) ou diffuses (classe IV). La classe V est une glomérulonéphrite extra-membraneuse. La classe VI est une forme sclérosée diffuse.

De 20 à 30 % des néphropathies lupiques environ évoluent vers l'insuffisance rénale chronique dans un délai de 5 à 10 ans.

### III. Facteurs pronostiques

Plusieurs facteurs de mauvais pronostic sont reconnus :

- la présence d'une néphropathie glomérulaire lupique ;
- une atteinte du système nerveux central, en particulier les crises comitiales et les accidents hémiplégiques ;
- une thrombopénie inférieure à 60 G/L ;
- un syndrome des antiphospholipides associé ;
- une hypertension artérielle et ses complications vasculaires, majorées par la corticothérapie ;
- une mauvaise réponse aux traitements.

### IV. Facteurs d'aggravation

La maladie peut être aggravée par l'exposition solaire et les facteurs hormonaux.

La contraception orale par œstroprogesteratifs n'est plus contre-indiquée au cours du lupus érythémateux systémique en phase quiescente, sauf si les patientes ont des anticorps antiphospholipides.

La grossesse peut modifier l'évolution du lupus érythémateux systémique. Le désir de grossesse, fréquent compte tenu de l'âge des patientes souffrant de cette affection, justifie un encadrement médical qui conduit à réaliser un bilan rénal avant que la grossesse ne débute, ainsi que la recherche des deux autoanticorps potentiellement pathogènes au cours de la grossesse : les antiphospholipides responsables d'avortements répétés et les anticorps anti-SS-A/Ro susceptibles de provoquer un bloc auriculoventriculaire fœtal aux alentours de la 20<sup>e</sup> semaine de gestation. La grossesse n'est toutefois pas contre-indiquée au cours du lupus érythémateux systémique, surtout si elle débute alors que la maladie est quiescente cliniquement et biologiquement. Dans ces conditions, le risque de complications, notamment rénales, est faible.

En revanche, ce risque maternel et foetal (prématureté en particulier) devient important chez une femme enceinte dont le lupus érythémateux systémique est mal contrôlé au moment du début de la grossesse, et en particulier s'il existe une néphropathie glomérulaire évolutive et une hypertension artérielle.

Le tabac est également un facteur aggravant du lupus érythémateux systémique.

## V. Principes thérapeutiques

### A. Non pas un mais des traitements

Le lupus érythémateux systémique est une pathologie chronique dont la variabilité et la gravité des manifestations expliquent que le traitement ne soit pas monomorphe. La diversité des manifestations souligne la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire à type « parcours de soins ».

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme l'aspirine, peuvent être proposés dans les formes mineures, en particulier cutanéo-articulaires.
- Les antipaludéens de synthèse ont une efficacité démontrée, bien que leur mode d'action reste inconnu. Ils semblent particulièrement indiqués dans les formes cutanées et articulaires et pleuropéricardiques. Ils nécessitent la mise en place d'une surveillance ophtalmologique et cardiologique régulière.
- La corticothérapie est le traitement de référence des formes aiguës (des poussées) de l'affection. Elle est indispensable dans les formes viscérales graves, en particulier rénales, neurologiques et hématologiques, à des posologies souvent élevées (de 1 à 1,5 mg/kg/jour de prednisone, voire en bolus de 1 g de méthylprednisolone pendant 1 à 3 jours). Une réduction très progressive de la corticothérapie au décours de la poussée est impérative, visant à établir une dose minimale sous laquelle les symptômes sont contrôlés.
- L'utilisation des immunosuppresseurs est réservée aux atteintes viscérales graves, en particulier rénales et cérébrales. Le cyclophosphamide est prescrit sous forme de perfusions mensuelles sur des périodes de 6 à 12 mois, associées à une corticothérapie. L'azathioprine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil et, moins fréquemment, la ciclosporine sont utilisés, en particulier à visée d'épargne cortisonique. D'autres thérapeutiques, notamment « biologiques », ont fait l'objet de résultats intéressants, mais leur place dans l'arsenal thérapeutique doit être précisée (anti-CD20 : rituximab ; anti-blyss : bélimumab).

### B. Éléments de la surveillance d'un patient atteint de lupus érythémateux systémique

En dehors des éléments cliniques qui sont d'une grande importance, un certain nombre de paramètres biologiques ont été proposés pour servir de base à la surveillance du lupus érythémateux systémique dont l'évolution se traduit par des poussées entrecoupées de rémissions plus ou moins longues.

Il n'est pas utile de répéter la recherche des anticorps antinucléaires, qui sont un marqueur de diagnostic de la maladie, mais dont le taux n'est pas corrélé avec l'évolutivité.

Les paramètres qui semblent les plus utiles restent la vitesse de sédimentation (sous réserve qu'il n'y ait pas d'hypergammaglobulinémie importante), le taux des anticorps anti-ADN natif (bien que ce taux ne soit pas corrélé avec l'évolution chez tous les patients), le taux du complément sérique (CH50 et fractions C3, C4), souvent abaissé au cours des poussées (sous réserve qu'il n'y ait pas de déficit constitutionnel), et en cas de néphropathie, la protéinurie de 24 heures, l'examen du sédiment urinaire et le taux de la créatinine sérique.

La protéine C réactive est le plus souvent normale et stable en dehors d'une sérite ou d'une infection intercurrente (toujours à craindre en cas de traitement immunosuppresseur).

# Syndrome des antiphospholipides

- I. Diagnostic
- II. Autres manifestations cliniques et biologiques
- III. Syndrome catastrophique des antiphospholipides
- IV. Principes thérapeutiques

## Pour comprendre

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une pathologie auto-immune dont le diagnostic repose sur l'association d'événements cliniques bien définis et la présence d'anticorps antiphospholipides sériques. Les mécanismes mis en jeu dans cette association ne sont pas clairs, en raison probablement de l'hétérogénéité des autoanticorps qui reconnaissent les phospholipides anioniques (cardiolipine, phosphatidylsérine) associés à des protéines plasmatiques appelées cofacteurs impliquées dans les voies de l'hémostase ( $\beta_2$ -glycoprotéine I, protéine C, protéine S, prothrombine).

Plusieurs tests sont validés pour la détection des anticorps antiphospholipides. La recherche d'un anticoagulant circulant lupique (lupus anticoagulant) est un test fonctionnel d'hémostase caractérisé par un allongement du temps de coagulation non corrigé par un plasma normal. Des tests ELISA sont disponibles pour la recherche d'IgM et d'IgG anticardiolipine et anti- $\beta_2$ -glycoprotéine I. La signification clinique d'autres autoanticorps tels que ceux dirigés contre la prothrombine, l'annexine V et la phosphatidylsérine ou la phosphatidyléthanolamine reste à préciser.

138

## I. Diagnostic

Le diagnostic du syndrome des antiphospholipides repose classiquement sur des critères diagnostiques (critères de Sapporo) qui sont, comme pour le lupus érythémateux systémique, essentiellement des critères de classification développés à des fins de recherche.

Ils peuvent être utilisés en pratique clinique quotidienne en gardant une certaine prudence. Par exemple, certains patients ont clairement un syndrome des antiphospholipides malgré des taux d'IgG anticardiolipine inférieurs à 40 UGPL/ml.

Le diagnostic nécessite la présence d'au moins un critère clinique majeur associé à au moins un critère biologique.

### A. Critères diagnostiques cliniques ou manifestations cliniques dites « majeures »

Ce sont des critères diagnostiques appartenant à la définition du syndrome des antiphospholipides. Il s'agit de thromboses vasculaires ou d'accidents gravidiques.

La thrombose peut être veineuse, spontanée, superficielle ou profonde et parfois de siège inhabituel. Cette thrombose veineuse peut être découverte à l'occasion d'une immobilisation inhabituelle. La thrombose peut aussi être artérielle et survenir en tout territoire. Une atteinte du système nerveux central peut se traduire par des accidents vasculaires cérébraux transitoires ou constitués dont la répétition peut engendrer un tableau de démence vasculaire, mais les accidents ischémiques peuvent également toucher la rétine, le myocarde, les glandes surrenales, etc.

En ce qui concerne les accidents gravidiques, le diagnostic est soupçonné après au moins trois avortements spontanés, inexplicables par ailleurs, survenant avant la 10<sup>e</sup> semaine de grossesse, ou une mort in utero inexplicable par ailleurs, survenant après la 10<sup>e</sup> semaine, avec un fœtus

morphologiquement normal, ou encore devant une prématurité avant la 34<sup>e</sup> semaine résultant d'une prééclampsie, d'une éclampsie ou d'une insuffisance placentaire.

## B. Critères diagnostiques biologiques

La présence d'anticorps antiphospholipides est nécessaire au diagnostic du syndrome des antiphospholipides. Elle peut être détectée par différents tests qui ne sont pas équivalents, témoignant de l'hétérogénéité de la population de ces anticorps. Il faut rechercher :

- la présence d'anticorps anticardiolipine d'isotype IgG ou IgM, de taux modérés à élevés ( $> 40$  unités GPL/MPL ou  $> 99^{\text{e}}$  percentile) par ELISA;
- la présence d'anticorps anti- $\beta_2$ -glycoprotéine I, d'isotype IgG ou IgM à un titre supérieur au  $99^{\text{e}}$  percentile par ELISA;
- la présence d'un anticoagulant circulant (ou anticoagulant lupique) qui témoigne de l'existence d'un autoanticorps allongeant un test fonctionnel de coagulation dépendant des phospholipides comme le temps de céphaline activée. Cette terminologie est source de confusion puisque *in vivo* les anticorps sont associés à des thromboses; néanmoins, elle perdure.

Un test au moins sur les trois doit être positif et vérifié à plus de 12 semaines d'intervalle. En effet, il peut exister une part d'incertitude diagnostique en raison du nombre de sujets normaux (3 à 6 %) qui présentent des anticorps antiphospholipides, généralement à titre faible et de manière transitoire, ou encore qui développent ces anticorps à taux plus élevés en situation infectieuse sans risque thrombotique. Il convient donc, et cela fait partie des critères diagnostiques, de contrôler la présence d'anticorps antiphospholipides à distance de l'épisode clinique initial.

## II. Autres manifestations cliniques et biologiques

### A. Autres manifestations cliniques dites « mineures »

Ces éléments sont dits mineurs car l'imputabilité des anticorps antiphospholipides y est controversée. Ils sont sans doute parfois liés à des accidents thrombotiques dont on ne peut pas faire la preuve. Ce sont néanmoins des situations cliniques qui doivent conduire à rechercher des anticorps antiphospholipides.

Il peut s'agir d'atteintes neurologiques telles qu'une myéopathie transverse, une chorée, des migraines ou une démence vasculaire.

On trouve aussi des atteintes cutanées, en particulier le *livedo reticularis* qui, associé au tableau neurologique d'ischémies centrales répétées, porte le nom de syndrome de Sneddon.

Une atteinte cardiaque peut se traduire par une valvulopathie mitrale ou aortique (endocardite « lupique » de Libmann-Sachs).

Enfin, il faut prendre en compte des atteintes rénales, notamment une hypertension artérielle et une insuffisance rénale liées à une néphropathie vasculaire, en particulier chez un sujet jeune avec une insuffisance rénale d'installation rapide ou des images de microangiopathie thrombotique intrarénale.

### B. Autres anomalies biologiques

Ces anomalies sont inconstantes et peuvent prêter à confusion diagnostique mais doivent être connues.

On peut rencontrer un test de diagnostic sérologique de syphilis de type VDRL faussement positif en raison de la présence de cardiolipine dans le test.

Une thrombocytopenie auto-immune est fréquente, et plus rarement une anémie hémolytique auto-immune.

### III. Syndrome catastrophique des antiphospholipides

Il s'agit d'un syndrome heureusement très rare. Les patients se présentent d'emblée avec une maladie thrombotique étendue associée à une défaillance multi-organique.

Des critères diagnostiques spécifiques ont été proposés car les critères de Sapporo ne sont plus adéquats dans ces cas d'urgence vitale. Le diagnostic définitif requiert les quatre critères suivants :

- atteinte de trois organes/systèmes/tissus ou plus ;
- développement des manifestations simultané ou en moins d'une semaine ;
- confirmation histopathologique de l'occlusion d'un petit vaisseau dans au moins un organe/tissu ;
- détection d'anticorps antiphospholipides par au moins un test.

Le diagnostic est considéré comme probable si les quatre critères sont présents mais avec seulement deux organes touchés, ou si trois critères sont présents mais qu'il est impossible de confirmer la présence d'anticorps antiphospholipides en raison du décès précoce du patient ou de l'absence de test antérieur. Il est également probable en cas de développement d'un troisième événement plus d'une semaine mais moins d'un mois après le début des signes, en dépit d'une anticoagulation efficace.

Le syndrome catastrophique a un mauvais pronostic, avec une mortalité approchant 50 % en dépit d'un traitement anticoagulant et immunosupresseur.

Biologiquement, les patients présentant un syndrome catastrophique ont des résultats biologiques évocateurs de coagulation intravasculaire disséminée (augmentation des D-dimères, des produits de dégradation de la fibrine et hypofibrinogénémie).

Le traitement du syndrome catastrophique repose sur l'anticoagulation par héparine, le traitement de la cause (souvent une infection) et une corticothérapie IV à haute dose (bolus) suivie d'un traitement oral de 1 à 2 mg/kg/j de prednisone. S'il existe des signes de micro-angiopathie thrombotique (thrombocytopenie, anémie hémolytique avec schizocytes), des échanges plasmatiques associés éventuellement à des immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) sont ajoutés au traitement.

### IV. Principes thérapeutiques

Les principes du traitement reposent sur une anticoagulation efficace en cas de thrombose par antivitamines K au long cours permettant d'obtenir un INR (*international normalized ratio*) entre 2,5 et 4.

Cette anticoagulation peut être associée à de l'aspirine à faible dose, en particulier en cas d'atteinte artérielle.

Les antivitamines K ne pouvant être prescrits au cours de la grossesse, il convient de les remplacer par l'héparine sous-cutanée ou par une héparine de bas poids moléculaire, éventuellement associée à l'aspirine à faible dose pour prévenir les complications gravidiques.

#### *Document consultable*

---

## Notions indispensables

### **Lupus érythémateux systémique**

- Affection multigénique auto-immune touchant les femmes avec prédisposition (9 fois sur 10).
- Pathologie très polymorphe, pouvant s'exprimer par des atteintes viscérales diverses, évoluant sous forme de poussées parfois déclenchées par des facteurs environnementaux identifiables.
- Aucun paramètre clinique ou biologique isolé ne permet le diagnostic, qui nécessite la présence d'une association de symptômes cliniques et/ou biologiques.
- Affection associée à la production, encore incomprise, de nombreux autoanticorps dont les anticorps antinucléaires qui sont constants mais non spécifiques.
- Le pronostic du lupus érythémateux systémique est dominé par quatre séries de complications, rénales, neurologiques, cardiovasculaires et iatrogènes.
- L'atteinte rénale au cours du lupus est fréquente (30 à 40 %). La biopsie rénale est essentielle pour évaluer l'atteinte rénale du lupus. Elle permet de confirmer le diagnostic, d'établir le pronostic de la néphropathie lupique et d'orienter la prise en charge thérapeutique.
- Il n'y a pas un traitement mais des traitements du lupus, en fonction de la gravité et du mécanisme des atteintes viscérales.
- La mortalité et la morbidité du lupus sont liées à la sévérité de la maladie et aux complications infectieuses au moins en partie secondaires aux traitements.

### **Syndrome des antiphospholipides**

- Il existe deux formes de syndrome des antiphospholipides (SAPL) : une forme primitive (ou isolée) et une forme dite secondaire (ou associée) à une autre pathologie auto-immune, en particulier le lupus érythémateux systémique.
- Le diagnostic repose sur la survenue d'accidents thrombotiques vasculaires et/ou d'accidents gravidiques (avortements répétés surtout) associés à la présence d'anticorps antiphospholipides.
- Trois tests doivent systématiquement être réalisés pour rechercher les anticorps antiphospholipides : anticorps anticardiolipine et anti- $\beta_2$ gp1 (ELISA), lupus anticoagulant (test fonctionnel). La positivité d'un seul suffit au diagnostic.
- Il existe des manifestations pathologiques dites mineures associées à la présence d'anticorps antiphospholipides.
- Les accidents thrombotiques veineux ou artériels imposent un traitement anticoagulant oral au long cours afin de prévenir la récidive des accidents thrombotiques.

This page intentionally left blank

# CHAPITRE 10

## Artérites à cellules géantes, pseudo polyarthrite rhizomélique, maladie de Takayasu

**Item 191** Artérite à cellules géantes

### *Objectifs pédagogiques*

- Diagnostiquer une maladie de Horton, une pseudopolyarthrite rhizomélique, une maladie de Takayasu.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

### *Réflexe transversalité*

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 181 : Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir
- Item 188 : Pathologies auto-immunes
- Item 186 : Fièvre prolongée
- Item 189 : Connaître les principaux types de vascularites systémiques, les organes cibles, les outils diagnostiques et les moyens thérapeutiques
- Item 198 : Biothérapies et thérapies ciblées
- Item 321 : Éducation thérapeutique
- Item 326 : Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et l'enfant

### *Pour comprendre*

L'artérite à cellules géantes (anciennement appelée en France maladie de Horton) appartient au groupe des vascularites systémiques prédominant sur les gros vaisseaux.

Il existe une relation étroite entre l'artérite à cellules géantes et la pseudopolyarthrite rhizomélique. La nature de cette association reste mal comprise. Il a été suggéré que les deux affections correspondaient à des stades différents ou à des formes cliniques distinctes d'une même maladie.

L'artérite de Takayasu est également une vascularite systémique des gros vaisseaux, mais le contexte clinique de l'artérite de Takayasu est très différent de ceux de l'artérite à cellules géantes ou de la pseudopolyarthrite rhizomélique. C'est une maladie très rare qui atteint essentiellement des femmes d'origine asiatique ou indienne.

# Artérite à cellules géantes et pseudopolyarthrite rhizomélique

- I. Épidémiologie et physiopathogénie
- II. Signes cliniques
- III. Examen physique
- IV. Examens complémentaires
- V. Diagnostic positif et diagnostic différentiel
- VI. Traitements et prise en charge
- VII. Pronostic/morbidité/mortalité

## I. Épidémiologie et physiopathogénie

L'artérite à cellules géantes est la vascularite systémique la plus fréquente chez le sujet âgé. L'âge médian de début de la maladie est de 75 ans.

L'incidence rapportée varie d'environ 0,5 à 27 cas pour 100 000 personnes âgées de plus de 50 ans, avec pour l'Europe du Nord une incidence de plus de 20 cas pour 100 000. Le ratio femme/homme est d'environ 3,7/1 avec une augmentation du risque liée au tabagisme.

C'est une maladie immunologique à médiation cellulaire. La réponse inflammatoire touche la limitante élastique interne de la média de la paroi artérielle de façon segmentaire. L'infiltrat cellulaire est composé de macrophages et de cellules géantes multinucléées associés à des lymphocytes T CD4. Les lymphocytes activés entretiennent l'inflammation par la production de cytokines pro-inflammatoires, notamment IL-6 et IL-17. Cette réaction inflammatoire est probablement liée à la reconnaissance par le système immunitaire d'un ou de plusieurs antigènes de la paroi vasculaire, actuellement non identifiés. Des facteurs génétiques et environnementaux sont probablement impliqués.

144

## II. Signes cliniques

Le début de l'affection peut être brutal ou insidieux sur plusieurs semaines, avec des signes généraux à type de fièvre, d'anorexie, de malaises, de myalgies et de perte de poids.

Le délai diagnostique reste important, bien que le diagnostic d'une atteinte oculaire puisse être considéré comme une urgence.

Les symptômes les plus fréquemment décrits par les patients sont :

- des céphalées, d'apparition récente, temporales ou occipitales, pulsatiles et/ou continues, sensibles au contact ;
- des douleurs des ceintures et du cou, telles que rapportées dans la pseudopolyarthrite rhizomélique : plus de la moitié des patients présentent des douleurs au niveau des ceintures. Une synovite modérée peut toucher les genoux et/ou d'autres articulations ;
- une fatigue et une altération de l'état général ;
- une fièvre ;
- une claudication intermittente de la mâchoire ;
- des signes ophtalmologiques : très importants à rechercher à l'interrogatoire. Cinquante pour cent des patients ont des symptômes visuels, d'abord transitoires ou intermittents (troubles de la vision unilatéraux, amaurose, diplopie, amputation du champ visuel) pouvant précéder une perte de la vision. Dans tous les cas, un diagnostic retardé est préjudiciable du fait du pronostic fonctionnel (risque de cécité) qui exige la mise en route rapide d'un traitement spécifique.

### III. Examen physique

Les signes physiques dépendent des organes touchés par le processus ischémique.

- La moitié des patients ont des signes inflammatoires locaux dans la fosse temporale au niveau de l'artère temporale avec une diminution du pouls, une douleur à la palpation voire un cordon artériel induré.
- Une hypersensibilité du cuir chevelu focale ou généralisée, appelée aussi signe de l'oreiller ou signe du peigne, constitue un signe très évocateur de la maladie.
- Il faut palper tous les pouls périphériques et ausculter les trajets vasculaires à la recherche d'une atteinte des gros troncs.
- On peut noter de façon rare une sensibilité à la pression de l'artère carotide.
- Les trois atteintes oculaires de l'artérite à cellules géantes sont, de la plus fréquente à la plus rare :
  - la neuropathie optique ischémique antérieure (NOIA);
  - l'occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR);
  - la neuropathie optique ischémique postérieure (même atteinte qu'une névrite optique rétrobulbaire [NORB] mais de mécanisme vasculaire ischémique).

La cause la plus fréquente de perte de la vision est une NOIA. En l'absence de traitement adapté chez un patient ayant une cécité monoculaire, le risque est la survenue d'une cécité bilatérale.

- Pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) ([encadré 10.1](#)) : les signes sont présents chez environ 40 % à 50 % des patients atteints d'artérite à cellules géantes.

### IV. Examens complémentaires

#### A. Biologie

Il n'existe pas de marqueur biologique spécifique de l'artérite à cellules géantes.

De façon quasi constante, les patients présentent un syndrome inflammatoire qui entraîne une élévation de la vitesse de sédimentation à plus de 50 mm à la 1<sup>re</sup> heure et constitue un des critères diagnostiques. La vitesse de sédimentation est en moyenne à  $93 \pm 23$  mm/h et la

#### Encadré 10.1

##### Pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR)

- C'est un rhumatisme inflammatoire caractérisé par des douleurs des ceintures (épaules et hanches) bilatérales et symétriques d'horaire inflammatoire.
- La PPR atteint les sujets de plus de 50 ans.
- Il existe une limitation douloureuse et une raideur des articulations des ceintures le matin, mais pas d'arthrite.
- Les muscles peuvent être sensibles, contracturés et quelquefois amyotrophiés. La force musculaire reste normale, mais souvent difficile à évaluer en raison de la douleur.
- La PPR peut être isolée ou associée à une artérite à cellules géantes. Chez les patients ayant une PPR, l'association de céphalées récentes, d'une claudication des mâchoires et d'une anomalie de

l'artère temporale doit faire porter le diagnostic d'artérite à cellules géantes.

- Biologiquement, on retrouve : syndrome inflammatoire (souvent modéré); pas d'autoanticorps.
- Imagerie :
  - les radiographies standard sont normales;
  - les échographies des épaules et hanches peuvent montrer une bursite sous-acromiale; une synovite glénohumérale et coxofémorale.
- La réponse à la corticothérapie à faible dose (autour de 15 mg/j initialement puis décroissance lente pour une durée totale de plusieurs mois) est spectaculaire (le traitement est celui de l'artérite à cellules géantes si les deux pathologies coexistent).

protéine C réactive est également augmentée en moyenne à  $94 \pm 63$  mg/l. Les autres protéines de l'inflammation (fibrinogène, haptoglobine, orosomucoïde) sont également élevées. Une anémie inflammatoire est observée dans 54,6 % des cas et une thrombocytose dans 48,8 % des cas.

L'hémogramme met en évidence le plus souvent une anémie normochrome normocytaire modérée en rapport avec le syndrome inflammatoire. Le taux des leucocytes est normal ou augmenté. Il peut exister une augmentation modérée des neutrophiles. Une thrombocytose est fréquente, d'origine inflammatoire.

Une cholestase anictérique est classique, retrouvée dans plus de 20 % des cas.

Les enzymes musculaires (créatine phosphokinases) sont normales.

Les anticorps antinucléaires, antipeptides cycliques citrullinés (CCP) sont négatifs. Les protéines du complément sont normales ou augmentées, en rapport avec le syndrome inflammatoire. Il n'y a pas d'anticorps anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles (ANCA).

## B. Biopsie d'artère temporale

La biopsie de l'artère temporale est l'examen complémentaire à réaliser devant une suspicion d'artérite à cellules géantes car elle permet de poser le diagnostic avec certitude. Elle doit faire au moins 10 mm. La sensibilité de la biopsie d'artère temporale est de 70 à 85 %.

Les anomalies histologiques persistent 15 jours après le début de la corticothérapie et celle-ci peut donc être débutée avant la réalisation de la biopsie.

Les complications de la biopsie d'artère temporale sont rares.

Les signes anatomopathologiques caractéristiques associent :

- une prolifération intime avec sténose luminaire ;
- une dissociation de la limite élastique interne ;
- un infiltrat cellulaire mononucléé de la média ;
- un granulome à cellules géantes.

L'atteinte est segmentaire et il est souvent nécessaire d'examiner l'intégralité de la biopsie pour trouver les lésions.

La biopsie d'artère temporale peut être normale, ce qui n'élimine pas le diagnostic.

Une biopsie d'artère temporale controlatérale est utile si le premier fragment biopsique est trop court ou si le diagnostic paraît trop incertain pour démarrer un traitement.

Chez les patients indemnes de pseudopolyarthrite rhizomélique, les deux caractéristiques cliniques qui accroissent le rapport de vraisemblance prédictif d'une biopsie d'artère temporale positive sont la claudication intermittente de la mâchoire et la diplopie. À un degré moindre, la claudication intermittente des mâchoires et les anomalies cliniques de l'artère temporale pourraient être prédictives d'une biopsie positive. Enfin, seule l'absence d'anomalie clinique des artères temporales est prédictive d'une diminution du risque d'avoir une artérite à cellules géantes.

## C. Examen ophtalmologique

Cet examen doit être systématiquement réalisé, comprenant acuité visuelle, fond d'œil, champ visuel, examen à la lampe à fente.

Même en cas de symptôme ophtalmologique, le fond d'œil peut être normal. La perte de vision précède les signes d'infarctus au fond d'œil d'environ 36 heures.

En cas de troubles visuels transitoires ou permanents, une angiographie rétinienne à la fluorescéine est indiquée, sur avis de l'ophtalmologue, lorsque les constatations font redouter une pathologie ophtalmique ischémique. L'angiographie à la fluorescéine peut apporter un argument diagnostique si elle montre un retard choroïdien étendu et prolongé qui est absent dans la NOIA « non artéritique » d'origine athéromateuse.

## D. Autres examens

L'échographie-Doppler de l'artère temporale effectuée par un opérateur entraîné peut apporter des arguments en faveur de l'artérite à cellules géantes, avec le signe du « halo » (halo hypoéchogène circonférentiel qui correspond à un épaississement oedémateux de l'artère). La place de l'écho-Doppler des artères temporales est toujours en cours d'évaluation et nécessite un opérateur très entraîné pour être contributive.

Dans le contexte d'une artérite à cellules géantes histologiquement prouvée ou probable du fait d'une symptomatologie clinique compatible et d'une réponse spectaculaire au traitement, il faut rechercher une aortite en réalisant un angioscanner de l'aorte thoraco-abdominale ou une angio-IRM. Un épaississement circonférentiel de plus de 2 mm de la paroi aortique est en faveur du diagnostic d'aortite. Un TEP-scan peut également permettre de dépister une vascularite de l'aorte et/ou de ses principales branches de division. Il est quelquefois difficile sur l'imagerie de différencier des lésions athéromateuses de lésions d'aortite.

## V. Diagnostic positif et diagnostic différentiel

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. Les anomalies histologiques sont un élément clé, mais leur absence n'élimine pas le diagnostic.

Des critères de classification ont été proposés par l'American College of Rheumatology (ACR) ([tableau 10.1](#)). Ce ne sont pas des critères diagnostiques mais des critères de classification pour des études cliniques.

La présence de céphalées et/ou de signes généraux accompagné(e)s d'un syndrome inflammatoire n'est bien sûr pas spécifique de l'artérite à cellules géantes. Les diagnostics différentiels à évoquer sont les suivants :

- pathologies à évoquer devant des céphalées fébriles : pathologies infectieuses dentaires et ORL (sinusite), méningite ;
- autres causes de céphalées (en général non fébriles : migraines, tumeur cérébrale, etc.) ;
- étiologies à évoquer devant une altération de l'état général fébrile : notamment endocardite infectieuse, connectivite, néoplasie profonde, hémopathie maligne, thromboses ;
- autres vascularites systémiques pouvant toucher l'artère temporale : vascularites associées aux ANCA, périartérite noueuse, plus rarement vascularites de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus systémique, du VIH, maladie de Takayasu. Dans ces cas, l'examen histologique de la biopsie de l'artère temporale permet de redresser le diagnostic, en particulier dans les vascularites nécrosantes. Dans ce dernier cas, des ANCA peuvent être détectés, alors qu'ils sont négatifs dans l'artérite à cellules géantes ;
- devant une amaurose transitoire : embole au départ d'une sténose carotidienne ou du cœur gauche ;
- autres pathologies responsables de neuropathie optique postérieure ou d'occlusion vasculaire rétinienne.

**Tableau 10.1. Critères de classification de l'artérite à cellules géantes (d'après l'American College of Rheumatology [ACR], 1990)**

- Âge supérieur à 50 ans
  - Céphalées récentes
  - Sensibilité de l'artère temporale à la palpation ou diminution du pouls temporal
  - VS  $\geq 50$  mm à la première heure
  - Biopsie d'artère temporale montrant une vascularite avec infiltrat mononucléé ou inflammation granulomateuse avec cellules géantes multinucléées

## VI. Traitements et prise en charge

### A. Traitement initial

Le traitement de l'artérite à cellules géantes repose sur la corticothérapie à forte dose.

Dans les formes non compliquées d'atteinte oculaire, la dose de prednisone est de 0,5 à 0,7 mg/kg/j en dose d'attaque.

Dans les formes compliquées avec atteinte ophtalmologique ou ischémie de membre ou anévrisme aortique, on peut recourir à des bolus intraveineux de méthylprednisolone. La dose administrée de méthylprednisolone peut aller jusqu'à 15 mg/kg 3 jours de suite en cas d'amaurose transitoire ou de cécité monoculaire relayée par 1 mg/kg de prednisone par voie orale. Il n'y a cependant aucune preuve que des bolus de méthylprednisolone soient plus efficaces qu'une corticothérapie orale à 1 mg/kg/j de prednisone.

Les mesures associées de prévention des complications de la corticothérapie doivent être instaurées (prise en charge diététique, prévention de l'ostéoporose et des risques cardiovasculaires) dans tous les cas.

En cas de complication ophtalmologique, en association avec la corticothérapie, il est classique de prescrire un traitement anti-agrégant plaquettaire à 100 mg/j d'acide acétyl salicylique ou des héparines de bas poids moléculaire à dose efficace pendant 2 à 4 semaines pour prévenir les complications thrombotiques. Cela repose sur des recommandations d'experts et le bénéfice n'a pas été clairement démontré dans des études.

Concernant la prévention du risque infectieux, les patients devront être vaccinés contre la grippe et contre le pneumocoque. Un dépistage des foyers infectieux doit être réalisé (sans retarder l'instauration du traitement), et un traitement préventif de l'anguillulose doit être réalisé (ivermectine) en cas de séjour même ancien en zone d'endémie.

148

### B. Suivi et décroissance de la corticothérapie

La décroissance de la corticothérapie peut être initiée 3 à 4 semaines après son instauration, en diminuant rapidement, de 10 % tous les 10 jours, de façon à arriver aux alentours de 20 mg/j de prednisone à 3 mois, puis lentement pour arriver à 5 à 10 mg/j de prednisone à 6 mois. La durée totale du traitement corticoïde est de 12 à 18 mois en moyenne. Le patient doit être informé du risque d'insuffisance surrénalienne lors du sevrage et un dépistage de l'insuffisance surrénalienne peut être proposé en général lorsque la prednisone est à 5 mg/j.

La protéine C réactive doit être dosée régulièrement au cours de la décroissance de la corticothérapie.

Au cours de la décroissance de la corticothérapie peut survenir une rechute clinique et/ou une ascension de la protéine C réactive. Si cette dernière est isolée, il faut évoquer une complication infectieuse ou une rechute de la maladie de fond.

En cas de corticodépendance > 7,5 mg ou de survenue de plusieurs rechutes, un immunosuppresseur peut être ajouté à visée d'épargne corticoïde. Il peut s'agir du méthotrexate ou d'un anticorps monoclonal antirécepteur de l'IL-6 (tocilizumab), plus rarement de l'azathioprine ou du cyclophosphamide. Les anti-TNF n'ont pas d'efficacité démontrée.

## VII. Pronostic/morbidité/mortalité

Le pronostic sans traitement est sombre, compliqué du risque de survenue d'une cécité et/ou d'atteintes vasculaires systémiques : aortite et atteintes des artères des membres ou du système nerveux central.

Sous traitement corticoïde, les signes systémiques régressent très rapidement, en règle dans les 48 heures. La protéine C réactive diminue plus lentement sur une dizaine de jours pour finalement se normaliser.

En cas de cécité monoculaire, le traitement corticoïde permet de prévenir la bilatéralisation des symptômes, mais pas la récupération de l'acuité visuelle de l'œil touché.

En cas d'aortite, un suivi de l'aorte doit être réalisé par imagerie. L'aortite peut évoluer vers un anévrisme avec un risque de dissection. L'évolution clinique reste néanmoins variable, la durée moyenne de traitement étant de 18 mois à 2 ans. Les rechutes ne sont pas rares.

Les complications de la corticothérapie sont fréquentes et peuvent amener à prescrire des immunosuppresseurs à visée d'épargne cortisonique.

### **Document consultable**

Protocole national de diagnostic et de soins de l'artérite à cellules géantes ; 2017, <https://www.has-sante.fr>.

## **Artérite de Takayasu**

- I. **Épidémiologie**
- II. **Physiopathogénie**
- III. **Sur le plan clinique**
- IV. **Examens complémentaires**
- V. **Traitements et pronostic**

L'artérite de Takayasu est une vascularite systémique des gros vaisseaux. Elle touche principalement l'aorte et ses branches de division. Il existe des critères de classification ([tableau 10.2](#)) pour distinguer cette vascularite des autres vascularites.

### **I. Épidémiologie**

C'est une maladie très rare (moins de 3 cas par million et par an) qui atteint essentiellement des femmes (80 %) d'origine asiatique ou indienne, avant 50 ans.

### **II. Physiopathogénie**

Les mécanismes physiopathogéniques sont inconnus, mais probablement différents de ceux impliqués dans l'artérite à cellules géantes.

**Tableau 10.2.** Critères de classification de l'artérite de Takayasu (d'après l'American College of Rheumatology [ACR], 1990)

- Âge 40 ans ou moins au début de l'affection
- Claudication des extrémités
- Diminution des pouls d'une ou des deux artères brachiales
- Différence d'au moins 10 mmHg dans la pression systolique entre les deux bras
- Souffle sur une ou les deux artères sous-clavières
- Rétrécissement ou occlusion à l'artériographie de l'aorte ou de ses branches principales, sans rapport avec une artériosclérose ou une dysplasie fibromusculaire

La vascularite se caractérise par une réaction inflammatoire granulomateuse aboutissant à une fibrose rétractile de la paroi artérielle. Les lésions prédominent au niveau de la média. Des dilatations mais aussi des sténoses inflammatoires ou liées à la fibrose peuvent donc apparaître.

### III. Sur le plan clinique

Il est classique de distinguer deux phases, une phase systémique, dite préocclusive, et une phase occlusive.

- Lors de la phase préocclusive, les symptômes sont hétérogènes et vagues, associant asthénie, fièvre et peuvent passer inaperçus. Des signes cutanés et des douleurs sur les trajets vasculaires (carotidodynies) sont possibles.
- Plus tardivement, à la phase occlusive, on peut noter la disparition d'un pouls et/ou une claudication d'un membre, une asymétrie tensionnelle, une hypertension artérielle liée à une sténose d'une artère rénale.

### IV. Examens complémentaires

Les examens d'imagerie vasculaire sont essentiels pour évaluer l'étendue et le pronostic de cette affection. Les examens non invasifs ont remplacé l'artériographie : écho-Doppler, angioscanneur, angio-IRM, TEP-scan. Il existe un syndrome inflammatoire.

150

### V. Traitement et pronostic

Le pronostic est réservé, avec des complications vasculaires souvent sévères. La morbidité est liée à l'ischémie des membres et des viscères.

Le traitement vise à contrôler le processus inflammatoire et l'hypertension. Il repose sur la corticothérapie en association souvent avec des agents cytotoxiques. Des biothérapies ont été proposées utilisant les anti-TNF $\alpha$ , une déplétion des lymphocytes B par anti-CD20 (rituximab) ou encore des anticorps monoclonaux antirécepteur de l'IL-6.

Des angioplasties pour dilater des sténoses ou une prise en charge chirurgicale vasculaire sont parfois nécessaires. Elles doivent être réalisées en période non inflammatoire de préférence afin de limiter le risque de resténose/thrombose.

Notions

#### indispensables

- L'artérite à cellules géantes (anciennement appelée en France maladie de Horton) appartient au groupe des vascularites systémiques prédominant sur les gros vaisseaux et touche essentiellement les sujets de plus de 50 ans.
- Les patients présentent souvent des céphalées, d'apparition récente, temporales ou occipitales, pulsatailes et/ou continues, sensibles au contact.
- De façon quasi constante, les patients présentent un syndrome inflammatoire.
- Il existe un lien étroit entre artérite à cellules géantes et pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) – des signes de PPR sont présents chez environ 40 à 50 % des patients atteints d'artérite à cellules géantes.
- Les trois atteintes oculaires de l'artérite à cellules géantes sont, de la plus fréquente à la plus rare : la neuropathie optique ischémique antérieure (NOIA), l'occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR) et la neuropathie optique ischémique postérieure.

- La cause la plus fréquente de perte de la vision est une neuropathie optique ischémique antérieure. En l'absence de traitement adapté chez un patient ayant une cécité monocaire, le risque est la survenue d'une cécité bilatérale.
- La biopsie de l'artère temporaire est l'examen complémentaire à réaliser devant une suspicion d'artérite à cellules géantes car elle permet de poser le diagnostic avec certitude.
- Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. Les anomalies histologiques sont un élément clé, mais leur absence n'élimine pas le diagnostic.
- Le traitement de l'artérite à cellules géantes repose sur la corticothérapie à forte dose.
- L'artérite de Takayasu est également une vascularite systémique des gros vaisseaux, mais le contexte clinique de cette artérite est très différent de ceux de l'artérite à cellules géantes. C'est une maladie très rare qui atteint essentiellement des femmes de moins de 50 ans d'origine asiatique ou indienne.

This page intentionally left blank

# Polyarthrite rhumatoïde

- I. Physiopathologie
- II. Aspects cliniques
- III. Diagnostic différentiel
- IV. Traitement

## Item 192 Polyarthrite rhumatoïde

### Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une polyarthrite rhumatoïde.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient au long cours.

### Réflexe transversalité

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 188 : Pathologies auto-immunes
- Item 196 : Douleur et épanchement articulaire. Arthrite d'évolution récente
- Item 217 : Amylose
- Item 198 : Biothérapies et thérapies ciblées
- Item 321 : Éducation thérapeutique
- Item 326 : Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et l'enfant

### A. Pour comprendre

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle touche 0,3 à 0,5 % de la population, quatre fois plus souvent la femme que l'homme. Elle survient à n'importe quel âge mais surtout entre 35 et 55 ans. Sa gravité est la conséquence de l'inflammation chronique à la fois synoviale et systémique, à l'origine de deux phénomènes :

- une destruction progressive du cartilage et de l'os, responsable de déformations articulaires et de l'atteinte fonctionnelle ;
- une augmentation de la morbimortalité cardiovasculaire (excès de risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral).

Elle pose un véritable problème de santé publique car 50 % des malades ont arrêté leur activité professionnelle moins de 5 ans après son début. Lorsque la maladie n'est pas prise en charge de façon adéquate, la durée de vie des patients est en moyenne réduite de 5 à 10 ans. Les dépenses dues à cette maladie sont élevées, liées à la fois au coût important des thérapeutiques et au retentissement socioprofessionnel aboutissant à l'exclusion des patients du système économique.

D'importants progrès thérapeutiques ont été faits ces 15 dernières années. Les biothérapies de plus en plus ciblées ont considérablement modifié l'évolution de la maladie dans les pays disposant de ces traitements coûteux et de nombreux essais thérapeutiques sont en cours.

## I. Physiopathologie

La polyarthrite rhumatoïde est une affection dont l'origine précise n'est pas connue. Cependant, on la classe comme une maladie auto-immune en raison de la présence de signes d'auto-immunité.

Plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés (figure 11.1), certains étant liés à l'individu comme la nette prédominance féminine ou la liaison aux allèles HLA-DRB1 0401, 0404, 0101. Ces molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) partagent une séquence homologue d'acides aminés dans la région hypervariable de la chaîne bêta HLA-DR qui pourrait être impliquée dans une présentation particulière des antigènes. On parle d'épitope partagé. Les facteurs environnementaux interviennent également et on évoque le rôle du tabac ou des infections, en particulier dentaires, conduisant à une stimulation chronique du système immunitaire favorisant une autoréactivité. Les germes dentaires possèdent en effet une activité enzymatique capable de citrulliner les protéines, devenant alors des autoantigènes induisant la formation d'anticorps antiprotéines/peptides citrullinés (ACPA, terme général pour désigner ce groupe d'autoanticorps, autrefois appelé anticorps antipeptides cycliques citrullinés, ou anticorps anti-CCP).

L'inflammation de la synoviale induit une synovite chronique caractérisée par l'afflux de cellules mononucléées issues du sang qui, après migration, entrent en contact avec les cellules mésenchymateuses articulaires (fibroblastes/synoviocytes). On note précocement une hyperplasie de la synoviale par prolifération des synoviocytes et une néovascularisation intense favorisant la migration des cellules immunitaires, dont l'accumulation forme des nodules lymphoïdes périvasculaires. Cette inflammation chronique, essentiellement par le biais de la production d'interleukine 6 (IL-6) et surtout de *tumor necrosis factor α* (TNFα), entraîne la destruction du cartilage et de l'os.

Les lymphocytes contribuent à la sécrétion de cytokines de type Th17, produisant de l'IL-17, plutôt que de type Th1, produisant de l'interféron γ. Secundoirement, par contact cellulaire et sécrétion de facteurs solubles, ces lymphocytes activent les cellules résidentes, entraînant

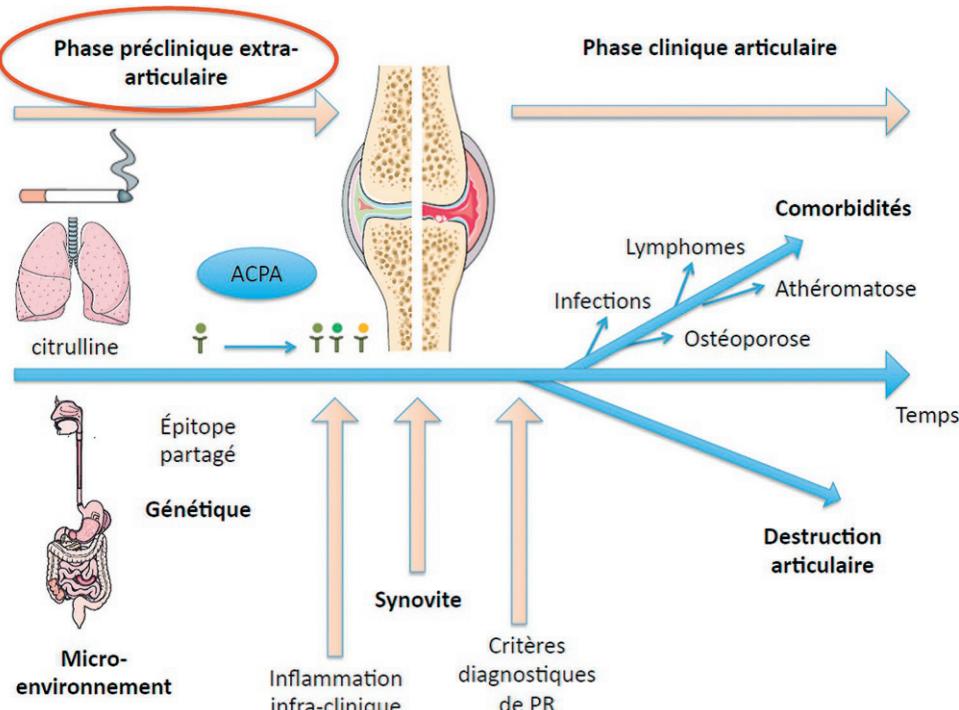


Fig. 11.1. Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde.

la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-6) et de métalloprotéases, responsables de la dégradation des chondrocytes et des ostéoclastes. Par contraste, il existe un déficit local de production des cytokines de type Th2, comme l'IL-4, qui ont un effet anti-inflammatoire et un défaut des fonctions des lymphocytes T régulateurs. L'activation cellulaire locale est associée à une accumulation cellulaire résultant d'une prolifération non compensée par l'élimination par mort cellulaire programmée ou apoptose, qui est globalement déficitaire. L'IL-17 favorise la chronicité en rendant les synoviocytes insensibles à l'apoptose. L'activation des lymphocytes B se caractérise par une différenciation complète en plasmocytes sécréteurs de grandes quantités d'IgG. Une partie de ces IgG ont une activité autoanticorps de type facteur rhumatoïde ou anti-ACPA et sont susceptibles d'avoir un rôle pathogène. On oppose les polyarthrites rhumatoïdes avec ACPA, le plus souvent liées à l'épitope partagé HLA et au tabac, aux formes sans ACPA.

L'inflammation locale prolongée est susceptible d'induire des modifications moléculaires assez superposables à celles de cellules tumorales. Cela pousse à réaliser un contrôle thérapeutique le plus précoce possible non seulement des éléments inflammatoires, mais plus encore de la prolifération cellulaire.

## II. Aspects cliniques

Le diagnostic doit être posé le plus précocement possible, en particulier avant l'apparition de destructions articulaires. C'est à ce stade qu'un traitement a des chances d'être efficace et protecteur sur la destruction. On évoque la notion de « fenêtre d'opportunité thérapeutique ». Il faut opposer deux tableaux : au début, le diagnostic est difficile à poser car les diagnostics différentiels sont nombreux, alors que tardivement, le diagnostic est le plus souvent évident, mais le traitement difficile.

### A. Phase préclinique de la polyarthrite rhumatoïde

Des études ont montré que les autoanticorps de la polyarthrite rhumatoïde (facteur rhumatoïde [FR], ACPA) pouvaient être détectés plusieurs années avant le début des manifestations cliniques de la maladie. Cette phase dite préclinique est habituellement considérée comme la période précédant l'apparition des manifestations cliniques. Néanmoins, dans certains cas, elle peut correspondre à une phase déjà symptomatique (signes non spécifiques comme des arthralgies intermittentes). L'identification de ces sujets à risque de développer une polyarthrite rhumatoïde pourrait avoir des conséquences thérapeutiques, permettant d'éviter l'apparition de la maladie (rôle de prévention).

### B. Polyarthrite rhumatoïde débutante (figures 11.2 et 11.3)

Le diagnostic est avant tout clinique : il repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique.

L'oligoarthrite ou polyarthrite distale est évocatrice par sa localisation aux poignets, aux métacarpophalangiennes (surtout deuxième et troisième), aux interphalangiennes proximales (respectant les interphalangiennes distales) et aux avant-pieds, ainsi que par son caractère : fixe et relativement symétrique. Elle est associée à des douleurs : inflammatoires, nocturnes, maximales au réveil, avec raideur matinale.

Les signes cliniques objectifs peuvent être discrets, en général plus nets le matin avec des articulations enraides, parfois augmentées de volume (impossibilité de mettre ou d'enlever bagues ou alliance). Un élément évocateur est la ténosynovite des extenseurs ou des fléchisseurs des doigts avec syndrome du canal carpien. Certaines formes de début sont plus rares,



**Fig. 11.2. Polyarthrite rhumatoïde débutante.**

On ne note que quelques gonflements articulaires, ici la métacarpophalangienne de l'index (MCP 2) et l'interphalangienne proximale du majeur (IPP 3). (Source : COFER, <http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php>.)



**Fig. 11.3. Palpation d'une synovite.**

La synovite est détectée par le palper : la pression douce de l'articulation objective un gonflement, mou ou légèrement tendu (résistance proche de celui d'une balle de squash), douloureux ou non. (Source : COFER, <http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php>.)

avec altération de l'état général, atteinte rhizomélique, monoarthrite subaiguë ou chronique conduisant à éliminer en premier lieu une arthrite infectieuse. Il peut exister des manifestations extra-articulaires isolées à type de vascularite se traduisant par des lésions cutanées le plus souvent, d'atteinte pleuropulmonaire ou d'adénopathies périphériques.

Au début de la maladie, les radiographies sont le plus souvent normales. Elles peuvent parfois montrer une érosion de la tête du 5<sup>e</sup> métatarsien. L'échographie et l'IRM ont transformé la vision précoce de la maladie. L'échographie est facile d'emploi et permet une quantification anatomique de la réaction inflammatoire, bien visualisée par l'effet Doppler lié à l'hypervasculisation et la présence d'érosions actives (présence d'un signal Doppler au sein de l'érosion). Cet examen simple permet de suivre l'évolution de la synovite. L'IRM est plus objective et permet une quantification de la réaction inflammatoire synoviale, tendineuse et osseuse. L'œdème osseux est en effet prédictif de la survenue ultérieure d'une érosion.

La biologie montre un syndrome inflammatoire non spécifique avec augmentation de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive associée à une anémie inflammatoire. La recherche de facteur rhumatoïde et d'ACPA est positive dans 70 % des polyarthrites rhumatoïdes débutantes. Ces autoanticorps précèdent en général l'apparition des symptômes.

## C. Phase d'état : polyarthrite rhumatoïde établie (figure 11.4)

Passé les premiers mois, l'inflammation synoviale entraîne le développement d'une hypertrophie synoviale avec des phénomènes de néovascularisation. Les gonflements articulaires deviennent chroniques et moins accessibles aux thérapeutiques.

## D. Phase tardive ou phase déformante (figure 11.5)

Cette phase correspond à l'apparition des déformations caractéristiques de la maladie. Ce n'est plus un problème diagnostique, mais un challenge thérapeutique.

### 1. Manifestations articulaires

Les manifestations articulaires peuvent toucher toutes les articulations sauf le rachis dorsal, lombaire et sacro-iliaque. La déviation cubitale des doigts est caractéristique, tout comme l'arthrite



**Fig. 11.4.** Polyarthrite rhumatoïde établie.

Volumineuses synovites des métacarpophalangiennes et de l'extenseur ulnaire du carpe. (Source : COFER, <http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php>.)



**Fig. 11.5.** Polyarthrite rhumatoïde évoluée.

Déformation en boutonnière (flessum irréductible) de l'index droit et de l'auriculaire gauche, présence de nodules rhumatoïdes sur la face d'extension de l'interphalangienne proximale de l'index droit. (Source : COFER, <http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php>.)

radiocubitale inférieure et la luxation dorsale de la tête cubitale en « touche de piano », menant de rupture les extenseurs. L'atteinte des pieds réalise un avant-pied plat triangulaire, entraînant une gêne à la marche et pour le chaussage. Au niveau de l'arrière-pied, on observe une arthrite talocalcanéenne (astragalo-scaphoïdienne) ou sous-talienne (sous-astragalienne). Les genoux présentent souvent un kyste du creux poplité dont la rupture peut évoquer une phlébite. Il y a un risque de flessum qu'il faut prévenir. L'atteinte des hanches est grave du point de vue fonctionnel, avec des dégâts souvent importants conduisant fréquemment à une arthroplastie. L'atteinte des coudes conduit à une attitude en flexion avec une gêne à la pronosupination, qui s'installe souvent rapidement et est mal réversible. Les épaules ont des mouvements progressivement limités en adduction et en rotation interne en raison d'une synovite rhumatoïde scapulohumérale et surtout d'une bursite sous-acromio-deltoïdienne avec atteinte de la coiffe des rotateurs.

L'implication du rachis cervical conduit à des cervicalgies avec ou sans irradiation (nerf d'Arnold) pouvant traduire une luxation atlanto-axoïdienne C1-C2 ([figure 11.6](#)). Il convient de rechercher sa mobilité (clichés de profil en hyperflexion) et son retentissement médullaire par IRM.

## 2. Manifestations extra-articulaires

Les manifestations extra-articulaires s'observent surtout au cours de polyarthrites rhumatoïdes sévères, anciennes, avec des taux élevés de facteur rhumatoïde. Elles reflètent le caractère systémique de la polyarthrite rhumatoïde ([tableau 11.1](#)).

- Des nodules rhumatoïdes siègent aux zones de pression, coudes, doigts, tendon d'Achille.
- Il peut exister des manifestations pleuropulmonaires à type de pleurésie ou de fibrose interstitielle diffuse, surtout s'il existe un syndrome de Gougerot-Sjögren associé. La présence de nodules rhumatoïdes pulmonaires doit les faire différencier d'une tumeur. Certaines



**Fig. 11.6. Luxation atlanto-axoïdienne.**

Complication de la polyarthrite rhumatoïde à un stade avancé ; elle correspond à un éloignement de la dent de l'odontoïde (vertèbre C2) de l'arc antérieur de l'atlas (vertèbre C1), ce qui aboutit à réduire l'espace médullaire avec un risque de compression neurologique. (Source : COFER, <http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php>.)

**Tableau 11.1. Manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde (PR)**

<b>Nodules rhumatoïdes</b>	Situés aux zones de pression (coudes, doigts, tendon d'Achille)
<b>Syndrome de Gougerot-Sjögren</b>	Retrouvé dans 20 % des PR PR = première cause de syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire
<b>Pleuropulmonaires</b>	Infections pleuropulmonaires Pleurésie rhumatoïde Pneumopathie interstitielle diffuse Dilatations des bronches Nodules rhumatoïdes Bronchiolite Syndrome de Caplan-Colinet (PR + silicose) Pneumopathie au méthotrexate
<b>Vasculaires</b>	Vascularite rhumatoïde Multinévrue
<b>Ophtalmologiques</b>	Syndrome sec Sclérite, épisclérite
<b>Musculaires</b>	Amyotrophie Myosite
<b>Rénales</b>	Amylose Glomérulopathie iatrogène (AINS)
<b>Hématologiques</b>	Anémie inflammatoire Adénopathies Syndrome de Felty : PR + leucopénie + splénomégalie Risque augmenté de lymphome

manifestations pulmonaires sont des complications dues au traitement, comme une bronchiolite spécifique ou une pneumopathie d'hypersensibilité au méthotrexate (rare). On peut aussi observer des infections à germes communautaires (pneumocoque) ou opportunistes (pneumocystoses).

- Les manifestations vasculaires consistent en une vascularite rhumatoïde, avec multinévrue, induisant une sciatique poplitée externe ou un déficit des releveurs du pied. Il peut aussi exister des ulcérasions atones des membres inférieurs et, plus rarement, une vascularite viscérale. La fréquence de cette atteinte tend à diminuer grâce aux thérapeutiques actuelles.
- Au niveau ophtalmologique, on peut constater un syndrome de Gougerot-Sjögren, ou syndrome sec, avec une kératoconjonctivite sèche (xérophtalmie) donnant une impression de sable dans les yeux, liée à un tarissement des sécrétions lacrymales et salivaires. Le syndrome sec est dit secondaire lorsqu'il est associé à une autre maladie, comme souvent dans la polyarthrite rhumatoïde. Le diagnostic se fait par une biopsie des glandes salivaires accessoires qui montre un infiltrat lymphoïde. Le syndrome sec est souvent associé à des signes neurologiques périphériques ou centraux ou à la fibrose pulmonaire. Il est également possible d'observer une sclérite, voire une scléromalacie perforante, dans le cadre d'une vascularite.
- Les manifestations musculaires sont une amyotrophie satellite des arthropathies ou une myosite, surtout s'il existe également un syndrome de Gougerot-Sjögren.
- Certains patients présentent une amylose rénale AA, caractérisée par une protéinurie souvent massive avec syndrome néphrotique. L'insuffisance rénale s'installe rapidement. Le diagnostic et le typage de la protéine amyloïde se font sur une biopsie rectale, salivaire ou rénale. Le pronostic est réservé, mais les traitements immunosupresseurs peuvent avoir un intérêt.
- Plusieurs types de manifestations hématologiques sont associés à la polyarthrite rhumatoïde. Des adénopathies peuvent survenir et il existe un risque augmenté de lymphome. Une splénomégalie associée à une leucopénie responsable de surinfections à répétition constitue le syndrome de Felty.

### 3. Examens complémentaires

#### Imagerie

##### B. Radiographie standard

Les signes radiographiques sont retardés de plusieurs mois par rapport aux données cliniques. Leur sévérité est très variable. Les signes d'arthrite se traduisent par un pincement de l'interligne articulaire, des érosions osseuses et des géodes. Il peut exister une ostéoporose localisée. On observe tardivement des luxations secondaires aux lésions destructrices. Les mains et les avant-pieds sont les deux zones anatomiques les plus touchées. Au carpe, l'évolution de l'ostéoporose peut être isolée et aller jusqu'à une carpite fusionnante. Au pied, l'érosion de la tête du 5<sup>e</sup> métatarsien est précoce et très caractéristique.

##### C. Échographie ostéoarticulaire

L'échographie ostéoarticulaire est un outil simple d'accès, non invasif, non irradiant et peu coûteux. Les lésions élémentaires rencontrées dans l'examen échographique d'une polyarthrite rhumatoïde peuvent être réparties en lésions inflammatoires (épanchement articulaire, hypertrophie synoviale, ténosynovites) et en lésion structurale (érosion). Elle est très utile en pratique courante à la fois au moment du diagnostic (plus sensible que l'examen clinique pour détecter précocement la synovite articulaire) et pour le suivi (plus sensible que la radiographie standard pour détecter les premières érosions osseuses).

#### Biologie (tableau 11.2)

Le signe biologique le plus caractéristique est la présence d'anticorps antiprotéines/peptides citrullinés (ACPA).

La présence de facteur rhumatoïde (FR) dans le sérum est également évocatrice. Il s'agit d'auto-anticorps dirigés contre le fragment constant (Fc) des IgG. Seuls les FR de classe IgM sont détectés par les réactions d'agglutination de Waaler-Rose, par le test au latex ou par néphélémétrie laser. Les tests ELISA sont plus (voire trop) sensibles, mais aussi moins spécifiques. En l'absence de FR, on parle de polyarthrite rhumatoïde séronégative. La présence de FR s'observe aussi au cours de connectivites, surtout le syndrome de Gougerot-Sjögren, au cours de maladies infectieuses comme une endocardite, d'affections pulmonaires, hépatiques ou hématologiques (cryoglobulines mixtes). On peut également trouver des FR chez des sujets normaux, surtout âgés.

Des anticorps antinucléaires sont présents chez 15 à 30 % des malades, à un titre généralement faible et rarement associés à des anticorps anti-ADN natif.

## E. Evolution

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie très hétérogène, dont la gravité est variable d'un malade à l'autre.

**Tableau 11.2. Validité intrinsèque des tests de diagnostic**

	Sensibilité	Spécificité	Intérêt
Facteur rhumatoïde	70–80 %	75–85 %	Intérêt diagnostique Intérêt pronostique (érosions osseuses)
ACPA	60–70 %	95 %	Intérêt diagnostique Intérêt pronostique (atteintes extra-articulaires)
Anticorps antinucléaires	15–30 %		Diagnostic différentiel (syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus érythémateux systémique)

ACPA : anticorps antiprotéines/peptides citrullinés.

Il faut noter que l'essentiel des destructions articulaires survient au cours des deux premières années.

Le suivi se fait sur les données cliniques, biologiques et l'imagerie. Il faut évaluer l'activité de la maladie par son retentissement fonctionnel, la durée de la raideur matinale, le nombre d'articulations douloureuses à la pression et dénombrer les articulations gonflées. Ces éléments sont regroupés en indices d'activité comme le DAS28 (*Disease Activity Score*) qui prend également en compte la vitesse de sédimentation et la protéine C réactive. Les données radiographiques permettent d'évaluer la vitesse de dégradation sur divers indices. L'activité inflammatoire est suivie par l'échographie ou l'IRM.

Enfin, il convient de prendre en compte la réponse aux traitements.

Les facteurs de mauvais pronostic sont :

- un début d'emblée polyarticulaire ;
- l'importance du syndrome inflammatoire ;
- la présence de taux élevés de FR et d'ACPA ;
- un épitope partagé HLA-DR1/4 ;
- des érosions radiographiques précoces dès le diagnostic ;
- une mauvaise réponse au premier traitement de fond.

L'activité inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde s'améliore souvent (60 %) pendant la grossesse et reprend après l'accouchement.

### III. Diagnostic différentiel

161

Difficile au début, le diagnostic différentiel dépend du mode de présentation de la maladie.

L'American College of Rheumatology (ACR) a proposé des critères de classification de la polyarthrite rhumatoïde en 1987. Ils sont souvent pris en défaut lorsqu'il s'agit de formes incomplètes ou atypiques. Ils ont été remplacés par les critères EULAR-ACR en 2010 qui, en particulier, prennent en compte les ACPA. Ces critères sont plus sensibles à la phase initiale de la maladie et apportent une aide au clinicien lors de la décision d'initiation d'un traitement de fond. *Attention* : ces critères sont une aide mais non une certification du diagnostic de polyarthrite rhumatoïde, leur spécificité et leur rapport de vraisemblance positif n'étant pas de 100 %.

L'utilisation d'une corticothérapie à dose forte d'emblée risque de masquer les symptômes, ne permettant plus de différencier une polyarthrite rhumatoïde d'une autre maladie corticosensible.

#### A. Maladies infectieuses

##### 1. En cas de monoarthrite

La première urgence diagnostique est celle de monoarthrite infectieuse. Elle repose sur une étude du liquide synovial et la réalisation d'une biopsie synoviale. Ces prélèvements bénéficient d'une observation cytologique ou morphologique, d'une mise en culture et de la recherche de germes par réaction de polymérisation en chaîne (PCR).

Les maladies inflammatoires non infectieuses ne sont évoquées que dans un second temps si ces examens sont négatifs.

##### 2. En cas de polyarthrites

Il faut penser à évoquer une septicémie, en particulier à streptocoque, staphylocoque ou gonocoque, 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, infection par *Borrelia burgdorferi*, secondaire à une piqûre de tique avec signes cutanés initiaux, doit être envisagée en cas d'atteinte oligoarticulaire. Il faut rechercher des signes neurologiques de méningoencéphalite et des signes cardiaques. Le diagnostic se fait par sérologie et PCR. Certaines infections virales (hépatite B, hépatite C, rubéole, parvovirus B19, rétrovirus HTLV1, VIH) peuvent donner des signes cliniques articulaires.

## B. Autres maladies auto-immunes ou inflammatoires/ auto-inflammatoires

### 1. Spondyloarthrites

Ce cadre nosologique comprend les arthrites réactionnelles, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et les rhumatismes de la maladie de Crohn et de la rectocolite ulcéro-hémorragique.

On note une atteinte axiale et sacro-iliaque et des talalgies. Il existe une prédominance masculine. Les patients possèdent l'antigène HLA-B27. Il existe des manifestations extra-articulaires (urétrite, iritis, diarrhée, lésions muqueuses génitales ou buccales) réalisant une forme complète ou non de syndrome oculo-urétral-synovial de Fiessinger-Leroy-Reiter. Elles peuvent survenir après une infection à *Chlamydia*, mycoplasme, *Yersinia*, shigelles ou salmonelles.

Les éléments évocateurs des spondyloarthrites sont l'atteinte des grosses articulations des membres, le caractère asymétrique, l'atteinte des interphalangiennes distales, l'atteinte en rayon (atteinte de la métacarpophalangienne et des interphalangiennes proximale et distale d'un même doigt) responsable d'un aspect « en saucisse », les signes axiaux, les manifestations extra-articulaires et le contexte familial.

162

### 2. Connectivites

Le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif est en pratique le cadre différentiel le plus fréquent. Il est caractérisé par des arthralgies migratrices, voire des synovites sans érosion articulaire, des taux élevés de facteur rhumatoïde mais sans ACPA. Le syndrome sec buccal (xérostomie) et oculaire (xérophthalmie) est mesuré par le test de Schirmer et affirmé par la biopsie de glandes salivaires accessoires. Il existe des formes incomplètes où les signes articulaires réalisent le rhumatisme bénin intermittent.

Les autres connectivites à envisager sont le lupus érythémateux systémique, la connectivité mixte, la sclérodermie. La recherche d'anticorps antinucléaires a une valeur d'orientation pour ces maladies.

### 3. Autres rhumatismes inflammatoires

La pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR) survient après 60 ans et se caractérise par une importante altération de l'état général souvent accompagnée de fièvre. Elle comporte une atteinte articulaire rhizomélique et des myalgies, et il faut dans ce cas rechercher les signes associés d'artérite à cellules géantes (maladie de Horton). Le diagnostic différentiel avec une polyarthrite rhumatoïde à début rhizomélique est très difficile et seule l'évolution permet de trancher en définitive, en particulier devant les difficultés de diminution de la corticothérapie et l'apparition de signes articulaires périphériques. Le diagnostic de PPR est souvent posé par excès.

La maladie de Still de l'adulte se présente avec des signes articulaires inflammatoires avec des poussées fébriles et des lésions cutanées fugaces. Il existe une importante hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et un taux très élevé de ferritine.

## C. Polyarthrites d'origine microcristalline

La goutte et surtout la chondrocalcinose s'observent en particulier chez le sujet âgé où l'association est toujours possible. Le diagnostic est affirmé par la présence de microcristaux d'urate (goutte) ou de pyrophosphate de calcium (chondrocalcinose) dans le liquide synovial.

## D. Polyarthrites d'origine paranéoplasique

Les rhumatismes paranéoplasiques constituent également un diagnostic différentiel à évoquer. 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 associée à un cancer du poumon.

## IV. Traitement

### A. Principes généraux

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde doit être institué aussi tôt que possible. L'objectif du traitement précoce est d'obtenir une rémission clinique, fonctionnelle et radiologique. La rémission clinique signifie l'absence de signe ou de symptôme lié à l'activité inflammatoire de la maladie. Dans certains cas, la rémission clinique ne peut être atteinte et le traitement vise une faible activité de la maladie. La rémission fonctionnelle signifie l'absence de handicap fonctionnel. La rémission radiologique est retenue lorsqu'il n'y a pas de progression des lésions sur les clichés radiographiques standard.

Un traitement de fond initié dans les 3 mois suivant le début de la maladie permet l'obtention d'une rémission chez 50 % des patients. Un traitement de fond initié plus de 6 mois après le début de la maladie, ne permet, en revanche, la rémission que chez 10 % d'entre eux.

Le traitement comporte quatre grands volets :

- éducation thérapeutique : journées d'information, brochures des associations de malades, soutien psychologique, adaptation socioprofessionnelle, sevrage du tabac ;
- traitements médicamenteux généraux et locaux ;
- réadaptation fonctionnelle ;
- traitement chirurgical.

Ces moyens thérapeutiques sont associés au mieux dans le cadre d'une prise en charge globale multidisciplinaire.

### B. Traitements symptomatiques et associés

Ces traitements comportent des antalgiques purs, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, une corticothérapie à posologie faible, rarement par voie IV. Il faut penser à prescrire un traitement à visée vasculaire car la polyarthrite rhumatoïde est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire ; on peut utiliser de l'aspirine à faible dose ou des statines. Enfin, on peut prescrire du calcium, de la vitamine D voire des bisphosphonates, surtout si une corticothérapie au long cours est instaurée.

### C. Traitements de fond

Le traitement de fond fait appel à des immunosuppresseurs chimiques et/ou biologiques.

De nouveaux médicaments ciblant des molécules intracellulaires proinflammatoires offrent de nouvelles possibilités thérapeutiques.

Les traitements indiqués dans la polyarthrite rhumatoïde figurent dans le tableau 11.3.

**Tableau 11.3.** Traitements de fond indiqués dans la polyarthrite rhumatoïde

Types	Classe	Medicaments	Voie	Poseologie	Principaux effets indésirables
Traitements conventionnels chimiques ( <i>conventional synthetic DMRD</i> )	Immunomodulateurs/immunosupresseurs chimiques	Méthotrexate	Orale, SC, IM	10 à 25 mg/sem	Hépatite Cytopénies Pneumopathie interstitielle Troubles digestifs Teratogène
	Léflunomide	Orale		20 mg/j	Diarrhée Hépatite HTA Alopécie
	Sulfasalazine	Orale		500 mg × 4/j	Problèmes digestifs Syndrome de Lyell Hépatite
	Antipaludéens de synthèse : hydroxychloroquine	Orale		200 mg × 2/j	Rétinopathie Problèmes digestifs Céphalées Éruptions cutanées

Traitements biologiques (biomédicaments) <i>(biologica) DMARD</i>	Anti-TNF-α	Anticorps monoclonaux anti-TNF-α	Adalimumab	SC	40 mg/sem	Hypersensibilité Infection (tuberculose) Lupus induit Cancer cutané non mélanomateux
			Certolizumab	SC	400 mg à S0, S2 et S4 puis 200 mg/15 j	
		Protéine de fusion anti-TNF-α (domaine extracellulaire du récepteur 2 du TNF-α et fragment Fc d'une immunoglobuline)	Golimumab	SC	50 ou 100 mg/mois	
			Infliximab	IV	3 mg/kg à S0, S2, S6 puis toutes les 8 sem	
	Protéine de fusion anti-TNF-α (domaine extracellulaire du récepteur 2 du TNF-α et fragment Fc d'une immunoglobuline)	Étanercept	Rituximab	IV	1 g à J1-J15/6 mois	Hypersensibilité Neutropénies Hypogammaglobulinémie Infections HTA
	Anticorps monoclonaux anti-CD20	Abatacept				Hypersensibilité Infections
	Immunosuppresseurs sélectifs qui modulent le signal de costimulation des LT	Tocilizumab				Hypersensibilité Infections Cytopénies Hépatite Dyslipidémie
Traitements ciblés chimiques (targeted synthetic DMARDs)	Immunosuppresseurs sélectifs des Janus kinases (JAK)	Baricitinib (anti-JAK 1 et 2)	Orale	4 mg/jour	Infections (zonas) Cytopénies Hépatite Dyslipidémie	
		Tofacitinib (anti-JAK 1 et 3)	Orale	5 mg × 2/jour		

DMARD : *Disease modifying antirheumatic drug*; HTA : hypertension artérielle ; IM : voie intramusculaire ; IV : voie intraveineuse ; SC : voie sous-cutanée.

Une « synthèse sur les différents types d'immunosuppresseurs » et leurs règles de prescription et principaux effets secondaires se trouve en annexe de cet ouvrage.

## D. Indications du traitement

L'approche classique envisageait l'utilisation progressive et successive des traitements de fond, allant des plus simples (hydroxychloroquine puis sels d'or, puis dérivés thiolés) aux plus lourds (méthotrexate). Cette classique progression en pyramide est aujourd'hui abandonnée.

L'approche actuelle considère à l'inverse qu'il faut utiliser précocement les médicaments les plus efficaces et les mieux tolérés. Le méthotrexate est le médicament le plus utilisé car il a le meilleur rapport efficacité/tolérance. Il est le pilier du traitement actuel, utilisé seul si c'est suffisant, ou en association. Une autre approche consiste à associer d'emblée plusieurs traitements de fond, par exemple méthotrexate-Plaquenil®-salazopyrine ou méthotrexate-léflunomide, à une faible dose de corticoïdes. L'efficacité des biothérapies a fait encore modifier ces approches.

On peut proposer actuellement les indications suivantes ([tableau 11.4](#)) :

- *polyarthrite rhumatoïde de sévérité habituelle* : méthotrexate seul ; léflunomide seul ;
- *si la réponse est insuffisante*, augmenter le méthotrexate à 20–25 mg par semaine par voie sous-cutanée, ou utiliser une association méthotrexate-hydroxychloroquine-salazopyrine ou méthotrexate-léflunomide, ou associer le méthotrexate à un biomédicament en commençant par un anti-TNF- $\alpha$  (ou abatacept ou tocilizumab, d'indication plus récente) ; les inhibiteurs de JAK sont indiqués en cas d'échec d'un biomédicament et en association avec du méthotrexate ;

**Tableau 11.4. Recommandations de la Société française de rhumatologie en 2013**

Diagnostic
<p>Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde doit être :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– évoqué devant certains signes cliniques tels que : présence d'un gonflement articulaire (arthrite clinique), raideur matinale de plus de 30 minutes, douleur à la pression transverse des mains ou avant-pieds (<i>squeeze test</i>).</li> <li>– confirmé par des examens biologiques (VS, CRP, anti-CCP, FR) et d'imagerie (radiographies ± échographie), après avoir éliminé les diagnostics différentiels.</li> </ul>
Traitement
<p>Dès que le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est posé, un traitement de fond doit être débuté. L'objectif du traitement est la rémission ou la faible activité chez chaque patient.</p>
Suivi
<p>Le suivi de la maladie doit être fréquent (1 à 3 mois) tant que la maladie est active ; s'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.</p>
Traitement de première ligne
<p>Le méthotrexate est le traitement de fond de première ligne chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde active ; la dose optimale doit être atteinte au maximum en 4 à 6 semaines.</p> <p>Chez les patients naïfs de traitement de fond, en cas de contre-indication au méthotrexate ou d'intolérance précoce, le léflunomide ou la salazopyrine sont une alternative thérapeutique possible.</p> <p>Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée à faible dose cumulée sur une période maximale de 6 mois ; la corticothérapie est diminuée aussi rapidement que possible.</p>

### Traitement de deuxième ligne et plus

Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate, et :

- en présence de facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'une biothérapie peut être proposée (anti-TNF, abatacept ou tocilizumab et dans certaines circonstances rituximab).
- en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, soit une combinaison de traitements de fond synthétiques (méthotrexate, salazopyrine, Plaquenil®), soit une rotation pour un autre traitement de fond synthétique (léflunomide, salazopyrine) peuvent être proposées. En cas d'échec, une biothérapie doit être envisagée.

Toutes les biothérapies doivent être utilisées préférentiellement en association avec le méthotrexate.

Les patients en échec d'une première biothérapie doivent être traités par une autre biothérapie ; les patients en échec à un premier anti-TNF peuvent recevoir un second anti-TNF ou une biothérapie reposant sur un autre mode d'action ou un inhibiteur de JAK (tofacitinib, baricitinib).

### Gestion de la rémission

En cas de rémission persistante et après arrêt des corticoïdes (ou décroissance à une dose < 5 mg par jour), on peut envisager une décroissance de la biothérapie.

En cas de rémission persistante au long cours, une réduction prudente des traitements de fond conventionnels synthétiques peut être considérée, dans le cadre d'une décision médicale partagée entre le patient et le médecin.

Le choix et l'adaptation thérapeutiques doivent intégrer d'autres facteurs que la mesure de l'activité de la maladie, comme la progression structurale, les maladies associées et la tolérance des traitements.

### Prise en charge globale

Association aux traitements médicamenteux de : mesures d'éducation thérapeutique, la prise en charge des comorbidités et, selon les cas, d'un soutien psychologique, un accompagnement socioprofessionnel, la rééducation fonctionnelle ou le recours à la chirurgie.

#### • cas particuliers :

- *polyarthrite rhumatoïde avec signes systémiques* : corticothérapie générale per os, à une posologie d'attaque de 0,25 à 0,50 mg/kg par jour, avec réduction progressive lorsque le délai d'action des traitements de fond sera atteint;
- *polyarthrite rhumatoïde avec vascularite, neuropathie, amylose* : corticoïdes et perfusions mensuelles de cyclophosphamide ; la place des biothérapies reste à définir.

### Notions

#### indispensables

- La polyarthrite rhumatoïde est une pathologie fréquente touchant 0,5 % de la population.
- Il est important de pouvoir établir rapidement le diagnostic afin d'éviter l'apparition de complications mettant en jeu le pronostic fonctionnel voire vital.
- Le diagnostic précoce associe la mise en évidence d'autoanticorps, d'antipeptides citrullinés et facteur rhumatoïde notamment, et une imagerie par échographie et/ou IRM.
- Une prise en charge thérapeutique efficace repose sur sa mise en place précoce.
- Le traitement repose sur l'utilisation du méthotrexate, qui peut être associé à d'autres molécules, notamment les biothérapies, anti-TNF essentiellement, en fonction de la réponse initiale obtenue.

This page intentionally left blank

# Spondyloarthrites inflammatoires

- I. [Tableau clinique](#)
- II. [Diagnostic](#)
- III. [Physiopathologie](#)
- IV. [Principes de traitement](#)
- V. [Principes de suivi](#)

## Item 193 Spondylarthrite inflammatoire

### *Objectifs pédagogiques*

- Diagnostiquer une spondylarthrite inflammatoire.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

### *Réflexe transversalité*

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 188 : Pathologies auto-immunes
- Item 196 : Douleur et épanchement articulaire. Arthrite d'évolution récente
- Item 198 : Biothérapies et thérapies ciblées
- Item 321 : Éducation thérapeutique
- Item 326 : Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et l'enfant

### *Pour comprendre*

Les spondyloarthrites ou spondylarthropathies sont un ensemble d'entités dont le chef de file est la spondylarthrite ankylosante. Ce groupe comporte aussi les arthrites réactionnelles, le rhumatisme psoriasique, le rhumatisme des entérocolopathies inflammatoires chroniques, les spondyloarthrites indifférenciées et un sous-groupe d'arthrites juvéniles idiopathiques. Les raisons du regroupement de ces maladies sont qu'elles partagent des caractéristiques physiopathologiques, cliniques, radiologiques, génétiques et thérapeutiques communes.

La terminologie s'est récemment modifiée avec une classification actuelle plus proche de l'expression phénotypique clinique que la précédente ([tableau 12.1](#)).

**Tableau 12.1. Classification des spondyloarthrites**

Classification nosologique précédente des spondyloarthrites ou spondylarthropathies	Classification phénotypique actuelle des spondyloarthrites
Spondylarthrite ankylosante Arthrites réactionnelles Rhumatisme psoriasique Rhumatisme des entérocolopathies inflammatoires chroniques (MICI) Spondyloarthrites indifférenciées	Spondyloarthrite axiale : – radiographique <sup>†*</sup> (correspondant à la spondylarthrite ankylosante) – non radiographique <sup>†*</sup> Spondyloarthrite périphérique articulaire : – érosive <sup>*</sup> – non érosive <sup>*</sup> Spondyloarthrite périphérique enthésitique <sup>*</sup>

<sup>†</sup>Le terme « radiographique » fait référence à la présence d'une sacro-ilité sur les radiographies standard ou le scanner.

<sup>\*</sup> On peut ajouter les manifestations extra-articulaires associées pour mieux décrire le phénotype, par exemple spondyloarthrite périphérique articulaire érosive avec psoriasis.

## I. Tableau clinique

La prévalence globale de l'ensemble des spondyloarthrites est de 0,35 % en France, le sexe-ratio hommes/femmes étant de 1,5. Dans la majorité des cas, la maladie débute chez l'adulte jeune avant 45 ans.

L'organe cible des spondyloarthrites est l'enthèse, zone d'insertion des tendons, ligaments, capsules et fascia sur l'os.

Les manifestations cliniques de la spondylarthrite ankylosante associent de façon variable un syndrome axial ou pelvirachidien (atteinte rachidienne et sacro-ilité), un syndrome articulaire périphérique, un syndrome enthésopathique et un syndrome extra-articulaire. Pour ce dernier, il peut s'agir d'une uvéite, de psoriasis, d'une entérocolopathie inflammatoire ou d'une infection associée à une arthrite réactionnelle (balanite, urétrite, diarrhée).

### A. Syndrome axial

Le syndrome axial traduit l'inflammation des enthèses du rachis et des sacro-iliaques.

Les rachialgies sont chroniques et présentes depuis au moins 3 mois, d'horaire inflammatoire, accompagnées de réveils nocturnes prédominant en deuxième partie de nuit. Le dérouillage matinal dure plus de 30 minutes. Ces douleurs sont aggravées par le repos et cèdent à l'activité physique. Elles débutent avant 45 ans et commencent classiquement à la charnière thoracolombaire. Dans les formes évoluées, la mobilité rachidienne diminue, ou on note une ankylose dont les premiers signes sont la disparition de la lordose lombaire physiologique, évaluée par la distance L3-mur, et la diminution de l'infexion latérale.

La pygalgie ou fessalgie est la manifestation clinique de la sacro-ilité. Elle est de rythme inflammatoire, uni- ou bilatérale ou à bascule. Elle peut mimer une sciatique tronquée, du fait du trajet en pleine fesse, mais n'irradie jamais dans tout le membre inférieur et n'a pas de caractère neurogène.

L'atteinte de l'articulation coxofémorale, ou coxite, peut être rapide et sévère.

L'atteinte de la paroi thoracique antérieure, c'est-à-dire des articulations sternoclaviculaires et manubriosternale, peut accompagner les manifestations axiales de la maladie.

### B. Syndrome articulaire périphérique

L'atteinte articulaire périphérique est classiquement une oligoarthrite touchant les grosses articulations, principalement le genou.

Dans le rhumatisme psoriasique, on note l'atteinte des articulations interphalangiennes distales, contrairement à ce qui s'observe dans la polyarthrite rhumatoïde.

Les dactylites, ou doigts/orteils en saucisse, correspondent à l'atteinte inflammatoire de l'ensemble d'un doigt ou d'un orteil et sont caractéristiques des spondyloarthrites.

## C. Syndrome enthésitique

C'est la traduction clinique de l'enthésopathie inflammatoire, ou enthésite. Comme pour les autres symptômes, l'enthésite est de rythme inflammatoire, possiblement à bascule. Toutes les enthèses peuvent être atteintes.

La douleur la plus fréquente et la plus caractéristique étant la talalgie. La talalgie plantaire inférieure traduit l'aponévrosite plantaire inférieure siégeant sous le calcanéus. La talalgie postérieure correspond à l'enthésopathie du tendon achilléen. Les autres enthésites à rechercher sont celles des tubérosités tibiales antérieures, des trochanters, des crêtes iliaques et des coudes.

## D. Les atteintes extra-articulaires

Les atteintes extra-articulaires peuvent précéder les manifestations articulaires et doivent être recherchées par l'interrogatoire dans les antécédents du patient.

### 1. Uvéite aiguë

L'uvéite, le plus souvent antérieure, se manifeste par un œil rouge et douloureux, avec une atteinte uni- ou bilatérale, voire à bascule. Elle survient dans 20 % des cas environ et peut être inaugurale. Sa fréquence diminue avec le temps. Il s'agit d'une uvéite non granulomateuse.

### 2. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique sont à évoquer devant des diarrhées d'allure banale, mais aussi parfois glaironsanglantes, des douleurs abdominales et une perte de poids inexpliquée.

### 3. Psoriasis

Les localisations cutanées de psoriasis associées aux spondyloarthrites sont le cuir chevelu, l'ombilic, les plis et surtout les ongles.

### 4. Cœur

L'insuffisance aortique et les troubles de la conduction sont des atteintes classiques, mais rares.

## E. Évolution

L'évolution chronique de la spondylarthrite se fait par poussées, plus ou moins interrompues par des périodes de rémission, et est à l'origine d'un handicap fonctionnel.

Dans certaines formes sévères d'atteinte axiale, l'évolution peut se faire vers une ankylose rachidienne complète, par ossification des enthèses, avec une possible insuffisance respiratoire fonctionnelle secondaire. La majorité des spondyloarthrites axiales ont une bonne évolution.

## II. Diagnostic

Le diagnostic de spondylarthropathie axiale est difficile, car aucun des signes cliniques et paracliniques n'est spécifique, en dehors de la sacro-iliite radiographique. Or, cette sacro-iliite n'apparaît qu'après 7 ans d'évolution en moyenne, ce qui n'aide pas au diagnostic précoce.

Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et anamnestiques, soutenus par des arguments biologiques et iconographiques.

Des critères de classification ont été proposés pour aider le clinicien à poser le diagnostic ([tableaux 12.2 à 12.5](#)). Les critères de New York modifiés sont des critères diagnostiques très spécifiques qui incluent une sacro-iliite radiographique certaine, mais ils sont peu sensibles. Les critères de l'ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) sont les critères les plus récents, et sont les seuls à prendre en compte la nouvelle classification phénotypique des spondyloarthrites et à inclure des données biologiques comme le taux de protéine C réactive et l'IRM des sacro-iliaques.

### A. Critères biologiques

#### 1. Protéine C réactive et/ou vitesse de sédimentation

L'absence de syndrome inflammatoire biologique est fréquente au cours des spondylarthrites axiales et ne doit pas exclure le diagnostic. Quand ce syndrome est présent, il est habituel-

**Tableau 12.2. Critères de New York modifiés**

172

Critères cliniques	Lombalgies depuis plus de 3 mois, améliorées par l'exercice et non calmées par le repos Enraissement lombaire dans les plans sagittal et frontal Diminution de l'ampliation thoracique compte tenu de l'âge et du sexe
Critères radiologiques	Sacro-iliite bilatérale de stade 2 à 4 Sacro-iliite unilatérale de stade 3 ou 4
Score	Spondylarthrite ankylosante certaine si 1 critère clinique + 1 critère radiologique Spondylarthrite ankylosante probable si 3 critères cliniques ou si 1 critère radiologique

**Tableau 12.3. Critères d'Amor**

Critères cliniques ou anamnestiques	Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale : 1 point Oligoarthrite asymétrique : 2 points Douleur fessière sans précision : 1 point, douleur fessière à bascule : 2 points Doigt ou orteil en saucisse : 2 points Talalgie ou toute autre enthésopathie : 2 points Iritis : 2 points Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début d'une arthrite : 1 point Diarrhée moins d'un mois avant une arthrite : 1 point Présence ou antécédent de psoriasis, ou de balanite, ou d'entérocopathie chronique : 2 points
Critère radiologique	Sacro-iliite (stade > 2) : 3 points
Critère génétique	Présence de l'antigène HLA-B27 et/ou d'antécédents familiaux de spondyloarthrites, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocopathies chroniques : 2 points
Sensibilité au traitement	Amélioration en 48 heures des douleurs par AINS et/ou rechute rapide (48 heures) des douleurs à leur arrêt : 2 points
Score	Spondylarthrite ankylosante si score > 6 points

**Tableau 12.4.** Critères de l'ESSG (European Spondylarthropathy Study Group)

Critères majeurs	Critères mineurs
<p>1. Synovites, passées ou présentes, asymétriques ou prédominant aux membres inférieurs ou</p> <p>2. Douleurs du rachis lombaire, dorsal ou cervical, passées ou présentes et 3 à 5 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– début avant 45 ans</li> <li>– début progressif</li> <li>– douleurs améliorées par l'exercice</li> <li>– raideur le matin</li> <li>– douleurs depuis plus de 3 mois</li> </ul>	<p>1. Antécédents familiaux de spondylarthrite, psoriasis, uvéite, arthrite réactionnelle ou entérocolopathie</p> <p>2. Psoriasis (antécédent ou en cours) objectivé par un médecin</p> <p>3. Infection génitale ou digestive un mois avant l'arthrite</p> <p>4. Entérocolopathie passée ou en cours, maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique</p> <p>5. Enthésopathie achilléenne ou plantaire</p> <p>6. Douleurs fessières à bascule</p> <p>7. Sacro-iliite radiologique de stade 2-4 bilatéral ou 3-4 unilatéral</p>

Score : spondyloarthrite si un critère majeur et un critère mineur.

**Tableau 12.5.** Critères de spondyloarthrite axiale de l'ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society)

Patients avec des rachialgies depuis plus de 3 mois et moins de 45 ans au début de la maladie	
Sacro-iliite à l'imagerie* + ≥ 1 critère de spondyloarthrite	HLA-B27 + ≥ 2 critères de spondyloarthrite
<i>Critères de spondylarthrite</i> – Rachialgie inflammatoire – Arthrite – Enthésite – Uvéite – Dactylite – Psoriasis – Maladie de Crohn – Bonne réponse aux AINS – Histoire familiale de spondyloarthrite – HLA B-27 – CRP augmentée	<i>Critères de spondylarthrite</i> – Rachialgie inflammatoire – Arthrite – Enthésite – Uvéite – Dactylite – Psoriasis – Maladie de Crohn – Bonne réponse aux AINS – Histoire familiale de spondyloarthrite – CRP augmentée

\* Inflammation active à l'IRM fortement suggestive de sacro-iliite associée à une spondyloarthrite ; sacro-iliite selon les critères modifiés de New York.

lement plus modeste que dans les autres rhumatismes inflammatoires. En conséquence, la présence de rachialgies et d'un syndrome inflammatoire important doit faire évoquer d'autres diagnostics comme une pathologie infectieuse ou maligne.

## 2. HLA-B27

L'allèle B27 du HLA (*human leukocyte antigen*) est un allèle normal du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) très fortement associé à la spondylarthrite axiale. La prévalence de HLA-B27 dans la population générale caucasienne est de 6 % à 8 %. La prévalence de HLA-B27 parmi les malades atteints de spondylarthrite axiale est supérieure à 90 % et est moins fréquente dans les formes périphériques.

En présence de signes cliniques ou radiologiques évocateurs, mais sans certitude diagnostique, la présence de HLA-B27 dans l'haplotype du patient renforce le faisceau d'arguments en faveur d'une spondylarthrite, mais ne suffit pas à elle seule pour confirmer le diagnostic. Sa négativité, à l'inverse, n'élimine pas non plus le diagnostic.

## B. Radiographie conventionnelle

Les clichés à demander systématiquement sont :

- des radiographies du rachis cervical, thoracique et lombaire de face et de profil;
- des radiographies du bassin de face;
- des radiographies des pieds de profil.

Les autres clichés à demander sont guidés par la clinique.

### 1. *Sacro-iliite radiographique*

Quatre phases évolutives sont décrites, depuis une image sacro-iliaque normale jusqu'au stade d'ankylose complète. Les clichés sont cotés 0 si normaux, 1 si douteux, 2 si des érosions sont visibles, 3 si l'érosion est associée à une sclérose et 4 s'il existe une ankylose ([figure 12.1](#)).

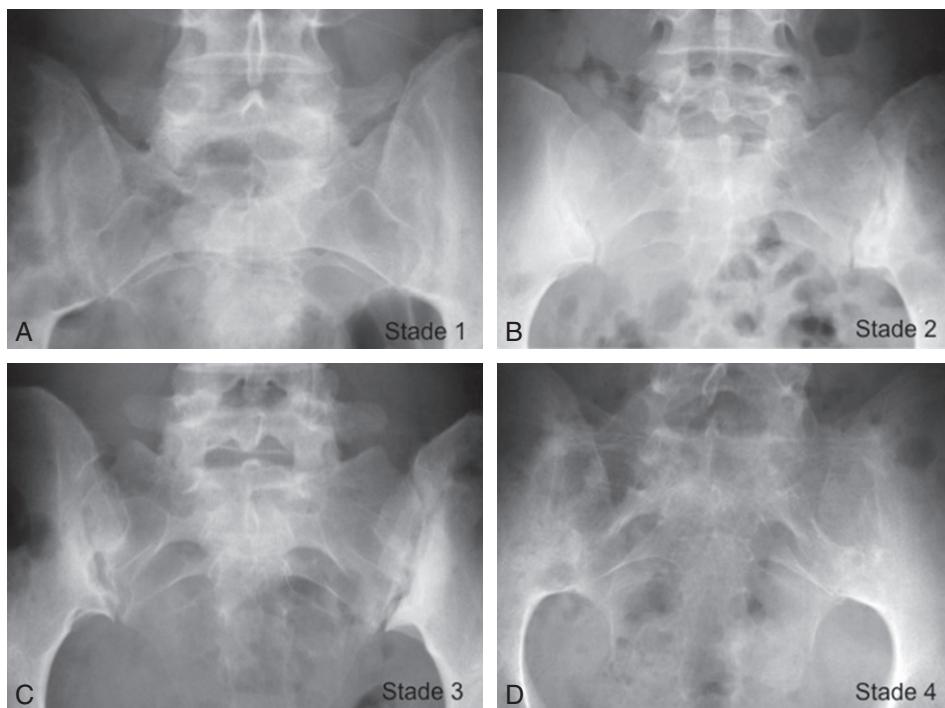
### 2. *Atteinte rachidienne*

L'atteinte du rachis se traduit d'abord par une érosion inflammatoire de l'angle antérieur des vertèbres (*squarring*), puis par une ossification sous-ligamentaire aboutissant à la formation de syndesmophytes ([figure 12.2](#)). L'ossification de tous les ligaments intervertébraux conduit aux images de « colonne bambou » avec un aspect « en rail de chemin de fer ».

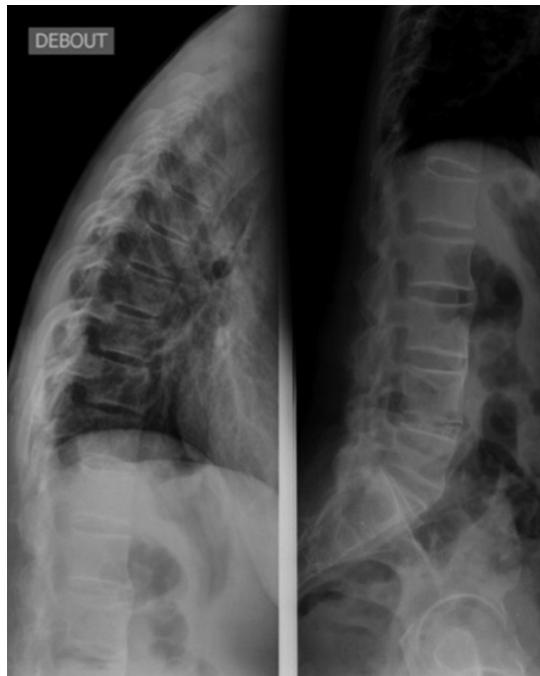
### 3. *Enthésites*

174

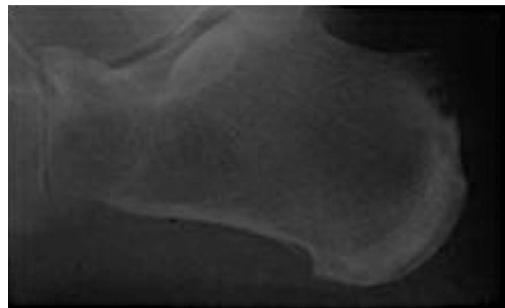
L'atteinte la plus caractéristique est la calcanéite inflammatoire, responsable de talalgia inflammatoire, inférieure ou postérieure ([figure 12.3](#)).



**Fig. 12.1.** Stades radiologiques de la sacro-iliite.



**Fig. 12.2.** Radiographies du rachis montrant des syndesmophytes et la perte de la lordose lombaire.

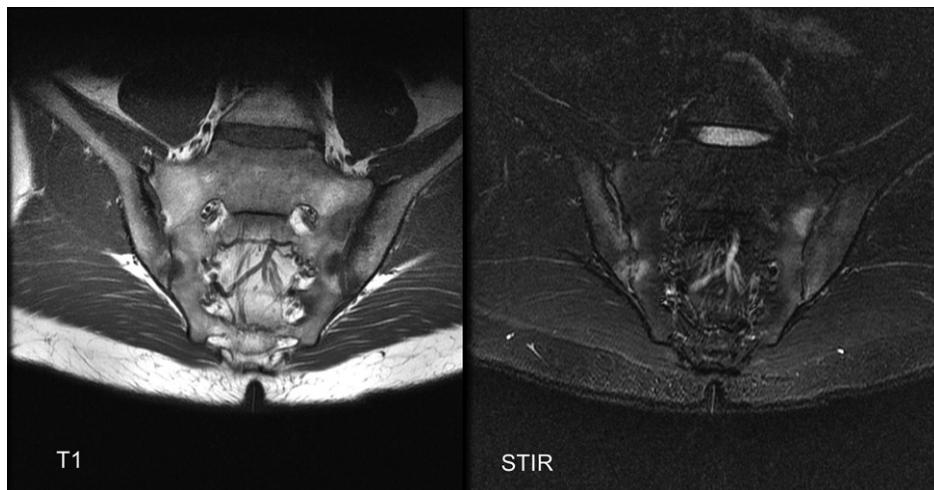


**Fig. 12.3.** Image de calcanéite.

## C. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

### 1. *IRM des sacro-iliaques*

Il faut réaliser des coupes coronales obliques, dans le plan des articulations, avec deux séquences T1 et STIR, sans injection. Cet examen recherche des lésions en hyposignal T1 et en hypersignal STIR, au niveau des berges des articulations sacro-iliaques, pour poser le diagnostic de sacro-ilité en IRM ([figure 12.4](#)). Les lésions doivent être multiples ou se voir sur plusieurs coupes successives.



**Fig. 12.4.** IRM de sacro-iliite T1 et STIR.

## 2. IRM du rachis

Les mêmes séquences que celles appliquées aux sacro-iliaques sont réalisées, pour rechercher des signaux inflammatoires des coins vertébraux. Cependant, l'intérêt de l'IRM du rachis réside principalement dans le diagnostic différentiel d'étiologies infectieuses ou tumorales face à une rachialgie inflammatoire.

176

## D. Autres examens d'imagerie

L'échographie-Doppler des enthèses périphériques, la scintigraphie osseuse et le TEP-scan sont des examens dont la place reste à préciser dans la démarche diagnostique des spondyloarthrites.

## E. Stratégie d'examens complémentaires pour poser le diagnostic de spondylarthropathie axiale

Le diagnostic de spondylarthropathie est évoqué face une rachialgie inflammatoire chronique, de début souvent insidieux, chez un adulte jeune, évoluant par poussées entrecoupées par des périodes de rémission. L'interrogatoire et l'examen clinique recherchent les signes articulaires et extra-articulaires du tableau clinique décrits précédemment.

Les examens de première intention face à une rachialgie inflammatoire avec suspicion de spondylarthropathie sont d'abord les radiographies standard, une numération formule sanguine, une vitesse de sédimentation et un dosage de la protéine C réactive.

Quand il existe une sacro-iliite certaine sur la radiographie standard, la prescription d'autres examens d'imagerie n'est pas utile pour poser le diagnostic de spondylarthrite ankylosante.

Quand il existe une suspicion clinique de spondylarthropathie et que les radiographies sont normales ou douteuses, on peut pratiquer en seconde intention une IRM des sacro-iliaques et une recherche de HLA-B27.

Si l'anamnèse et l'examen clinique ne trouvent pas de signes évocateurs de spondylarthropathie chez un patient présentant des rachialgies inflammatoires, les examens de première intention doivent inclure une IRM du rachis pour éliminer d'autres étiologies de rachialgie symptomatique, d'infection ou de tumeur.

### III. Physiopathologie

Alors que l'association entre HLA-B27 et la spondylarthrite est connue depuis plus de 30 ans, son rôle exact dans la physiopathologie de la maladie n'est pas encore clair. Plusieurs hypothèses sont évoquées. La première est la reconnaissance par les lymphocytes T sur la molécule HLA-B27 d'un ou de plusieurs peptides ayant une similitude antigénique avec des peptides du cartilage ou de l'enthèse. L'activation de ces lymphocytes conduirait à des lésions de ces tissus. Une autre hypothèse envisage un repliement anormal de la chaîne alpha de la molécule HLA-B27, alors incapable de s'exprimer normalement à la surface des cellules et s'accumulant dans le réticulum endoplasmique. Cela conduirait à une réponse inflammatoire avec stimulation en particulier des lymphocytes Th17. Enfin, il est possible que des homodimères de HLA-B27 exprimés à la surface des cellules stimulent l'immunité innée.

L'expression d'autres gènes est associée aux spondyloarthrites. Il s'agit d'*ERAP1* (*endolasmic reticulum aminopeptidase 1*) dont le rôle est de découper les peptides ensuite présents par les molécules de classe I du CMH et du récepteur de l'IL-23, impliqué dans la voie Th17. Ces découvertes soutiennent les deux premières hypothèses physiopathologiques évoquées.

Parmi les cytokines produites en réponse aux stimuli du système immunitaire inné et adaptatif, le TNF et les IL-17 et IL-23 sont particulièrement impliqués et sont des cibles de choix pour un traitement ciblé des spondyloarthrites.

Le processus d'ossification des enthèses qui conduit à l'ankylose au terme de la réaction inflammatoire reste encore mal compris. On incrimine les voies du système *Dickkopf/wingless* (DKK/Wnt) et de la *bone morphogenic protein* (BMP).

### IV. Principes de traitement

Le traitement des spondyloarthrites repose sur l'association de mesures non pharmacologiques et pharmacologiques.

#### A. Mesures non pharmacologiques

L'éducation et l'information du patient ont un rôle majeur comme pour toute maladie chronique. Il faut ensuite lutter contre l'ankylose, qui conduit à la perte de la lordose lombaire puis à une exagération de la cyphose dorsale avec flessum des hanches. Le meilleur traitement préventif de l'ankylose est l'activité physique, avec un kinésithérapeute, en auto-rééducation ou par la pratique d'activités physiques sportives régulières. Jusqu'à présent, aucun traitement médicamenteux n'a démontré d'effet préventif de l'ankylose.

La spondylarthrite sévère fait partie de la liste des affections de longue durée pouvant donner droit à l'exonération du ticket modérateur.

La chirurgie peut être indiquée pour les atteintes de hanche sévères candidates pour une prothèse totale de hanche et parfois pour des ostéotomies rachidiennes.

## B. Mesures pharmacologiques

### 1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont la pierre angulaire du traitement des spondyloarthrites. Ils sont habituellement rapidement efficaces et, à leur arrêt, une rechute douloureuse est observée en moins de 48 heures.

Les AINS doivent être utilisés à dose maximale efficace avec, si possible, la prise le soir d'une forme à libération prolongée permettant de couvrir toute la phase inflammatoire nocturne et matinale. En cas d'échec, après quelques jours de traitement, il convient de faire l'essai d'un autre médicament de cette classe, chaque individu n'étant pas sensible aux mêmes familles d'AINS.

### 2. Antalgiques

### 3. Gestes locaux

Les infiltrations de corticoïdes retard peuvent être proposées en cas d'arthrite ou d'enthésite résistante au traitement général.

### 4. Traitements de fond conventionnels

Les traitements de fond s'adressent aux patients ne répondant pas, ou répondant partiellement, aux anti-inflammatoires et aux gestes locaux.

Pour les formes axiales, aucun traitement de fond conventionnel n'a démontré son efficacité.

Pour les formes périphériques, on peut proposer du méthotrexate, de la sulfasalazine ou du léflunomide.

### 5. Biomédicaments

Les anti-TNF sont indiqués chez les patients dont l'état est insuffisamment amélioré par les traitements mentionnés ci-dessus. Il s'agit de patients présentant une maladie encore active après échec d'au moins trois AINS, des gestes locaux et des traitements conventionnels pour les formes périphériques. Actuellement, cinq anti-TNF ont une autorisation de mise sur le marché pour le traitement des spondyloarthrites : le récepteur soluble étanercept, et les anticorps monoclonaux infliximab, adalimumab, golimumab et certolizumab (voir chapitre 24 et l'annexe).

## V. Principes de suivi

### A. Suivi clinicobiologique

Le suivi d'un patient spondylarthritique repose sur l'évaluation régulière des différents symptômes cliniques, tous les 3 à 6 mois selon l'évolutivité de la maladie. Ce suivi permet l'évaluation de l'activité de la maladie et de son retentissement fonctionnel, et l'appréciation de l'efficacité et de la tolérance du traitement.

## 1. Atteinte axiale

L'évolution (ou non) de la maladie est appréciée grâce à une échelle visuelle analogique (EVA) ou une échelle numérique (EN) de la douleur rachidienne. Il faut demander au patient le nombre de réveils nocturnes et la durée du dérouillage matinal. Une mesure régulière de la taille, des courbures physiologiques (distance occiput-mur, distance L4-mur) et de la mobilité rachidienne (indice de Schöber, ampliation thoracique, inflexion latérale) permet d'apprécier l'évolution rachidienne.

## 2. Atteinte périphérique articulaire et enthésitique

Dans ce cas, l'examen relève le nombre d'articulations douloureuses et gonflées, le nombre d'enthèses douloureuses, y compris les talalgies et la mobilité des hanches.

## 3. Atteintes extra-articulaires

Ces atteintes sont également évaluées régulièrement si elles sont présentes ou apparaissent.

## 4. Biologie

L'activité de la maladie est évaluée sur les marqueurs de l'inflammation, vitesse de sédimentation et protéine C réactive. L'appréciation de tolérance des traitements passe par exemple par une mesure de la créatininémie en cas de prise d'AINS.

## 5. Indices composites

Différents indices ont été proposés pour évaluer l'activité de la maladie. Les plus utilisés sont le BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) et l'ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) ([encadré 12.1](#)).

## B. Suivi radiologique

Dans les formes évolutives, la réalisation régulière, tous les 2 ou 3 ans, de radiographies du rachis cervical de profil, du rachis lombaire de face et de profil et du bassin peut être utile.

Le suivi IRM n'a en revanche pas d'intérêt.

## Encadré 12.1

## **Indices composites d'évaluation de l'activité de la maladie**

### **BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)**

- Auto-questionnaire de 0 à 10.

- Calcul : (somme des questions 1 à 4 + moyenne des questions 5 et 6)/5
  - Un score supérieur à 4/10 correspond à une maladie active

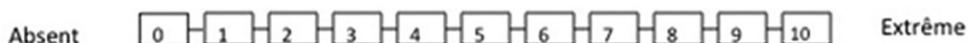
#### 1. Comment évalueriez-vous votre degré global de fatigue?



2. Comment évalueriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?



3. Comment évalueriez-vous votre degré global de douleur/gonflement, en dehors du cou, du dos et des hanches?



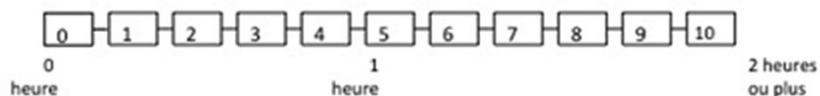
4. Comment évalueriez-vous votre degré global de gène pour les zones sensibles au toucher ou la pression?



5. Comment évalueriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil?



6. Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?



## **ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)**

$$\text{ASDAS} = 0,121 \times \text{douleur rachidienne} + 0,058 \times \text{durée raideur matinale} + 0,110 \times \text{EVA globale patient} + 0,073 \times \text{douleur périphérique} + 0,579 \times \ln(\text{CRP} + 1)$$

Tous les items sont évalués sur une échelle visuelle analogique (0-10 cm) ou sur une échelle numérique (0-10).

La douleur rachidienne correspond à la question 2 du BASDAI

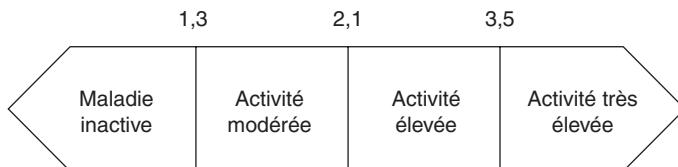
La durée de la raideur matinale correspond à la question 6 du BASDAI.

La douleur périphérique correspond à la question 3 du BASDAI

$\ln(\text{CRP} + 1)$  : logarithme népérien CRP (mg/l) + 1.

L'ASDAS distingue 4 niveaux d'activité et 2 seuils d'amélioration :

- niveaux d'activité de l'ASDAS



- seuils d'amélioration :

- réponse cliniquement pertinente :  $\geq 1,1$
- réponse majeure :  $\geq 2,0$

### indispensables

- Les spondyloarthrites associent atteinte axiale, atteinte périphérique, atteinte enthésitique et signes extra-articulaires (psoriasis, uvéite, MCI, infections des arthrites réactionnelles).
- La spondylarthrite ankylosante correspond à la spondyloarthrite axiale radiographique dans la nouvelle classification phénotypique.
- L'atteinte axiale est typiquement une douleur inflammatoire chronique de la charnière dorsolombaire, à début insidieux, réveillant en deuxième partie de nuit, avec un dérouillage matinal de plus de 30 minutes, améliorée par l'effort, évoluant par poussées, associée à une fessalgie à bascule, et particulièrement sensible aux AINS.
- Le diagnostic précoce est difficile car aucun signe clinique ou paraclinique n'est spécifique. La sacro-ilitite radiographique apparaît après plusieurs années d'évolution.
- L'antigène HLA-B27 est un faux ami pour le diagnostic de spondylarthropathie. Sa présence seule ne suffit pas à confirmer le diagnostic et son absence n'élimine pas le diagnostic.
- Le syndrome inflammatoire est souvent absent dans ce rhumatisme inflammatoire.
- Les critères de l'ASAS sont les plus efficaces pour le diagnostic de spondylarthropathie axiale.
- La base du traitement des spondyloarthrites axiales repose sur la rééducation fonctionnelle et les AINS.
- Le suivi des spondyloarthrites utilise des indices composites d'activité de la maladie et les mesures de la mobilité rachidienne.

This page intentionally left blank

# Arthropathies microcristallines

- I. Tableau clinique des arthropathies microcristallines
- II. Caractéristiques spécifiques
- III. Principales étiologies de la goutte et de la chondrocalcinose
- IV. Physiopathologie
- V. Traitement et suivi d'un rhumatisme microcristallin

## Item 194 Arthropathie microcristalline

### *Objectifs pédagogiques*

- Diagnostiquer une arthropathie microcristalline.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

### *Réflexe transversalité*

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 196 : Douleur et épanchement articulaire. Arthrite d'évolution récente
- Item 198 : Biothérapies et thérapies ciblées
- Item 321 : Éducation thérapeutique
- Item 326 : Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et l'enfant

### *Pour comprendre*

Les rhumatismes microcristallins sont caractérisés par des dépôts intra-articulaires ou périarticulaires de microcristaux. Ces dépôts peuvent rester asymptomatiques ou être à l'origine d'accès inflammatoires aigus ou, parfois, d'arthropathies chroniques.

Trois types de microcristaux sont en cause :

- les cristaux d'urate de sodium sont responsables de la goutte ;
- les cristaux de pyrophosphate de calcium (PPC) sont responsables de la chondrocalcinose ;
- les cristaux de phosphate de calcium, essentiellement l'apatite, constituent des dépôts habituellement périarticulaires.

## I. Tableau clinique des arthropathies microcristallines

### A. Signes cliniques et facteurs déclenchants

Les accès microcristallins articulaires ou périarticulaires typiques ont un début brutal, avec une douleur et une inflammation locale de forte intensité. Ils évoluent vers une résolution spontanée en quelques jours à quelques semaines avec restauration *ad integrum* de l'articulation.

Il existe des facteurs déclenchant comme un traumatisme, un contexte postopératoire, un infarctus ou une infection, une prise médicamenteuse ou encore l'absorption de certaines boissons ou de certains aliments pour les accès goutteux.

Le terrain diffère selon la maladie :

- la goutte survient plutôt chez un homme mûr, souvent pléthorique ;
- la chondrocalcinose touche plutôt les sujets âgés ;
- les femmes jeunes sont plus enclines à développer une tendinitis calcique apatitique.

Le site de l'inflammation peut parfois orienter le diagnostic :

- la goutte donne classiquement des accès aigus de la métatarsophalangienne du gros orteil ([figure 13.1](#)) ou d'une autre articulation du pied ;
- la chondrocalcinose, parfois appelée pseudogoutte, se manifeste souvent par une arthrite du genou ou du poignet ;
- les accès périarticulaires liés aux dépôts apatitiques touchent le plus souvent l'épaule (tendinitis calcifiante).

L'inflammation aiguë causée par les cristaux peut être à l'origine de signes généraux (fièvre, voire frissons) et d'une réaction inflammatoire biologique franche avec élévation de la vitesse de sédimentation et du taux de protéine C réactive, associés à une hyperleucocytose. Ces signes peuvent faire craindre et suspecter une infection articulaire qui constitue le principal diagnostic différentiel, un abcès ou encore une cellulite infectieuse.

## B. Diagnostic

Les clés du diagnostic sont l'analyse du liquide synovial et l'imagerie.

Le liquide synovial est inflammatoire (cellularité supérieure à 2 000 cellules nucléées/mm<sup>3</sup>) à prédominance de polynucléaires neutrophiles. Les microcristaux d'urate de sodium sont fins,



**Fig. 13.1. Arthrite goutteuse.**

(Source : COFER, <http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php>)

allongés, pointus, fortement biréfringents en lumière polarisée. Les cristaux de pyrophosphate de calcium sont courts, carrés ou rectangulaires, faiblement biréfringents. Les cristaux d'apatite, quant à eux, sont rarement retrouvés dans les liquides synoviaux car ils siègent habituellement dans les structures abarticulaires, et notamment dans les tendons de la coiffe des rotateurs. Par ailleurs, ils sont trop petits pour être vus en lumière ordinaire : ils sont détectés par une coloration au rouge alizarine.

Le liquide articulaire doit être envoyé systématiquement en bactériologie car des co-infections, quoique rares, peuvent survenir.

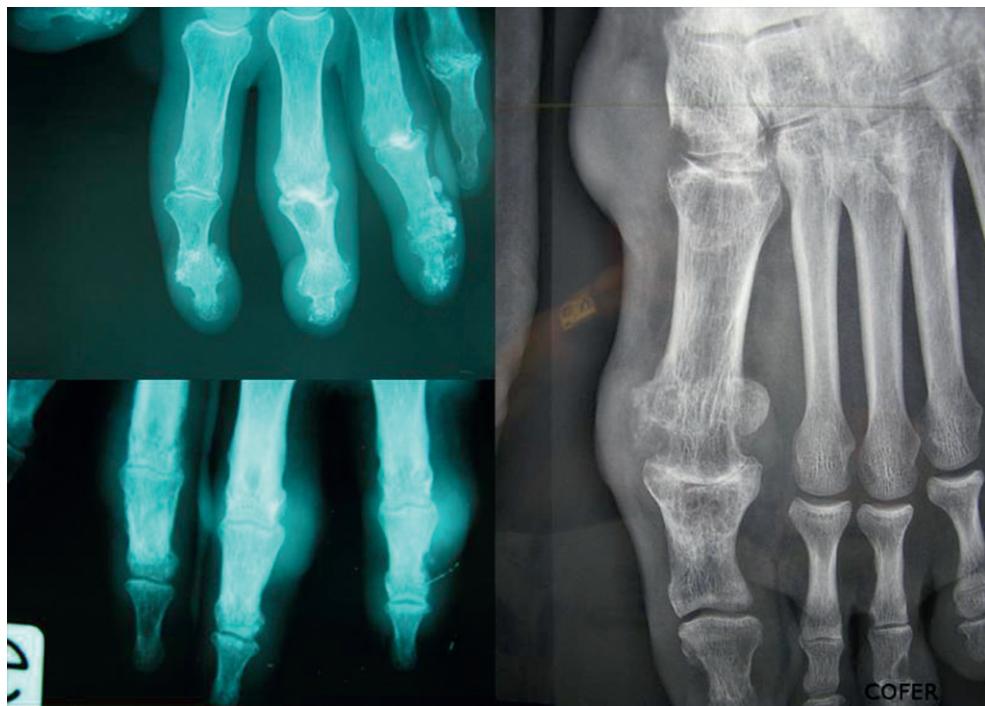
La radiographie standard permet la recherche de dépôts calciques :

- dépôts calciques périarticulaires pour l'apatite ;
- dépôts calciques intra-articulaires pour la chondrocalcinose ([figure 13.2](#)). Dans ce dernier cas, les clichés les plus utiles à la mise en évidence des calcifications cartilagineuses sont les radiographies des genoux, du bassin, des poignets et des épaules. Aux genoux, les dépôts cristallins de pyrophosphate de calcium dans les cartilages articulaires sont responsables d'images linéaires parfois finement granuleuses, parallèles aux extrémités osseuses. Les dépôts méniscaux se traduisent par des opacités triangulaires dont la base est tournée vers l'extérieur de l'articulation et qui peuvent être internes ou externes ;
- les dépôts d'urate de sodium ne sont jamais visualisés par les radiographies standard. En revanche, les tophus peuvent apparaître sous la forme d'un épaississement des parties molles périarticulaires ([figure 13.3](#)).



**Fig. 13.2. Chondrocalcinose articulaire avec atteinte du ligament triangulaire du carpe et atteinte de la trapézométacarpienne.**

(Source : COFER, <http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php>)



**Fig. 13.3. Atteinte de la main et du pied d'origine goutteuse, image de tophus.**

(Source : COFER, <http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php>)

## II. Caractéristiques spécifiques

### A. Goutte

La goutte est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent dans les pays industrialisés (prévalence moyenne de 0,9 % en France), en particulier chez l'homme adulte.

La goutte est à l'origine d'arthrites aiguës ou accès goutteux, qui peuvent se répéter en l'absence de traitement. Les premiers accès touchent au début de façon élective le pied, en particulier l'articulation métatarsophalangienne du gros orteil – classique podagre ([figure 13.1](#)) –, ou la cheville. La goutte touche exceptionnellement le rachis, la hanche ou les épaules, et l'atteinte des mains est le fait de gouttes sévères, évoluant depuis de très nombreuses années. Des oligo- ou polyarthrites goutteuses sont possibles, et le plus souvent asymétriques.

Des arthropathies chroniques apparaissent si la goutte n'est pas traitée. Les douleurs sont d'horaire mécanique et les tophus, qui sont de volumineux dépôts uratiques, sont visibles et palpables sous la peau. Ils se localisent autour des articulations atteintes, mais aussi au niveau des pavillons de l'oreille, des coudes (bursite olécrânienne), des tendons d'Achille ou des articulations des mains et des pieds.

Les manifestations rénales, rares, sont liées aux lithiasés uriques dont la formation est favorisée par un pH urinaire bas.

Le diagnostic de la goutte peut être affirmé si des microcristaux d'urate de sodium sont identifiés dans le liquide articulaire ou dans un tophus, au microscope à lumière polarisée. Si aucune identification de cristaux ne peut être faite, le diagnostic repose alors sur l'imagerie, notamment l'échographie et sur le terrain. Les critères de classification EULAR/ACR 2016, qui ne sont pas des critères diagnostiques, peuvent néanmoins aider (<http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz>).

Le terrain peut être évocateur : un homme de plus de 35 ans avec syndrome métabolique, une femme ménopausée recevant des diurétiques pour une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale, un transplanté rénal. Les excès de boissons alcoolisées, dont la bière avec ou sans alcool, ou de boissons riches en fructose (sodas), une alimentation trop calorique et riche en protéines animales sont des facteurs d'hyperuricémie. L'anamnèse révèle des accès antérieurs, des antécédents de lithiasis urique ou encore des antécédents familiaux.

Les caractéristiques des accès, avec leur début brutal, une inflammation intense et des douleurs, sont également à prendre en compte, ainsi que la localisation typique à la métatarsophalangienne du gros orteil et la présence de tophus.

L'uricémie est supérieure à 360 µmol/l, mais elle peut être normale (10 à 20 % des cas) lors des accès.

L'aspect radiographique est un élément très tardif, mettant en évidence une arthropathie uratique, faite de géodes ou d'encoches épiphysaires en regard des tophus, avec conservation prolongée de l'interligne et ostéophytose marginale (voir [figure 13.3](#)). L'aspect en « double contour » en échographie articulaire est utile en l'absence de signes radiographiques spécifiques. Il correspond aux dépôts uratiques à la surface du cartilage, mieux vus au niveau des métatarsophalangiennes et de la trochlée des genoux.

## B. Chondrocalcinose et arthrite à pyrophosphate de calcium

La prévalence de la chondrocalcinose augmente avec l'âge : 10 % à 15 % entre 65 et 75 ans, plus de 30 % au-delà. La prédominance féminine diminue avec l'âge.

La chondrocalcinose se définit par la présence de dépôts calciques dans les cartilages et les fibrocartilages, notamment aux genoux, aux poignets et à la symphyse pubienne. Le plus souvent asymptomatique, elle peut être responsable d'une monoarthrite aiguë, en particulier du genou ou du poignet, volontiers récidivante. Une polyarthrite subaiguë ou chronique est rare, touchant de façon souvent additive et successive diverses articulations. Cette présentation peut faire évoquer une polyarthrite rhumatoïde. Cette chondrocalcinose peut coexister avec une arthropathie chronique intéressant la hanche, le genou ou les articulations rarement touchées par l'arthrose primitive : poignet, articulations métacarpophalangiennes 2 et 3, cheville ou encore épaules.

Des dépôts calciques dans les disques intervertébraux peuvent être à l'origine de rachialgies aiguës ainsi que de discopathies destructrices à l'origine de rachialgies chroniques.

Le diagnostic de chondrocalcinose est un diagnostic d'imagerie : les dépôts calciques sont visualisés en radiographie standard ([figure 13.3](#)) ou en échographie : fine bande hyperéchogène au sein du cartilage, de points « scintillants » dans les fibrocartilages ou de calcifications méniscales hyperéchogènes. Le diagnostic d'arthrite à PPC est fait par la mise en évidence des microcristaux dans le liquide articulaire.

## C. Rhumatisme apatitique

Les dépôts d'apatite sont souvent asymptomatiques, de découverte radiologique, ou peuvent donner lieu à des crises aiguës touchant fréquemment l'épaule ; il s'agit de l'épaule aiguë hyperalgie, tableau clinique particulièrement bruyant et proche de celui observé lors des arthrites septiques à pyogènes de la glénohumérale.

Le diagnostic peut être fait par l'anamnèse, les crises étant volontiers récidivantes et le patient se sachant souvent porteur de calcifications tendineuses, ou par la radiographie, qui montre l'opacité calcique dans le tendon du supra-épineux ou dans la bourse sous-acromio-deltoidienne. La calcification peut se résorber complètement lors de la crise aiguë et des clichés radiographiques réalisés tardivement peuvent être normaux.

### III. Principales étiologies de la goutte et de la chondrocalcinose

#### A. Goutte

La goutte est la conséquence d'une hyperuricémie chronique, mais seuls 10 % des sujets hyperuricémiques développent une goutte symptomatique et il ne faut donc pas traiter une hyperuricémie asymptomatique.

Deux mécanismes principaux mènent à l'hyperuricémie :

- un excès de production d'acide urique ;
- et surtout un défaut d'élimination rénale.

Les facteurs de risque de la goutte sont génétiques (SNPs dans les gènes codant pour des transporteurs rénaux de l'acide urique, comme GLUT9/URAT1) et environnementaux : habitudes alimentaires (régime riche en purine animale, boissons riches en fructose, alcool). Enfin, de nombreuses comorbidités sont associées à un risque de goutte, via l'hyperuricémie qu'elles induisent : obésité, insuffisance rénale, dyslipidémie. Les patients goutteux sont à fort risque d'événements cardiovasculaires qui expliquent la surmortalité observée.

La goutte peut être secondaire à, ou favorisée par la prise d'un médicament réduisant l'excrétion urinaire d'acide urique ; c'est le cas de l'aspirine à dose anti-agrégante, ainsi que des diurétiques – thiazidiques, furosémide, etc.).

Exceptionnellement, la goutte est due à une enzymopathie dont la mieux connue est le déficit en hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase qui peut être partiel ou complet. La maladie s'associe dans ce cas à des signes neurologiques et débute tôt dans la vie.

#### B. Chondrocalcinose

La chondrocalcinose est primitive dans la majorité des cas, sans qu'aucune cause ne soit mise en évidence. Sa fréquence augmente avec l'âge. Une chondrocalcinose primitive doit être évoquée lorsqu'elle est diagnostiquée chez un sujet âgé de plus de 50 ans.

La chondrocalcinose peut être secondaire à une hémochromatose génétique, le plus souvent HFE1, une hyperparathyroïdie primitive, une hypomagnésémie d'origine rénale (syndrome de Gitelman/Bartter) ou digestive (grêle court notamment). Ces trois maladies doivent systématiquement être recherchées, quel que soit l'âge du patient.

### IV. Physiopathologie

#### A. Mécanismes immunologiques

Les progrès en immunologie se sont concentrés au cours des dernières années sur la pathogénie de la crise de goutte en parallèle des progrès des connaissances sur l'immunité innée.

Les cellules impliquées sont les polynucléaires neutrophiles et les phagocytes mononucléés de la lignée monocyttaire/macrophagique.

L'attraction des polynucléaires dépend de cellules résidentes non hématopoïétiques telles que les synoviocytes et les cellules endothéliales. Elle peut également faire intervenir les mastocytes tissulaires.

Les microcristaux activent les cellules après contact direct avec les phospholipides membranaires, ou via des récepteurs membranaires tels que les toll-like receptors (TLR) ou la molécule TREM-1 (*triggering receptor expressed on myeloid cells-1*). La stimulation peut également sur-

venir après phagocytose. Les cristaux phlogogènes ont adsorbé à leur surface de nombreuses protéines plasmatiques telles que des immunoglobulines ou des fractions du complément qui aident à leur phagocytose. Cette opsonisation favorise en effet l'endocytose et les phagocytes déclenchent ensuite la libération d'enzymes lysosomiales, la production de cytokines inflammatoires et de radicaux libres dérivés de l'oxygène. In vitro, les cristaux induisent la production de cytokines proinflammatoires (IL-1, TNF- $\alpha$ ) et de chémokines (IL-8, MCP-1).

Les cristaux d'urate de sodium sont identifiés comme des « signaux de danger » par les cellules phagocytaires et activent les récepteurs NLR (*nod-like receptor*) intracellulaires, en particulier l'inflammasome NLRP3. L'inflammasome est un complexe associant un récepteur NLR, NLRP3, et IPAF (*ICE protease activating factor*) capable d'activer la caspase 1 ou ICE (*interleukin converting enzyme*) ainsi que d'autres protéases.

L'inflammasome peut aussi être activé après libération d'enzymes lysosomiales comme la cathepsine B et les radicaux libres de l'oxygène (ROS).

De nombreuses voies de signalisation intracellulaire sont également activées dans les phagoctyes ayant ingéré des microcristaux : tyrosines kinases, MAP kinases, ERK1/2, p38, JNK, et via l'inflammasome, NF- $\kappa$ B et AP-1.

L'activation de l'inflammasome NLRP3 entraîne la production de pro-IL-1 $\beta$ , la maturation de ce précurseur puis sa sécrétion. L'IL-1 $\beta$  est la cytokine majeure de la crise de goutte.

Les mécanismes de la résolution spontanée de cette inflammation aiguë commencent à être connus. Ils feraient intervenir des modifications des protéines adsorbées sur les cristaux et une clairance des polynucléaires apoptotiques. On observe également un afflux de monocytes se transformant en macrophages pour « nettoyer » le site inflammatoire et la production accrue de cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF- $\beta$ ) inhibant la production d'IL-1.

## B. Applications thérapeutiques

L'IL-1 $\beta$  est la cytokine majeure de la crise de goutte ; en conséquence, les médicaments inhibant sa production ou son action sont efficaces dans les arthrites aiguës goutteuses :

- la colchicine inhibe la production d'IL-1 $\beta$  liée à l'activation de la caspase 1 par NLP3 ;
- des inhibiteurs d'IL-1 $\beta$  peuvent être utilisés dans certains cas particuliers (voir plus loin).

## V. Traitement et suivi d'un rhumatisme microcristallin

### A. Accès microcristallin (goutte et chondrocalcinose)

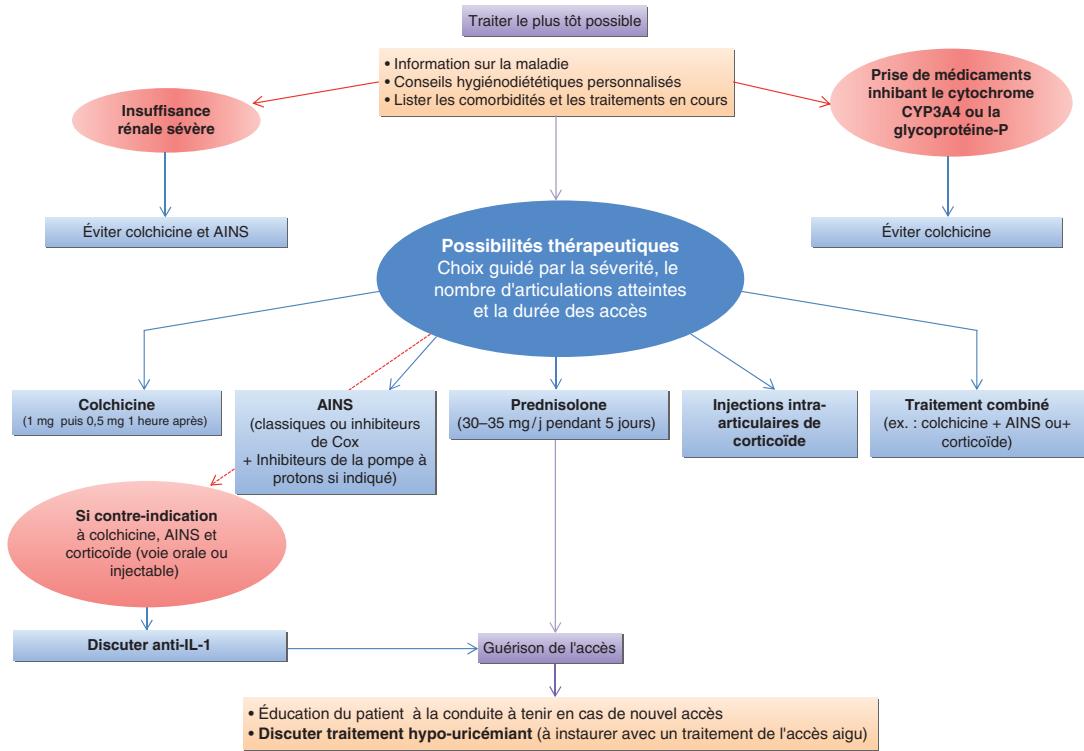
Le traitement repose sur la mise au repos de l'articulation, la réalisation d'une ponction évacuatrice à visée antalgique et le glaçage de la zone articulaire ou périarticulaire.

Toute prescription doit prendre en compte les comorbidités du patient, en particulier la présence ou non d'une insuffisance rénale et d'antécédents cardiaques, ainsi que les traitements en cours.

Pour la goutte, de nouvelles recommandations ont été élaborées par l'EULAR (European League Against Rheumatism) en 2016 (figures 13.4 et 13.5).

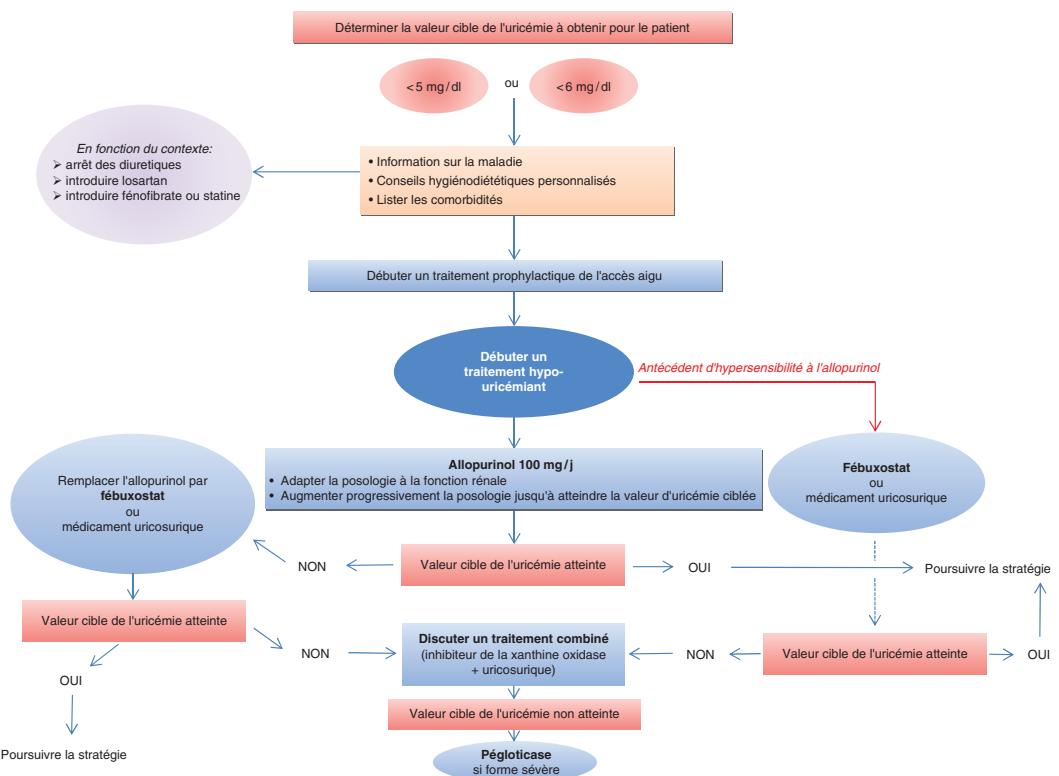
#### 1. Colchicine

La colchicine (comprimé dosé à 1 mg) est efficace dans les arthrites goutteuses lorsqu'elle est donnée tôt – moins de 24 heures à 36 heures après le début des symptômes. En revanche, elle l'est moins dans les arthrites à PPC, et ne devrait pas être utilisée dans cette indication, et ce d'autant que les patients affectés sont fréquemment âgés.



**Fig. 13.4.** Recommandations EULAR 2016 pour le traitement des accès aigus goutteux.

190



**Fig. 13.5.** Recommandations EULAR 2016 pour le traitement de l'hyperuricémie.

La posologie est de 1 mg (1 comprimé), suivie de 0,5 mg une heure après (1/2 comprimé) et éventuellement répétée après 12 heures sans dépasser 2 mg le premier jour. À partir du deuxième jour, la posologie peut être réduite à 1 mg/j voire 0,5 mg trois fois par jour, dose généralement suffisante pour faire céder la crise. La réponse est souvent rapide, ce qui peut constituer un argument diagnostique en faveur de la goutte.

La dose doit être impérativement réduite en cas d'insuffisance rénale.

Les effets secondaires les plus fréquents sont digestifs (diarrhée et douleurs abdominales : premiers signes de surdosage qui conduisent à diminuer la dose voire à arrêter le traitement), sanguins (neutropénie, thrombopénie voire pancytopenie liée à un surdosage).

La colchicine a de nombreuses interactions médicamenteuses (notamment risque de surdosage en cas de prise simultanée avec des médicaments inhibant le cytochrome CYP3A4 et la glycoprotéine P) ; elle doit être évitée chez les patients prenant des macrolides (clarythromycine), de la pyostacine, de la ciclosporine, du tildiazem et du kétaconazole. De plus, sa prescription doit être prudente chez les patients prenant des antivitamines K et des statines du fait d'un risque de potentialisation des effets secondaires de ces derniers.

## 2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS constituent le traitement de première intention des accès de chondrocalcinose et de rhumatisme apatitique, compte tenu de la moindre efficacité de la colchicine. Ils sont aussi très efficaces dans les accès de goutte, où ils peuvent être employés soit en association avec une petite dose de colchicine, soit seuls, notamment en cas de contre-indication ou d'intolérance à la colchicine.

Ils sont utilisés selon les précautions d'usage (coprescription d'un anti-ulcéreux en cas de facteurs de risque digestifs, surveillance de la tension artérielle, du poids et de la créatininémie).

La durée du traitement doit être limitée à 1 à 2 semaines.

Ils sont contre-indiqués chez le transplanté rénal, en cas d'insuffisance rénale ou chez la personne âgée.

## 3. Corticoïdes

L'injection intra-articulaire d'un dérivé cortisoné est le traitement de choix d'une monoarthrite microcristalline, lorsque celle-ci siège sur une articulation facilement ponctionnable.

La corticothérapie orale (prednisone) est aussi efficace, à la posologie de 30 mg/j pendant 3 à 5 jours dans l'accès aigu goutteux. Elle doit être évitée chez les patients ayant un diabète déséquilibré. Il s'agit d'une option particulièrement intéressante chez l'insuffisant rénal.

## 4. Inhibiteurs de l'IL-1 $\beta$

Des inhibiteurs d'IL-1 $\beta$  peuvent être utilisés dans certains cas, en cas de contre-indications des traitements précédents pour traiter les arthrites aiguës goutteuses.

On peut citer :

- l'anakinra, antagoniste de IL-1Ra, récepteur de l'IL-1 ;
- le canakinumab, anticorps monoclonal humanisé anti-IL-1 $\beta$ .

## B. Traitement hypo-uricémiant (uniquement pour la goutte, figure 13.5)

Une hyperuricémie isolée n'est pas une indication à un traitement pharmacologique mais à des mesures diététiques.

La goutte se guérit par l'abaissement de l'uricémie à vie en dessous d'une valeur cible de 60 mg/l (360 µmol/l) ou de 50 mg/l (300 µmol/l) chez les patients ayant une goutte sévère (tophus, arthropathie uratique), ce qui permet la dissolution des dépôts articulaires. Cet objectif doit être clairement expliqué au patient pour augmenter la compliance.

Le traitement de première intention comporte, chez tous les malades, une éducation à la maladie et aux traitements associée à des mesures hygiéno-diététiques. Il est souhaitable d'obtenir un amaigrissement progressif en cas d'obésité ou de surcharge pondérale. Il faut conseiller une diminution des boissons alcoolisées, interdire la bière (même sans alcool) et les spiritueux, obtenir une diminution de la consommation des sodas et des jus de fruits riches en fructose. À l'inverse, la consommation de lait écrémé doit être encouragée en raison de son effet uricosurique. Il faut également modérer la consommation de viande et de produits de la mer.

Il est important de dépister et de traiter systématiquement les facteurs de risque de goutte tels que les comorbidités cardiovasculaires et rénales ou le syndrome métabolique. Un traitement diurétique favorisant sera, si possible, stoppé, et remplacé par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, qui est uricosurique.

Le traitement hypo-uricémiant doit être proposé après un premier accès goutteux, aux patients jeunes (moins de 40 ans, ou ayant une uricémie particulièrement élevée (supérieure à 8,0 mg/dl) et/ou ayant des comorbidités (insuffisance rénale, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque et/ou coronarienne). Le patient doit être averti de la nécessité de poursuivre le traitement au long cours et de la possibilité de survenue de crises de goutte lors des premiers mois du traitement, justifiant la prescription d'un traitement préventif des crises aiguës pendant 6 mois ou jusqu'à dissolution des tophus : colchicine à faible dose : 0,5 ou 1 mg/j.

L'introduction d'un hypo-uricémiant doit être faite à distance (3 à 4 semaines) d'une crise de goutte, et avec une titration prudente de façon à réduire le risque d'accès aigus qui peuvent survenir en début de traitement.

## 1. Inhibiteurs de la Xanthine oxydase

### Allopurinol

L'allopurinol est le traitement de première intention. Il inhibe la xanthine oxydase, enzyme clé de la formation d'acide urique, et diminue rapidement l'uricémie.

La posologie doit être adaptée à la fonction rénale pour diminuer le risque d'allergie sévère. Le traitement doit être débuté à 100 mg par jour puis augmenté progressivement, par paliers de 50 à 100 mg, tous les 15 jours, jusque 300 mg/j, posologie à laquelle il faut doser l'uricémie. Si cette dernière n'est pas en dessous de 360 µM ou de 300 µM selon le phénotype du patient, il faut augmenter la posologie progressivement, si la clairance de la créatinine l'autorise (voir le Vidal), jusqu'à atteindre la cible (posologie maximale de 700 à 900 mg/j).

La tolérance à l'allopurinol est habituellement bonne, mais des cas de réactions allergiques (éruption, 5 %), voire des troubles cutanés rares mais graves d'hypersensibilité (toxidermies, syndrome de Lyell, DRESS ou *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) peuvent survenir. Ces réactions gravissimes sont plus fréquentes chez les porteurs de l'haplotype HLAB5801, présent chez 20 % de l'éthnie Han en Chine, et en Corée. Elles imposent l'arrêt immédiat du médicament et la reprise du traitement est alors formellement contre-indiquée. Certaines associations médicamenteuses sont à prendre en compte ou contre-indiquées : l'azathioprine ou la mercaptopurine sont une contre-indication, et l'INR doit être surveillé plus régulièrement en cas d'anticoagulants oraux).

### Fébusostat

Le fébusostat est un puissant inhibiteur de la xanthine oxydase, mais non purinique.

Il ne nécessite pas d'adaptation posologique tant que la clairance de la créatinine reste > 30 ml/min.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs dépendant de la dose (nausées, dyspepsie, diarrhée, constipation), des céphalées, des anomalies des tests hépatiques, mais également des allergies cutanées parfois graves.

Le fébuxostat n'est pas recommandé en cas de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque congestive. Il est contre-indiqué chez les patients traités par azathioprine ou mercaptopurine. La posologie initiale est de 80 mg/j.

Dans la mesure du possible, il faut essayer de faire une titration en donnant par exemple 80 mg un jour sur trois, puis un jour sur deux, etc. La posologie peut être augmentée à 120 mg/j pour atteindre la cible.

## 2. Uricosuriques

Ces médicaments sont prescrits par des spécialistes de la goutte en cas d'échec ou surtout d'intolérance ou d'impossibilité d'utilisation de l'allopurinol ou du fébuxostat.

Il faut que l'uricurie soit < 600 mg/24 heures en régime libre sous peine d'augmenter le risque de lithiase urique et que le patient n'ait pas d'antécédent de lithiase urinaire.

Deux uricosuriques sont actuellement accessibles : la benz bromarone (en autorisation temporaire nominative) surtout et le probénécide.

### Notions indispensables

- Le diagnostic d'arthropathie microcristalline repose principalement sur la présence de microcristaux dans un liquide articulaire.
- Les radiographies sont généralement normales dans la goutte et mettent en évidence des calcifications articulaires ou périarticulaires au cours de la chondrocalcinose et du rhumatisme à hydroxyapatite.
- Devant une arthrite aiguë microcristalline, le diagnostic étiologique est orienté par le terrain.
- La goutte résulte d'une hyperuricémie chronique supérieure à 360 µmol/l.
- Une hyperuricémie isolée ne justifie pas la mise en route d'un traitement hypo-uricémiant, mais les comorbidités doivent être prises en charge.
- La goutte primitive est due dans 90 % des cas à un défaut d'élimination rénale de l'acide urique.
- Les petites doses de colchicine sont aussi efficaces et mieux tolérées que les fortes doses, qui ne doivent plus être prescrites (ancien schéma 3-2-2-1).
- La valeur cible de l'uricémie sous traitement hypo-uricémiant doit être inférieure à 60 mg/l ou 50 mg/l pour les gouttes sévères.
- La prophylaxie des accès goutteux lors de l'initiation d'un traitement hypo-uricémiant repose essentiellement sur la colchicine (0,5–1 mg/j) et doit être poursuivie pendant 6 mois ou jusqu'à dissolution des tophus.
- L'éducation et les conseils d'hygiène de vie sont au centre de la prise en charge du patient goutteux, y compris la prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaires.

This page intentionally left blank

# Syndrome douloureux régional complexe

- I. Étiologies
- II. Signes cliniques
- III. Examens complémentaires
- IV. Formes cliniques
- V. Traitement

**Item 195** Syndrome douloureux régional complexe (ex-algodynosphie)

## Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer un syndrome douloureux régional complexe.
- Connaître les principes généraux du traitement.

## Réflexe transversalité

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 196 : Douleur et épanchement articulaire
- Item 324 : Thérapeutiques non médicamenteuses et dispositifs médicaux
- Item 326 : Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et l'enfant

## Pour comprendre

On différencie le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) de type I (SDRC I, anciennement appelé algodynosphie) du type II (anciennement appelé causalgie).

- SDRC I
  - Il est dû à un dysfonctionnement du système nerveux central et autonome qui entraîne un dérèglement vasomoteur et une intégration anormale de la douleur. Des neuropeptides seraient également impliqués dans les phénomènes douloureux.
  - Le SDRC I est localisé autour d'une ou de plusieurs articulations et associe une douleur avec hyperalgie et allodynie, un enraissement progressif et des troubles vasomoteurs.
  - Plusieurs phases sont décrites dans l'évolution du SDRC I et des formes cliniques particulières sont également identifiées.
  - L'évolution est spontanément favorable dans 90 % des cas, mais peut être prolongée jusqu'à 2 ans. Dans 10 % des cas, l'évolution est plus lente, avec des séquelles trophiques et une rétraction articulaire.
  - Le SDRC I survient à tout âge avec une prédominance féminine chez l'adulte et est rarement observé chez l'enfant.

- *SDRC II*
  - Il correspond à un trouble vasculonerveux survenant après une lésion nerveuse bien identifiée.
  - Dans le SDRC II, contrairement au SDRC I, le traumatisme responsable intéresse obligatoirement un nerf périphérique, une de ses branches ou un tronc.
  - L'examen clinique neurologique retrouve des troubles de la sensibilité dans le territoire douloureux.
  - La douleur entretenue par le système sympathique peut être associée tant au SDRC I que II.

## I. Étiologies

Le SDRC I peut être essentiel mais le plus souvent on retrouve un facteur déclenchant.

Il existe des SDRC I post-traumatiques survenant à la suite d'une fracture, d'une entorse, d'une luxation, d'une immobilisation plâtrée et/ou d'une rééducation trop intensive. Il n'y a pas de corrélation entre l'intensité du traumatisme et la survenue d'un SDRC I. Le délai de survenue après le traumatisme est variable, de quelques jours à quelques semaines.

Les causes non traumatiques de SDRC I sont :

- médicamenteuses : barbituriques, isoniazide, antiprotéases ;
- ostéoarticulaires : rhumatismes inflammatoires ;
- cancérologiques : tumeurs cérébrales, pleuropulmonaires ou mammaires ;
- neurologiques : accident vasculaire cérébral, sclérose en plaques ;
- locorégionales : péricardite, pleurésie, infarctus du myocarde, panaris, zona ;
- endocrines : diabète, dysthyroïdie ;
- obstétricales : SDRC I de la hanche au cours de la grossesse.

Il existe souvent un terrain anxiodépressif favorisant.

196

## II. Signes cliniques

L'évolution du SDRC se fait en deux phases, une phase chaude et une phase froide, et nécessite un examen comparatif avec le côté controlatéral.

### A. Phase chaude

Cette phase dure de quelques semaines à 6 mois. Elle réalise un tableau d'« arthrite sans arthrite » avec des signes locaux inflammatoires. La peau est luisante, on observe une hypersudation, de l'œdème et une augmentation de la chaleur locale ([figure 14.1](#)). Ces signes cliniques ne sont pas objectivables sur la hanche et l'épaule qui sont des articulations profondes et pour lesquelles on note seulement une douleur articulaire d'horaire mixte ou inflammatoire. Il n'y a pas de signes généraux et en particulier pas de fièvre. En revanche, le retentissement fonctionnel est majeur.

### B. Phase froide

La phase froide dure de 12 à 24 mois. Elle se caractérise par des troubles trophiques. La peau est froide, lisse, dépilée, atrophique et on observe une acrocyanose ([figure 14.2](#)). Les douleurs sont moindres. Il peut y avoir une rétraction capsuloligamentaire avec une limitation articulaire active et passive.

La phase froide peut survenir d'emblée, et une alternance de phases froide et chaude est possible.



**Fig. 14.1. SDRC de type I de la cheville en phase chaude.**

Aspect luisant et rouge de la peau avec gonflement diffus de la cheville et du pied gauche comparativement au côté controlatéral. (Source : COFER, <http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php>)



**Fig. 14.2. SDRC de type I de la cheville gauche en phase froide.**

Noter la rétraction des orteils et l'attitude vicieuse du pied en varus. (Source : COFER, <http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php>)

### III. Examens complémentaires

#### A. Biologie

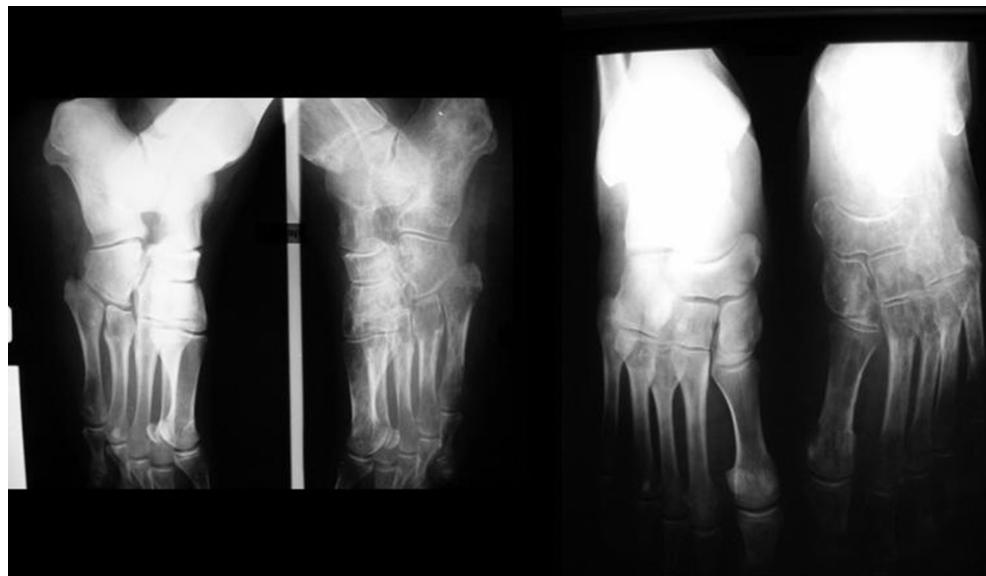
On n'observe généralement pas de syndrome inflammatoire biologique, sauf parfois en phase chaude. Une élévation franche de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive incite à rechercher un autre diagnostic, sauf si la cause du SDRC de type I est elle-même responsable d'un syndrome inflammatoire biologique.

#### B. Radiographies

Il faut réaliser des radiographies standard bilatérales et comparatives. L'image peut être normale au début. On observe ensuite une déminéralisation régionale hétérogène et mouchetée intéressant les deux versants de l'articulation, avec respect de l'interligne articulaire. On note une tuméfaction des parties molles, surtout lors de la phase chaude (voir [figure 14.3](#)).

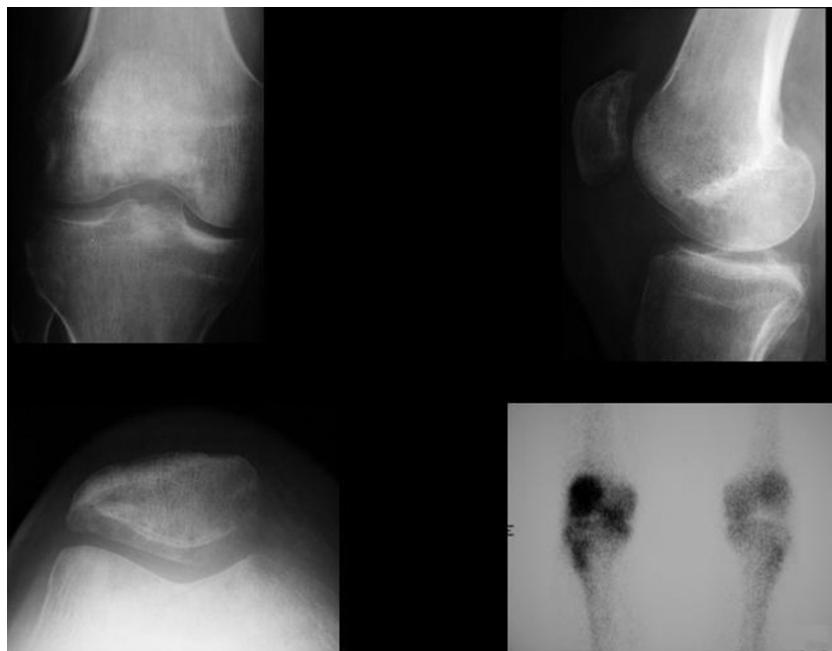
#### C. Scintigraphie osseuse

La scintigraphie met en évidence une hyperfixation locorégionale non spécifique aux temps précoce (vasculaire), intermédiaire (tissulaire) et tardif (osseux). Elle peut être absente voire objectiver une hypofixation chez l'enfant. Les anomalies de la scintigraphie peuvent précéder les signes radiographiques (voir [figures 14.4](#) et [14.5](#)).



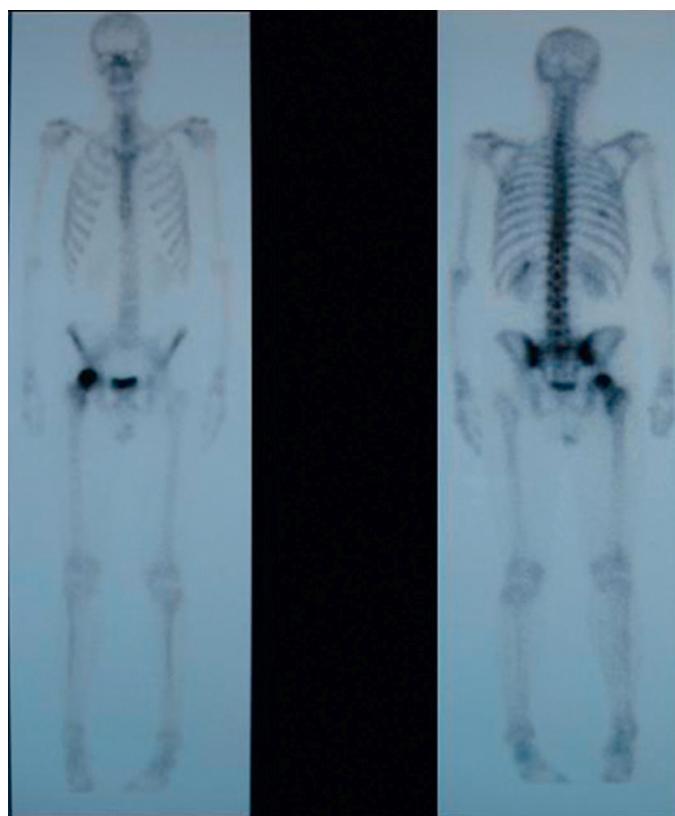
**Fig. 14.3.** SDRC de type I, radiographie de pied ; SDRC I du pied gauche : déminéralisation de l'ensemble des pièces osseuses du pied gauche comparativement au côté droit.

(Source : COFER, <http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php>)



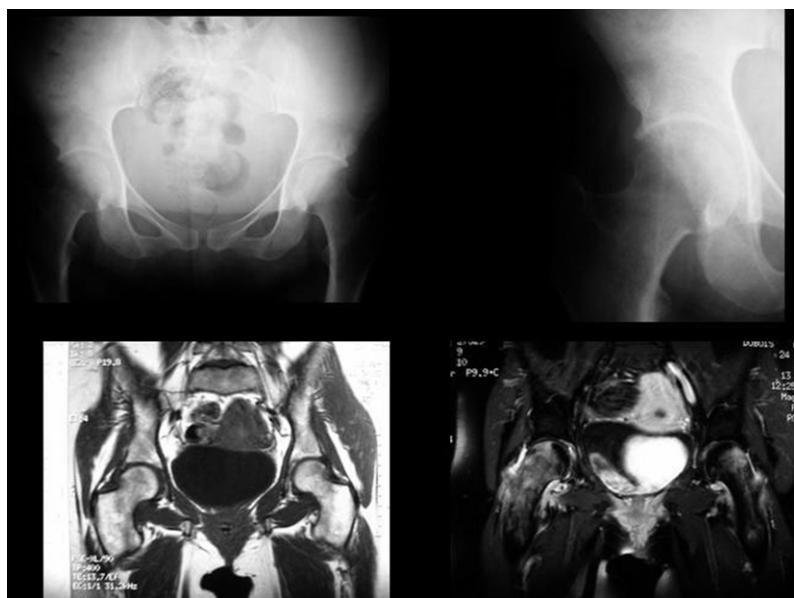
**Fig. 14.4.** SDRC de type I, scintigraphie.

Aspect déminéralisé de la rotule, qui est hyperfixante en scintigraphie osseuse. (Source : COFER, <http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php>)



**Fig. 14.5.** SDRC I de la hanche, scintigraphie osseuse : hyperfixation de la tête fémorale droite.

(Source : COFER, <http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php>)

**Fig. 14.6. SDRC I de la hanche droite, IRM.**

Hypersignal en séquence STIR de l'épiphyse fémorale droite. (Source : COFER, <http://galerieunf3s.univ-nantes.fr/main.php>)

200

## D. IRM

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'observer des anomalies précoces avec un œdème régional ostéomédullaire des deux versants de l'articulation. Au niveau de la hanche, l'image est différente, car seule l'épiphyse fémorale est touchée. Il existe un hyposignal T1, corrigé avec le gadolinium, un hypersignal T2-STIR. L'IRM peut être normale, notamment dans les formes froides d'emblée. Elle met parfois en évidence un épanchement articulaire réactionnel, qui, s'il est ponctionné, est mécanique (voir [figure 14.6](#)).

## E. En pratique

Le diagnostic est évoqué d'après l'anamnèse et l'examen clinique. Les radiographies et les marqueurs d'inflammation sont demandés pour conforter le diagnostic, et éliminer les diagnostics différentiels. En cas de doute persistant, on peut demander une scintigraphie osseuse ou une IRM (surtout pour la hanche). Des critères diagnostiques du SDRC de type I ont été proposés ([encadré 14.1](#)).

### Encadré 14.1

#### Critères diagnostiques de SDRC de type I

Les critères diagnostiques du SDRC de type I sont au nombre de quatre. Les critères 2 et 4 sont obligatoires :

1. existence d'un événement nociceptif initiateur ou d'une cause d'immobilisation
2. douleur continue, allodynie ou hyperalgie

3. apparition, à un moment ou un autre, d'un œdème, d'une altération de la vascularisation cutanée ou d'une anomalie de l'activité sudomotrice dans la zone douloureuse
4. diagnostic éliminé par l'existence d'autres états qui pourraient rendre compte autrement du niveau de douleur et d'impotence

## IV. Formes cliniques

### A. SDRC de type I de hanche

Le diagnostic est difficile. Il s'agit d'une hanche douloureuse à radiographie normale. Les diagnostics différentiels à évoquer sont l'ostéonécrose aseptique, une fissure osseuse, une arthrose débutante. L'IRM, plus que la scintigraphie osseuse, est une aide au diagnostic. Il faut penser à ce diagnostic chez une femme enceinte.

### B. Syndrome épaule-main

Ce syndrome est souvent secondaire à une pathologie thoracique, à un traumatisme ou à la prise de médicaments. L'atteinte de l'épaule est une capsulite rétractile. La scintigraphie aide au diagnostic.

### C. Capsulite rétractile

La capsulite rétractile est un SDRC I de l'épaule limité à la capsule articulaire. Il n'y a pas de signes inflammatoires locaux. On note une limitation active et passive des amplitudes articulaires associée à une douleur mécanique. L'échographie et l'IRM peuvent montrer des signes indirects de rétraction capsulaire. Le diagnostic est clinique au vu de la limitation des amplitudes alors que les radiographies ne montrent pas d'arthropathie susceptible d'expliquer une telle limitation. L'arthrographie ou l'arthoscanner peuvent être prescrits en cas de doute diagnostique montrant une limitation du volume articulaire.

## V. Traitement

Il n'y a pas de traitement consensuel ou spécifique. Lorsque cela est possible, il faut traiter la cause, par exemple en retirant un médicament responsable. Le patient est mis au repos, surtout en phase chaude, mais sans immobilisation stricte. Le traitement rééducatif est essentiel. Il doit être progressif et indolore, en conjuguant la physiothérapie et la balnéothérapie (bains écossais chaud-froid) en phase chaude. Il doit lutter contre l'enraissement en phase froide. Une kinésithérapie trop intensive est susceptible de faire perdurer les symptômes.

Le traitement médicamenteux est en général symptomatique, à visée antalgique, utilisant des antalgiques des classes I à III selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les douleurs neuropathiques peuvent être contrôlées par des anti-épileptiques, des antidépresseurs tricycliques. Il arrive parfois de prescrire des bêta-bloquants, des bisphosphonates IV hors autorisation de mise sur le marché (AMM), ou de réaliser des blocs régionaux anesthésiques. Surtout, si un épanchement est présent, une infiltration cortisonée peut être indiquée.

En cas de capsulite, on peut réaliser une capsulodistension avec kinésithérapie immédiate au décours.

Il faut rassurer le patient en insistant sur la guérison quasi constante de cette pathologie, mais qui se fait de manière lente et progressive. Il faut également prendre en charge un syndrome anxiolodépressif éventuel.

Il peut persister dans quelques cas des rétractions séquellaires ou une perte d'amplitude articulaire.

Les mesures préventives du SDRC de type I postopératoire sont d'éviter les plâtres trop serrés, d'assurer une prise en charge de la douleur postopératoire et une rééducation douce.

**Notions**

**indispensables**

- Il existe deux phases dans le SDRC de type I : phase chaude pseudo-inflammatoire et phase froide rétractile avec troubles trophiques.
- Les étiologies sont multiples : post-traumatiques ou postopératoires, causes locorégionales (AVC, tumeur, péricardite, etc.), médicaments (isoniazide).
- On retrouve plusieurs formes cliniques : syndrome épaule-main, capsulite rétractile, SDRC de type I de hanche lors de la grossesse.
- La radiographie est normale ou montre une déminéralisation hétérogène.
- La scintigraphie osseuse révèle une hyperfixation locorégionale aux trois temps.
- L'IRM est utile pour le diagnostic positif et pour les diagnostics différentiels.
- L'évolution est favorable mais lentement progressive, avec de rares risques de séquelles rétractiles.
- Le traitement non médicamenteux (kinésithérapie douce +++) peut être antalgique; préventif postopératoire pour les SDRC de type I post-traumatiques.

# Douleur et épanchement articulaire. Arthrite d'évolution récente

- I. Évaluation clinique en cas de douleur articulaire
- II. Examens complémentaires
- III. Orientations diagnostiques étiologiques en cas de douleur articulaire/arthrite
- IV. Signes de gravité
- V. Traitement d'un patient présentant des arthralgies et/ou arthrites

**Item 196** Douleur et épanchement articulaire. Arthrite d'évolution récente

## *Objectifs pédagogiques*

- Devant une douleur ou un épanchement articulaire, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
- Devant une arthrite d'évolution récente, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

## *Réflexe transversalité*

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 153 : Infections ostéoarticulaires de l'enfant et l'adulte
- Item 188 : Pathologies auto-immunes
- Item 192 : Polyarthrite rhumatoïde
- Item 194 : Arthropathie microcristalline
- Item 326 : Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et l'enfant

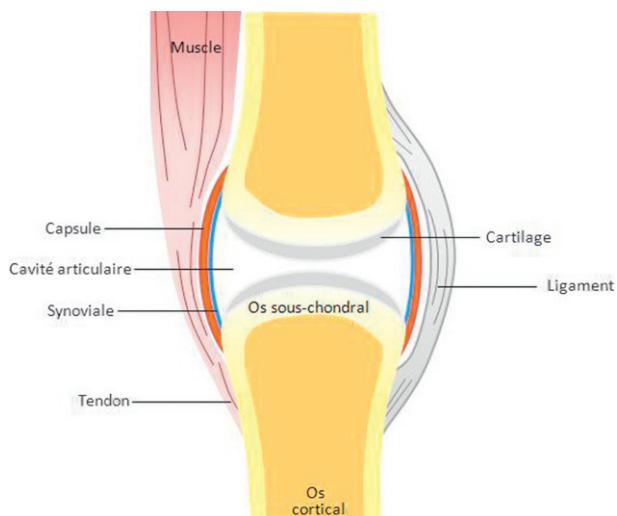
## *A. Pour comprendre*

Une articulation synoviale ([figure 15.1](#)) est composée de cartilage hyalin recouvrant l'os sous-chondral, d'une capsule articulaire tapissée par une membrane synoviale, de ligaments interosseux et, parfois, de ménisques et de labrum améliorant la congruence articulaire.

La douleur est le symptôme le plus fréquent en cas d'atteinte articulaire. C'est un motif très fréquent de consultation (10 à 15 % des consultations de médecine générale). Sauf exception, il n'y a pas d'arthropathie sans douleur articulaire.

La démarche diagnostique d'une douleur articulaire repose sur plusieurs étapes ([figure 15.2](#)) :

- éliminer toute douleur d'« allure articulaire » liée à l'atteinte d'une autre structure anatomique locale ou située à distance (douleur projetée), qui serait un piège ;
- caractériser la douleur articulaire par un interrogatoire et un examen clinique minutieux ;



**Fig. 15.1.** Schéma d'une articulation synoviale normale.

- déterminer une stratégie d'exploration avec des examens complémentaires simples et pertinents;
- proposer un diagnostic.

204

## I. Évaluation clinique en cas de douleur articulaire

### A. Prérequis indispensable : éliminer une douleur d'« allure articulaire » liée à l'atteinte d'une autre structure

L'objectif est d'éliminer deux types d'étiologie. On peut être en présence d'une douleur pseudo-articulaire locorégionale, d'origine périarticulaire, tendineuse, musculaire, osseuse ou vasculaire; ou bien il peut s'agir d'une douleur pseudo-articulaire projetée, d'origine ostéo-articulaire, neurologique ou viscérale.

Les [tableaux 15.1](#) et [15.2](#) détaillent ces différents types de douleurs pouvant orienter à tort vers une atteinte articulaire, en donnant quelques exemples et éléments sémiologiques permettant de les caractériser.

### B. L'examen clinique doit préciser les caractéristiques de la douleur

#### 1. Interrogatoire

L'interrogatoire doit préciser l'évolution, la topographie et la nature de la douleur. Il repose sur trois questions : depuis quand ? Où ? Comment ?

##### Depuis quand ?

La douleur peut être récente, mais on la qualifie de chronique si elle dure depuis plus de 3 mois. Cette notion d'ancienneté est très importante dans la démarche diagnostique, en particulier pour analyser la signification des examens complémentaires.



**Fig. 15.2.** Conduite à tenir en cas de douleurs articulaires.

**Tableau 15.1.** Douleurs « pseudo-articulaires » projetées

	Douleurs projetées d'origine neurologique dans un métamère systématisé	Douleurs articulaires référencées	Douleurs rachidiennes référencées	Douleurs viscérales référencées
Exemple	<p>Atteintes radiculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les lombocruralgies (L3 et/ou L4) peuvent se traduire par des gonalgies</li> <li>– des névralgies cervicobrachiales peuvent se manifester par une douleur scapulaire (atteinte C5-C6) ou digitale (atteinte C6-C7-C8)</li> </ul> <p>Atteintes tronculaires : le syndrome du canal carpien se traduit par des douleurs des trois premiers doigts</p>	<p>L'atteinte de la hanche peut se projeter et se traduire par une douleur de la face antérieure de la cuisse, voire du genou.</p> <p>L'atteinte de l'épaule peut se projeter au membre supérieur en donnant parfois des douleurs qui vont jusqu'à la main.</p>	<p>Une atteinte de la charnière cervicodorsale peut se traduire par des douleurs interscapulaires et scapulaires, irradiant parfois aux membres supérieurs.</p> <p>Une atteinte de la charnière thoracolombaire peut se traduire par une douleur trochantérienne et parfois inguinale, pouvant mimer une atteinte coxofémorale voire une douleur inguinoscrotale.</p>	<p>Une pathologie cardiaque ou splénique peut se traduire par des douleurs de l'épaule gauche.</p> <p>Les pathologies vésiculaires peuvent se traduire par des douleurs de l'épaule droite.</p>
Typologie des symptômes	<p>Signes neurologiques caractéristiques, surtout par leur systématisation (atteinte motrice, sensitive et réflexe)</p> <p>Tonalité neuropathique des douleurs : « brûlures », « courant électrique », qui sont l'expression habituelle des paresthésies</p> <p>Absence de tout signe articulaire objectif dans la zone douloureuse</p>	<p>Absence de signe articulaire objectif dans le territoire direct</p> <p>Signes articulaires objectifs pour l'articulation en cause</p>	<p>Sémiose caractéristique : atteinte de la charnière thoracolombaire se traduisant par des douleurs à la palpation de cette charnière et par un syndrome cellulo-téno-myalgique de la région iliaque postérieure, de la région trochantérienne et parfois inguinale</p> <p>Absence de signe articulaire objectif dans la zone douloureuse</p>	<p>Circonstances déclenchantes particulières (par exemple angor d'effort, douleur splénique post-traumatique)</p> <p>Topographie caractéristique</p> <p>Tonalité de la douleur particulière, décrite comme un « serrement »</p> <p>Absence de signe articulaire objectif dans le territoire douloureux</p>

**Tableau 15.2.** Douleurs « pseudo-articulaires » locorégionales

	Douleurs périarticulaires	Douleurs osseuses	Douleurs musculaires	Douleurs d'origine vasculaire
Exemple	<p>Une tendinopathie de l'épaule (lésion de la coiffe des rotateurs) ou une capsulite rétractile se traduisent par une douleur d'épaule.</p> <p>Une enthésite des ischiojambiers au cours d'une spondylarthrite ankylosante peut faire croire à une atteinte coxofémorale (coxite).</p>	<p>Une fissure osseuse (par exemple fissure ostéoporotique du col du fémur, fracture de fatigue du pied [métatarsal] du marcheur)</p> <p>Une ostéonécrose (par exemple ostéonécrose cortisonique de la tête fémorale)</p> <p>Une algodystrophie</p>	<p>Une lésion musculaire isolée (post-traumatique, infectieuse, tumorale) peut donner une douleur trompeuse localisée.</p> <p>Des douleurs musculaires diffuses, quelle que soit l'origine, peuvent faire croire à des douleurs articulaires multifocales.</p>	<p>Une phlébite suropoplitée peut entraîner un épanchement articulaire « de contiguïté » au niveau du genou.</p> <p>Une atteinte des petits vaisseaux artériels peut se traduire par un syndrome de Raynaud qui se manifeste par des douleurs des doigts d'origine vasculaire.</p>

Typologie des symptômes	Localisation de la douleur typiquement en regard du tendon, de l'enthèse ou de la bourse atteinte Douleur reproduite par l'étième passif ou des manœuvres contrariées, mettant en jeu le tendon ou l'enthèse Absence de signe articulaire objectif, en particulier d'épanchement et de limitation de la mobilité articulaire passive	Localisation évocatrice typique sus- ou sous-articulaire qui peut être déterminée à la pression mais également à la percussion de la zone osseuse Absence de signe articulaire objectif, notamment de limitation de la mobilité ou d'épanchement; néanmoins, si l'atteinte osseuse est épiphysaire, proche de l'articulation, il peut être observé un épanchement « réactionnel ».	Localisation évocatrice qui touche le corps ou la jonction myotendineuse, révélée par l'activité musculaire et la palpation Absence de signe articulaire objectif	Signes vasculaires objectifs : œdème, cyanose, aspect froid, acrosyndrome, anomalie des pouls périphériques, troubles trophiques (dermite ocre, ulcère) Absence de signe articulaire objectif en dehors d'exceptionnels épanchements de contiguïté à l'occasion d'une phlébite
-------------------------	--	---	--	---

On peut retrouver des antécédents et/ou des circonstances déclenchantes particulières : une monoarthrite aiguë après un geste intra-articulaire (par exemple une injection de corticoïdes) évoque fortement une arthrite septique.

## Où ?

L'analyse du nombre d'articulations touchées et de la topographie de la douleur conduit le raisonnement diagnostique.

L'atteinte des articulations périphériques peut être monoarticulaire (une articulation), oligoarticulaire (2 à 3 articulations) ou polyarticulaire (> 3 articulations) :

- une arthrite septique bactérienne est presque toujours monoarticulaire;
- comme son nom l'indique, une polyarthrite rhumatoïde est le plus souvent polyarticulaire, même si elle peut débuter par une atteinte mono- ou oligoarticulaire;
- la goutte est le plus souvent initialement monoarticulaire, mais peut devenir oligo- ou polyarticulaire dans les formes sévères.

La topographie des atteintes articulaires peut être très informative :

- le rhumatisme psoriasique est le seul qui touche avec préférence toutes les articulations d'un seul doigt, y compris l'interphalangienne distale, qui est une localisation très spécifique;
- l'arthrose des doigts touche préférentiellement les interphalangiennes distales (IPD) et proximales (IPP), mais presque jamais les métacarpophalangiennes (MCP); c'est l'inverse dans la polyarthrite rhumatoïde qui touche surtout les MCP et les IPP mais presque jamais les IPD;
- l'atteinte de la métatarsophalangienne (MTP) du premier rayon est fréquente dans la goutte, mais n'est pas spécifique de cette pathologie. On peut aussi la rencontrer dans la polyarthrite rhumatoïde ou les spondylarthropathies.

La recherche de l'existence de signes rachidiens est fondamentale pour la démarche diagnostique. En cas d'atteinte axiale, il existe schématiquement trois situations étiologiques :

- soit l'atteinte rachidienne est mécanique et s'intègre à une arthrose souvent diffuse ;
- soit il s'agit de signes rachidiens inflammatoires (atteinte thoracolombaire, sacro-iliaque, cervicale) qui révèlent une spondylarthropathie ;
- soit il s'agit de cervicalgies inflammatoires a priori isolées, plutôt évocatrices d'une polyarthrite rhumatoïde.

L'existence d'enthésopathies inflammatoires (en particulier les talalgies) évoque une spondylarthropathie.

### Comment ?

Quatre points doivent être analysés : la nature, l'intensité et le rythme de la douleur ainsi que la façon dont elle peut être soulagée.

L'analyse de la nature mécanique ou inflammatoire de la douleur est majeure pour l'orientation étiologique. Il est parfois difficile de définir les caractéristiques de la douleur, en particulier l'horaire nocturne et la durée de la raideur matinale.

- Une douleur mécanique se caractérise par :
  - une recrudescence à l'activité ou au décours de l'activité, initialement en cas d'effort soutenu, puis de plus en plus rapidement à la mobilisation ;
  - une amélioration complète ou partielle au repos ;
  - l'absence d'enraissement matinal durable (< 15 minutes).
- Les douleurs inflammatoires sont très différentes et se caractérisent par :
  - une recrudescence en fin de nuit, qui réveille souvent le patient ;
  - une amélioration partielle (rarement complète) en cours d'activité ;
  - un enraissement matinal durable (> 15 minutes), parfois de plusieurs heures.

L'intensité de la douleur aide l'orientation étiologique :

- les douleurs très intenses (souvent récentes) évoquent en premier lieu une atteinte articulaire inflammatoire microcristalline (par exemple crise de goutte) ou septique ;
- les douleurs articulaires moins intenses sont souvent mécaniques – sauf quand il existe des phénomènes de destruction ostéoarticulaire rapide et/ou importante.

Le rythme de la douleur est également important :

- une douleur continue peut être un signe d'organicité traduisant plutôt une atteinte sévère ou au contraire l'expression d'une souffrance sans lésion organique visible ;
- les douleurs intermittentes sont plutôt mécaniques.

Les facteurs susceptibles d'améliorer la douleur peuvent être le repos (douleurs mécaniques) ou les traitements, comme dans les spondylarthropathies soulagées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

## 2. Examen physique

L'examen physique complète la sémiologie articulaire et générale.

### Examen articulaire

L'objectif de l'examen articulaire est de préciser la topographie et le nombre d'atteintes articulaires, de rechercher des signes articulaires locaux et d'évaluer l'impotence fonctionnelle.

Un épanchement est toujours la traduction d'une souffrance intra-articulaire. La présence d'un épanchement articulaire est facile à détecter pour certaines articulations comme le genou, mais un examen complémentaire est nécessaire pour d'autres localisations comme la hanche ou l'épaule. Il existe plusieurs diagnostics différentiels à envisager avant de conclure à la présence d'un épanchement articulaire. Le gonflement observé peut être dû à une bursite ou une

ténosynovite, qui sont des structures périarticulaires. Certaines lésions cutanées inflammatoires comme un érysipèle en regard de l'articulation peuvent également mimer un épanchement. C'est aussi le cas de lésions tumorales, sachant qu'un épanchement peut prendre un aspect pseudotumoral en s'accumulant dans un kyste ou un diverticule de la capsule articulaire comme dans le cas d'un kyste poplité.

Les signes locaux peuvent être intenses, associant tuméfaction, rougeur et chaleur cutanée dans certaines arthrites microcristallines ou septiques. C'est plus rarement le cas dans les hémarthroses. L'impotence fonctionnelle liée à la douleur peut s'évaluer par la limitation de l'amplitude articulaire ou la boiterie. Elle peut aussi s'apprécier par l'ampleur de la déformation ostéoarticulaire, par exemple en cas de genu valgus. Cette déformation peut être constitutionnelle mais également acquise, liée dans ce cas à une arthropathie destructrice comme une arthrose évoluée. Une amyotrophie de proximité traduit une souffrance articulaire, par exemple une amyotrophie du quadriceps en cas d'arthropathie du genou. Elle peut aussi avoir une étiologie toute autre comme une atteinte neurologique radiculaire ou tronculaire.

En pratique, au terme de cet examen articulaire, il est primordial de distinguer les arthralgies des arthropathies :

- les arthralgies (mécaniques ou inflammatoires) ne se manifestent par aucun signe objectif ; le terme « arthralgie » ne traduit alors que la plainte douloureuse articulaire du malade ;
- les arthropathies sont caractérisées à l'inverse par des signes locaux objectifs qui permettent de distinguer les arthropathies inflammatoires (arthrites) et les arthropathies mécaniques.

## Examen général

L'objectif de cet examen est de :

- préciser s'il existe des signes généraux. La fièvre évoque une origine infectieuse et une possible arthrite septique, qui est une urgence diagnostique et thérapeutique. Un état fébrile peut aussi, s'il est de fréquence et d'intensité moindres, être observé dans les arthropathies microcristallines et plus rarement dans les rhumatismes inflammatoires ;
- préciser s'il existe des signes extra-articulaires susceptibles d'orienter l'enquête étiologique, comme résumé dans le [tableau 15.3](#).

**Tableau 15.3. Orientation diagnostique face à une/des arthrites débutantes caractérisées par des signes associés**

Peau	Éruption lupique du visage et des zones photo-exposées Livedo, ulcères du syndrome des antiphospholipides Sclérodermie de la sclérodermie Lésions cutanées de vascularite Érythème intermittent de la maladie de Still Érythème noueux de la sarcoïdose, d'une entérocopathie, d'une arthrite réactionnelle à <i>Yersinia</i> ou d'une maladie de Behçet Nodules rhumatoïdes Psoriasis cutané du cuir chevelu et des ongles Pustulose palmoplantaire du SAPHO Érythème migrant de la maladie de Lyme Érythème viral (parvovirus, rubéole)
Sphère ORL	Aphthose buccale du syndrome de Gougerot-Sjögren et de la maladie de Behçet Atteinte des glandes salivaires du syndrome de Gougerot-Sjögren Atteinte du parodonte et perte dentaire des sclérodermies et du syndrome de Gougerot-Sjögren Lésion du nez de la maladie de Wegener et de la polychondrite atrophiante Lésions des oreilles de la polychondrite et les tophus goutteux Foyers infectieux (sinus, gorge, dents) des rhumatismes post-streptococciques, post-infectieux et de l'endocardite infectieuse

(Suite)

**Tableau 15.3.** Suite

<b>Yeux</b>	Sécheresse et kératoconjonctivite du syndrome de Gougerot-Sjögren Sclérite de la polyarthrite rhumatoïde et des vascularites Conjonctivite du syndrome de Fiessinger-Leroy (arthrite réactionnelle) Uvéites des spondylarthropathies et entérocolopathies, de la maladie de Behçet et de la sarcoïdose
<b>Cœur</b>	Valvulopathie des rhumatismes articulaires aigus, endocardite d'Osler, endocardite aseptique lupique (Libman-Sacks) et des spondylarthropathies Péricardite du lupus, de la polyarthrite rhumatoïde
<b>Atteinte vasculaire</b>	Phlébite du syndrome des antiphospholipides primaire ou associé à un lupus Syndrome de Raynaud de la sclérodermie ou d'une autre connectivite Lésion artérielle ou artériolaire d'une vascularite
<b>Poumon, plèvre</b>	Infiltrats parenchymateux des pneumopathies infectieuses, connectivites, vascularites, lymphomes Lésion parenchymateuse des vascularites (maladie de Wegener), tuberculose, sarcoïdose ou cancer Pleurésie d'un lupus, polyarthrite rhumatoïde, cancer, tuberculose Adénopathies médiastinales de la sarcoïdose, d'un lymphome, d'une tuberculose ou d'un cancer
<b>Tube digestif</b>	Diarrhée infectieuse d'une arthrite réactionnelle Troubles digestifs des entérocolopathies inflammatoires (rectocolite ulcéro-hémorragique, maladie de Crohn), maladie de Whipple Douleurs abdominales de la maladie périodique
<b>Foie</b>	Syndrome icterique ou autres anomalies hépatiques des hépatites virales (B, C), hépatites auto-immunes
<b>Rate, ganglion</b>	Splénomégalie d'une infection chronique (endocardite) ou d'un lymphome Adénopathies des infections, lymphomes, lupus, vascularite, sarcoïdose
<b>Rein, appareil urogénital</b>	Atteinte rénale d'un lupus ou d'une vascularite Urétrite, balanite des gonococcies, arthrite réactionnelle Aphtose d'une maladie de Behçet, d'une maladie de Crohn Colique néphrétique de la goutte
<b>Système nerveux central et périphérique</b>	Neuropathies périphériques d'un syndrome de Gougerot-Sjögren ou d'une vascularite, d'une polyarthrite rhumatoïde Atteintes centrales d'un lupus, d'une vascularite, d'un syndrome des antiphospholipides, d'une maladie de Behçet, d'un syndrome de Gougerot-Sjögren ou d'une maladie de Lyme

## II. Examens complémentaires

La stratégie des examens complémentaires dépend de nombreux facteurs, en particulier de la caractérisation de la douleur et des atteintes articulaires.

### A. Bilan biologique non spécifique

Le bilan biologique non spécifique comprend l'analyse des protéines de l'inflammation (CRP, fibrinogène), un hémogramme, un bilan hépatique et un bilan rénal.

### B. Examens biologiques plus spécifiques

Leur prescription est orientée par l'étiologie évoquée :

- la suspicion d'une origine infectieuse conduit à prescrire des sérologies microbiennes, à réaliser des hémocultures voire à effectuer des prélèvements génitaux;

- une origine métabolique possible peut être confortée par une mesure de l'uricémie, la réalisation d'un bilan phosphocalcique ou d'un bilan martial;
- si l'hypothèse inflammatoire est importante, un bilan immunologique comprend alors la recherche d'anticorps antinucléaires, de facteur rhumatoïde, d'anticorps anti peptides/protéines citrulliné(e)s (ACPA) et la réalisation d'une électrophorèse des protéines plasmatiques.

## C. Analyse du liquide synovial

Un épanchement inexpliqué justifie toujours une ponction articulaire car seule une analyse du liquide synovial permet d'orienter le bilan étiologique avec certitude.

La ponction d'un épanchement articulaire doit permettre d'évaluer en premier lieu son aspect macroscopique, qui peut être citrin, purulent ou hémorragique.

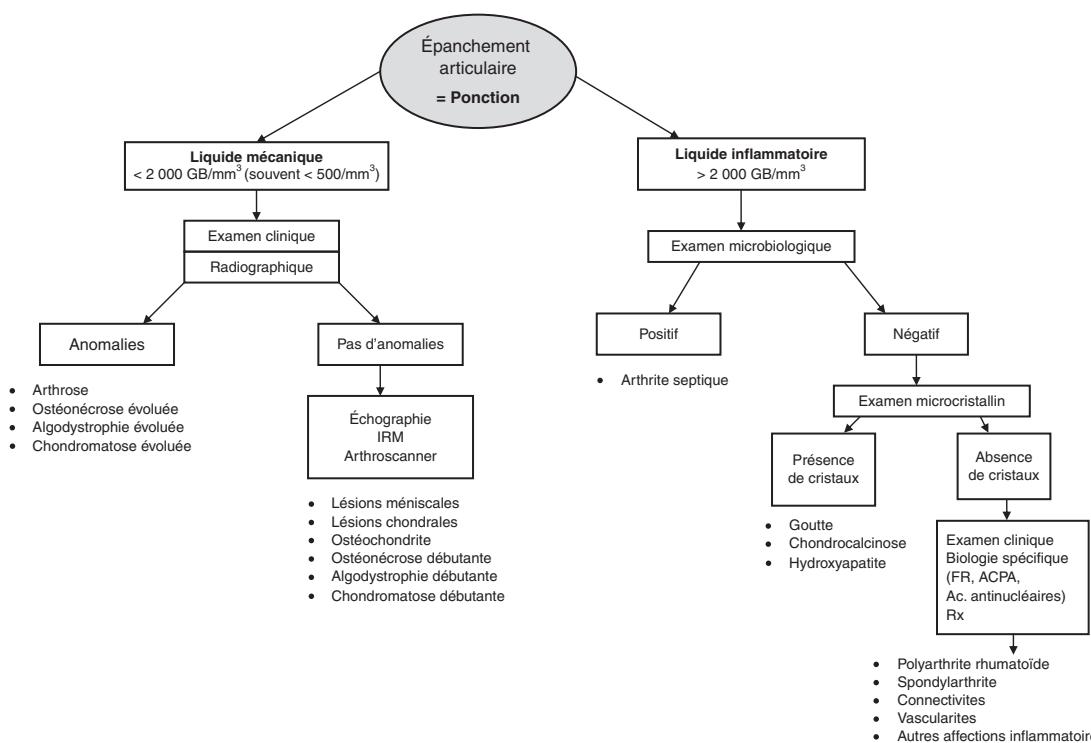
L'analyse cytologique réalisée ensuite évalue la richesse cellulaire et le type de cellules impliquées. Ainsi, les liquides riches en polynucléaires neutrophiles doivent faire rechercher une cause septique, alors que les liquides lymphocytaires orientent vers une origine virale ou rhumatismale (inflammatoire). Il ne faut pas oublier que le liquide synovial d'une polyarthrite rhumatoïde est paradoxalement riche en polynucléaires neutrophiles, en l'absence d'infection bactérienne.

La recherche de microcristaux en microscopie optique, en microscopie par lumière polarisée ou par coloration est également précieuse ([tableau 15.3](#)).

Un examen direct et la mise en culture permettent d'affirmer ou d'écartier rapidement une cause septique.

En revanche, l'analyse biochimique n'a pas d'intérêt. Seul le taux de protéines peut éventuellement être un indicateur de la nature inflammatoire ou mécanique de l'épanchement.

Schématiquement, on classe les liquides d'épanchement synovial en trois grandes catégories ([figure 15.3](#)) : mécaniques, inflammatoires et hémorragiques.



**Fig. 15.3.** Orientation diagnostique devant un épanchement articulaire.

## 1. Épanchement mécanique

L'épanchement mécanique est jaune clair (citrin), transparent et visqueux (il fait un fil en coulant), pauvre en cellules ( $<2\,000$  leucocytes/mm $^3$  dont moins de 50 % de polynucléaires) et pauvre en protéines ( $<40$  g/l). En réalité, un liquide mécanique est souvent beaucoup plus pauvre en cellules, avec moins de 500 voire moins de 100 leucocytes/mm $^3$ .

Un épanchement mécanique peut faire évoquer :

- une arthrose en poussée avec un épanchement réactionnel ;
- une pathologie fibrocartilagineuse (lésions méniscales) ou chondrale ;
- une arthropathie rare (comme la chondromatose, l'arthropathie nerveuse, ou une cause endocrino-métabolique) ;
- une pathologie osseuse juxta-articulaire (algodystrophie, fissure, ostéonécrose ou plus rarement tumeur), responsable d'un épanchement réactionnel de proximité.

## 2. Épanchement inflammatoire

L'épanchement inflammatoire est citrin, fluide et riche en cellules ( $>2\,000$  leucocytes/mm $^3$  avec souvent plus de 50 % de polynucléaires neutrophiles) et riche en protéines ( $>40$  g/l). L'épanchement inflammatoire est caractéristique des arthrites, évocatrices d'une véritable maladie articulaire inflammatoire, contrairement aux arthralgies inflammatoires qui sont souvent non spécifiques. Elle est à interpréter comme un signe d'alarme.

Un épanchement inflammatoire peut caractériser une arthrite septique :

- si l'arthrite est bactérienne, le liquide est floride (souvent plus de 10 000 leucocytes/mm $^3$ ), riche en polynucléaires neutrophiles ( $>90\%$ ), sauf pour certaines formes (tuberculose) qui donnent un liquide plus polymorphe, le plus souvent lymphocytaire. Le liquide peut être puriforme dans les formes constituées d'arthrite septique. Le diagnostic définitif repose toujours sur l'identification du germe (par examen direct, culture ou amplification génique) ;
- les autres arthrites infectieuses, surtout virales, donnent le plus souvent un liquide polymorphe, riche en monocytes et surtout en lymphocytes.

Les arthrites microcristallines donnent parfois un liquide très cellulaire (souvent plus de 10 000 leucocytes/mm $^3$ ) riche en polynucléaires neutrophiles, qui leur donne un aspect macroscopique puriforme. Le diagnostic repose sur la caractérisation des cristaux et sur les arguments cliniques et d'imagerie ([tableau 15.4](#)).

En cas d'affection rhumatismale inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathie, connectivite), où le liquide synovial est le plus souvent polymorphe (polynucléaires neutrophiles, monocytes, lymphocytes), le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques propres à chaque affection ([tableaux 15.5 et 15.6](#)).

## 3. Épanchement hémorragique, ou hémarthrose

Une hémarthrose traduit une agression aiguë de la synoviale en raison d'un traumatisme avec lésions ligamentaires et/ou ostéoarticulaires, ou d'une inflammation aiguë de la synoviale liée à la présence de microcristaux et/ou d'un trouble de la coagulation. La ponction rapporte un liquide hémorragique incoagulable dans le tube, ce qui permet de le distinguer d'un liquide hémorragique par accident de ponction, qui coagule.

## D. Imagerie des zones douloureuses

L'indication d'une imagerie dépend de l'articulation touchée et de la pathologie évoquée (voir [tableau 15.2](#)).

La radiographie standard est un examen indispensable qui peut permettre un diagnostic étiologique dans les formes évoluées. Il faut systématiquement réaliser une radiographie des articulations

**Tableau 15.4.** Arthropathies microcristallines

	<b>Goutte</b>	<b>Chondrocalcinose</b>	<b>Rhumatisme à hydroxyapatite</b>
Épidémiologie	Homme, âge moyen	Femme, âge moyen ou âgée	Femme jeune ou âge moyen
Articulations touchées	Métatarsophalangiennes Chevilles, genoux, poignets, doigts, coudes	Genou Poignet Épaule Symphyse pubienne Rachis (disques)	Épaule Hanche Coude
Atteinte périarticulaire	Rare Tophus	Rare	Fréquente (tendinopathie calcifiante)
Signes biologiques associés	Hyperuricémie (non constante au cours des crises)	Hypercalcémie (en cas d'hyperparathyroïdie primitive associée)	Non
Signes radiologiques	Lésions destructrices (tophus ostéoarticulaires)	Calcifications linéaires des cartilages et fibrocartilages (ligament triangulaire du carpe, ménisque, symphyse, etc.)	Calcifications en « motte » périarticulaires
Caractéristiques des cristaux	Urate de sodium Intra- et extracellulaires Effilés (20 µ) Biréfringents Visibles en microscopie optique	Pyrophosphate de calcium Intra- et extracellulaires Courts, parallélépipédiques Non biréfringents Visibles en microscopie optique	Hydroxyapatite Non visibles au microscope optique Courts Non biréfringents Colorés par le rouge alizarin

douloureuses. Dans un contexte évoquant une spondylarthropathie, une imagerie du rachis thoraco-lombaire, sacro-iliaque et des talons est indiquée. Dans un contexte évoquant une polyarthrite rhumatoïde, les clichés des mains, des pieds et de la colonne cervicale (clichés dynamiques en flexion et extension) doivent être privilégiés. Dans un contexte évoquant une arthropathie microcristalline, l'imagerie doit privilégier les poignets, les genoux et la symphyse pubienne.

Les autres techniques d'imagerie ne sont utiles que dans des cas particuliers :

- l'échographie et l'IRM des articulations sont utiles pour préciser l'existence de synovites, déterminer la nature destructrice (ou non) de l'affection, et explorer les parties molles (bourse synoviale, tendon, muscle);
- le scanner ostéoarticulaire a l'avantage de montrer de petites lésions osseuses que la radiographie standard ne détecte pas; l'arthroscanner explore avec précision les lésions cartilagineuses et fibrocartilagineuses;
- la scintigraphie osseuse a surtout l'avantage de détecter les lésions avec une excellente sensibilité, quelle que soit leur nature (algodystrophie, tumeur osseuse, ostéonécrose, etc.), mais elle manque de spécificité; cet examen est de moins en moins utilisé pour l'exploration de douleurs articulaires;
- le TEP-scan est surtout intéressant pour rechercher des pathologies néoplasiques à type de cancer solide ou de lymphoprolifération si un rhumatisme paranéoplasique est suspecté ([tableau 15.5](#)). Comme la scintigraphie osseuse, il détecte les lésions osseuses et articulaires de manière non spécifique.

En pratique, le bilan radiographique standard est systématique. Si les radiographies sont normales, il est légitime de poursuivre les explorations :

- en cas de suspicion de rhumatisme inflammatoire chronique, on peut réaliser une échographie articulaire et/ou une IRM (à la recherche d'une érosion non radiographique ou d'un œdème osseux);

**Tableau 15.5.** Caractéristiques des principales formes d'atteintes articulaires

		Affections rhumatismales inflammatoires			Arthropathies microcristallines		Arthropathies infectieuses		Arthropathies mécaniques
	PR	SPA	Connectivités et vascularités	Inconstant	Oui	Aiguës	Chroniques		
Biologie « non spécifique »	Anomalies inflammatoires	Oui	Inconstant	Inconstant	Oui	Oui	Inconstant		Non
	Cytopénies	Non	Non	Possible	Non	Non	Non		Non
	Anomalies hépatiques	Non	Non	Possible	Non	Possible	Non		Non
	Anomalies rénales	Rare	Rare	Possible	Non	Possible	Non		Non
Biologie spécifique	FR	HLA B27	ANA	Hyperuricémie (inconstante au moment des crises)	Non	Non	Non		Non
	ACPA		Autoanticorps						
Liquide synovial	GB > 2000/mm <sup>3</sup> Pas de germes Pas de cristaux	GB > 2000/mm <sup>3</sup> Pas de germes Pas de cristaux	GB > 2000/mm <sup>3</sup> Pas de germes Pas de cristaux	GB > 2000/mm <sup>3</sup> Présence de cristaux	GB > 2000/mm <sup>3</sup> (90 % PN) Présence de germes	GB > 2000/mm <sup>3</sup> (formule mixte) Présence de germes	GB > 2000/mm <sup>3</sup> (formule mixte) Présence de germes	GB < 2000/mm <sup>3</sup> Pas de cristaux Pas de germes	GB < 2000/mm <sup>3</sup> Pas de cristaux Pas de germes
Examens complémentaires utiles	Recherche de complications viscérales (rare)	Surveillance oculaire	Recherche de complications viscérales (selon étiologie)	Bilan rénal et métabolique en cas de goutte et CCA	Hémoculture Autres prélevements infectieux	Échocardiographie	Recherche de BK IDR à la tuberculine Quantiféron®	Non	
Radiographie	Déminalérisation Érosions Destructions	Érosions Ostéite Hyperostose (ankylose)	Pas de lésion érosive	Tophus (goutte) Calcifications (CCA, hydroxyapatite)	Déminalérisation Chondrolyse Erosion Destruction	Déminalérisation Chondrolyse Erosion Destruction	Chondrolyse Ostéocondensation et géodes sous-chondrales Ostéophytes		

ANA : anticorps antinucléaires ; anti-CCP : anticorps anti-CCP ; CCA : chondrocalcinose ; FR : facteur rhumatoïde ; GB : globules blancs ; IDR : intradermoréaction ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; SPA : spondylarthrite ankylosante.

- si une pathologie articulaire non inflammatoire est évoquée, il est préférable de réaliser une IRM ou un arthroscanner (à la recherche de lésions chondrales, méniscales ou labrales);
- la scintigraphie osseuse est inutile en pathologie articulaire; elle peut être prescrite uniquement si une affection osseuse est suspectée d'être à l'origine des douleurs.

## E. Autres examens complémentaires

La biopsie synoviale n'a d'intérêt qu'en cas de suspicion d'infection chronique liée à un germe difficile à identifier, s'il existe une notion d'antibiothérapie préalable ou si un germe particulier est suspecté comme un bacille de Koch.

La biopsie d'une atteinte tissulaire (rein, poumon, peau) peut être particulièrement utile pour préciser le diagnostic étiologique, surtout en cas de suspicion de connectivite.

## III. Orientations diagnostiques étiologiques en cas de douleur articulaire/arthrite

L'ensemble des éléments permet une orientation diagnostique plus précise vers :

- une arthropathie mécanique ([tableaux 15.5](#) et [15.6](#));
- une arthropathie infectieuse ou post-infectieuse ([tableaux 15.3](#) et [15.5 à 15.7](#));
- une arthropathie microcristalline ou métabolique ([tableaux 15.3 à 15.7](#));
- une affection rhumatismale inflammatoire ([tableaux 15.3](#) et [15.5 à 15.7](#));
- un rhumatisme paranéoplasique ([tableau 15.8](#)).

## IV. Signes de gravité

La présence d'une fièvre doit faire éliminer une origine septique, mais il faut garder à l'esprit que la fièvre peut aussi s'observer en cas d'affection microcristalline, dans les rhumatismes inflammatoires ou les connectivites.

La présence de signes « systémiques » viscéraux ou cutanés est un indicateur de gravité (voir [tableau 15.3](#)).

La présence d'un syndrome inflammatoire biologique important ou de perturbations biologiques viscérales, comme une insuffisance rénale ou une cytopénie, est aussi un signe de gravité.

## V. Traitement d'un patient présentant des arthralgies et/ou arthrites

Le traitement dépend toujours de la cause.

### A. Traitement symptomatique

#### 1. Antalgiques et AINS

Un traitement symptomatique peut toujours être proposé, quelle que soit l'origine de la douleur. On utilise des traitements antalgiques, dont le palier dépend de l'évaluation de la douleur selon une échelle visuelle analogique (EVA).

**Tableau 15.6.** Caractéristiques des principales formes d'atteintes articulaires

		Affections rhumatismales inflammatoires	Connectivites et vascularites	Arthropathies microcristallines	Arthropathies infectieuses	Chroniques	Arthropathies mécaniques
PR	SPA	Non	Non	Alimentations Médicaments	Infection	Infection	Traumatisme
Circonstances déclenchantes		Non	Non	Non	Oui	Oui	Non
Prodrome		Non	Non	Possible	Oui	Inconstante	Non
Fièvre	Rare	Rare	Rare	Arthrites Arthralgies	Arthrites Arthralgies	Arthrites	Arthralgies Arthropathies avec signes locaux
Arthralgies/arthritis	Arthrites	Arthrites Arthralgies					
Topographie articulaire	Type d'atteinte	Poly- ou oligoarthrite	Mono-, oligo-, polyarthrite	Poly-oligoarthrite	Mono-, oligo-rarement polyarthrite	Monoarthrite Rarement oligoarthrite	Mono-, oligo-, polyarticulaire
Localisation spécifique	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui
Caractéristiques de la douleur	Intensité faible/forte	Forte ou faible	Faible ou forte	Forte ou faible	Forte	Fort	Faible ou forte
Type	Chaleur, rougeur	Inflammatoire RAREMENT	Inflammatoire RAREMENT	Inflammatoire	Inflammatoire	Inflammatoire	Mécanique
Signes locaux articulaires	Épanchement	Oui	Oui	Parfois	Oui	Oui	Non
Synovite	Atteinte rachidienne	Oui	Non	Non	Parfois	Parfois	Non
Signes ostéoarticulaires associés	Enthésopathie	Possible	Oui	Rare	Possible	Possible	Oui
Signes extra-articulaires	Possible	Non	Oui	Non	Non	Non	Non

**Tableau 15.7.** Principales étiologies des arthrites et des arthropathies inflammatoires

Affections rhumatismales inflammatoires	Rhumatisme inflammatoire chronique – polyarthrite rhumatoïde – arthrite juvénile idiopathique – spondylarthropathies : spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, forme associée aux entéropathies (maladie de Crohn, rectocolite ulcérohémorragique), arthrites réactionnelles Maladies auto-immunes systémiques : – syndrome de Gougerot-Sjögren – lupus – sclérodermie – myosite – autres Vascularites : – maladie de Horton – vascularite à ANCA (maladie de Wegener, etc.) – maladie de Behçet – périartérite noueuse, purpura rhumatoïde, etc. Autres affections inflammatoires : – pseudopolyarthrite rhizomélique – maladie de Still de l'adulte – sartoïdose – fièvre méditerranéenne familiale et autres fièvres périodiques – arthrites à corps étranger
Arthropathies infectieuses et post-infectieuses	Bactérienne : – aiguë (staphylocoque, streptocoque, bacilles à Gram négatif, borréliose, etc.) – chronique (tuberculose, etc.) – endocardite Virale : – hépatites A, B, C – rubéole – parvovirus B19 – VIH – autres Mycotique et parasitaire (rare) Post-infectieuse : rhumatisme post-streptococcique
Arthropathies microcristallines et métaboliques	Microcristalline : – goutte – chondrocalcinose – rhumatisme à hydroxyapatite Métabolique : – hémochromatose – hyperparathyroïdie, dysthyroïdies, acromégalie, etc.

**Tableau 15.8.** Rhumatisme paranéoplasique

Définition	C'est une complication très rare mais souvent crainte par le médecin et le patient. Un rhumatisme paranéoplasique comporte des signes ou symptômes reliés à une néoplasie occulte ou déjà reconnue. Les symptômes ne sont pas expliqués par une compression par la tumeur ou un envahissement synovial ou périarticulaire osseux métastatique. La conviction d'un lien de causalité est renforcée par l'évolution parallèle de la néoplasie et des signes rhumatologiques. Les néoplasies le plus souvent en cause sont les tumeurs solides, en particulier des adénocarcinomes (poumon, sein, ovaire, prostate le plus fréquemment). Les cancers digestifs et les récidives métastatiques peuvent aussi être en cause. Les hémopathies malignes sont moins souvent responsables (lignée myéloïde > lymphomes).
------------	---

**Tableau 15.8.** Suite

<b>Manifestations cliniques</b>	<p>La forme la plus fréquente de rhumatisme paranéoplasique est la polyarthrite paranéoplasique isolée, dont les principales manifestations cliniques sont des polyarthralgies inflammatoires, avec parfois une authentique polyarthrite séronégative (absence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps anti-CCP), en général non destructrice.</p> <p>Les autres manifestations observées sont la polyarthrite aiguë cédémateuse du sujet âgé (RS3PE) et la pseudopolyarthrite rhizomélique.</p> <p>Les autres manifestations rhumatologiques paranéoplasiques ne sont pas forcément articulaires (myosite, fascite, paraostéopathie, etc.).</p> <p>Il doit être évoqué en cas d'altération marquée de l'état général, de point d'appel clinique (adénopathies, masse palpable, etc.) ou biologique (anémie ferriprive dans les cancers colorectaux, cholestase dans le cancer de tête du pancréas, etc.) en faveur d'une néoplasie.</p> <p>Il doit aussi être suspecté en cas de résistance au traitement médical, particulièrement aux corticoïdes et aux antalgiques.</p>
<b>Diagnostic</b>	<p>Il s'agit de polyarthrites dont le bilan étiologique est négatif en dehors de la découverte d'une affection néoplasique.</p> <p>En plus du bilan habituel du rhumatisme inflammatoire, on fait appel aux techniques habituelles de dépistage des affections néoplasiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– bilan biologique « complet » : il faut noter que les marqueurs tumoraux (<math>\alpha</math>-fétoprotéine, PSA, CA-125, CA-19,9 et CA-15,3) sont peu sensibles et peu spécifiques dans cette situation;</li> <li>– scanner thoraco-abdomino-pelvien.</li> </ul> <p>Les autres explorations sont réalisées en fonction de l'orientation et du terrain : endoscopies digestives et/ou des voies aériennes supérieures avec biopsies, biopsies ganglionnaires, etc.</p> <p>Un TEP-scan est parfois nécessaire pour rechercher un cancer primitif ; il est surtout utile dans le bilan d'extension.</p>

218

Les AINS sont indiqués de manière assez large dans les douleurs articulaires. Il est recommandé de traiter à la dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible. Les contre-indications doivent être respectées.

## 2. Corticoïdes par voie générale

Les corticoïdes sont un traitement possible des arthrites, après avoir éliminé une origine septique. Un corticoïde ne doit être prescrit qu'en cas de diagnostic avéré.

Les corticoïdes sont le traitement de choix des connectivites et des vascularites, mais ils doivent être évités en cas de rhumatisme inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathie). Au début d'une corticothérapie, il faut toujours envisager une réduction de la posologie avec comme objectif un sevrage complet, en raison du risque de toxicité à court et long terme.

## 3. Mesures générales

En cas d'arthrite, le repos articulaire est conseillé. Une décharge complète est indiquée en cas d'arthrite d'une articulation d'un membre inférieur, si on veut préserver la qualité du cartilage articulaire (risque de chondrolyse). Il est donc nécessaire de prescrire une paire de cannes anglaises. Le glaçage de l'articulation atteinte par une vessie de glace est un complément utile à titre antalgique.

## B. Traitements locaux

Une atteinte articulaire localisée et persistante peut faire l'objet d'un traitement local :

- les injections intra-articulaires de corticoïdes sont particulièrement efficaces dans les poussées articulaires et ténosynoviales rhumatismales et microcristallines ; il est primordial de s'assurer de l'absence d'infection locale avant de réaliser une injection de corticoïdes ;

- L'injection intra-articulaire d'un isotope sous contrôle scopique, aussi dénommée synovior-thèse isotopique, doit être systématiquement réalisée en association avec un traitement corticoïde pour limiter le risque inflammatoire immédiat et la diffusion de l'isotope par la vascularisation de la synoviale. Elle est à réservier aux synovites chroniques avec risque de destruction ostéoarticulaire (synovite d'un rhumatisme inflammatoire, synovite hémophiliique, synovite villonodulaire).

## C. Traitements spécifiques

Il faut penser au traitement spécifique pour chaque étiologie : antibiothérapie en cas d'arthrite septique, traitement de fond d'une polyarthrite rhumatoïde (méthotrexate, biomédicaments, etc.).

L'antibiothérapie probabiliste (avant ponction articulaire ou en l'absence de germe identifié à la ponction articulaire) n'a aucune indication dans une arthrite récente, même en cas de fièvre. Les rares exceptions sont le sepsis sévère, le choc septique ou une immunodépression patente comme une aplasie médullaire associée.

### indispensables

- Une douleur de membre doit conduire à un interrogatoire et un examen clinique afin de déterminer la nature articulaire ou non articulaire de la douleur.
- Déterminer l'horaire (mécanique ou inflammatoire) de la douleur est essentiel pour orienter le diagnostic étiologique d'une douleur articulaire ou périarticulaire.
- Tout épanchement articulaire compris doit être ponctionné afin d'éliminer une origine septique et de préciser la nature mécanique ou inflammatoire de l'atteinte articulaire.
- Il n'y a pas d'examen complémentaire « systématique ». Un examen complémentaire est demandé s'il permet d'établir un diagnostic ou une démarche thérapeutique ne pouvant être réalisé sans cet examen.
- Les AINS doivent être utilisés en cure courte, à dose minimale efficace, en respectant les contre-indications. Une corticothérapie per os ne doit jamais être prescrite sans diagnostic précis. Les corticoïdes oraux peuvent être utiles dans les rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante), mais ils doivent uniquement être prescrits après un avis spécialisé.

This page intentionally left blank

# Pneumopathie interstitielle diffuse

- I. Principales causes de pneumopathie interstitielle diffuse
- II. Prise en charge diagnostique d'une pneumopathie interstitielle diffuse

## Item 206 Pneumopathie interstitielle diffuse

### *Objectifs pédagogiques*

- Diagnostiquer une pneumopathie interstitielle diffuse.

### *Réflexe transversalité*

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 180 : Accident du travail et maladies professionnelles
- Item 182 : Hypersensibilité et allergies chez l'enfant et l'adulte
- Item 187 : Fièvre chez un patient immunodéprimé
- Item 188 : Pathologies auto-immunes
- Item 151 : Infections bronchopulmonaires communautaires de l'adulte et de l'enfant
- Item 155 : Tuberculose de l'adulte et de l'enfant
- Item 207 : Sarcoïdose
- Item 289 : Diagnostic de cancers

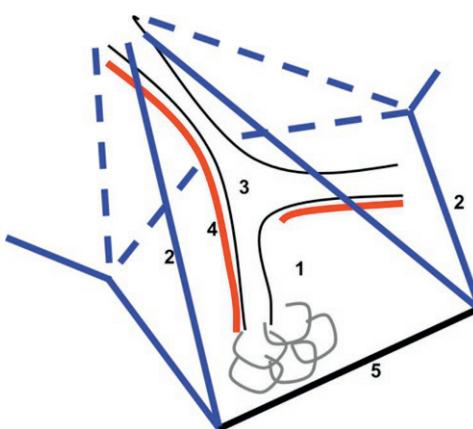
Plus d'une centaine d'entités cliniques différentes peuvent correspondre à une pneumopathie interstitielle diffuse. Ces tableaux cliniques sont pris en charge par les pneumologues. Le diagnostic est posé à l'issue d'une enquête complexe faisant appel à l'interrogatoire, à l'examen clinique et à des examens biologiques, dont des explorations immunologiques. Ce bilan est complété par des explorations fonctionnelles respiratoires, radiologiques et éventuellement par une endoscopique bronchique accompagnée de la réalisation d'un lavage bronchoalvéolaire et de biopsies pour examen anatomopathologique. Le but de ce chapitre est de présenter les différentes causes de pneumopathies interstitielles diffuses, en mettant en exergue le rôle de l'immunité et les résultats biologiques immunologiques dans chacun des cadres nosologiques.

### *Pour comprendre*

L'interstitium pulmonaire est l'espace interposé entre l'épithélium respiratoire en contact avec l'air (depuis les bronches principales jusqu'aux alvéoles), l'endothélium vasculaire et le mésothélium pleural. Ce tissu de soutien contient de nombreuses structures lymphoïdes composant le tissu lymphoïde associé aux bronches (*bronchi-associated lymphoid tissue [BALT]*) drainé par des canaux lymphatiques (figure 16.1).

Un infiltrat diffus du tissu interstitiel est un processus pathologique qui diffuse à l'ensemble du poumon par le réseau vasculaire artériel, veineux ou lymphoïde. Il peut avoir pour origine :

- une fuite capillaire depuis les vaisseaux pulmonaires ;
- un infiltrat par des cellules tumorales ;



**Fig. 16.1.** Représentation schématique du lobule pulmonaire.

Le lobule pulmonaire est de forme polyédrique et contient en son centre une bronchiole terminale et une artéiole. Il est limité par les septums interlobulaires où cheminent les veines et les vaisseaux lymphatiques. 1 : lumière alvéolaire contenant les sacs alvéolaires ; 2 : veine et vaisseau lymphatique (septum interlobulaire) ; 3 : bronchiole terminale ; 4 : artéiole ; 5 : plèvre viscérale.

- le dépôt de particules inertes;
- la prise d'un médicament;
- une infection;
- une maladie immunologique par hypersensibilité à un antigène ou par auto-immunité;
- une cause inconnue. Il est à noter qu'une atteinte du compartiment alvéolaire peut également occasionner des lésions radiologiques à type de pneumopathie interstitielle diffuse.

## I. Principales causes de pneumopathie interstitielle diffuse

### A. Causes hémodynamiques

Dans ce cas, l'infiltrat interstitiel diffus est dû à un œdème pulmonaire. Il peut être causé par une insuffisance ventriculaire gauche, un rétrécissement mitral, ou toute autre cause d'augmentation de pression dans les veines pulmonaires. Le tableau clinique est particulier car il existe généralement : une étiologie d'insuffisance cardiaque, une évolution subaiguë, des signes pulmonaires d'insuffisance cardiaque (expectoration mousseuse rosée, orthopnée, etc.), un aspect radiologique particulier avec redistribution vasculaire vers les sommets, élargissement des hiles pulmonaires, opacités alvéolaires et lignes de Kerley des bases.

### B. Causes tumorales

Même si, dans la grande majorité des cas, les tumeurs pulmonaires se présentent sous une forme nodulaire, elles peuvent aussi prendre la forme de pneumopathie interstitielle diffuse. Les cellules tumorales peuvent être des cellules pulmonaires ou lymphoïdes, ou être d'origine extrapulmonaire. Le diagnostic définitif est porté par une analyse histologique du tissu pulmonaire prélevé au cours d'une fibroscopie bronchique par biopsie pulmonaires transbron-

chique, ou par biopsie pulmonaire chirurgicale. L'analyse cytologique du liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) peut parfois suggérer fortement le diagnostic, notamment en cas de carcinome bronchiolo-alvéolaire.

### **1. Lymphangite carcinomateuse**

La lymphangite carcinomateuse est une forme de dissémination tumorale au niveau du poumon qui envahit les petits vaisseaux veineux ou lymphatiques du tissu interstitiel. Le cancer primitif peut être un cancer du sein, de l'estomac ou même bronchopulmonaire. Le tableau clinique est particulier car il existe généralement un cancer primitif identifié, une évolution lente, un aspect radiologique typique avec des lignes de Kerley, un épaississement irrégulier et nodulaire des septums, un épanchement pleural, et souvent la présence d'adénopathies médiastinales.

### **2. Carcinome bronchiolo-alvéolaire**

Le carcinome bronchiolo-alvéolaire est une forme d'adénocarcinome bronchopulmonaire primitif, qui peut se présenter sous la forme d'une pneumopathie interstitielle diffuse. L'évolution est lente. Souvent, il existe des opacités alvéolaires et un bronchogramme aérique. Le pronostic du carcinome bronchiolo-alvéolaire est souvent sombre dans sa forme interstitielle diffuse.

### **3. Lymphomes pulmonaires primitifs**

Il s'agit d'une prolifération lymphoïde monoclonale le plus souvent de lymphocytes B, rarement de lymphocytes T, qui prend naissance dans le poumon et peut se présenter sous la forme d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Il existe souvent une gammopathie monoclonale à l'électrophorèse des protéines sériques. Une étude en cytométrie en flux du LBA peut démontrer la nature lymphocytaire B des cellules et leur monotypie (expression membranaire majoritaire des chaînes kappa ou lambda). La biologie moléculaire sur le LBA peut aider au diagnostic en démontrant le caractère monoclonal des lymphocytes par l'étude des gènes des immunoglobulines (pour les lymphocytes B) ou des gènes du TCR (*T-cell receptor* – pour les lymphocytes T). En effet, ces gènes seront réarrangés de manière identique dans tous les lymphocytes en cas de prolifération monoclonale.

### **4. Maladie de Kaposi**

Le sarcome de Kaposi est une maladie cutanéomuqueuse qui peut se présenter sous la forme d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Il s'agit d'une prolifération de cellules vasculaires fusiformes qui sont infectées par le virus herpes oncogène HHV-8. Elle est observée quasi exclusivement au cours de l'infection au VIH quand elle se présente sous la forme d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Dans ce cas, l'infection au VIH est le plus souvent non traitée et il existe des lésions cutanéomuqueuses de maladie de Kaposi. Le taux de lymphocytes T CD4 périphériques est variable, mais le plus souvent en dessous de 500/mm<sup>3</sup>. La fibroscopie bronchique peut montrer macroscopiquement des lésions de maladie de Kaposi. L'aspect radiologique est souvent caractéristique, avec des nodules pulmonaires et un infiltrat des hiles pérbronchovasculaire.

## **C. Pneumoconioses**

On entend par pneumoconiose le dépôt de particules minérales au niveau du poumon. Ces maladies sont souvent d'origine professionnelle. Les deux pneumoconioses les plus caractérisées sont la silicose liée à une exposition à la silice et l'asbestose consécutive à une exposition à l'amiante). Il existe également des pneumoconioses par inhalation professionnelle de particules variées (oxyde de fer-sidérose, étain, ciment, marbre, calcaire, beryllium, etc.).

## 1. Silicose

La silice est un composant majeur des roches. La maladie survient essentiellement chez les travailleurs souterrains (industrie minière, forage de tunnels, etc.), les tailleurs de granit, les fabricants de porcelaine ou de faïence, etc. Le début des manifestations cliniques est insidieux, mais la radiographie pulmonaire est précocement altérée. Des épisodes d'insuffisance respiratoire aiguë par surinfection pulmonaire ou pneumothorax peuvent être observés. La stimulation du système immunitaire par les particules de silice peut conduire à des stigmates d'auto-immunité avec l'apparition d'une sclérodermie dans le syndrome d'Erasmus ou d'une polyarthrite rhumatoïde dans le syndrome de Caplan-Colinet.

## 2. Asbestose

L'amiante est un matériel résistant à la chaleur dont l'usage est interdit en France depuis 1997. Ce produit a été anciennement utilisé dans l'industrie textile, l'industrie des plastiques et la préparation de ciments. Les travailleurs exposés sont ceux qui réalisaient le flocage des bâtiments, le calorifugeage ou encore la préparation des plaquettes de freins. L'atteinte pulmonaire due à l'amiante se manifeste le plus souvent par des lésions pleurales (plaques, calcifications, pleurésies, mésothéliome), et possiblement par une pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante (asbestose au sens propre du terme).

## D. Causes médicamenteuses

224

Les pneumopathies médicamenteuses sont causées par des molécules administrées le plus souvent par voie systémique, orale ou intraveineuse. Mais la cause peut aussi être un médicament utilisé par voie locale (collyre, etc.) ou non prescrit médicalement (produit anti-obésité, lotion capillaire, etc.). Parfois, il s'agit d'une prise médicamenteuse ancienne de plusieurs années comme une chimiothérapie. La liste actualisée des médicaments susceptibles d'être à l'origine d'une toxicité pulmonaire est disponible sur des sites Internet spécialisés. Les pneumopathies interstitielles médicamenteuses peuvent prendre la forme d'une pneumopathie infectieuse.

### 1. Pneumopathie médicamenteuse d'hypersensibilité

Ces pneumopathies relèvent plutôt d'une hypersensibilité de type IV de la classification de Gell et Coombs liée à une prolifération de lymphocytes T CD4 ou CD8. Il existe un œdème interstitiel associé à un œdème alvéolaire dans les formes les plus graves. Les médicaments les plus fréquemment incriminés sont le méthotrexate et certains bêta-bloquants. L'immunophénotypage lymphocytaire du LBA, en évaluant les pourcentages de lymphocytes T CD4 et CD8 et le ratio CD4/CD8, peut aider au diagnostic. Il existe une forte alvéolite lymphocytaire avec une nette prédominance de lymphocytes T CD8, sauf dans la pneumopathie au méthotrexate où les lymphocytes T CD4 peuvent être majoritaires. Dans ce cadre clinique, le LBA est indiqué pour éliminer une infection pulmonaire qui est le principal diagnostic différentiel.

La pneumopathie à l'amiodarone ([figure 16.2](#)) prend généralement une forme plus chronique et la composition cellulaire du LBA n'est pas spécifique. Elle peut montrer un profil lymphocytaire, neutrophilique, mixte ou normal.

### 2. Pneumopathie à éosinophile

Les formes aiguës des pneumopathies à éosinophiles peuvent être dues à la minocycline ou à certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). La forme chronique est plutôt liée à la prise d'aspirine ou d'antibiotiques comme la minocycline, la pénicilline ou les sulfamides. Le diagnostic est établi par la présence d'éosinophiles dans le LBA et/ou le sang. La pneumopathie



**Fig. 16.2. Aspect tomodensitométrique d'une pneumopathie médicamenteuse à l'amiodarone.**

Syndrome interstitiel des bases avec épaississement des septums, nodules centrolobulaires ; lésions partiellement rétractiles et fibrosantes.

aiguë à la nitrofurantoïne est particulière par l'association à un DRESS syndrome (*drug reaction [ou rash] with eosinophilia and systemic symptoms*). Le traitement repose sur l'arrêt du médicament incriminé et sur une corticothérapie.

## E. Causes infectieuses

Certaines pneumopathies infectieuses peuvent prendre la forme d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Dans ce cas, la présentation clinique est plutôt aiguë ou subaiguë. Le contexte clinique est important à préciser, en particulier le statut immunitaire du sujet. Des infections respiratoires à présentation clinique subaiguë peuvent être en cause. Il peut s'agir d'infections virales par le virus respiratoire syncytial, le virus Influenza (grippe) ou le virus herpès varicelle-zona. Il peut également s'agir d'infections bactériennes à germes intracellulaires de type légionellose, mycoplasme ou *Chlamydia pneumoniae*. Les deux principales causes sont cependant la miliaire tuberculeuse et la pneumocystose.

### 1. Miliaire tuberculeuse

La miliaire tuberculeuse est principalement observée chez les migrants provenant de zones de forte endémicité de la tuberculose. Le début est insidieux et dominé par la toux. L'aspect radiologique est particulier et les prélèvements endoscopiques sont souvent négatifs. La recherche de lésions extrapulmonaires associées peut aider au diagnostic. Dans ce contexte, les tests IGRA (*Interferon-gamma release assay – Quantiféron® et T Spot TB®*) ne sont pas recommandés car leur sensibilité n'est que d'environ 70 % seulement, en partie en lien avec la lymphopénie associée.

### 2. Pneumocystose

La pneumocystose survient chez un sujet immunodéprimé, quasi exclusivement au cours de l'infection au VIH chez des patients présentant moins de 200 lymphocytes T CD4 par mm<sup>3</sup>. Le début est insidieux et le tableau clinique est dominé par la toux. Les prélèvements respiratoires affirment le diagnostic en mettant en évidence des kystes de *Pneumocystis jirovecii*.

## F. Causes immunologiques : pneumopathies d'hypersensibilité, maladies de système

Plusieurs pathologies immunologiques peuvent occasionner une pneumopathie interstitielle diffuse. On réserve le terme de pneumopathie d'hypersensibilité aux granulomatoses secondaires à l'inhalation répétée d'antigènes, le plus souvent organiques. Plusieurs maladies de système peuvent avoir une manifestation pulmonaire à type de pneumopathie interstitielle diffuse : les vascularites (maladie de Wegener), les connectivites (sclérodermie), les maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique) ou encore la sarcoïdose.

### 1. Pneumopathie d'hypersensibilité

La pneumopathie d'hypersensibilité ou alvéolite allergique extrinsèque touche les alvéoles et bronchioles terminales. Elle survient après inhalation massive d'antigènes microbiens présents par exemple dans les moisissures ou les déjections d'oiseaux dans un contexte professionnel ou domestique. Ces pathologies sont souvent dénommées selon ce contexte, comme la maladie du poumon du fermier ou la maladie des éleveurs d'oiseaux. D'autres antigènes inhalés peuvent être en cause, contenus dans des aérosols de diverses origines : canne à sucre, malt, compost, climatiseur, fromage, sciure de bois, etc. La présentation clinique peut être une forme aiguë ou chronique.

Le LBA montre le plus souvent une alvéolite lymphocytaire. Si un immunophénotypage lymphocytaire est réalisé, il montre plutôt une prédominance de lymphocytes T CD8.

Le mécanisme immunologique sous-jacent est principalement une hypersensibilité de type III de la classification de Gell et Coombs qui implique une réaction antigène-anticorps avec formation de complexes immuns. Il s'ensuit une activation du complément et un afflux de cellules inflammatoires phagocytaires, polynucléaires et macrophages. La présence d'anticorps circulants de type IgG spécifiques de l'antigène incriminé peut être détectée par la recherche de « précipitines sériques ». Le panel testé doit s'efforcer d'être le plus représentatif possible de l'exposition antigénique. La spécificité et la valeur prédictive négative du test doivent être évaluées, en fonction de la région géographique d'exposition. La recherche de précipitines sériques peut être réalisée en cas de suspicion de pneumopathie d'hypersensibilité pour conforter ou confirmer le diagnostic, pour identifier l'antigène en cause ou pour suivre l'évolution des patients lors des mesures de prévention secondaire. Le traitement de référence repose, avec l'évitement antigénique, sur une corticothérapie par voie générale.

### 2. Maladies systémiques inflammatoires

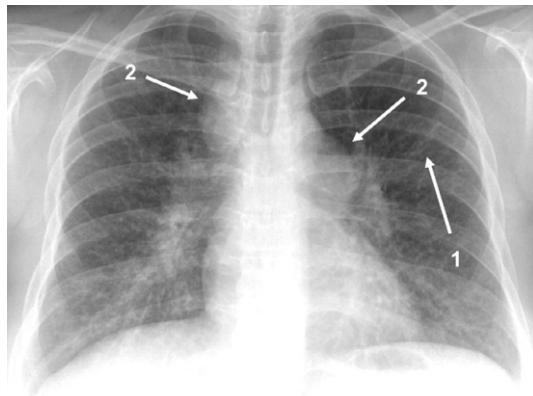
De nombreuses maladies systémiques – vascularite, connectivité, sarcoïdose – peuvent occasionner une atteinte pulmonaire avec radiologiquement une pneumopathie interstitielle diffuse.

#### Sarcoïdose

La sarcoïdose est une granulomatose de cause inconnue, plus fréquente chez les sujets à peau noire, dont les manifestations pulmonaires sont très fréquentes, à type de pneumopathie interstitielle diffuse et/ou d'adénopathies médiastinales ([figures 16.3](#) et [16.4](#)). Le LBA montre une hypercellularité modérée avec moins de 50 % de lymphocytes. L'immunophénotypage montre initialement typiquement un afflux de lymphocytes T CD4 avec un ratio CD4/CD8 supérieur à 6. L'afflux secondaire de lymphocytes CD8 tend à normaliser ce ratio, qui est également moins élevé chez les fumeurs. En cas de fibrose, un polynucléose neutrophile alvéolaire est fréquente. Le traitement repose sur l'abstention thérapeutique ou la corticothérapie.

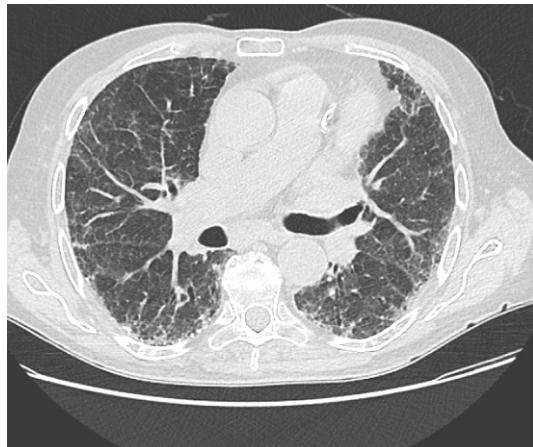
#### Vascularites

De nombreuses vascularites peuvent atteindre le parenchyme pulmonaire et occasionner une pneumopathie interstitielle diffuse. Il peut s'agir d'une maladie de Wegener avec des nodules



**Fig. 16.3.** Aspect radiographique d'une sarcoïdose de stade II.

Pneumopathie interstitielle diffuse réticulo-micronodulaire (1) de distribution symétrique, associée à des adénopathies médiastinales (2). Paradoxalement, l'auscultation pulmonaire est le plus souvent normale dans ce cas.



**Fig. 16.4.** Aspect tomodensitométrique d'une sarcoïdose pulmonaire.

Syndrome interstitiel bilatéral et diffus de distribution lymphoïde avec micronodules centrolobulaires et sous-pleuraux, épaisseissement des septums ; lésions rétractiles des lobes inférieurs.

excavés du parenchyme pulmonaire, d'une polyangéite microscopique avec un syndrome hémorragique alvéolaire dû à la capillarite nécrosante, d'un syndrome de Churg et Strauss avec des condensations alvéolaires et l'association de signes ORL. La présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) constitue un argument diagnostique certain.

### Histiocytose langerhansienne

L'histiocytose langerhansienne pulmonaire de l'adulte est une maladie rare d'étiologie inconnue, favorisée par le tabagisme, qui peut survenir sous une forme pulmonaire isolée ou plus rarement sous une forme multisystémique (os, peau). L'aspect tomodensitométrique caractéristique prend la forme de nodules du parenchyme pulmonaire, associées à des kystes pulmonaires à paroi épaisse ou fines.

### Connectivites

Les connectivites telles que la polyarthrite rhumatoïde, la sclérodermie, le syndrome de Gougerot-Sjögren, le lupus érythémateux systémique, le syndrome des anticorps antisynthétases,

le syndrome de Goodpasture peuvent être associées à une atteinte pulmonaire prenant la forme d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Au cours de l'atteinte pulmonaire de la polyarthrite rhumatoïde, les lésions prennent la forme de nodules rhumatoïdes, d'une atteinte bronchique, ou de condensations alvéolaires. Dans la sclérodermie, des réticulations intralobulaires ou des aspects en rayon de miel sont visibles au scanner. Des kystes pulmonaires et une atteinte bronchique peuvent s'observer au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren. L'atteinte pleurale est plus fréquente au cours du lupus érythémateux systémique.

Un bilan auto-immun à la recherche de ces différentes pathologies immunologiques s'avère indispensable : anticorps antinucléaires, anti-anticorps nucléaires solubles (anti-ECT pour extrait cellulaire thymique), anti-SSA, anti-SSB, facteur rhumatoïde, anticorps anti-synthétase, anticorps antimembrane basale glomérulaire.

## G. Pneumopathies interstitielles idiopathiques

Trois entités cliniques sont comprises dans les pneumopathies interstitielles idiopathiques :

- la fibrose pulmonaire idiopathique ;
- la pneumopathie interstitielle non spécifique ;
- la pneumopathie organisée (anciennement appelée BOOP pour *bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*).

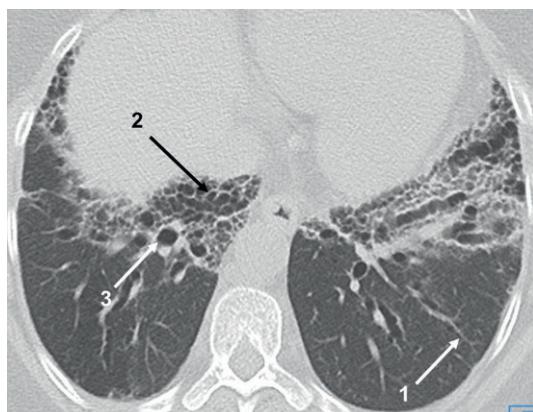
### 1. Fibrose pulmonaire idiopathique

La fibrose pulmonaire idiopathique est la plus fréquente des pneumopathies interstitielles diffuses de cause inconnue, après la sarcoïdose. C'est une maladie grave avec une médiane de survie de 3 ans. L'âge moyen de survenue est de 65 ans. On ne retrouve pas d'exposition à des toxiques pulmonaires. Le signe clinique le plus fréquent est une dyspnée chronique d'aggravation progressive, souvent associée à une toux sèche. L'examen retrouve constamment des crépitants secs à l'auscultation en regard des bases. Il n'y a pas d'atteinte extrarespiratoire. La radiographie retrouve des opacités réticulées. Le scanner thoracique montre des images en « rayons de miel » (figure 16.5). Les examens biologiques sont normaux et le bilan auto-immun est négatif. Le LBA est rarement normal et comporte une augmentation des polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles.

228

### 2. Pneumopathie interstitielle non spécifique

Il s'agit d'un terme anatomo-pathologique permettant de classer les cas ne correspondant pas à une fibrose pulmonaire idiopathique à la biopsie pulmonaire, et correspondant cliniquement



**Fig. 16.5.** Aspect tomodensitométrique d'une fibrose pulmonaire idiopathique.

Syndrome interstitiel réticulaire (1) avec aspect en rayons de miel (2) et bronchectasies par traction (3).

à une atteinte pulmonaire de meilleur pronostic. Le scanner montre typiquement un aspect en verre dépoli. Le LBA montre une augmentation des lymphocytes dans la moitié des cas. Le traitement est mal codifié et fait souvent appel aux corticoïdes.

### 3. Pneumopathie organisée

La pneumopathie organisée est caractérisée par un comblement des espaces aériens distaux : alvéoles, canaux alvéolaires, bronchioles. Le scanner pulmonaire montre des nodules pulmonaires ainsi que des lésions à type de verre dépoli et/ou de condensation alvéolaire. Les lésions sont souvent migratrices et corticosensibles.

## H. Autres pneumopathies infiltrantes diffuses plus rares

D'autres causes de pneumopathies interstitielles diffuses subaiguës ou chroniques sont plus rares :

- la lymphangioléiomatomate est due à la prolifération non clonale de cellules musculaires lisses pulmonaires et survient presque exclusivement chez les femmes en période d'activité génitale;
- la lipoprotéinoïde alvéolaire est due à une accumulation intra-alvéolaire de surfactant, favorisée le plus souvent par la présence d'anticorps sériques dirigés contre le facteur de croissance GM-CSF, empêchant l'activation des macrophages alvéolaires. Le LBA est très souvent lactescent. Le traitement repose sur la réalisation de lavages pulmonaires;
- le syndrome hémorragique alvéolaire est évoqué devant une pathologie associée à une hémorragie alvéolaire : polyangéite microscopique, maladie de Wegener, syndrome de Goodpasture, médicaments (notamment les anticoagulants), leptospirose. Le diagnostic est confirmé par la présence de sidérophages<sup>4</sup> dans le LBA macroscopiquement rosé, avec un score de Golde<sup>5</sup> supérieur à 100 signant une hémorragie alvéolaire.

## II. Prise en charge diagnostique d'une pneumopathie interstitielle diffuse

### A. Diagnostic positif (figure 16.6)

#### 1. Circonstances de découverte

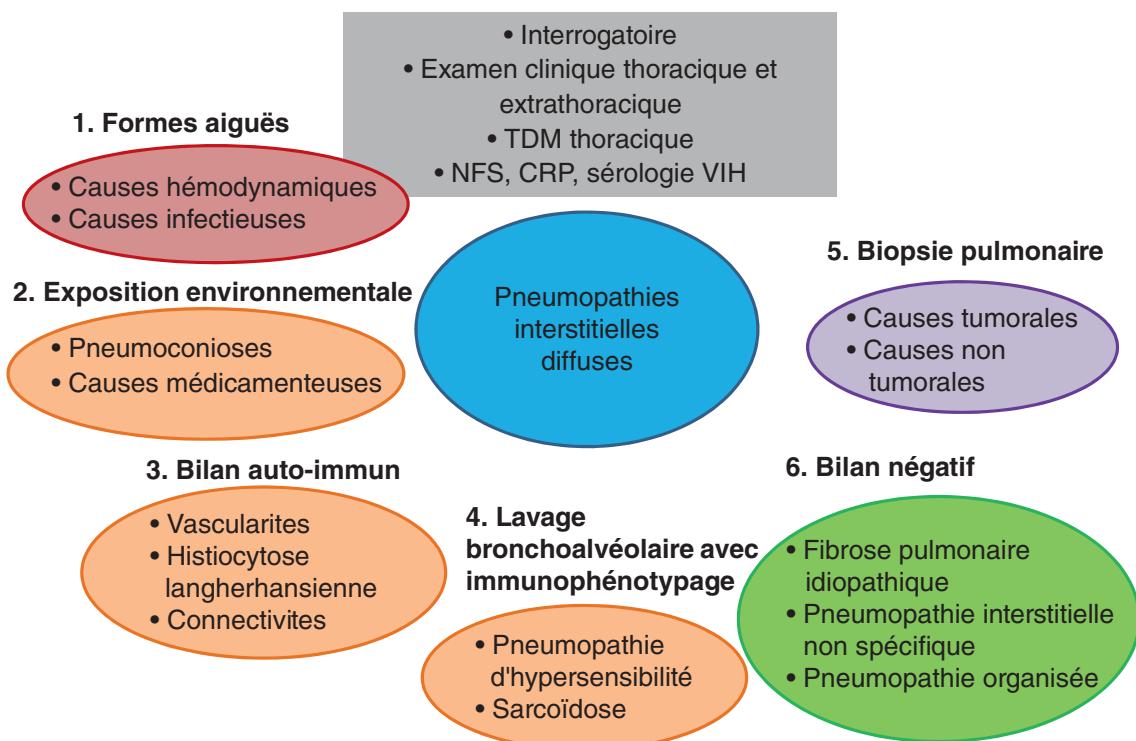
Le plus souvent, une pneumopathie interstitielle diffuse est diagnostiquée devant une dyspnée d'effort, non spécifique, d'apparition progressive. Elle peut être accompagnée d'une toux sèche. Il peut exister des crépitants fins bilatéraux des bases à l'auscultation. Un hippocrate digital peut être présent, signant une fibrose pulmonaire idiopathique. Des signes généraux peuvent être présents s'il y a une étiologie infectieuse ou si la pneumopathie est associée à une connectivité. Plus rarement, il peut s'agir d'une découverte fortuite sur une radiographie de thorax. Le tableau clinique peut être sévère d'emblée et se manifester par une pneumopathie interstitielle aiguë (tableau 16.1). Enfin, des signes spécifiques d'une maladie générale peuvent révéler une atteinte pulmonaire.

#### 2. Interrogatoire et examen clinique à pratiquer

L'enquête étiologique d'une pneumopathie interstitielle diffuse commence par un interrogatoire poussé à la recherche de sa cause : exposition professionnelle aux agents responsables

4. Macrophages alvéolaires chargés de pigments ferriques mis en évidence après coloration de Perls.

5. Évaluation de la charge en fer par l'attribution sur 100 macrophages, pour chaque cellule, d'une valeur de 0 à 4 : score de 0 à 400.

**Fig. 16.6.** Démarche diagnostique pour une pneumopathie interstitielle diffuse.

230

**Tableau 16.1.** Pneumopathies interstitielles diffuses (PID) aiguës et chroniques par ordre de fréquence

PID aiguës	PID subaiguës et chroniques
Œdème pulmonaire hémodynamique Pneumopathies infectieuses Syndrome de détresse respiratoire aiguë Acutisation des PID subaiguës et chroniques	Maladies systémiques dont la sarcoïdose Fibrose pulmonaire idiopathique Pneumoconioses Histiocytose langheransienne Pneumopathies médicamenteuses Pneumoconioses

de pneumoconioses (amiante, silice, aluminium, beryllium, etc.), exposition aux antigènes associés aux pneumopathies d'hypersensibilité (foin humide, déjections d'oiseaux, fabrication de fromage ou saucisson, climatisation, etc.), toxicomanie, prises médicamenteuses, antécédents néoplasiques, manifestations évocatrices de maladie systémique (syndrome sec, maladie de Raynaud, lésions cutanées, arthralgies, myosite, etc.), immunodépression (tableau 16.2).

## B. Bilan radiologique

### 1. Radiographie pulmonaire

La radiographie pulmonaire est le plus souvent anormale lors du diagnostic, avec fréquemment une discordance radioclinique caractérisée par d'importantes lésions radiologiques associées à un faible retentissement clinique. Elle met en évidence des opacités bilatérales interstitielles dont la sémiologie peut comporter des lignes de Kerley des bases ou des apex, des micronodules (voir figure 16.4), des épaissements péribronchovasculaires. Dans les formes plus avancées (fibrosantes), on peut observer une rétraction pulmonaire avec ascension des cou-

**Tableau 16.2.** Éléments à recueillir devant une suspicion de pneumopathie interstitielle diffuse

Interrogatoire	Examen clinique	Radiographie/scanner
Antécédents : cancer, hémopathie maligne, transplantation, etc.	Toux, dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie	Lésion élémentaire : nodules, lignes, réticulations, condensations, verre dépoli, kystes, bronchectasies
Immunodépression	Fièvre, asthénie, amaigrissement, signes de maladie auto-immune	Distribution anatomique des lésions
Exposition à des agents exogènes : particules, drogues, médicaments, déjections d'oiseaux, foin, etc.	Crépitants « mouillés » ou « velcro »	Évaluation de la réversibilité des lésions
Tabagisme	Hippocratisme digital	Adénopathies médiastinales

poles, déviation trachéale, abaissement de la petite scissure, voire des images caractéristiques en nid d'abeille. Cependant, la radiographie est insuffisante. Elle peut être normale initialement, alors que le scanner thoracique est toujours anormal.

## 2. Tomodensitométrie thoracique

Le scanner thoracique doit être de haute résolution, c'est-à-dire réalisé en coupes fines de 1 mm d'épaisseur, sur un patient en décubitus dorsal et en apnée inspiratoire. L'aspect des lésions élémentaires peut orienter le diagnostic, sans être tout à fait spécifique :

- il peut s'agir de nodules, plus ou moins excavés, évocateurs de tuberculose, de maladie de Wegener ou d'histiocytose langerhansienne ;
- cela peut être des opacités en verre dépoli ou des condensations alvéolaires ;
- la présence d'épaississements péribronchovasculaires évoque une lymphangite carcinomateuse ou une sarcoïdose ;
- on peut observer des opacités linéaires, des images kystiques en cas de fibrose pulmonaire idiopathique ou d'histiocytose langerhansienne ;
- des atteintes pleurales sont associées à une insuffisance cardiaque gauche, et des atteintes sous-pleurales se rencontrent dans les sarcoïdoses et en cas de fibrose pulmonaire idiopathique ;
- lorsqu'il existe des micronodules, la description de leur distribution anatomique oriente le diagnostic. Ils présentent une distribution périlymphatique dans la sarcoïdose (voir [figure 16.4](#)), la silicose et les lymphangites carcinomateuses. Ils ont une distribution aléatoire dans les miliaires tuberculeuses, les lymphangites carcinomateuses et les pneumopathies interstitielles diffuses d'origine infectieuse. Enfin, ils ont une distribution centrolobulaire en cas de bronchiolite inflammatoire ou infectieuse ;
- des images en verre dépoli signent un épaississement diffus des septums alvéolaires ;
- dans les formes plus avancées (fibrosantes), on peut retrouver une rétraction pulmonaire avec déviation des bronches et des images caractéristiques en rayon de miel (voir [figure 16.5](#)) ;
- enfin, la localisation des lésions dans le poumon permet également d'orienter le diagnostic. Les lésions des champs pulmonaires supérieurs sont plus volontiers associées à une tuberculose, une pneumocystose, une alvéolite allergique extrinsèque ou une sarcoïdose, alors que les bases pulmonaires sont concernées en cas de sclérodermie, de polyarthrite rhumatoïde ou de granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener).

## C. Bilan biologique et fonctionnel

Le bilan biologique minimal sanguin doit rechercher une maladie systémique : sarcoïdose, vascularite, connectivite. Si des lésions organiques extrathoraciques sont présentes, des

biopsies dirigées, par exemple des glandes salivaires ou musculaires, peuvent s'avérer nécessaires. Un hémogramme est réalisé à la recherche d'une hyperéosinophilie. Il faut également rechercher l'existence d'un syndrome inflammatoire et d'une immunodépression sous-jacente (sérologie VIH). Si le patient est exposé aux antigènes responsables de pneumopathies d'hypersensibilité, un dosage des précipitines sériques doit être réalisé ([tableau 16.3](#)).

Les gaz du sang, couplés aux explorations fonctionnelles respiratoires (EFR), évaluent le retentissement de la maladie sur la fonction respiratoire.

## D. Prélèvements pulmonaires

### 1. Lavage bronchoalvéolaire (LBA)

Le LBA est réalisé au cours d'une fibroscopie bronchique qui évalue l'aspect macroscopique des bronches. Il doit être réalisé si le diagnostic n'est pas porté après le bilan initial, comportant, comme indiqué ci-dessus, un examen clinique, un bilan biologique, un scanner haute résolution et des EFR. Le liquide doit être envoyé au laboratoire pour un examen cytologique et microbiologique. En fonction de l'orientation clinique, la recherche porte sur des agents infectieux opportunistes, des cellules tumorales, des sidérophages et/ou inclut un immunophénotypage lymphocytaire. Un LBA normal comporte de 80 à 90 % de macrophages, moins de 15 % de lymphocytes, moins de 5 % de polynucléaires neutrophiles et moins de 2 % de polynucléaires éosinophiles. Le type de cellules majoritairement retrouvé dans le LBA ne fait qu'orienter le diagnostic, sans l'affirmer. La présence de macrophages peut suggérer une histiocytose langerhansienne. Des lymphocytes T en majorité CD4<sup>+</sup> évoquent une sarcoïdose, alors qu'une majorité de CD8<sup>+</sup> est plutôt associée à une pneumopathie d'hypersensibilité. Une augmentation des polynucléaires neutrophiles s'observe en cas d'infection, dans les connectivites et dans les fibroses pulmonaires idiopathiques. Un taux augmenté de polynucléaires éosinophiles oriente vers une pneumopathie à éosinophiles.

232

### 2. Prélèvements histologiques bronchopulmonaires

Des biopsies bronchiques doivent être réalisées d'emblée en cas de suspicion de sarcoïdose ou de lymphangite carcinomateuse car elles sont informatives dans plus de 50 % des cas. En l'absence de diagnostic, et en fonction des résultats du scanner, des biopsies pulmonaires transbronchiques peuvent être effectuées, tout en prenant en compte le risque de pneumo-

**Tableau 16.3. Bilan immunologique étiologique**

Examen immunologique	Pathologie recherchée
Hémogramme	Infection bactérienne, hyperéosinophilie
Numération des lymphocytes CD4 et CD8 Sérologie VIH (après accord du patient)	Pneumocystose, tuberculose, maladie de Kaposi, infection à VIH
Dosage des précipitines sériques	Pneumopathie interstitielle : maladie des éleveurs d'oiseaux, poumon de fermier, etc.
Facteur rhumatoïde ACPA	Polyarthrite rhumatoïde
Anticorps antinucléaires, anti-ADN	Lupus érythémateux systémique
Anticorps anti-anticorps soluble du noyau (SSA, SSB)	Syndrome de Gougerot-Sjögren
Anticorps antisynthétases	Syndrome des anticorps antisynthétases
Anticorps anticytoplasme des polynucléaires	Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener)
Anticorps antimembrane basale glomérulaire	Syndrome de Goodpasture
Immunophénotypage lymphocytaire du liquide de lavage bronchoalvéolaire	Sarcoïdose, pneumopathie d'hypersensibilité, pneumopathie interstitielle lymphoïde du VIH

thorax. Il est également possible de réaliser des biopsies d'adénopathies médiastinales voire des biopsies pulmonaires chirurgicales. Ces dernières sont indiquées lorsque le scanner ne permet pas de porter le diagnostic avec certitude, par exemple en cas d'anomalies non caractéristiques de fibrose pulmonaire idiopathique, et que les lésions ne sont pas évoluées. La biopsie pulmonaire chirurgicale permet d'obtenir un diagnostic de certitude dans 80 à 90 % des pneumopathies infiltrantes diffuses.

### Notions indispensables

- Les pneumopathies interstitielles diffuses sont définies par un tableau clinique et radiologique, évaluées par un scanner thoracique en coupes fines à haute résolution.
- Les causes de pneumopathies interstitielles diffuses sont nombreuses : immunologiques par hypersensibilité de type III ou IV, infectieuses, tumorales, hémodynamiques ou cryptogénétiques.
- Un bilan immunologique est très souvent nécessaire : NFS, sérologie VIH, immunophénotypage des lymphocytes du lavage bronchoalvéolaire, anticorps antinucléaires, anti-antigènes solubles, anti-SSA, anti-SSB, ANCA, facteur rhumatoïde, anticorps antisynthétase, anticorps antimembrane basale glomérulaire.
- Des biopsies pulmonaires sont parfois réalisées afin de parvenir au diagnostic : biopsies pulmonaires transbronchiques ou chirurgicales.

This page intentionally left blank

# Sarcoïdose

- I. Généralités
- II. Épidémiologie et pathogenèse
- III. Présentation clinique, circonstances de découverte
- IV. Diagnostic
- V. Bilan initial de la sarcoïdose
- VI. Cas particulier du syndrome de Löfgren
- VII. Evolution habituelle d'une sarcoïdose
- VIII. Traitement

## Item 206 Sarcoïdose

### *Objectifs pédagogiques*

- Diagnostiquer une sarcoïdose.
- Décrire les principes du traitement et de la prise en charge au long cours.

### *Réflexe transversalité*

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 81 : Oeil rouge et/ou douloureux
- Item 198 : Biothérapies et thérapies ciblées
- Item 206 : Pneumopathie interstitielle diffuse
- Item 216 : Adénopathie superficielle de l'adulte et l'enfant
- Item 266 : Hypercalcémie
- Item 272 : Splénomégalie
- Item 326 : Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et l'enfant

### *Pour comprendre*

La sarcoïdose est une maladie immunologique caractérisée par la présence de granulomes immunitaires inflammatoires.

La réaction granulomateuse est une réaction immunologique normale qui consiste en l'agrégation de macrophages autour d'un antigène étranger pour favoriser son élimination. Elle dépend de la production de cytokines pro-inflammatoires de polarisation Th1 (IL-12, IFN $\gamma$ ) et de TNF $\alpha$ , sécrétés par ces mêmes macrophages et par des lymphocytes T CD4 $^{+}$ . Ces granulomes disparaissent en principe lorsque l'antigène en cause est éliminé.

La sarcoïdose est caractérisée par une élimination plus lente des granulomes, voire par leur pérennisation avec le maintien des phénomènes inflammatoires, alors que l'antigène causal a probablement disparu. Cette clairance anormale des granulomes peut être liée au terrain génétique des patients. Cela est rencontré dans les sarcoïdoses familiales où il existe la possibilité d'une présentation plus efficace de certains antigènes par certaines molécules HLA. Elle peut aussi être liée à des anomalies de l'immunorégulation régie par les lymphocytes T régulateurs (Treg). La fonction suppressive des Treg CD4 $^{+}$ , exprimant le facteur de transcription FOXP3, est de contrôler et d'inhiber les réponses immunes, et elle peut être partiellement altérée chez les patients atteints de sarcoïdose. Les Treg sont présents en grand nombre dans

les phases actives de la maladie. Ils sont incapables de supprimer totalement la réaction granulomateuse et pourraient également rendre compte de l'état d'anergie associé à cette affection. La pathogénie de la sarcoïdose est liée, d'une part, à la pérennisation des phénomènes inflammatoires (notamment par le biais du TNF $\alpha$  et de l'IFN $\gamma$ ), entraînant des signes généraux (altération de l'état général, fièvre) et, d'autre part, à la localisation des granulomes (œil, faisceau de His, moelle épinière) et à leur nombre (complications métaboliques). La masse granulomateuse est reflétée par le taux d'enzyme de conversion de l'angiotensine sécrétée par les granulomes.

## I. Généralités

La sarcoïdose est une maladie immunologique caractérisée par la présence de granulomes immunitaires de localisation essentiellement intrathoracique. En l'absence d'agent causal identifié, la sarcoïdose reste un diagnostic d'exclusion, l'atteinte de plusieurs organes ou de plusieurs sites ganglionnaires représentant un argument de poids du diagnostic. L'évolution est le plus souvent favorable spontanément; cependant, certaines atteintes thoraciques ou extrathoraciques peuvent menacer le pronostic fonctionnel ou vital. Cela implique une évaluation diagnostique minutieuse afin de déterminer rapidement le risque évolutif.

## II. Épidémiologie et pathogenèse

236

La sarcoïdose est une maladie ubiquitaire avec une prévalence de 5 à 20 pour 100 000 individus. L'âge de début se situe vers 25 à 45 ans, mais on observe un autre pic vers 65 ans. Il existe une prédisposition ethnique chez les noirs, notamment les Afro-Américains. Il y a une discrète prépondérance féminine avec un sex-ratio femme/homme de 1,5. Il faut noter la présence d'environ 4 % de cas familiaux.

Il existe une association suspectée de différents facteurs génétiques et environnementaux qui rendent compte de la présentation hétérogène des manifestations regroupées sous le vocable « sarcoïdose ».

La génétique de la sarcoïdose est complexe. Plusieurs allèles HLA peuvent favoriser la maladie, en particulier HLA-DRB1.

Divers facteurs environnementaux ont été évoqués (toner de photocopieuse, diesel, etc.), mais aucun n'a été réellement authentifié. En revanche, la maladie est plus fréquente chez les non-fumeurs et au sein de certains groupes professionnels (pompiers – notamment post-11 Septembre –, travail des métaux, construction, etc.). Une origine infectieuse a longtemps été recherchée (mycobactéries), sans succès. Un caractère épidémique (infirmières) et une recrudescence saisonnière (printemps) accréditent pourtant cette hypothèse infectieuse.

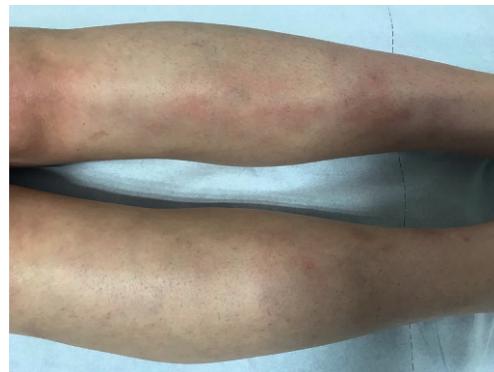
## III. Présentation clinique, circonstances de découverte

### A. Signes cliniques évocateurs

Les signes cliniques les plus fréquents sont respiratoires. Ils sont persistants et caractérisés par une toux et une dyspnée d'effort.

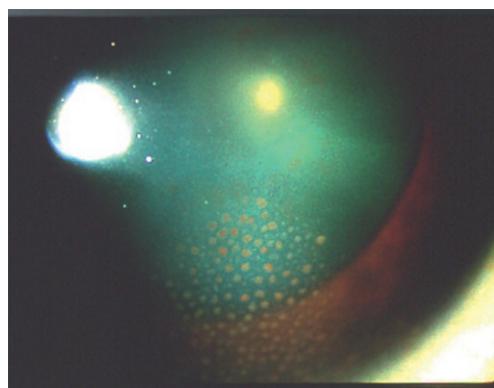
De nombreux autres signes cliniques permettent d'évoquer le diagnostic :

- érythème noueux des bras et des jambes ([figure 17.1](#));
- biarthrite de la cheville, quasi pathognomonique et surtout présente chez le jeune homme caucasien;



**Fig. 17.1. Érythème noueux.**

(Source : Pr Frédéric Caux, service de dermatologie, hôpital Avicenne.)



**Fig. 17.2. Uvéite antérieure.**

(Source : Dr Lise Qu, service d'ophtalmologie, hôpital Avicenne.)

- uvéite dite granulomateuse, avec la présence de précipités rétrodescémétiques en « graisse de mouton » et de nodules iriens ([figure 17.2](#)) ; elle peut être antérieure, intermédiaire et/ou postérieure (choroïdite) ;
- atteintes cutanées sous forme de sarcoïdes maculopapulaires, de nodules, de lupus pernio ([figure 17.3](#)) ;
- adénopathies périphériques, dont l'adénopathie épitrochléenne qui est quasi pathognomonique ;
- hépatomégalie et/ou perturbation du bilan hépatique ;
- parotidomégalie ;
- paralysie faciale périphérique ;
- atteintes neurologiques centrales : hypertension intracrânienne, méningite lymphocytaire, atteinte médullaire (myélite) ;
- signes liés à un diabète insipide ;
- signes cliniques d'hypercalcémie ;
- mort subite en cas de sarcoïdose cardiaque.

## B. Signes généraux

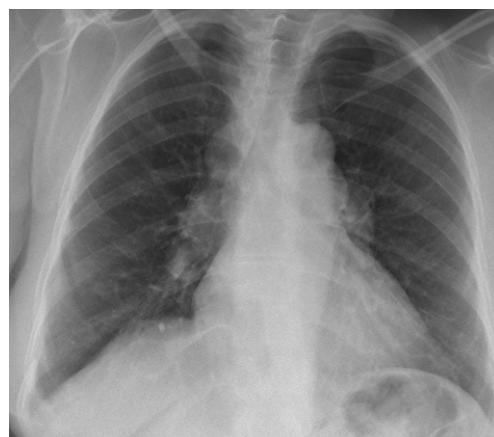
Il peut exister une asthénie. La fièvre est rare dans les formes communes. On l'observe dans les formes particulières que sont les syndromes de Löfgren (voir [le paragraphe VI](#)) et de Heerfordt



**Fig. 17.3. Lupus pernio.**

(Source : Pr Frédéric Caux, service de dermatologie, hôpital Avicenne.)

238



**Fig. 17.4. Sarcoïdose de stade I.**

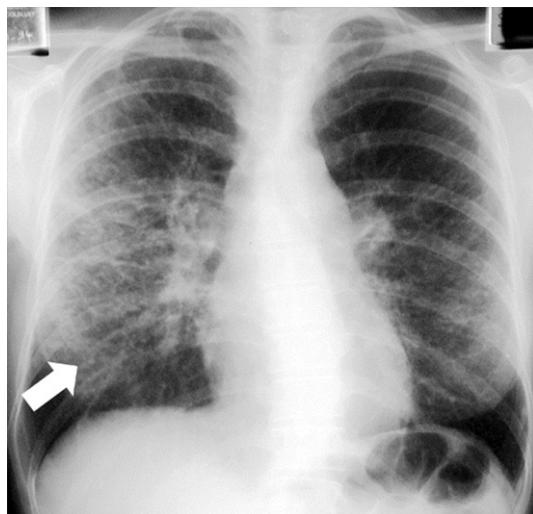
Adénopathies hilaires bilatérales. (Source : Pr Pierre-Yves Brillet, service de radiologie, hôpital Avicenne.)

(association d'une parotidite bilatérale, d'une paralysie faciale périphérique et d'une uvéite antérieure bilatérale) ou en cas d'atteinte hépatique ou rénale.

Le syndrome de Löfgren est également classiquement associé à une perte de poids.

## C. Signes radiologiques

Le diagnostic de sarcoïdose peut être évoqué devant une radiographie de thorax réalisée de façon systématique. On distingue plusieurs stades ([figures 17.4 à 17.7](#)), qui correspondent en général à la durée d'évolution de la maladie et au pronostic fonctionnel.



**Fig. 17.5. Sarcoïdose de stade II.**

Adénopathies intrathoraciques bilatérales et infiltration pulmonaire diffuse (flèche). (Source : Pr Pierre-Yves Brillet, service de radiologie, hôpital Avicenne.)



**Fig. 17.6. Sarcoïdose de stade III.**

Opacités parenchymateuses, nodulaires et/ou linéaires sans adénopathie médiastinale. (Source : Pr Pierre-Yves Brillet, service de radiologie, hôpital Avicenne.)

Le stade I est caractérisé par des adénopathies intrathoraciques bilatérales isolées. Au stade II, ces adénopathies intrathoraciques bilatérales sont associées à une infiltration pulmonaire diffuse. Le stade III montre des opacités parenchymateuses, nodulaires et/ou linéaires, sans adénopathie médiastinale. La fibrose pulmonaire caractérise le stade IV.

## IV. Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'association de trois critères indispensables :

- une présentation radioclinique évocatrice ou compatible ;
- des arguments histopathologiques ;
- l'exclusion de toute autre cause de maladie granulomateuse.

**Fig. 17.7. Sarcoïdose de stade IV.**

Fibrose pulmonaire, lésions irréversibles avec destruction et fibrose rétractile. (Source : Pr Pierre-Yves Brillet, service de radiologie, hôpital Avicenne.)

240

Les signes radiocliniques à prendre en considération sont la présence d'adénopathies hilaires bilatérales, l'existence d'une pneumopathie infiltrante diffuse, un érythème noueux, une uvéite et/ou des lésions cutanées maculopapulaires.

L'examen histologique montre des lésions typiques sous forme de granulomes épithélioïdes gigantocellulaires sans nécrose caséeuse.

Le diagnostic est uniquement clinique et radiologique dans certains cas (syndrome de Löfgren), mais nécessite des explorations complémentaires dans d'autres situations ([figure 17.8](#)).

## A. Examens d'orientation diagnostique

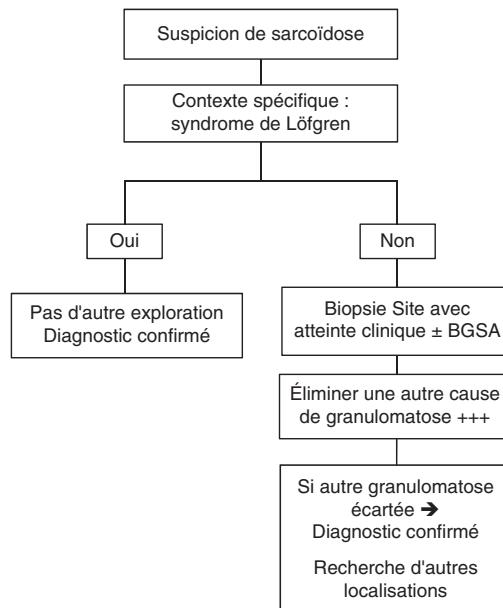
Devant une présentation radioclinique évocatrice, ces éléments d'orientation précisent la probabilité clinique de sarcoïdose, mais ne permettent pas de l'affirmer.

Il faut rechercher une pneumopathie interstitielle par tomodensité thoracique. Les éléments évocateurs de sarcoïdose sont la présence de micronodules de distribution périlymphatique, d'épaissements péribronchovasculaires et septaux ou une fibrose à type de distorsion bronchovasculaire centrale ([figures 17.9](#) et [17.10](#)). Ces signes peuvent être isolés ou associés.

La réalisation d'un lavage bronchoalvéolaire par fibroscopie bronchique permet l'examen cellulaire et la réalisation de cytométrie en flux. On retrouve une lymphocytose avec une élévation du rapport des lymphocytes CD4/CD8, supérieur à 3,5.

## B. Anatomopathologie

Des biopsies sont réalisées au niveau des organes présentant une atteinte clinique selon leur accessibilité et leur localisation (biopsies bronchiques, lacrymales, cutanées, ganglionnaires, voire hépatiques). Même en l'absence de signe clinique, une biopsie des glandes salivaires accessoires, facilement réalisable, est associée à une bonne rentabilité diagnostique. L'examen des coupes retrouve la présence de granulomes immunitaires gigantocellulaires sans nécrose caséeuse ([figure 17.11](#)).



**Fig. 17.8.** Arbre diagnostique d'une sarcoïdose.



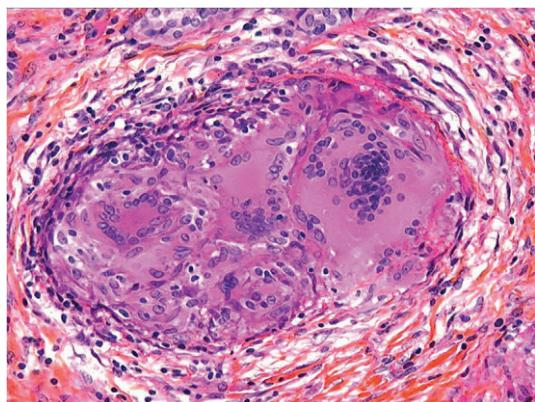
**Fig. 17.9.** Épaississements péribronchovasculaires.

(Source : Pr Pierre-Yves Brillet, service de radiologie, hôpital Avicenne.)



**Fig. 17.10.** Micronodules à distribution lymphatique.

(Source : Pr Pierre-Yves Brillet, service de radiologie, hôpital Avicenne.)



**Fig. 17.11. Granulomes immunitaires gigantocellulaires de sarcoidose.**

(Source : Dr Marianne Kambouchner, service d'anatomopathologie, hôpital Avicenne.)

## C. Diagnostics différentiels à éliminer : autres granulomatoses

### 1. Infections

Plusieurs infections peuvent s'accompagner d'une réaction granulomateuse : tuberculose, infection à mycobactéries non tuberculeuses, histoplasmose, brucellose, nocardiose, cryptococcose, coccidioidomycose, syphilis, fièvre Q, tularémie, leishmaniose, toxoplasmose. En pratique clinique, le diagnostic différentiel pouvant poser le plus de difficultés est celui de la tuberculose, notamment dans les formes ganglionnaires isolées.

242

### 2. Maladies tumorales

Les diagnostics à éliminer sont ceux d'une maladie de Hodgkin ou d'un lymphome malin non hodgkinien. Certains carcinomes présentant un stroma péritumoral peuvent également prêter à confusion.

### 3. Facteurs environnementaux ou iatrogènes

Des granulomes pulmonaires peuvent s'observer en cas de berylliose consécutive à une exposition professionnelle au beryllium ou après exposition à d'autres métaux comme l'aluminium, le titane ou le zinc. La talcose pulmonaire est un autre diagnostic à évoquer.

D'autres étiologies granulomateuses sont iatrogènes et observées après un traitement par interféron  $\alpha$  ou  $\beta$ , BCG-thérapie intravésicale ou administration de méthotrexate, qui favorise le développement de nodules rhumatoïdes.

Il faut également penser à rechercher une pneumopathie d'hypersensibilité, d'origine bactérienne ou fongique, liée à un contact avec des protéines animales ou avec des isocyanates.

### 4. Maladies dysimmunitaires

L'hypothèse d'un déficit immunitaire commun variable (DICV) peut être écartée si l'il n'est pas observé d'hypogammaglobulinémie. Les atteintes de la granulomateuse avec polyangéite peuvent également constituer un diagnostic différentiel qui est éliminé en l'absence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA). Il faut évoquer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) en cas de signes digestifs et une cirrhose biliaire primitive auto-immune en cas de signes hépatiques. Dans ce dernier cas,

l'absence d'anticorps antimitochondries permet d'éliminer cette hypothèse. Enfin, la présence d'une éosinophilie doit plutôt faire évoquer une maladie de Churg et Strauss (maintenant dénommée granulomatose éosinophilique avec polyangéite), notamment en cas de signes respiratoires (asthme).

## V. Bilan initial de la sarcoïdose

### A. Bilan général

Le bilan repose d'abord sur un interrogatoire précis, incluant les expositions environnementales et professionnelles potentielles du patient, et un examen clinique soigneux et complet.

Les explorations à effectuer de manière systématique devant une suspicion de sarcoïdose sont les suivantes :

- hémogramme sanguin à la recherche notamment d'une lymphopénie ;
- explorations hépatiques (ASAT, ALAT, PAL,  $\gamma$ -GT) : à la recherche d'une cholestase ou d'une cytolysé ;
- électrophorèse des protéines sériques : à la recherche d'une hypergammaglobulinémie polyclonale ;
- une mesure de la calcémie, de l'urée et de la créatinine en raison du risque de néphrocalcinose. Ces examens sont utilement complétés par une calciurie des 24 heures. En effet, l'expression de l' $1\alpha$ -hydroxylase par les granulomes entraîne une hypercalcémie avec hypercalciurie par le biais d'une hypervitaminose D ;
- l'enzyme de conversion de l'angiotensine est sécrétée par les lésions et sa concentration reflète donc la masse granulomateuse. Son dosage est cependant peu utile au diagnostic car non spécifique. Il est important d'arrêter les inhibiteurs de l'enzyme de conversion au moins 48 heures avant, afin d'éviter les faux négatifs ;
- les explorations biologiques doivent être complétées par une glycémie à jeun avant la mise en route d'un traitement ;
- une anergie tuberculinique est classiquement associée à la sarcoïdose et mise en évidence par une intradermoréaction à la tuberculine négative, mais cet examen n'est pas indispensable au diagnostic ;
- un électrocardiogramme est systématiquement effectué à la recherche d'un trouble de la conduction (+++) ;
- une radiographie thoracique de face et de profil ;
- il est recommandé de réaliser un examen ophtalmologique complet à la lampe à fente, avec mesure de la tonométrie et fond d'œil, la sarcoïdose oculaire pouvant être asymptomatique.

### B. Bilans orientés

En fonction des signes cliniques ou paracliniques, ces explorations sont complétées par :

- une tomodensitométrie thoracique, systématiquement réalisée en cas de signes respiratoires ou d'anomalies à la radiographie thoracique, qui permet de déceler d'éventuelles lésions respiratoires. Dans ce cas, une fibroscopie bronchique peut être réalisée pour recueillir un lavage bronchoalvéolaire et éventuellement biopsier des lésions suspectes. Le lavage permet d'éliminer une infection active ;
- un bilan d'exploration fonctionnelle respiratoire, prescrit en cas de signes cliniques évocateurs avec une spirométrie et une épreuve aux bronchodilatateurs si un trouble ventilatoire obstructif est constaté. En cas d'anomalies, ce bilan est complété par une mesure de la

capacité de transfert du CO, des volumes non mobilisables par pléthysmographie et un test de marche de 6 minutes;

- un Holter ECG, une échographie cardiaque, une TEP voire une IRM cardiaque et une exploration électrophysiologique en cas de signes d'appel cardiaques cliniques ou à l'ECG ;
- une exploration ORL qui doit comporter un examen au nasofibroscope, une tomodensitométrie des sinus et la réalisation de biopsies de muqueuse nasale à la recherche des granulomes caractéristiques en cas de signes évocateurs d'atteinte oto-rhino-laryngée ;
- une IRM cérébrale, recommandée s'il existe une atteinte neurologique centrale avérée ou suspectée.

## VI. Cas particulier du syndrome de Löfgren

Le diagnostic clinique de ce syndrome repose sur l'observation d'arthralgies, sous forme de biaxthrite de chevilles le plus souvent chez l'homme, associées à des adénopathies hilaires bilatérales et un érythème noueux.

L'évolution est spontanément résolutive dans 90 % des cas et la confirmation histopathologique est donc facultative en cas de syndrome de Löfgren complet.

L'évolution est rarement prolongée ou sévère, avec la survenue de localisations graves, une éventuelle dissémination clinique et le développement d'une atteinte pulmonaire fibrosante, justifiant de surveiller jusqu'à la guérison les patients atteints de syndrome de Löfgren.

244

## VII. Évolution habituelle d'une sarcoïdose

Les patients chez lesquels est diagnostiquée une sarcoïdose ont une espérance de vie normale. La mortalité liée à la maladie est faible, de l'ordre de 0,5 à 5 %. Les causes de décès sont respiratoires dans 75 % des cas, essentiellement par insuffisance respiratoire chronique. Les autres causes sont un cœur pulmonaire chronique ou des hémoptyses massives sur aspergillome. Les complications impliquant le système cardiovasculaire ou le système nerveux central viennent ensuite. Il peut également survenir une hémorragie digestive liée à une hypertension portale ou une thrombopénie.

L'évolution et le pronostic dépendent des stades de la maladie.

### A. Stade I : sarcoïdose d'installation récente

Cette forme évolue vers la guérison en 3 à 24 mois dans 60 à 90 % des cas.

Dans 10 à 20 % des cas, la maladie passe en stade II en 3 à 12 mois.

Dans un petit nombre de cas (7 %) la maladie se pérennise avec l'apparition de calcifications ganglionnaires (parfois en « coquille d'oeuf ») bilatérales. Cette évolution peut se faire sur plus de 5 ans.

Les adénopathies sont rarement unilatérales et se bilatéralisent constamment dans les 3 mois.

### B. Stade II : moins de 24 mois d'évolution

Lors du passage d'un stade I vers le stade II, on constate une diminution du volume des adénopathies. Cette séquence est fortement évocatrice de sarcoïdose.

La sarcoïdose de stade II peut être transitoire et évoluer dans 40 à 70 % des cas vers une résolution spontanée.

Les autres cas évoluent vers le stade III.

## C. Stade III

Les sarcoïdoses de stade III sont rarement diagnostiquées d'emblée. Elles sont habituellement précédées par les stades I puis II après au moins 1 an d'ancienneté.

Le stade III, plus sévère, régresse spontanément dans moins de 30 % des cas, tend à se pérenniser et peut évoluer vers le stade IV.

## D. Stade IV

Dans ce stade ultime, les lésions pulmonaires sont irréversibles, destructrices et rétractiles. On observe une ascension des coupoles diaphragmatiques, des atélectasies segmentaires et des lésions d'emphysème.

La sarcoïdose est une maladie lentement fibrosante. Il est très rare d'observer une fibrose avant au moins 3 ans de recul, et une fibrose pulmonaire étendue ne se voit pas, sauf exception, avant 5 ans.

## VIII. Traitement

En l'absence de retentissement fonctionnel pulmonaire et d'atteinte extrathoracique, l'abstention thérapeutique est de règle. Néanmoins, il est toujours préférable d'instaurer des mesures de prévention des maladies respiratoires avec notamment l'arrêt du tabac, le dépistage et le traitement d'un reflux gastro-œsophagien ou d'un syndrome d'apnées du sommeil. Il est utile de mettre en place des mesures de lutte contre l'obésité et de vacciner les patients contre le pneumocoque et la grippe.

Un traitement systémique par corticoïdes est indiqué dans les cas suivants :

- hypercalcémie ;
- atteinte myocardique ;
- atteinte postérieure de l'œil ;
- atteinte du système nerveux central ;
- sarcoïdose avec altération importante de l'état général ;
- atteinte rénale ;
- sarcoïdose médiastinopulmonaire avec perturbation de l'EFR.

La dose usuelle de prednisone est de 20 à 40 mg, mais peut être plus importante et à poursuivre plusieurs semaines.

La supplémentation par calcium n'est pas recommandée en cas d'hypercalcémie.

Si la maladie est réfractaire aux corticoïdes, il peut être pertinent de prescrire un immunosuppresseur comme le méthotrexate, l'azathioprine, le cyclophosphamide ou encore les anti-TNF (infliximab, adalimumab ; voir [annexe](#)). La manipulation des anti-TNF est délicate car certains patients présentent une réponse inadéquate se traduisant par une aggravation paradoxale de la maladie.

La guérison est définie par la disparition de tous les signes cliniques, radiographiques et biologiques en rapport avec la maladie. Lorsqu'un traitement a été nécessaire, il faut exiger un recul de 3 ans après l'arrêt du traitement sans signe de rebond de la sarcoïdose. Il est donc nécessaire de surveiller les patients de façon prolongée.

**Notions indispensables**

- Les signes cliniques les plus fréquents de sarcoïdose sont une toux persistante et une dyspnée d'effort. Il faut également rechercher une uvéite, un érythème noueux et des sarcoïdes cutanés.
- Les signes radiologiques les plus fréquents sont des adénopathies hilaires bilatérales et/ou une pneumopathie infiltrante diffuse.
- Le diagnostic repose sur l'association de trois critères indispensables :
  - présentation radiologique et/ou clinique évocatrice ou compatible;
  - granulomes épithélioïdes gigantocellulaires *sans* nécrose caséuse;
  - exclusion de tout autre diagnostic, en premier lieu la tuberculose.
- Le bilan repose sur un interrogatoire précis, incluant les expositions environnementales et professionnelles potentielles, et un examen clinique complet.
- En l'absence de retentissement fonctionnel pulmonaire et d'atteinte extrathoracique, l'évolution est le plus souvent spontanément favorable et l'abstention thérapeutique est de règle. Les atteintes pouvant menacer le pronostic fonctionnel ou vital (réalisation systématique d'un électrocardiogramme) doivent être traitées par corticoïdes et éventuellement immunosuppresseurs.

V

# Hémato- immunologie

This page intentionally left blank

# CHAPITRE 18

## Hémogramme et anémie dans un contexte immunologique

- I. Hémogramme
- II. Principales anomalies de l'hémogramme et focus sur les anomalies liées à des pathologies immunitaires

**Item 208** Hémogramme chez l'adulte et l'enfant : indications et interprétation.

**Item 209** Anémie chez l'adulte et l'enfant.

### Objectifs pédagogiques

#### **Item 208**

- Argumenter les principales indications de l'hémogramme.
- Discuter l'interprétation des résultats et justifier la démarche diagnostique si nécessaire.

#### **Item 209**

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
- Argumenter l'attitude thérapeutique dans les anémies parentielles et planifier leur suivi.

### Réflexe transversalité

Les notions abordées dans ce chapitre sont fondamentales et en lien avec de très nombreux items de l'ECN. Dans ce chapitre, les aspects importants à prendre en compte dans un contexte immunopathologique non oncologique sont privilégiés. Nous vous conseillons de vous référer également au référentiel d'hématologie.

### **Pour comprendre**

L'hémogramme, parfois abusivement appelé numération formule sanguine (NFS), est un terme générique regroupant la mesure de l'ensemble des paramètres corpusculaires de la composition du sang. Il concerne toutes les lignées, érythrocytaire, leucocytaire et plaquettaire.

## I. Hémogramme

### A. Érythrocytes

Le meilleur paramètre permettant d'évaluer la lignée rouge est la mesure de l'hémoglobine, effectuée par les automates d'hématologie après lyse des hématies. C'est le premier élément à évaluer à la recherche d'une anémie.

Le nombre des globules rouges et l'hématocrite, qui sont également rapportés par ces instruments, sont moins importants à prendre en compte. Le nombre de globules rouges, qui sont les éléments figurés du sang les plus nombreux, est exprimé en Tera ( $T, 10^{12}$ ) par litre. Les valeurs normales sont de l'ordre de 5 T/l. L'hématocrite correspond à la proportion représentée par le volume des hématies dans un volume de sang donné. Ces deux paramètres sont utilisés pour calculer le volume globulaire moyen (VGM) et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH).

Le volume globulaire moyen est évalué en femtolitres (fL), et est calculé en tenant compte de l'hématocrite et du nombre d'hématies par microlitre. C'est le paramètre qui permet de définir si une anémie est normocytaire, microcytaire ou macrocytaire, selon que le volume de chaque hématie est normal (entre 80 et 100 fL), abaissé (inférieur à 80 fL) ou augmenté (supérieur à 100 fL).

La CCMH est également un paramètre calculé à partir de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Elle est habituellement exprimée en g/dl ou en g/l. Elle définit le caractère normochrome ou hypochrome d'une anémie selon qu'elle est normale (entre 32 et 36 g/dl) ou abaissée (inférieure à 32 g/dl). L'hyperchromie est exceptionnelle, limitée aux rares cas de sphérocytose.

Ces deux derniers paramètres sont associés à une morphologie particulière des hématies à l'examen d'un frottis sanguin.

Il est également possible de déterminer la proportion d'hématies immatures contenant encore des ribosomes et de l'ARN, les réticulocytes. Un taux augmenté de réticulocytes, au-delà de 150 Giga ( $G, 10^9$ ) par litre, traduit une activité régénératrice dans la moelle osseuse.

### B. Leucocytes

Le nombre total de globules blancs est évalué par les automates de numération hématologique après lyse des hématies et en tenant compte des caractéristiques morphologiques de ces cellules lorsqu'elles passent devant le faisceau lumineux de ces instruments. Les valeurs normales des taux de leucocytes varient avec l'âge et sont globalement plus élevées chez les enfants. Chez l'adulte, on parle d'hyperleucocytose pour des valeurs dépassant 10 G/L, et de leucopénie en dessous de 4 G/L.

La formule leucocytaire décrit les proportions de chacun des différents types de leucocytes. Elle est effectuée de plus en plus précisément par les automates mais peut nécessiter un contrôle microscopique. La valeur absolue de chaque lignée est le paramètre à prendre en compte, et les résultats en pourcentage résultant d'une lecture microscopique doivent être rapportés à la leucocytose globale. La formule leucocytaire définit les proportions respectives de polynucléaires neutrophiles, de polynucléaires éosinophiles, de polynucléaires basophiles, de monocytes et de lymphocytes. Les valeurs normales varient là encore avec l'âge. Le [tableau 18.1](#) donne les valeurs de référence chez l'adulte.

**Tableau 18.1.** Valeurs de référence des différents types de leucocytes chez l'adulte

<b>Polynucléaires neutrophiles</b>	1,5–7 G/L
Polynucléaires éosinophiles	0,05–0,5 G/L
Polynucléaires basophile	0,01–0,5 G/L
Monocytes	0,1–1 G/L
Lymphocytes	1,5–4 G/L

## C. Plaquettes

La numération des plaquettes est maintenant systématique lors de la réalisation d'un hémogramme, mais a longtemps fait l'objet d'une demande spécifique. Les plaquettes sont également mesurées en fonction de leurs caractéristiques morphologiques après lyse des hématies, avec une résolution tenant compte de leur petite taille. Certaines méthodes utilisent une coloration spécifique pour les mettre en évidence après marquage fluorescent.

Il faut être vigilant sur les fausses thrombopénies induites par le recueil sur EDTA, qui induit chez certains sujets une agrégation plaquettaire non repérée par les automates qui énumèrent les plaquettes libres. Dans ce cas, en l'absence de signe clinique évocateur, il est nécessaire d'effectuer un contrôle sur un tube de sang prélevé sur citrate. Les valeurs normales chez l'adulte sont comprises entre 150 et 400 G/L. Au-delà, on parle de thrombocytose et en deçà, de thrombopénie.

## II. Principales anomalies de l'hémogramme et focus sur les anomalies liées à des pathologies immunitaires

### A. Anémies

La démarche diagnostique est fondée sur les caractéristiques de l'anémie détaillées plus haut et notamment sur le volume globulaire et le caractère régénératif ou non. Le contexte sera également scrupuleusement analysé (antécédents personnels et familiaux, ancienneté de l'anémie, comorbidités et médicaments associés, voyages, signes cliniques, etc.).

#### 1. Anémies microcytaires

Les anémies microcytaires sont les suivantes :

- anémie inflammatoire : dans ce cas, il s'agit d'une anémie microcytaire hypochrome arégénérative. Toutes les pathologies associées à un syndrome inflammatoire chronique marqué peuvent s'accompagner d'anémie (voir [chapitre 6](#)). L'inflammation conduit à une séquestration du fer dans les macrophages au site de l'inflammation, diminuant ainsi les stocks médullaires disponibles pour les érythroblastes. Il en résulte une mitose supplémentaire conduisant à la formation d'hématies plus petites et plus pauvres en hémoglobine. Il existe en général une augmentation des autres paramètres biologiques témoins de l'inflammation ;
- anémie par carence martiale ;
- anémie par anomalie de l'hémoglobine ;
- anémie sidéroblastique.

#### 2. Anémies normo- ou macrocytaires régénératives

L'existence d'une anémie hémolytique peut être suspectée en cas d'anémie normocytaire, normochrome régénérative (augmentation des réticulocytes), de LDH augmentées, d'une hyperbilirubinémie non conjuguée, d'une haptoglobine basse, souvent effondrée.

Les anémies hémolytiques résultent de mécanismes pathogéniques variés, notamment :

- régénération après un saignement aigu
- hémolyse :
- pathologies érythrocytaires congénitales (hémoglobinopathies, anomalies corpusculaires, etc.) ;
- prise de toxiques, médicaments ;

- microangiopathie thrombotique ;
- infections (paludisme, Parvovirus B19, etc.).

On retrouve aussi des anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) ([encadré 18.1](#)) et des anémies hémolytiques allo-immunes ([encadré 18.2](#)).

La démarche diagnostique est guidée par le contexte (comorbidités, prises médicamenteuses, voyages récents) et les signes cliniques.

Biologiquement, deux examens sont primordiaux en cas de signes d'hémolyse : le frottis sanguin à la recherche d'anomalie morphologique des hématies orientant vers une étiologie particulière d'hémolyse (schizocytes, drépanocytes, etc.) et le test direct à l'antiglobuline (TDA).

### Encadré 18.1

#### Focus sur les anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI)

Dans tous les cas, des autoanticorps dirigés contre les hématies de l'individu sont produits de façon anormale et se fixent sur ces dernières. Cette fixation des anticorps conduit à leur destruction par phagocytose dans la rate (opsonisation) ou par activation du complément dans le sang périphérique (hémolyse).

##### Test direct à l'antiglobuline (TDA)

Les autoanticorps fixés sur les hématies du patient sont mis en évidence par le test de direct à l'antiglobuline (TDA; anciennement appelé test de Coombs direct). Ce test consiste à mettre en évidence la présence des anticorps et de fraction C3d du complément sur les hématies, en les agglutinant par l'addition d'un sérum animal contenant des anticorps dirigés contre les immunoglobulines humaines (antiglobuline) et contre le C3d humain. En cas d'AHAI, le test est en général positif, avec mise en évidence d'anticorps IgG ou IgM sur les hématies. Dans certains cas d'AHAI, le TDA révèle simplement la présence de fraction du complément sur les hématies, sans détecter d'anticorps; c'est le cas par exemple pour les AHAI à anticorps froids et la maladie des agglutinines froides. Dans certains cas, le test ne met en évidence ni anticorps, ni C3d. Il peut s'agir d'une anémie hémolytique non auto-immune (voir les étiologies dans le texte). Néanmoins, dans certaines AHAI, liées notamment à des autoanticorps d'isotype IgA, le TDA peut être négatif. En cas de suspicion d'AHAI, il faut prescrire des tests supplémentaires (utilisation d'un anticorps anti-IgA, élution, etc.).

##### Anticorps anti-érythrocytaires

Les autoanticorps anti-érythrocytaires dans le sérum du patient sont mis en évidence par la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (test de Coombs indirect).

Le sérum du patient est incubé avec un panel d'hématies exprimant des antigènes bien identifiés de donneur (et non du patient), puis on additionne, après une étape de lavage, un sérum animal contenant des anticorps dirigés contre les immunoglobulines humaines (antiglobuline). On observe une agglutination des hématies si des anticorps du patient ont reconnu et fixé un ou plusieurs antigène(s) exprimé(s) à la surface des hématies du donneur. L'analyse différentielle des réactions en fonction des antigènes

exprimés par le panel d'hématies permet de déterminer la spécificité de l'anticorps présent dans le sérum du patient.

Ce test est positif en cas d'anticorps anti-érythrocytaires sériques (auto- ou alloanticorps). Il a moins d'intérêt que le TDA dans le diagnostic d'une AHAI. Ce test est en revanche systématiquement prescrit pour dépister des alloanticorps sériques anti-érythrocytaires avant une transfusion sanguine (« recherche d'agglutinines irrégulières »).

##### Types d'AHAI

Selon les caractéristiques immuno-chimiques de l'autoanticorps (spécificité et température à laquelle s'exerce de façon maximale l'action hémolytique de l'anticorps), on distingue deux types d'AHAI :

- les AHAI à autoanticorps dits « chauds », liées à la présence d'un autoanticorps dont l'activité hémolytique s'exerce à des températures proches de la température corporelle physiologique de 37 °C. Elles représentent environ 70 % de l'ensemble des AHAI et sont dans la moitié des cas associées à une maladie sous-jacente : déficit immunitaire, lupus systémique le plus souvent chez les adultes jeunes (femmes essentiellement), hémopathies lymphoïdes chez les sujets plus âgés (lymphomes non hodgkiens, leucémie lymphoïde chronique);
- les AHAI à anticorps « froids », dues à la présence d'anticorps appelés « agglutinines froides » actifs à basse température. Celles-ci peuvent être soit d'évolution aiguë et transitoire, notamment lorsqu'elles sont d'origine post-infectieuse (infection à mycoplasme, mononucléose infectieuse) chez l'enfant ou l'adulte jeune, soit d'évolution chronique chez le sujet de 50 ans et plus, correspondant alors à ce que l'on appelle la « maladie chronique des agglutinines froides » (MAF). Cette dernière est associée dans la majorité des cas à une gammopathie monoclonale de classe IgM kappa ayant une activité anticorps antiglobule rouge de type « agglutinine froide » et s'apparente à une hémopathie lymphoïde B de bas grade.

**Encadré 18.2****Focus sur les anémies hémolytiques allo-immunes**

Ces anémies sont liées à l'apparition d'alloanticorps anti-érythrocytaires (agglutinines dites irrégulières) dans les suites d'un contact avec des hématies portant des antigènes non présents chez le patient. Cette immunisation peut être liée à une transfusion sanguine de globules rouges non phéno-identiques ou à une grossesse (allo-immunisation fœtomaternelle).

L'allo-immunisation fœtomaternelle peut s'observer lorsqu'une femme Rhésus (Rh) négative est enceinte d'un partenaire Rh+. Lors de manœuvres obstétricales, de l'accouchement ou d'un avortement d'un enfant Rh+, quelques hématies passent dans la circulation sanguine de la mère qui peut alors développer des alloanticorps contre un des antigènes du système Rhésus présent sur les hématies fœtales. Ces anticorps n'ont aucune conséquence chez la mère (pas d'hémolyse), puisque ses propres hématies n'expriment pas cet antigène. En revanche, lors d'une grossesse ultérieure, ces alloanticorps d'isotype IgG sont capables de passer la barrière

placentaire et peuvent entraîner une hémolyse si les hématies du fœtus expriment l'antigène Rh. Cette hémolyse allo-immune du fœtus et du nouveau-né appelée « maladie Rhésus » peut être grave en raison de l'anémie et de la toxicité cérébrale de l'hyperbilirubinémie. In utero, elle peut conduire à une souffrance foetale importante, voire létale. Dans les cas graves, une exsanguinotransfusion pour remplacer le sang du fœtus peut être réalisée in utero. Si l'enfant est très icterique à la naissance, une puva-thérapie est indiquée.

Pour prévenir l'allo-immunisation fœtomaternelle, des anticorps monoclonaux anti-Rh sont injectés à la femme après l'accouchement ou après une fausse couche, pour détruire les hématies fœtales avant qu'elles n'entraînent la formation d'anticorps.

Le dépistage de ces alloanticorps se fait par une recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (« recherche d'agglutinines irrégulières ») avant transfusion sanguine et en début de grossesse.

**3. Anémies normocytaires non régénératives**

253

Ces anémies sont liées :

- à une insuffisance rénale, hépatique, endocrinienne (hypopituitarisme, hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne);
- des pathologies médullaires.

**4. Anémies macrocytaires non régénératives**

Les causes de ces anémies sont les suivantes :

- toxique (alcool), médicament;
- carences en vitamines B<sub>9</sub> et/ou B<sub>12</sub>;
- hypothyroïdie;
- pathologies médullaires, notamment syndromes myélodysplasiques.

**B. Polyglobulies**

On retrouve :

- des fausses polyglobulies liées à une hémococoncentration;
- des polyglobulies secondaires (hypoxémie, sécrétion inappropriée d'érythropoïétine par divers tumeurs);
- des polyglobulies dans le cadre d'un syndrome myéloprolifératif;
- des polyglobulies congénitales liées à une mutation du récepteur de l'érythropoïétine.

## C. Leucopénies

Il est fondamental d'identifier la (ou les) population(s) cellulaire(s) impliquée(s) en analysant la formule leucocytaire ainsi que la lignée érythrocytaire et plaquettaire car la démarche diagnostique sera différente. Les principales étiologies (liste non exhaustive) sont rappelées ci-dessous :

- neutropénie isolée :
  - agranulocytose ;
  - neutropénie secondaire à un médicament (immunosuppresseur, etc.) ;
  - infection (surtout virale) ;
  - neutropénie auto-immune (associée éventuellement à une maladie auto-immune systémique ou à un déficit immunitaire primitif) ;
  - neutropénies constitutionnelles (rares).
- pancytopenie (association d'une anémie, d'une neutropénie et d'une thrombopénie) – elle peut être d'origine centrale liée à une atteinte médullaire ou périphérique (se référer au référentiel d'hématologie) ;
- lymphopénie (un immunophénotypage des lymphocytes circulants peut être utile dans certains cas pour analyser plus en détail les populations lymphocytaires) :
  - déficits immunitaires primitifs : certains s'accompagnent d'une lymphopénie. L'importance de la lymphopénie et le type de lymphocytes impliqués dépendent du type de déficit immunitaire (voir [chapitre 2](#)) ;
  - lymphopénies secondaires de mécanismes variés (médicament notamment immuno-supresseur, infection virale aiguë ou chronique [VIH], carence et dénutrition, connective, granulomate, etc.).

254

## D. Leucocytoses

Il est fondamental d'identifier la (ou les) population(s) cellulaire(s) impliquée(s) en analysant la formule leucocytaire car la démarche diagnostique sera différente :

- augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants :
  - réaction inflammatoire (voir [chapitre 6](#)) ;
  - syndromes myéloprolifératifs (se référer au référentiel d'hématologie).
- hyperéosinophilie – étiologies et démarche détaillées dans un chapitre spécifique ([chapitre 21](#)) ;
- hyperlymphocytoses, qui peuvent résulter de processus très distincts. Il faut distinguer les hyperlymphocytoses polyclonales, réactionnelles des hyperlymphocytoses clonales :
  - hyperlymphocytose réactionnelle polyclonale. Les infections virales comme la mononucléose (virus d'Epstein-Barr) peuvent être caractérisées par l'augmentation de lymphocytes activés de morphotype variable, le plus souvent de type cytotoxiques (CD8<sup>+</sup>) avec cytologiquement un syndrome mononucléosique (voir [chapitre 20](#)) ;
  - lymphoproliférations clonales (se référer au référentiel d'hématologie).

## E. Thrombopénies

Un chapitre de cet ouvrage ([chapitre 19](#)) est consacré aux thrombopénies (étiologies, démarche diagnostique, principes de prise en charge). Des documents de références sont également consultables.

## F. Thrombocytoses

Les thrombocytoses sont définies par une concentration plaquettaire >450 G/L.

Les principales étiologies sont les suivantes :

- syndrome inflammatoire (voir [chapitre 6](#)) car les cytokines pro-inflammatoires et notamment l'IL-6 stimulent la mégacaryopoïèse ;
- carence martiale (quelle que soit l'étiologie de la carence) ;
- suites immédiates d'une splénectomie ;
- stimulation médullaire (hémorragie, hémolyse, facteurs de croissance, etc.) ;
- syndromes myéloprolifératifs, et certains syndromes myélodysplasiques (se référer au référentiel d'hématologie).

This page intentionally left blank

# CHAPITRE 19

## Thrombopénie chez l'adulte et l'enfant

- I. Définition
- II. Attitude pratique
- III. Thrombopénies « immunologiques »
- IV. Thrombopénies par consommation
- V. Thrombopénie par séquestration
- VI. Thrombopénies centrales
- VII. Explorations à visée diagnostique
- VIII. Traitement

**Item 210** Thrombopénie chez l'adulte et l'enfant

### *Objectifs pédagogiques*

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

### *Réflexe transversalité*

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 144 : Fièvre aiguë chez l'enfant et l'adulte
- Item 185 : Déficit immunitaire
- Item 188 : Pathologies auto-immunes
- Item 190 : Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides
- Item 313 : Syndromes myélodysplasiques
- Item 321 : Éducation thérapeutique
- Item 326 : Prescription et surveillance des classes de médicaments les plus courantes chez l'adulte et l'enfant

### *A. Pour comprendre*

Une thrombopénie peut se voir au cours de nombreuses situations :

- femme jeune : lupus systémique, syndrome de Gougerot-Sjögren ;
- thromboses, ou antécédents obstétricaux : syndrome des antiphospholipides ;
- infections récidivantes : déficits immunitaires
- adulte > 50 ans ou anémie ou leucopénie ou lymphocytose : hémopathies (syndromes myélodysplasiques +++);
- splénomégalie : hépatopathies avec hypertension portale, hémopathies lymphoïdes, lupus systémique, déficits immunitaires ;
- contexte fébrile : primo-infection virale (virus d'Epstein-Barr [EBV], cytomégalovirus [CMV], VIH).

La constatation d'une thrombopénie implique dans un premier temps, lorsqu'elle est profonde et asymptomatique, de vérifier sa réalité en éliminant les fausses thrombopénies liées à l'agglutination des plaquettes si l'échantillon a été recueilli sur EDTA. Cette démarche est inutile s'il existe des signes hémorragiques qui témoignent de la réalité de la thrombopénie. Il faut ensuite évaluer le risque hémorragique immédiat et définir le mécanisme de la thrombopénie, ces deux facteurs conditionnant les options thérapeutiques. Une thrombopénie peut être d'origine immunologique, être liée à une consommation par une micro-angiopathie thrombotique (MAT) ou par coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), être due à une séquestration essentiellement par hypersplénisme ou enfin être d'origine « centrale » par défaut de production médullaire ([tableau 19.1](#)). La thrombopénie peut être une urgence thérapeutique, en particulier lorsqu'il existe un syndrome hémorragique marqué ou lorsqu'elle survient sur un terrain fragile avec des comorbidités.

## I. Définition

Une thrombopénie se définit par un taux de plaquettes inférieur à 150 g/l (ou 150 000/mm<sup>3</sup> ou 150 × 10<sup>9</sup>/l).

Pour certains, seules les thrombopénies inférieures à 100 G/L justifient d'être explorées, mais une telle attitude est contestable dans la mesure où certaines pathologies comme l'hypersplénisme, par exemple, peuvent s'accompagner d'une thrombopénie modérée qui ne pose pas de problème par elle-même alors que la pathologie sous-jacente peut justifier une prise en charge spécifique.

258

## II. Attitude pratique

Il faut vérifier au microscope sur un frottis sanguin l'absence d'amas plaquettaires et vérifier en cas d'agrégats le nombre de plaquettes sur un prélèvement recueilli sur tube citraté si la première numération a été effectuée sur EDTA. Il est ensuite important d'évaluer le risque hémorragique immédiat.

**Tableau 19.1.** Les différentes étiologies à l'origine d'une thrombopénie et leurs caractéristiques permettant d'orienter la démarche diagnostique

Mécanismes de la thrombopénie	Présence d'une organomégalie ?	Anomalie des autres lignées ?	Anomalies du frottis sanguin	Hémostase (TP, TCA, Fg)
Centrale	Possible selon l'étiologie	Oui Atteinte des autres lignées quasi constante	Possible en fonction du diagnostic (blastes, cellules lymphoïdes anormales, etc.)	Possiblement perturbée selon l'étiologie
Consommation				
– CIVD	Possible selon l'étiologie	Possible selon l'étiologie	Possible Schizocytes	CIVD avec chute du fibrinogène
– MAT	Possible selon l'étiologie	Oui Hémolyse « mécanique »	Oui Schizocytes	Possible CIVD
Séquestration (hypersplénisme)	Oui Splénomégalie	Oui Baisse modérée des autres lignées	Possible acanthocytose	Possible insuffisance hépatocellulaire si hépatopathie sévère
PTI primaire	Non	Non	Non	Normale

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; Fg : fibrinogène ; MAT : microangiopathie thrombotique ; PTI : purpura thrombopénique immunologique ; TCA : temps de céphaline activée ; TP : taux de prothrombine.

En l'absence d'anomalie de l'hémostase associée ou de prise de médicaments modifiant l'hémostase tels que les antiagrégants ou les anticoagulants, il est rare que des hémorragies surviennent si le nombre de plaquettes est supérieur à 30 G/L, et les hémorragies graves mettant en jeu le pronostic vital (saignement digestif ou gynécologique sévère avec déglobulisation, saignement cérébroméningé) ne sont généralement observées que quand le nombre de plaquettes est inférieur à 10 G/L. Par ailleurs, les saignements graves sont le plus souvent précédés par des signes hémorragiques cutanéomuqueux, en particulier lorsque la thrombopénie est immunologique. Il est donc clair que le nombre de plaquettes interprété isolément est insuffisant pour apprécier le risque d'hémorragie grave.

Ce risque sera donc apprécié en tenant compte de l'intensité du syndrome hémorragique, mais également du terrain et du mécanisme de la thrombopénie, le risque hémorragique étant probablement plus important au cours des thrombopénies centrales.

L'importance des signes hémorragiques se mesure par l'observation d'un purpura disséminé, d'ecchymoses généralisées et/ou de bulles hémorragiques intrabuccales. Le patient peut rapporter des gingivorragies spontanées ou une épistaxis qui est plus inquiétante si elle est bilatérale. Il faut rechercher l'existence de saignement digestif ou gynécologique ou d'une hématurie macroscopique. Si le patient se plaint d'une céphalée inhabituelle, un scanner cérébral sera réalisé en urgence même en l'absence de signe de localisation.

Le contexte clinique est également à prendre en compte, car les risques hémorragiques sont plus élevés chez un sujet âgé et chez les patients atteints de vasculopathie ou présentant une hypertension artérielle. La prise d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant aggrave clairement le risque hémorragique et ces traitements sont en théorie contre-indiqués si la thrombopénie est inférieure à 50 G/L. La poursuite de ces traitements sera discutée au cas par cas si la thrombopénie est profonde, en mettant en balance le risque d'aggravation des saignements et le risque thrombotique.

### III. Thrombopénies « immunologiques »

#### A. Purpura thrombopénique immunologique (PTI)

Le PTI – anciennement appelé purpura thrombopénique auto-immun (PTAI), et également appelé simplement « thrombopénie immunologique » dans la nouvelle dénomination internationale car le purpura est inconstant – est associé à la présence d'autoanticorps antiplaquettes qui entraînent une destruction des plaquettes, en particulier par les macrophages spléniques. La physiopathologie est cependant plus complexe et il est maintenant clairement démontré qu'en parallèle à une destruction périphérique des plaquettes, il existe également un défaut de production médullaire dont le mécanisme reste discuté ([encadré 19.1](#)).

Le PTI se caractérise par une thrombopénie profonde et isolée. Ce cadre nosologique est fréquent et le plus souvent transitoire chez l'enfant, où il guérit en quelques semaines ou quelques mois dans 80 % des cas alors qu'il est souvent chronique chez l'adulte (60 % des cas), le caractère chronique étant arbitrairement défini par une durée d'évolution supérieure à 1 an.

Le PTI peut être isolé et considéré comme primaire, mais il peut également s'intégrer dans un cadre de dysimmunité plus large comme le lupus érythémateux systémique ou le syndrome des antiphospholipides au cours desquels la recherche d'autres autoanticorps (antiinucléaires, anti-ADN, antiphospholipides) est positive. Paradoxalement, un PTI peut également s'observer au cours de certains déficits immunitaires et en particulier un déficit immunitaire commun variable (DICV). Il est beaucoup plus rare qu'un PTI révèle une hémopathie lymphoïde comme une leucémie lymphoïde chronique.

**Encadré 19.1****Pour mieux comprendre le purpura thrombopénique auto-immun (PTAI)**

Le PTAI est une maladie auto-immune liée à la présence d'autoanticorps dirigés contre des antigènes membranaires de la plaquette. Les cibles les plus fréquentes sont des complexes glycoprotéiques : GPIIb/IIIa et GPIb/IX. Il existe également un défaut de production médullaire dont le mécanisme est discuté. Ces anticorps peuvent être mis en évidence par des tests de laboratoires fondés sur des techniques d'immunocapture et notamment le MAIPA pour *monoclonal antibody specific immobilization of platelet antigen*. Le test MAIPA consiste à rechercher la présence d'autoanticorps à la surface des plaquettes du malade (MAIPA direct) ou dans son sérum (MAIPA indirect) et permet d'identifier quelle(s) glycoprotéine(s) plaquettaire(s) exprime(nt) les antigènes reconnus par les autoanticorps. Il faut souligner que ces techniques ne sont disponibles que dans des laboratoires spécialisés et qu'elles sont peu sensibles (environ 50 %) et n'ont pas une

spécificité parfaite. L'absence d'anticorps détectable n'élimine en aucun cas le diagnostic de PTI. Ces tests sont donc d'intérêt discuté et leur réalisation ne doit pas être systématique.

Au cours du PTAI, la destruction des plaquettes est rapide (souvent < 24 heures) alors que la durée de vie normale est d'environ 7 jours. Elle peut être objectivée, en cas de doute diagnostique, par une épreuve isotopique utilisant des plaquettes auto-logues marquées. Cette épreuve permet également d'évaluer la production médullaire qui peut être diminuée dans certaines thrombopénies périphériques. Le couplage à une imagerie scintigraphique permet de confirmer le site, le plus souvent splénique, de l'hyperdestruction. L'intérêt des épreuves isotopiques pour prédire la réponse à la splénectomie en fonction du site préférentiel de destruction des plaquettes reste débattu.

## B. Thrombopénies immunoallergiques

Les thrombopénies immunoallergiques sont liées à des anticorps antiplaquettes se développant suite à la prise d'un médicament. Elles surviennent habituellement rapidement dans les semaines suivant l'introduction du médicament, mais une survenue plus tardive est possible et la règle devant la survenue d'une thrombopénie est d'arrêter tous les médicaments qui ne sont pas indispensables. Une enquête médicamenteuse soigneuse est nécessaire pour rechercher tous les médicaments nouvellement introduits, y compris en autoprescription, par exemple certains anti-inflammatoires disponibles sans ordonnance. Les agents en cause sont essentiellement la quinine, les diurétiques thiazidiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la digoxine, les antisécrétaires et les antibiotiques (cotrimoxazole, rifampicine, bêta-lactamines). Une déclaration systématique à la pharmacovigilance est nécessaire.

Les thrombopénies à l'héparine répondent à un mécanisme différent. Elles sont liées à l'apparition d'anticorps antiplaquettes particuliers, héparine-dépendants, reconnaissant un complexe héparine/PF4 (facteur plaquettaire 4) qui sont mis en évidence dans le sérum. Elles exposent paradoxalement à la survenue d'accidents thrombotiques. Ces complexes se fixent en effet aux plaquettes et induisent leur activation qui explique le risque de thrombose et également leur destruction par le système phagocytaire. Ce risque est devenu beaucoup plus rare avec l'utilisation des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et, en dehors des situations chirurgicales et traumatiques, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a allégé récemment les modalités de la surveillance du nombre de plaquettes sous HBPM, qui n'est plus recommandée chez les patients hors contexte chirurgical ou post-traumatique et n'ayant par ailleurs pas de facteur de risque de thrombose, que les HBPM soient utilisées à dose curative ou prophylactique.

## C. Thrombopénies infectieuses dans un contexte d'infection virale

Il peut être discutable de classer ces thrombopénies dans les thrombopénies immunologiques, mais il a été démontré pour certaines d'entre elles, et notamment l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de l'hépatite C (VHC), qu'elles peuvent répondre

à un mécanisme de mimétisme moléculaire, des anticorps dirigés contre des antigènes viraux reconnaissant des épitopes exprimés sur les glycoprotéines plaquettaires en raison de communautés antigéniques.

Un grand nombre d'infections virales et notamment les infections par le virus d'Epstein-Barr (EBV, mononucléose infectieuse), le Parvovirus B19, le virus de la rubéole ou par le cytomégalovirus (CMV) sont associées à des thrombopénies aiguës et souvent transitoires.

À l'inverse, une thrombopénie chronique peut se développer au cours des infections par le VIH et le VHC en soulignant qu'au cours de l'infection par le VHC, la thrombopénie est le plus souvent liée à la fibrose hépatique et à un hypersplénisme, les véritables thrombopénies « immunologiques » étant en fait exceptionnelles. Il faut également souligner que, grâce à la remarquable efficacité des traitements antiviraux désormais disponibles, les thrombopénies immunologiques liées au VHC et au VIH sont devenues très rares.

## IV. Thrombopénies par consommation

L'activation plaquettaire et la formation de caillots entraînent une séquestration des plaquettes qui se traduit par une thrombopénie. Les pathologies en cause comportent, de façon un peu paradoxale mais parfaitement logique, à la fois des complications thrombo-emboliques et un risque hémorragique lié à la consommation des facteurs de coagulation et des plaquettes.

Les thrombopénies par consommation regroupent la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et les microangiopathies thrombotiques (MAT). Il s'agit d'urgences thérapeutiques avec une mise en jeu possible du pronostic vital, même si la présentation clinique initiale n'est pas toujours inquiétante et un transfert rapide en unité spécialisée est indiqué.

La CIVD est toujours secondaire et survient dans des contextes pathologiques très variés tels que les infections (surtout dans les sepsis sévères), les cancers (tumeur solide, en particulier la prostate ou leucémie aiguë, notamment de type promyélocyttaire), les lésions traumatiques sévères, en pathologie obstétricale ou dans de rares cas d'accident transfusionnel ou de morsures de serpent. Il peut exister une hémolyse mécanique, les hématies étant fragmentées par les filaments de fibrine des caillots. Le frottis sanguin permet d'observer ces fragments d'hématies et des schizocytes, érythrocytes découpés.

Les MAT entrent également dans le cadre des thrombopénies par consommation avec deux tableaux cliniques principaux, le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) également appelé syndrome de Moschowitz, et le syndrome hémolytique et urémique (SHU). La présence de schizocytes sur le frottis sanguin est la pierre angulaire du diagnostic et doit immédiatement alerter et faire rechercher ces pathologies qui associent à la thrombopénie une hémolyse mécanique. Au cours du SHU, la thrombopénie est rarement profonde et l'atteinte rénale glomérulaire est au premier plan. Au cours du PTT, la thrombopénie et l'hémolyse mécanique sont en revanche beaucoup plus sévères alors que l'atteinte rénale est souvent modérée. Il existe fréquemment de la fièvre et l'atteinte neurologique centrale (céphalées, convulsions, signes de localisation qui peuvent être fluctuants), de survenue imprévisible et brutale, fait toute la gravité du PTT, justifiant un transfert immédiat dans une unité de réanimation habituée à prendre en charge cette pathologie.

## V. Thrombopénie par séquestration

La principale cause est la splénomégalie ou « hypersplénisme ». On observe ainsi une thrombopénie en cas de splénomégalie isolée ou associée à une hémopathie ou une maladie de surcharge ou à une maladie hépatique s'accompagnant d'une fibrose hépatique avec hypertension porte. Au cours de l'hypersplénisme, la thrombopénie est habituellement modérée et supérieure à 50 G/L, et il existe une baisse modérée des autres lignées sanguines (anémie modérée, leucopénie).

Au cours des infections par le VHC ou des hépatopathies chroniques d'origine alcoolique, la thrombopénie peut répondre à plusieurs mécanismes incluant l'hypersplénisme, mais aussi un défaut de production médullaire voire un mécanisme immunologique, notamment pour le VHC.

## VI. Thrombopénies centrales

La thrombopénie est alors liée à un défaut de production médullaire et il existe alors quasi constamment une atteinte des autres lignées.

L'insuffisance de production médullaire peut être liée à l'envahissement de la moelle osseuse par des cellules métastatiques extra-hématopoïétique, ou par une hémopathie maligne telle qu'une hémopathie lymphoïde (lymphome, leucémie lymphoïde chronique, etc.) ou une leucémie aiguë. Chez le sujet âgé de plus de 60 ans, on recherchera en particulier un syndrome myélodysplasique qui peut initialement se révéler par une thrombopénie alors que les autres lignées peuvent être subnormales, ce qui justifie de toujours faire un myélogramme devant une thrombopénie persistante dans cette tranche d'âge. Une thrombopénie d'origine centrale est aussi observée en cas d'hypoplasie ou d'aplasie médullaire qui peut être liée à l'exposition à un toxique, à une chimiothérapie, à une irradiation, à une carence vitaminique (vitamine B<sub>9</sub>, vitamine B<sub>12</sub>) ou à une aplasie médullaire dite idiopathique.

Enfin, un syndrome d'hémophagocytose, encore appelé syndrome d'activation macrophagique (SAM) ou syndrome d'activation lymphohistiocytaire, est caractérisé, comme son nom l'indique, par des images de phagocytose de cellules hématopoïétiques (dont les plaquettes) dans les macrophages médullaires. Cliniquement, il existe fréquemment de la fièvre et une organomégalie. Le tableau biologique est très riche et ne se limite pas à la thrombopénie, mais associe une pancytopenie, une hyperferritinémie souvent majeure et une élévation des triglycérides.

Une thrombopénie familiale constitutionnelle doit toujours être évoquée chez l'enfant, mais peut parfois être diagnostiquée à l'âge adulte, en particulier lorsque la thrombopénie est modérée et peu ou pas symptomatique ([encadré 19.2](#)).

### Encadré 19.2

#### Thrombopénies constitutionnelles

Une thrombopénie familiale constitutionnelle doit toujours être évoquée chez l'enfant, mais elle peut être plus rarement diagnostiquée à l'âge adulte, en particulier lorsque la thrombopénie est modérée et peu ou pas symptomatique. Il est donc utile d'insister chez l'adulte sur la nécessité de mener un interrogatoire rigoureux des antécédents familiaux avec notamment la recherche d'une histoire familiale de thrombopénie, de manifestations hémorragiques ou d'hémopathies myéloïdes, et il faut s'efforcer de récupérer d'éventuels hémogrammes antérieurs dont la normalité permettrait de s'affranchir de ce diagnostic.

On évoque le diagnostic de thrombopénie constitutionnelle en particulier si la thrombopénie est de début précoce dans les deux premières années de la vie. Il s'agit souvent de thrombopénies modérées ou de découverte fortuite. Il peut exister un contexte syndromique évocateur, par exemple selon les étiologies des anomalies osseuses, un eczéma sévère, une surdité, une atteinte rénale, une sensibilité aux

infections et, lorsque le syndrome hémorragique est plus marqué que le nombre de plaquettes ne le laisse prévoir, l'existence d'une thrombopathie associée est alors évoquée. Chez l'adulte, il faut toujours éliminer le diagnostic de thrombopénie constitutionnelle lorsque la thrombopénie ne répond pas ou mal aux traitements de première ligne (corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses). L'élément clé du diagnostic biologique est l'analyse cytologique du frottis sanguin (taille et aspect des plaquettes) avec en particulier la recherche de macro- ou de microplaquettes, en sachant qu'un frottis normal n'élimine pas l'hypothèse d'une thrombopénie constitutionnelle. Dans les cas difficiles, la durée de vie isotopique des plaquettes et des enquêtes génétiques fondées sur des examens de biologie moléculaire peuvent s'avérer nécessaires.

Dans tous les cas, la suspicion d'une thrombopénie constitutionnelle justifie un avis spécialisé auprès d'un centre de référence.

## VII. Explorations à visée diagnostique

L'identification du mécanisme de la thrombopénie est en principe préalable au traitement d'urgence car il conditionne les indications thérapeutiques.

Pour différencier les mécanismes exposés précédemment, on s'appuiera sur les éléments suivants permettant le plus souvent d'avoir rapidement une orientation précise sur le mécanisme de la thrombopénie :

- l'anamnèse (ancienneté de la thrombopénie en s'acharnant à rechercher les numérations antérieures; prise récente d'un nouveau médicament; histoire familiale de thrombopénie; présence de signes d'appel extrahématologiques; contexte de grossesse – [encadré 19.3](#));
- la présence d'une organomégalie;
- l'existence d'une anomalie des autres lignées sanguines;
- la présence d'anomalie sur le frottis sanguin et notamment de schizocytes;
- et un bilan d'hémostase simple (taux de prothrombine, temps de céphaline activée [TCA], fibrinogène) à la recherche d'une CIVD.

Dans certains cas, le recours au myélogramme est indispensable, voire à la biopsie médullaire si le tableau est évocateur du diagnostic d'aplasie médullaire. Si une hémopathie maligne est suspectée, notamment un syndrome myélodysplasique, le myélogramme devra être couplé à la réalisation d'un caryotype ou d'une FISH (fluorescence in situ par hybridation).

Le [tableau 19.1](#) résume les principales caractéristiques des différents groupes pathologiques pouvant entraîner une thrombopénie.

### Encadré 19.3

#### Thrombopénie et grossesse

La survenue d'une thrombopénie est un événement fréquent au cours de la grossesse. La démarche diagnostique est proche de celle adoptée en dehors de la grossesse, mais il faut insister sur la chronologie d'apparition de la thrombopénie par rapport au terme de la grossesse qui guide le diagnostic et il existe quelques étiologies à connaître qui sont spécifiques à la grossesse. Les deux étiologies les plus fréquentes sont la thrombopénie gestationnelle simple (70 % des cas de thrombopénies de la grossesse et qui survient dans 7 % des grossesses) et la pré-éclampsie. La thrombopénie gestationnelle apparaît le plus souvent au troisième trimestre. Elle n'entraîne aucune complication hémorragique chez la mère et aucun risque de thrombopénie néonatale. Elle est modérée (supérieure à 70 g/l) et ne justifie pas de traitement, en particulier pas de corticoïdes. L'étude de l'anamnèse et de la chronologie d'apparition de la thrombopénie est évocatrice du diagnostic lorsque l'on retrouve la notion d'une thrombopénie modérée survenue en fin de grossesse lors d'une grossesse antérieure et s'étant corrigée spontanément dans les semaines suivant l'accouchement. Lorsqu'il s'agit d'une première grossesse ou en cas de données anamnestiques manquantes, le diagnostic différentiel avec un PTI peut être difficile. La pré-éclampsie représente plus de 20 % des thrombopénies observées au cours de la grossesse. La présence de signes extrahématolo-

giques (HTA, protéinurie, douleur abdominale) est évocatrice. Parmi les causes beaucoup plus rares, un HELLP syndrome (*Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet*) compliquant une pré-éclampsie doit être recherché. Les autres microangiopathies thrombotiques pouvant survenir surtout en fin de grossesse voire en post-partum sont le purpura thrombotique thrombocytopénique et le syndrome hémolytique et urémique. Le lupus et le syndrome des anticorps antiphospholipides, primaire ou associé à un lupus, peuvent également être responsables d'une thrombopénie et survenir pendant la grossesse ou être aggravés par cette dernière. Le PTI est la dernière étiologie et est un diagnostic qui ne pourra être retenu qu'après avoir éliminé les causes précédentes. Il peut survenir à n'importe quel stade de la grossesse, mais ce diagnostic est le plus probable lorsque la thrombopénie est isolée et qu'elle survient dès le premier trimestre. Il existe un risque de thrombopénie néonatale transitoire à la naissance par transfert passif de l'autoanticorps de la mère à l'enfant dans un peu moins de 10 % des cas. Lorsque la grossesse survient chez une femme atteinte de PTI, il existe un risque d'aggravation de la maladie d'environ 30 % des cas, en particulier en fin de grossesse; cependant, en dehors des formes très sévères de PTI, la grossesse n'est pas contre-indiquée, mais justifie d'être suivie par une équipe médico-obstétricale spécialisée.

Ainsi, au cours d'une thrombopénie centrale, il existe quasi systématiquement une atteinte des autres lignées sanguines. La présence d'une organomégalie, d'une anomalie de l'hémostase ou d'une anomalie du frottis sanguin dépend de la maladie sous-jacente.

Au cours d'une thrombopénie par hypersplénisme, on retrouve une splénomégalie et la thrombopénie est modérée (habituellement supérieure à 50 G/L), avec une atteinte également modérée des autres lignées.

Au cours d'une thrombopénie par consommation, l'existence d'une CIVD, suspectée devant une chute du fibrinogène et un allongement du TCA, va conduire à la réalisation de tests d'hémostase de confirmation, et la présence d'une hémolyse mécanique avec schizocytes oriente facilement vers le diagnostic de MAT.

Au cours du PTI primaire, il n'existe aucun examen biologique de certitude et il s'agit d'un diagnostic d'élimination : la thrombopénie est isolée ; il n'y a pas d'organomégalie et notamment jamais de splénomégalie ; l'analyse du frottis sanguin est normale sans schizocytes ; et l'hémostase (TP, TCA fibrinogène) est également normale. L'existence d'une anomalie de ces différents paramètres doit faire rechercher une autre pathologie ou un PTI associé. La démarche en cas de suspicion de PTI est résumée dans l'[encadré 19.4](#). Le myélogramme, lorsqu'il est réalisé au cours du PTI, montre une moelle normale et riche en mégacaryocytes. Il n'est plus systématique lorsque le tableau clinique et biologique de PTI est typique. Les critères qui doivent conduire à sa réalisation sont énumérés dans l'[encadré 19.5](#).

#### Encadré 19.4

### Démarche devant une suspicion de purpura thrombopénique immunologique (PTI)

1. Frottis sanguin et recherche de schizocytes
2. Hémostase avec taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA), fibrine
3. Évaluation de la taille de la rate clinique ou échographique en cas d'examen clinique non contributif (malade obèse notamment)
4. Récupérer les hémogrammes antérieurs et, en l'absence d'hémogramme normal antérieur disponible, recherche d'antécédents familiaux de thrombopénie (en particulier chez l'enfant) et éventuelle enquête familiale (hémogramme chez les parents et les frères et sœurs)
5. Bilan hépatique
6. TSH et anticorps antithyroïde en cas de pathologie thyroïdienne identifiée
7. Sérologies VIH et virus de l'hépatite C (VHC)
8. Anticorps antinucléaires
9. Anticorps antiphospholipides en cas d'histoire clinique évoquant un syndrome des antiphospholipides (antécédents thrombotiques ou obstétricaux)
10. Dosage pondéral des IgG, IgA, IgM ou, à défaut, électrophorèse de l'hémoglobine
11. Groupe sanguin et recherche d'agglutinines irrégulières dans les formes sévères
12. Score hémorragique (voir le Protocole national de diagnostic et de soins [PNDS])

**Encadré 19.5****Indication du myélogramme en cas de purpura thrombopénique immuno-logique (PTI) chez l'adulte et l'enfant****Indications du myélogramme en cas de PTI de l'adulte**

Les indications indiscutables chez l'adulte sont la présence d'un ou de plusieurs des éléments suivants :

- âge > 60 ans pour éliminer un syndrome myélo-dysplasique (SMD). Le myélogramme devra alors être couplé à la réalisation d'un caryotype et pour certains d'une FISH ;
- anomalie des autres lignées, anomalie sur le frottis telle qu'une macrocytose globulaire, une monocytose même modérée devant faire suspecter une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), présence d'une myélémie, etc. ;
- organomégalie ;
- absence de réponse à un traitement de première ligne bien conduit (corticoïdes et IgIV).

Le myélogramme est destiné à ne pas méconnaître une autre cause, en particulier un SMD ou une LMMC, d'autant qu'au cours de ces pathologies, la thrombopénie peut être associée à un mécanisme immunologique et répondre occasionnellement aux traitements utilisés au cours du PTI.

**Indications du myélogramme en cas de PTI de l'enfant**

Les indications indiscutables chez l'enfant sont la présence d'anomalies cliniques ou hématologiques associées :

- organomégalie, douleurs osseuses, altération de l'état général ;

- anomalies quantitatives des autres lignées, anomalie sur le frottis évoquant une atteinte centrale, y compris une macrocytose isolée. Le myélogramme devra alors être couplé à la réalisation d'un immunophénotypage et d'un caryotype ;
- signes cliniques évoquant une maladie de Fanconi (petite taille, anomalies des pouces, dysmorphie) ;
- PTI réfractaire aux thérapeutiques usuelles (IgIV et/ou corticoïdes) ;
- pour certains, il doit être discuté avant cortico-thérapie et avant splénectomie mais cette position n'est pas consensuelle et, pour de nombreux experts, le myélogramme peut ne pas être réalisé. Cette décision doit alors être validée par un clinicien et un cytologiste expérimentés et argumentée dans le dossier clinique.

*D'après le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) du PTI de l'enfant et de l'adulte, version 2017, <http://www.has.sante.fr>.*

## VIII. Traitement

Le traitement des thrombopénies centrales repose sur le traitement de la cause et sur les transfusions plaquettaires. Il s'agit clairement d'une prise en charge en milieu spécialisé, mais il faut retenir que la transfusion de plaquettes est systématique lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 10 G/L, même en l'absence de signes hémorragiques. Le seuil transfusionnel est relevé à 20 G/L lorsqu'il existe des facteurs de risque de saignement supplémentaire (notamment fièvre, mucite, prise de médicaments modifiant l'hémostase). Le seuil est augmenté à 50 G/L en cas de nécessité de réaliser un geste invasif (ponction, intervention chirurgicale, pose de cathéter, etc.).

Le traitement des thrombopénies par consommation relève d'une prise en charge spécialisée. Le traitement d'une CIVD repose sur le traitement de la cause ; les transfusions de plaquettes sont indiquées si le nombre de plaquettes est inférieur à 50 G/L et sera associé à des perfusions de fibrinogène et de plasma frais congelé. Aucun autre traitement n'a fait la preuve de son efficacité dans cette situation. Le traitement du SHU relève d'une prise en charge néphrologique spécialisée. Le traitement du PTT doit être conduit en milieu de réanimation spécialisée et repose sur la mise en route en urgence d'échanges plasmatiques avec du plasma frais congelé éventuellement associé à des perfusions de rituximab (Mabthéra®).

Au cours des thrombopénies par hypersplénisme, la thrombopénie est habituellement asymptomatique et n'est pas suffisamment profonde pour justifier un traitement.

Au cours du PTI, les transfusions de plaquettes sont le plus souvent inefficaces, les plaquettes transfusées étant immédiatement détruites. Elles ne sont donc pas indiquées, sauf dans les situations exceptionnelles de saignements neurologiques ou digestifs graves où elles devront alors systématiquement être associées à des corticoïdes et des immunoglobulines intraveineuses, et répétées pendant le nycthémère tant que les signes hémorragiques persistent, même s'il n'y a pas de rendement transfusionnel.

Le traitement du PTI dépend, dans les situations d'urgence, de la sévérité du syndrome hémorragique et du terrain. Il repose sur la prednisone à la dose de 1 mg/kg/j qui ne devra jamais être prolongée au-delà d'une durée de 3 à 8 semaines, car il est démontré que les corticoïdes n'influencent pas l'histoire naturelle du PTI. En cas de non-réponse ou de rechute à l'arrêt des corticoïdes, un traitement de deuxième ligne devra immédiatement être discuté. Dans les situations d'urgence avec un syndrome hémorragique marqué, les corticoïdes seront associés à la perfusion d'IgIV à la dose de 0,8 g/kg chez l'enfant et 1 à 2 g/kg chez l'adulte. Les scores hémorragiques utilisables chez l'enfant et chez l'adulte pour guider les indications thérapeutiques et notamment les indications des IgIV sont disponibles sur le Protocole national de diagnostic et de soins du PTI révisé en 2017 et disponible sur le site Internet de la Haute autorité de santé (<https://www.has-sante.fr>).

Lorsque le patient rechute ou ne répond pas à ces traitements de première ligne, les indications vont être guidées par le chiffre de plaquettes, mais aussi par le terrain (comorbidité ; prise de médicament modifiant l'hémostase ; activité sportive ou professionnelle à risque de traumatisme ; âge du patient ; inquiétude du patient et adhérence aux soins et à la surveillance). Le traitement doit donc être personnalisé et discuté en tenant compte du choix et des préférences du patient. Schématiquement, l'objectif est de maintenir un chiffre de plaquettes supérieur à 30 voire 50 G/L en cas de terrain à risque de saignement, mais le seuil de 30 G/L pourra être abaissé chez un adulte jeune sans comorbidité et ne présentant pas de signes hémorragiques. L'arsenal thérapeutique va de la splénectomie à l'utilisation d'agonistes du récepteur de la thrombopoïétine tels que le romiplostim (N Plate®) et l'eltrombopag (Revolade®), l'utilisation d'antibiotiques comme la dapson (Disulone®), de dérivés hormonaux comme le danazol (Danatrol®) et d'anticorps monoclonaux anti-CD20 (Rituximab®). La place de ces différents traitements reste débattue, en particulier par rapport à la splénectomie, et doit être discutée au cas par cas. Il existe un consensus pour ne pas proposer la splénectomie avant au moins un an d'évolution, car une guérison est possible avant ce délai et il serait dommage de proposer trop tôt ce traitement radical. Il est en outre déconseillé de réaliser une splénectomie chez le petit enfant avant l'âge de 5 ans en raison d'une nette majoration des risques infectieux, notamment par le pneumocoque. Les immunosuppresseurs sont habituellement réservés aux très rares formes sévères chroniques et réfractaires à la splénectomie.

- Mesures associées en cas de splénectomie :

- le patient est exposé de manière définitive au risque d'infections fulminantes qui peuvent survenir plusieurs décennies après la splénectomie et entraîner le décès en quelques heures. Les pathogènes en cause sont principalement le pneumocoque, mais également le méningocoque, surtout chez l'adulte jeune, *Haemophilus*, *Capnocytophaga*, auxquels il faut ajouter le risque d'accès palustre grave ;

- il est donc indispensable de remettre au patient un document spécifique recommandant :
  - des vaccinations, au minimum pour le pneumocoque et si possible au moins 14 jours avant la splénectomie et, selon le contexte, contre le méningocoque et *Haemophilus influenzae*;
  - une antibioprophylaxie continue par pénicilline orale ou amoxicilline dont la durée est débattue et non consensuelle et qui ne constitue malheureusement pas une protection absolue.
  - l'éducation thérapeutique est essentielle. Le patient doit être sensibilisé à chaque consultation au risque d'infection et doit pouvoir de façon autonome débuter immédiatement une antibiothérapie adaptée à ce risque lors de tout épisode fébrile.
- Mesures associées en cas de traitement par rituximab : une vaccination antipneumococcique doit également être systématiquement réalisée avant un traitement par rituximab, en particulier si le malade n'a pas été splénectomisé, car il est démontré qu'après rituximab, la réponse vaccinale peut être profondément perturbée de manière prolongée.

### Notions indispensables

- Une thrombopénie peut mettre en jeu le pronostic vital lorsqu'elle est profonde, symptomatique et qu'elle survient chez un sujet âgé et polypathologique.
- Dans un contexte d'urgence, un interrogatoire et un examen clinique bien conduits, l'analyse de la numération et du frottis sanguin et un bilan d'hémostase simple comprenant TP, TCA et fibrinogène sont en première approche suffisants sans avoir à recourir à d'autres examens pour différencier les différentes étiologies pouvant entraîner une thrombopénie et permettre ainsi de guider les indications d'une transfusion de plaquettes qui sont réservées aux thrombopénies centrales.
- La thrombopénie en elle-même est insuffisante pour apprécier la gravité et le risque de saignement grave. L'appréciation de ce risque repose sur l'importance des signes hémorragiques, sur le terrain et sur le mécanisme de la thrombopénie, les risques étant plus élevés au cours des thrombopénies centrales.
- Devant une thrombopénie de découverte récente, l'enquête médicamenteuse à la recherche d'un médicament nouvellement introduit doit être soigneuse, en n'oubliant pas la prise de médicaments disponibles sans ordonnance.
- Le diagnostic de PTI est un diagnostic d'élimination.
- Après l'âge de 60 ans, le diagnostic de PTI peut être confondu avec un syndrome myélodysplasique et la réalisation d'un myélogramme est alors systématique.
- Le PTI peut être associé à d'autres pathologies auto-immunes, à des infections virales chroniques, notamment par le VIH et le VHC, et à des déficits immunitaires qu'il convient de rechercher systématiquement.
- On pensera systématiquement à une thrombopénie constitutionnelle chez l'enfant. Chez l'adulte, ce diagnostic doit être évoqué quand aucun héogramme antérieur n'est disponible et en cas d'absence de réponse à un traitement de première ligne.
- La thrombopénie est un événement fréquent au cours de la grossesse. Les deux causes les plus fréquentes sont une thrombopénie gestationnelle et une pré-éclampsie.

### Documents consultables

Protocole national de diagnostic et de soins du PTI de l'enfant et de l'adulte. Actualisation, <https://www.has-sante.fr>; 2017.

Transfusion de plaquettes. Produits, indications ? Recommandations pour la pratique clinique, <https://www.has-sante.fr>; 2015.

Modification des recommandations sur la surveillance plaquettaire d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire, <http://ansm.sante.fr>; 2011.

This page intentionally left blank

# CHAPITRE 20

## Syndrome mononucléosique

- I. Diagnostic étiologique
- II. Conduite à tenir

### Item 213 Syndrome mononucléosique

#### Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant un syndrome mononucléosique et justifier les premiers examens complémentaires les plus pertinents.

#### Réflexe transversalité

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 144 : Fièvre aiguë chez l'enfant et l'adulte
- Item 160 : Exanthèmes fébriles de l'enfant
- Item 164 : Infections à Herpès virus du sujet immunocompétent
- Item 165 : Infection à VIH
- Item 216 : Adénopathie superficielle de l'adulte et l'enfant

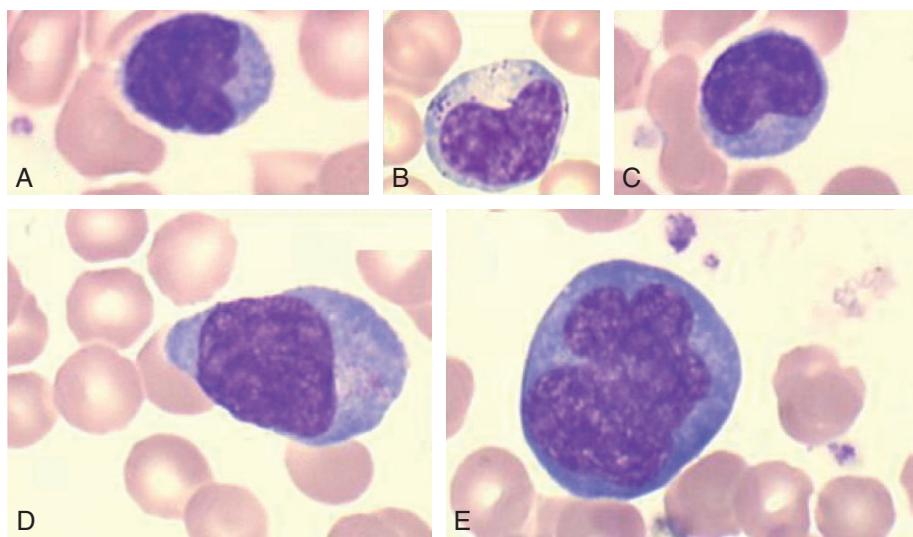
#### Pour comprendre

Le syndrome mononucléosique est une définition cytologique associant sur l'hémogramme :

- une proportion de cellules mononucléées supérieure à 50 % ;
- la présence de lymphocytes activés généralement supérieurs à 10 %, l'activation de ces lymphocytes étant appréciée sur le frottis sanguin par la présence d'un noyau de taille augmentée et d'un cytoplasme hyperbasophile ([figure 20.1](#)).

Ce dernier critère est le plus important pour définir un syndrome mononucléosique. Ces lymphocytes sont des lymphocytes T activés, le plus souvent après une infection virale, le plus souvent par le virus d'Epstein-Barr (EBV).

Ce signe biologique hématologique est fréquemment associé à d'autres manifestations biologiques, comme une cytolysé hépatique, et cliniques, comme des adénopathies ou des signes cutanés qui permettent d'orienter le diagnostic étiologique. Le syndrome mononucléosique est un signe biologique retrouvé lors de primo-infections par différents pathogènes, mais ne se reproduit pas lors de la réponse anamnestique successive à un nouveau contact avec le même pathogène.



**Fig. 20.1.** Le niveau d'activation variable des cellules se traduit par un grand polymorphisme cellulaire comme en témoignent les différents aspects cytologiques que l'on peut observer au cours d'un syndrome mononucléosique : taille des cellules, basophilie et aspect du noyau très variables.

A. Lymphocyte mature « activé ». B. Lymphocyte à grains. C. Lymphocyte basophile. D et E. Cellules mononucléées hyperbasophiles. (Source : Dr C Lafont, service d'hématologie, CHU de Reims.)

Il n'existe pas véritablement de diagnostic différentiel au syndrome mononucléosique. Les leucémies aiguës ou la leucémie lymphoïde chronique peuvent s'accompagner d'une augmentation très importante du nombre des cellules mononucléées circulantes, mais l'examen du frottis sanguin permet rapidement de différencier les lymphocytes activés – associant l'existence de cellules de différentes tailles, petite, moyenne et grande – des cellules leucémiques dont l'aspect est beaucoup plus monomorphe.

## I. Diagnostic étiologique

Le problème du diagnostic d'un syndrome mononucléosique est celui du diagnostic étiologique. La grande majorité des cas de syndromes mononucléosiques est secondaire à une infection par un herpès virus, au premier rang desquels figure l'EBV, ou à une infection par *Toxoplasma gondii*. D'autres étiologies plus rares sont toutefois à connaître du fait de leur importance en termes de prise en charge secondaire ; c'est le cas notamment de la primo-infection par le VIH.

### A. Primo-infection à EBV : mononucléose infectieuse

#### 1. Diagnostic clinique

L'infection par le virus EBV survient le plus souvent chez l'enfant ou l'adulte jeune. La primo-infection est la plupart du temps asymptomatique et 90 % des sujets adultes ont des anticorps anti-EBV. La durée d'incubation est de 2 à 6 semaines. La primo-infection associe classiquement une pharyngite, de la fièvre et des adénopathies diffuses. L'EBV est responsable de 90 % des cas de syndrome mononucléosique associé à cette triade clinique. Les adénopathies sont classiquement symétriques, de petite taille, modérément inflammatoires, de localisation dif-

fuse et notamment cervicales. Les autres éléments cliniques sont représentés par des pétéchies du voile du palais retrouvées dans 25 % des cas, une splénomégalie (50 % des cas) et un rash maculopapulaire et urticarien survenant dans 90 % des cas après prise de  $\beta$ -lactamines, quasi pathognomique dans le contexte. Des formes graves existent en cas de déficit immunitaire.

D'autres anomalies biologiques peuvent être retrouvées, comme une cytolysé hépatique, mais celle-ci est en général modérée, avec un taux de transaminases ne dépassant pas 5 fois la normale, une anémie hémolytique ou une thrombopénie immunologique.

## 2. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique repose sur le MNI-test, qui est un test rapide d'agglutination sur lame d'hématies formolées par le sérum du patient. Ce test met en évidence des anticorps hétérophiles non spécifiques. Il est positif 7 jours après l'infection. Sa sensibilité est très bonne chez l'adulte et l'adolescent, mais un peu moins chez l'enfant. En cas de forte suspicion clinique et de négativité du MNI-test, il faut rechercher la présence d'anticorps spécifiques de l'EBV. En cas de primo-infection, des anticorps dirigés contre les antigènes capsidiques VCA (*virus capsid antigen*) apparaissent. Une augmentation du taux de ces anticorps, y compris de classe IgM, est possible après réinfection. Les anticorps contre d'autres protéines de l'EBV comme les antigènes nucléaires EBNA (*Epstein-Barr nuclear antigen*) sont plus lents à apparaître. Ainsi, la primo-infection peut être affirmée devant la présence d'IgM anti-VCA ou la montée du taux des IgG anti-VCA en l'absence d'anticorps anti-EBNA.

## B. Primo-infection à CMV

Le cytomégalovirus (CMV) est un autre pourvoyer de syndrome mononucléosique associé à des signes cliniques, mais il ne représente que 7 % des étiologies de ce type de tableau clinico-biologique. Ce dernier est globalement le même que celui de l'infection EBV, avec toutefois une cytolysé hépatique plus marquée. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'IgM anti-CMV. Cependant, on utilise de plus en plus la mise en évidence directe du virus par PCR (*polymerase chain reaction*) sanguine, spécifique de la structure nucléotidique du virus.

## C. Primo-infection par d'autres herpès virus

La primo-infection par le virus HHV6 (*human herpes virus 6*), responsable chez l'enfant de l'exanthème subit ou sixième maladie, est également associée à un syndrome mononucléosique avec une fréquence légèrement supérieure à celle de la primo-infection à CMV. Le tableau clinique reste identique et est en général peu bruyant, bien que les adénopathies puissent persister plusieurs mois. Le diagnostic positif repose sur la mise en évidence d'IgM spécifiques qui ont tendance à persister très longtemps. Chez l'adulte, il est préférable d'utiliser une recherche directe du virus par PCR.

La primo-infection par le virus HSV1 (*herpes simplex virus 1*) peut également s'accompagner d'un syndrome mononucléosique biologique. Le tableau clinique peut être très bruyant, avec une pharyngite et une gingivostomatite notables, associées à une odynophagie. La mise en évidence du virus sur un prélèvement local permet d'affirmer le diagnostic.

## D. Primo-infection toxoplasmique

L'infection par *Toxoplasma gondii* est la plus fréquente des étiologies de syndrome mononucléosique d'origine parasitaire. Environ 60 % des adultes ont en France une sérologie toxoplasmique positive. L'homme se contamine habituellement via l'ingestion d'oocystes lors de la consommation de viande insuffisamment cuite, de lait non pasteurisé ou lors de contact avec

des animaux contaminés comme le chat, avec une transmission de la main à la bouche. La primo-infection est en général bénigne, sauf chez la femme enceinte, et la plupart du temps asymptomatique. Elle peut se révéler via un tableau identique aux étiologies précédemment décrites, à savoir une asthénie, des adénopathies cervicales postérieures, plus rarement généralisées, et de la fièvre.

Il est important de noter que l'hémogramme peut révéler, outre l'existence d'un syndrome mononucléosique, une hyperéosinophilie. Le diagnostic repose sur la recherche d'anticorps antitoxoplasme d'isotype IgM, ou sur une augmentation à deux examens successifs du taux des anticorps IgG.

## E. Primo-infection au VIH

Si la primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une cause rare de syndrome mononucléosique, son diagnostic est important à réaliser car il implique, contrairement aux étiologies précédentes, la mise en route d'un traitement antirétroviral. La primo-infection par le virus VIH est assez souvent symptomatique, mais prend la plupart du temps l'aspect d'un syndrome grippal non spécifique. Le tableau clinique peut être le même que celui de la mononucléose infectieuse (adénopathies diffuses, rash, angine, splénomégalie) et c'est le contexte clinique – notion de rapport sexuel récent non protégé – qui doit conduire à l'évoquer. Ce diagnostic doit être envisagé également devant une méningite virale, toujours dans le même contexte clinique. Les signes surviennent environ 10 à 15 jours après un rapport contaminant. À ce stade, le virus est toujours détectable dans le sang, soit par RT-PCR (charge virale), soit via la détection de l'antigène p24 dans le sang. Les anticorps peuvent être absents en raison de la fenêtre sérologique, nécessaire à la mise en place de la réponse immunitaire humorale ; il est donc important de savoir que la détection des anticorps peut être prise en défaut. Il faut alors utiliser un dépistage faisant appel à des tests ELISA combinés recherchant à la fois les anticorps et l'antigène p24. Ces tests sont disponibles sur le marché. Le diagnostic de primo-infection au VIH doit conduire à la mise en place d'un traitement antirétroviral, qui apporte un bénéfice à la fois individuel et collectif en diminuant le risque de transmission secondaire, fréquent en phase de primo-infection.

272

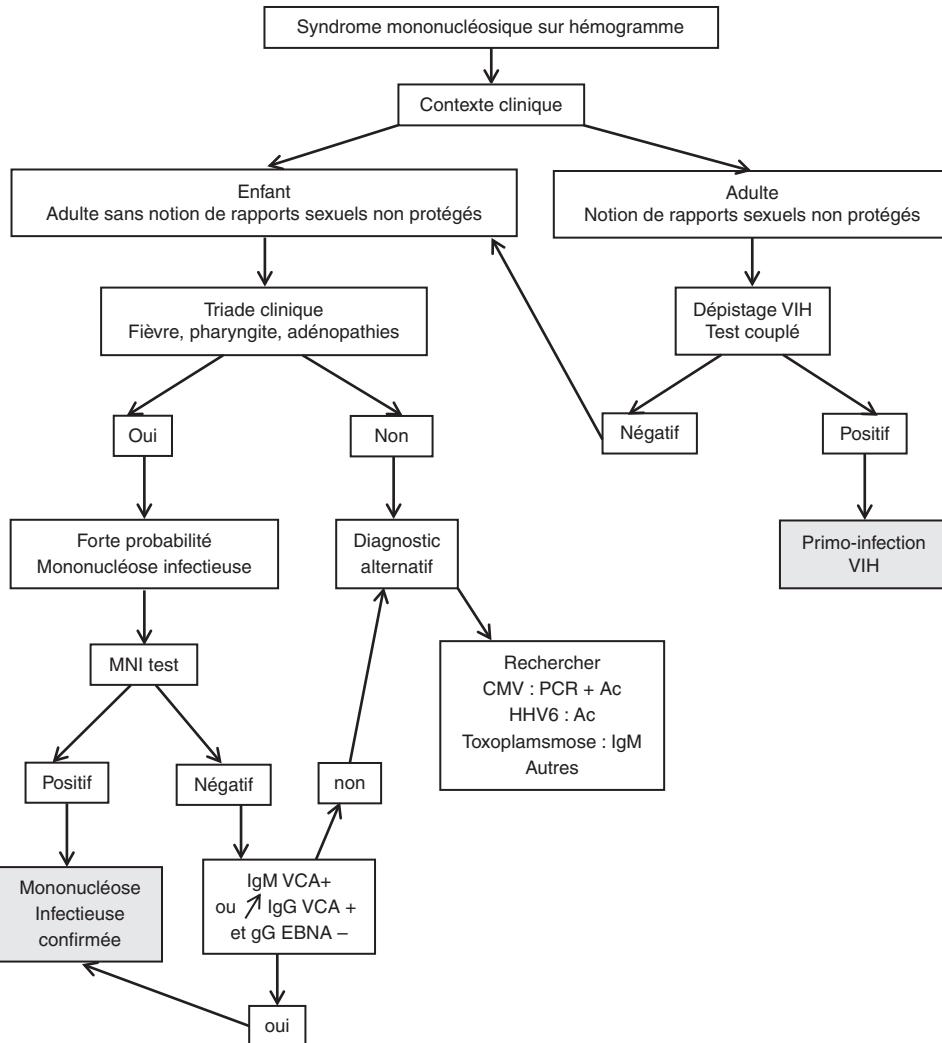
## F. Autres étiologies

Un grand nombre d'infections ou d'autres pathologies peuvent s'accompagner d'un syndrome mononucléosique. Cependant, celui-ci est souvent au second plan et le tableau clinique est plus évocateur de l'étiologie. Le but ici est plutôt de connaître ces situations pour éviter de multiplier les examens biologiques. Il faut citer :

- les autres infections virales : hépatites virales aiguës, rubéole, dengue, adénovirus ;
- les infections bactériennes : rickettsiose, brucellose, listériose ;
- les infections parasitaires : paludisme ;
- le syndrome DRESS (*drug reaction/rash with hypereosinophilia and systemic symptoms*).

## II. Conduite à tenir

La démarche diagnostique devant la découverte d'un syndrome mononucléosique ne peut se faire qu'en regard du contexte clinique ([figure 20.2](#)). Même s'il reste rare au regard des autres étiologies, le diagnostic de primo-infection par le VIH doit être systématiquement évoqué car il conduit à une sanction thérapeutique rapide. Quel que soit le contexte, le syndrome mononucléosique en soi ne conduit à aucune prise en charge spécifique et se résout spontanément.



**Fig. 20.2. Algorithme diagnostique devant un syndrome mononucléosique.**

### Notions indispensables

- Le syndrome mononucléosique est une définition cytologique associant sur l'hémogramme : une proportion de cellules mononucléées supérieure à 50 % et la présence de lymphocytes activés généralement supérieurs à 10 %.
- La démarche diagnostique devant la découverte d'un syndrome mononucléosique ne peut se faire qu'en regard du contexte clinique.
- Le diagnostic de primo-infection par le VIH doit être systématiquement évoqué car il conduit à une sanction thérapeutique rapide.
- Quel que soit le contexte, le syndrome mononucléosique en soi ne conduit à aucune prise en charge spécifique et se résout spontanément.
- Le syndrome mononucléosique correspond à une définition biologique associant, sur l'hémogramme, une proportion de cellules mononucléées supérieure à 50 % et la présence de lymphocytes T activés.
- Il doit conduire à rechercher à l'examen clinique les signes d'une infection virale, notamment une pharyngite, des adénopathies et de la fièvre.
- L'étiologie du syndrome mononucléosique est dominée par l'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV).
- Il peut survenir également au cours d'une primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Bien que beaucoup plus rare, cette étiologie doit être systématiquement recherchée compte tenu de ses implications thérapeutiques.

This page intentionally left blank

# Éosinophilie

- I. Diagnostic d'une hyperéosinophilie : prérequis de l'enquête étiologique
- II. Diagnostic des hyperéosinophilies primitives
- III. Diagnostic des hyperéosinophilies secondaires
- IV. Syndromes hyperéosinophiliques
- V. Aspects thérapeutiques

## Item 214 Éosinophilie

### Objectifs pédagogiques

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant une hyperéosinophilie et demander les premiers examens complémentaires les plus pertinents.

### Réflexe transversalité

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

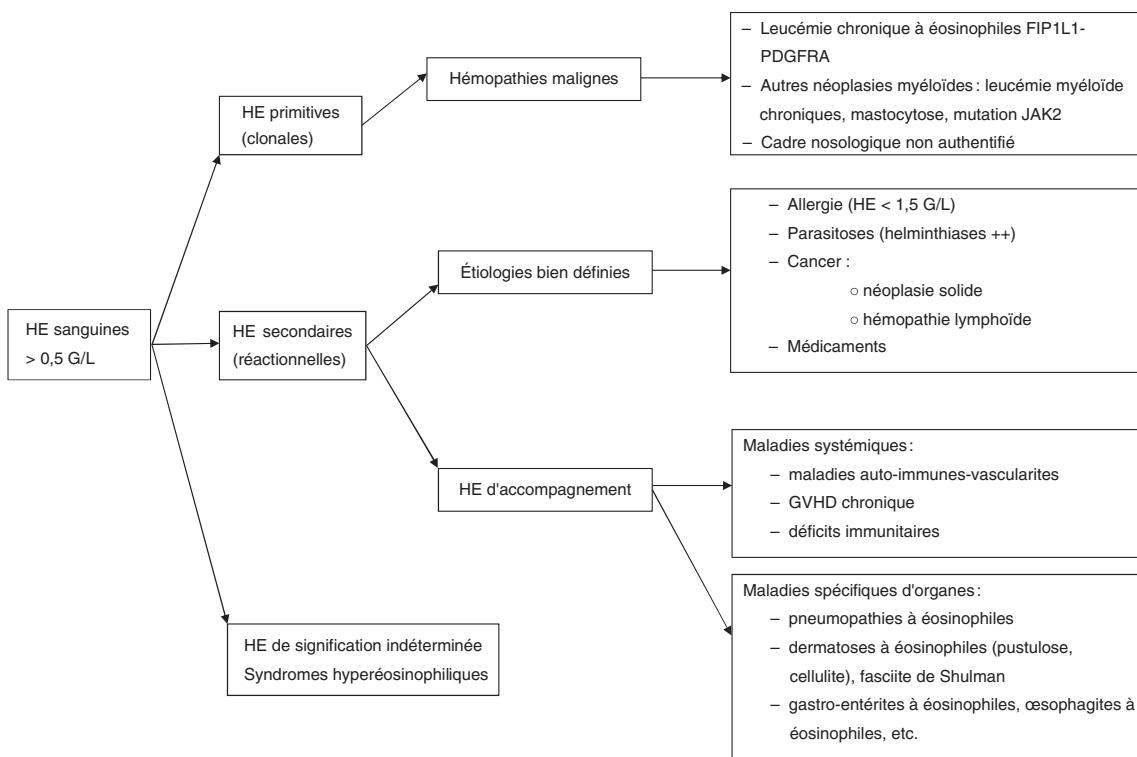
- Item 112 : Exanthème et érythrodermie de l'adulte et de l'enfant
- Item 168 : Parasitoses digestives
- Item 170 : Voyage en pays tropical de l'adulte et de l'enfant
- Item 182 : Hypersensibilités et allergies chez l'enfant et l'adulte
- Item 183 : Hypersensibilités et allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte
- Item 184 : Hypersensibilités et allergies respiratoires chez l'enfant et l'adulte
- Item 208 : Hémogramme chez l'adulte et l'enfant
- Item 289 : Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations paracliniques
- Item 313 : Syndromes myélodysplasiques
- Item 314 : Syndromes myéloprolifératifs
- Item 316 : Lymphomes malins
- Item 322 : Identification et gestion des risques aux médicaments et aux biomatériaux

### Pour comprendre

Le taux circulant des polynucléaires éosinophiles (PNE) est sous le contrôle de facteurs de régulation impliqués à la fois dans les étapes de production médullaire et de migration tissulaire de ces cellules. L'interleukine 5 (IL-5) est une des cytokines impliquée dans la plupart de ces étapes, et pour laquelle des traitements ciblés sont en cours de développement dans les maladies à éosinophiles. La dérégulation de ces processus d'homéostasie entraîne une hyperéosinophilie sanguine caractérisée par un nombre absolu de PNE > 0,5 G/L.

On distingue les hyperéosinophilies  *primitives (ou clonales)* et les hyperéosinophilies réactionnelles (ou *secondaires*) ([figure 21.1](#)).

- L'*hyperéosinophilie primitive* est liée à des remaniements chromosomiques (translocations, délétions, etc.) qui affectent les gènes impliqués dans le développement et la croissance des éosinophiles et qui sont dès lors susceptibles d'entraîner une expansion non régulée de la lignée éosinophile.

**Fig. 21.1. Classification physiopathologique des hyperéosinophilies (HE).**

- L'*hyperéosinophilie secondaire* est consécutive à une production accrue de facteurs de croissance, de facteurs chimiotactiques et de molécules d'adhérence. Il s'agit d'*hyperéosinophilies réactionnelles* dépendant le plus souvent de lymphocytes T CD4 à profil cyto-kinétique Th2 qui produisent de l'IL-5 et de l'IL-4 (qui oriente la commutation de classe vers la synthèse d'IgE), de l'IL-13, et également des éotaxines qui favorisent la domiciliation tissulaire des PNE. Ces éosinophilies secondaires peuvent s'observer dans des contextes pathologiques bien définis (atopie, cancer, helminthiases, hypersensibilité médicamenteuse), ou au cours de pathologies de mécanisme mal élucidé (granulomatose éosinophilique avec polyangéite, gastro-entérites à éosinophiles, pneumopathies à éosinophiles, syndromes hyperéosinophiliques, etc.).

## I. Diagnostic d'une hyperéosinophilie : prérequis de l'enquête étiologique

### A. Données de l'anamnèse

Avant de mener toute enquête, l'hyperéosinophilie doit être confirmée sur un second héogramme. Un interrogatoire minutieux et des enquêtes rigoureuses s'attacheront à préciser :

- la notion de prise médicamenteuse ;
- la notion de séjour (même ancien) en zone d'endémie parasitaire (Afrique du Nord et subsaharienne, Amérique centrale et du Sud, Inde, Asie du Sud-Est, Madagascar, DOM-TOM) ;

- le contexte de survenue de l'hyperéosinophilie : elle peut être totalement asymptomatique, de découverte fortuite, ou être associée à des signes cliniques, fugaces ou persistants, de gravités variables (notamment cutanées, respiratoires, digestives ou cardiaques). L'existence d'un syndrome inflammatoire et/ou d'une altération de l'état général doit être précisée d'emblée ;
- des antécédents personnels et familiaux d'atopie ;
- le mode et l'hygiène de vie : habitat urbain ou rural, consommation de sanglier, de bœuf ou de poissons crus ou peu cuits, consommation de pissenlits ou de cresson sauvage, etc. ;
- le contact avec des animaux domestiques (chats, chiens) ;
- l'exercice professionnel avec le risque d'exposition à des toxiques, à des allergènes, à des parasites (vétérinaires, éleveurs, militaires, expatriés).

## B. Caractéristiques de l'hyperéosinophilie

Il faut s'attacher à définir le degré d'ancienneté de l'hyperéosinophilie sur la base d'hémogrammes antérieurs, ainsi que son niveau. Elle peut être modérée ( $< 1,5 \text{ G/L}$ ), importante ( $> 1,5 \text{ G/L}$ ) ou massive ( $> 5 \text{ G/L}$ ). L'analyse de l'hémogramme et des frottis sanguins doit rechercher une anémie, une myélémie, la présence de cellules anormales (cellules de Sézary). Les modalités évolutives de l'hyperéosinophilie sont également importantes à prendre en compte. Celle-ci peut être fluctuante ou continue.

Quelles que soient ses caractéristiques, aucune hyperéosinophilie ne doit être négligée, car elle peut être le signe d'appel d'une maladie sous-jacente grave (tumeur solide, hémopathie maligne, maladie systémique, etc.) ou témoigner d'un risque d'atteinte organique comme la fibrose endomyocardique. Le recueil de ces premières données permet de prescrire les examens complémentaires les plus utiles.

## II. Diagnostic des hyperéosinophilies primitives

Ce sont les cas les moins fréquents, mais ils sont préoccupants devant le niveau souvent élevé de l'hyperéosinophilie ( $> 1,5 \text{ G/L}$ , voire  $> 5 \text{ G/L}$ ), son caractère persistant et corticorésistant et la difficulté d'établir un diagnostic.

L'analyse en biologie moléculaire permet de proposer une classification de ces hyperéosinophilies primitives.

L'exemple emblématique est la leucémie chronique à éosinophiles associée à la délétion FIP1L1-PDGFR $\alpha$ . Cette délétion interstitielle de 800 kb du chromosome 4 (4q12) est responsable de la création d'un gène de fusion *FIP1L1-PDGFR $\alpha$*  qui code une protéine dont l'activité tyrosine kinase est constitutive, aboutissant à une prolifération non contrôlée de la lignée éosinophile. Le diagnostic est fait par la recherche du réarrangement FIP1L1-PDGFR $\alpha$  en RT-PCR sur sang périphérique, éventuellement complétée par une analyse en *fluorescence in situ hybridization* (FISH). Il s'agit d'une maladie exceptionnelle (moins de 200 cas en France), touchant presque exclusivement les hommes. Outre l'hyperéosinophilie, cette leucémie se caractérise par une atteinte cardiaque touchant 30 % des patients et directement liée à l'infiltration éosinophile, une splénomégalie et l'existence fréquente de cytopénies associées. Dans ce contexte, on note une remarquable efficacité du traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase comme l'imatinib. Des hyperéosinophilies sont aussi fréquemment rencontrées dans d'autres néoplasies myéloïdes. C'est le cas dans la leucémie myéloïde chronique (LMC), caractérisée par la translocation t(9;22)(q34;q11) responsable de la formation du gène de fusion *BCR-ABL* ou chromosome Philadelphie (Ph1), ainsi que dans les mastocytoses systémiques associées à des mutations touchant le gène *C-KIT*. Plus rarement, l'hyperéosinophilie peut conduire au diagnostic de

leucémie aiguë myéloblastique de type M4-Eo avec inversion du chromosome 6, de néoplasies myéloïdes liées à des translocations impliquant le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR1) ou bien les chaînes  $\beta$  du récepteur pour le facteur de croissance des plaquettes (PDGFRB). Des hyperéosinophilies ont aussi été décrites en association avec des mutations V617F de JAK2.

Dans certains cas, aucune anomalie génétique identifiée ne permet d'étayer formellement l'origine clonale de l'hyperéosinophilie. Néanmoins, certains arguments indirects peuvent suggérer l'existence d'une clonalité, sans doute dépendante de mutations non encore identifiées. Il peut s'agir d'une corticorésistance, de signes évocateurs de syndrome myéloprolifératif comme une splénomégalie, une élévation du taux de vitamine B<sub>12</sub> ou de la tryptase sérique, d'une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosines kinases (imatinib, dasatinib, nilotinib).

### **III. Diagnostic des hyperéosinophilies secondaires**

Ce sont les cas les plus fréquents d'hyperéosinophilie, et le traitement de l'événement causal a un impact sur son évolution.

Ces hyperéosinophilies sont souvent liées à une production de facteurs actifs sur la lignée éosinophile, notamment l'IL-5. Il peut s'agir de la polarisation Th2 dans l'allergie, les parasitoses, ou de tumeurs solides à l'origine d'une production accrue d'IL-5 notamment (comme dans la maladie de Hodgkin).

#### **A. Hyperéosinophilie et allergie**

278

L'hyperéosinophilie est ici souvent modérée (< 1 G/L), transitoire et corticosensible. Elle s'accompagne d'un afflux tissulaire local de PNE dans les muqueuses respiratoires ou la peau qui peut avoir une traduction symptomatique évocatrice (rhinite spasmodique, asthme, dermatite atopique, etc.). Une hyper-IgE sérique, fréquemment associée à une hyperéosinophilie allergique, confirme l'incidence de la polarisation Th2. Les données anamnestiques (contexte d'atopie), sémiologiques, la réalisation de tests cutanés, suivis si nécessaire de la recherche d'IgE sériques spécifiques d'allergènes permettent d'affirmer le diagnostic et de guider la conduite à tenir. En revanche, l'atopie doit rester un diagnostic d'exclusion devant une hyperéosinophilie > 1,5 G/L. Par exemple, un asthme associé à une hyperéosinophilie à 2 ou 3 G/L fera rechercher des pathologies particulières telles que la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ou GEPA, anciennement dénommée syndrome de Churg-Strauss), ou une aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) avec des taux sériques souvent très élevés d'IgE totales.

De même, devant des lésions cutanées avec un prurit avec hyperéosinophilie élevée, il faut évoquer, en fonction du contexte, un lymphome cutané épidermotrope, une pemphigoïde bulleuse ou une parasitose. On soulignera surtout la maladie de Hodgkin, qui peut se révéler chez l'adolescent ou l'adulte jeune par un prurit et une hyperéosinophilie isolée. La palpation des aires ganglionnaires complétée par un scanner est alors indispensable.

Certaines polypes nasosinusien sont associées à un asthme ou sont en relation avec la prise d'aspirine ou d'AINS (syndrome de Fernand Widal).

#### **B. Hyperéosinophilie et parasitoses**

Les parasitoses sont, avec l'allergie, l'une des causes les plus fréquentes d'hyperéosinophilie sanguine et tissulaire. Il s'agit le plus souvent d'infections par des helminthes.

L'hyperéosinophilie est élevée à la phase d'invasion, surtout lorsque le cycle parasitaire comporte une phase de migration larvaire (courbe de Lavier). Elle est aussi souvent associée à la présence de taux sériques élevés d'IgE totales. L'hyperéosinophilie peut persister de longues années après la phase d'infection en raison de la durée de vie du parasite (schistosomes, filaires), de possibles réinfections ou de cycles d'auto-infestation (anguillulose).

Selon le contexte clinique, les principaux tests sont l'examen des selles, des expectorations, des urines et les examens sérologiques. Le sérodiagnostic parasitaire est surtout utile à la phase d'invasion tissulaire (réponse éosinophile, réponse anticorps, réponse IgE). Cette enquête est aussi indispensable dans certains cas particuliers de parasites sexuellement immatures ou peu féconds ou d'impasse parasitaire tissulaire. Son interprétation peut être délicate (possibles faux positifs, faux négatifs, réactions croisées, etc.). L'avis d'un parasitologue est souvent précieux pour la prescription d'examens complémentaires et leur interprétation. Dans des délais plus retardés, l'examen répété des selles ou d'autres produits biologiques à quelques jours d'intervalle peut permettre la mise en évidence d'œufs ou de larves, qui a une grande valeur diagnostique.

Les principaux éléments utiles pour l'enquête diagnostique, comme les zones géographiques, les modes de contamination, les principaux symptômes associés, et les principaux examens complémentaires sont résumés dans les [tableaux 21.1](#) et [21.2](#). Dans certains cas, la localisation ou l'enkystement des larves ou des vers adultes dans les tissus peuvent compliquer leur mise en évidence. Si l'enquête parasitologique demeure infructueuse, on propose fréquemment un traitement anti-helminthique d'épreuve, avec surveillance de l'éosinophilie. En revanche, toute corticothérapie aveugle est à éviter car elle comporte un risque de syndrome d'hyperinfestation parasitaire.

**Tableau 21.1. Parasitoses autochtones**

Parasitoses	Hyperéosinophilie (HE)	Mode de contamination	Principaux symptômes (modalités d'investigation)
Distomatose hépatique ( <i>Fasciola hepatica</i> )	HE élevée à la phase d'invasion	Ingestion de cresson ou de pissenlits sauvages	Signes hépatodigestifs (sérologie, syndrome inflammatoire en phase d'invasion ; enzymes hépatiques, échographie du foie)
Toxocarose ( <i>Toxocara canis</i> et <i>cati</i> )	HE oscillante persistante (réinfection)	Ingestion d'aliments souillés par des déjections canines ou de chats (bac à sable souillé)	Syndrome de larva migrans viscérale (sérologie ; syndrome inflammatoire)
Trichinellose ( <i>Trichinella spiralis</i> )	HE élevée à la phase d'invasion	Ingestion de viande de porc, de sanglier ou de cheval mal cuite	Myalgies associées à des œdèmes, notion d'épidémie (sérologie, biopsie musculaire, syndrome inflammatoire, enzymes musculaires)
Oxyurose ( <i>Enterobius vermicularis</i> )	HE modérée ou transitoire	Contamination directe (mains) ou indirecte (literie, vêtements) et auto-inoculation	Prurit anal vespéral (Scotch-test)
Hydatidose ( <i>Echinococcus granulosus</i> )	HE modérée sauf si rupture du kyste	Ingestion d'aliments ou d'eaux souillées par des déjections canines	Kyste hydatique avec risque d'infection ou de rupture : anaphylaxie, échinococcose secondaire (sérologie, échographie du foie)
Tæniasis ( <i>Taenia saginata</i> )	HE modérée	Ingestion de viande de bœuf	Signes digestifs (examen des selles souvent négatifs 3 mois après la contamination, puis présence d'anneaux caractéristiques)
Hypoderbose ( <i>Hypoderma bovis</i> )	HE modérée à élevée	Ingestion d'œufs (contact avec des bovidés)	Fièvre, signes allergique, myiase rampante ou furonculeuse (sérologie)
Anisakiose ( <i>Anisakis</i> )	HE faible à modérée	Ingestion de poissons crus	Douleur épigastrique aiguë, granulome éosinophile intestinal (sérologie, anatopathologie, endoscopie)

**Tableau 21.2. Parasites tropicaux**

Parasites	Hyperéosinophilie (HE)	Zones géographiques	Principaux symptômes (modalités d'investigation)
Bilharziose digestive ( <i>Schistosoma mansoni</i> )	HE élevée à la phase d'invasion puis progressivement décroissante avec le temps	Antilles, Afrique noire, Amérique du sud, etc.	Diarrhées, hépatosplénomégalie (examen des selles, sérologie, biopsie rectale à la recherche d'œufs) ; syndrome inflammatoire à la phase d'invasion)
Bilharziose urinaire ( <i>Schistosoma haematobium</i> )	HE élevée à la phase d'invasion puis progressivement décroissante avec le temps	Afrique, Madagascar, etc.	Hématurie, protéinurie (examen des urines, sérologie biopsie rectale à la recherche d'œufs)
Filariose loase ( <i>loa-loa</i> )	HE modérée	Afrique	Piqûre du chrysops induisant des œdèmes fugaces, passage sous-conjonctival du ver adulte (sérologie, recherche à midi, de microfilaires sanguines)
Filarioses lymphatiques ( <i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Brugia</i> , <i>Brugia malayi</i> )	HE modérée	Zones intertropicales	Vecteurs moustiques femelles ; lymphoœdème, éléphantiasis (sérologie, recherche à minuit de microfilaires sanguines)
Filariose onchocercose ( <i>Onchocerca volvulus</i> )	HE modérée	Afrique intertropicale, Amérique centrale	Vecteurs : simulie femelle ; prurit, nodule sous-cutanés, atteintes oculaires (sérologie, biopsie cutanée exsangue)
Ankylostomose (antyllostomidés)	HE élevée en phase d'invasion puis modérée	Zones tropicales	Signes respiratoires, digestifs : duodénite, anémie ferriprive (examen des selles, œufs et larves)
Anguillulose ( <i>Strongyloides stercoralis</i> )	HE oscillante prolongée (auto-infestation)	Zones tropicales	Signes d'une larva currens cutanée, duodénite (examen de selle avec la recherche de larves; méthodes de concentrations spécifiques, Baermann et coprocultures parasitaires) ou syndrome d'hyperinfection dans la forme disséminée (rechercher un syndrome inflammatoire)

## C. Hyperéosinophilie et cancers

L'hyperéosinophilie satellite des cancers solides ou d'hémopathies lymphoïdes doit être évoquée devant un terrain à risque (tabagisme, antécédents familiaux de cancer colorectal, etc.) mais surtout devant une altération de l'état général, ou d'autres symptômes en relation avec le développement d'un processus tumoral. Les examens complémentaires de première intention (scanner thoraco-abdomino-pelvien) et de deuxième intention (endoscopies et biopsie orientées par le contexte clinique et biologique) doivent amener à une confirmation histopathologique.

- Dans le cas de tumeurs solides, l'hyperéosinophilie est liée à la production de facteurs de croissance ou de cytokines, notamment l'IL-5, par les cellules tumorales ou le micro-environnement tumoral. L'ablation de la tumeur entraîne souvent la disparition de l'hyperéosinophilie.
- Dans le cas d'hémopathies lymphoïdes, contrairement aux hyperéosinophilies primitives clonales, l'hyperéosinophilie est, comme dans les tumeurs solides, la conséquence d'une production accrue d'éosinophilopoïétines, dont l'IL-5. Les principales hémopathies lymphoïdes malignes associées à une hyperéosinophilie sont les lymphomes T cutanés épidermotropes (syndrome de Sézary et mycosis fungoïde), le lymphome T angio-immunoblastique et la leucémie à cellules T de l'adulte liée à HTLV1. Comme nous l'avons précédemment mentionné, il faudra toujours évoquer la maladie de Hodgkin, au cours de laquelle la présence d'une hyperéosinophilie est de mauvais pronostic.

## D. Hyperéosinophilie liée à une prise médicamenteuse

Les données anamnestiques sont ici fondamentales. De nombreux médicaments ont été incriminés ( $\beta$ -lactamines, sulfamides, anti-épileptiques, allopurinol, AINS, etc.) et la liste ne cesse d'être réactualisée par les services de pharmacovigilance. Il peut s'agir d'une éosinophilie asymptomatique, mais des signes cliniques variés sont possibles, notamment cutanés ou respiratoires. Ils sont parfois fugaces (prurit, rash, maculopapules, etc.) ou à l'inverse très sévères avec des manifestations systémiques (DRESS ou *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*). Le plus souvent, les mécanismes inducteurs d'hyperéosinophilie ne peuvent pas être confirmés par des tests et seule l'éviction du médicament permet d'établir une relation de cause à effet. La disparition de l'éosinophilie peut prendre de quelques jours à plusieurs mois et le diagnostic ne doit pas être écarté trop rapidement. On rappellera que les syndromes d'hypersensibilité médicamenteux avec hyperéosinophilie doivent être évoqués même en l'absence de manifestations cutanées : les atteintes cardiaques, hépatiques ou respiratoires isolées sont possibles. Le diagnostic doit aussi être évoqué devant une hyperéosinophilie isolée asymptomatique si un médicament, même pris ponctuellement et plusieurs semaines avant le diagnostic biologique, a été identifié.

## E. Hyperéosinophilies dites d'accompagnement

L'hyperéosinophilie se développe ici dans le cadre d'entités pathologiques bien authentifiées avec l'expression associée d'atteintes multifocales (maladies systémiques) ou ciblées (maladies spécifiques d'organe). Le rôle promoteur d'une dérégulation de l'homéostasie lymphocytaire est fortement suspecté dans certains cas d'hyperéosinophilie d'accompagnement. Il s'agit de déficits immunitaires, de maladies liées à un processus d'auto- ou d'allo-réactivité, avec parfois la notion de « TH2 dépendance » (vascularite, œsophagite, angio-oedème). Les mécanismes en cause demeurent très hypothétiques pour d'autres hyperéosinophilies d'accompagnement comme la fasciite de Shulman.

### 1. Hyperéosinophilie et maladies systémiques

Les hyperéosinophilies associées à des maladies auto-immunes et des vascularites doivent conduire à rechercher un syndrome inflammatoire et des marqueurs biologiques d'auto-immunité tels que les autoanticorps antinucléaires et anticytoplasme des polynucléaires (ANCA).

- On peut citer surtout les exemples de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA), de la périartérite noueuse, de la pemphigoïde bulleuse.
- Les hyperéosinophilies associées à des manifestations d'alloréactivité s'observent au cours de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) chronique.
- L'hyperéosinophilie peut être associée à certains déficits immunitaires comme le syndrome hyper-IgE ou maladie de Job-Buckley ou encore le syndrome d'Omenn qui se traduit par une érythrodermie exsudative dès les premiers mois de la vie avec polyadénopathies et hépatosplénomégalie.

### 2. Hyperéosinophilie et maladies spécifiques d'organes

De nombreux organes et donc de nombreuses spécialités médicales peuvent être concernés :

- *poumon* : la « pneumonie chronique à éosinophiles » ou maladie de Carrington est caractérisée par un afflux alvéolaire massif de polynucléaires éosinophiles avec un aspect radiologique en « cimier de casque », ou en « négatif de l'oedème pulmonaire cardiogénique ». Il s'agit souvent d'images interstitielles à prédominance périphérique. Il existe une gène respiratoire majeure et souvent une remarquable corticosensibilité. Des formes aiguës, souvent plus graves, sont regroupées sous le terme de « pneumopathie aiguë à éosinophiles » ;

- *peau* : on peut citer la maladie de Kimura (granulome éosinophile des tissus mous), l'hyperplasie angiolymphoïde avec hyperéosinophilie, la folliculite d'Ofuji, la cellulite de Wells, l'angio-oedème cyclique de Gleich ;
- des atteintes des *muscles* (syndrome « myalgie-éosinophilie ») et du *fascia* (fasciite de Shulman) ont aussi été décrites ;
- *appareil digestif* : une hyperéosinophilie est associée à l'œsophagite à éosinophiles, à la gastro-entérite à éosinophiles, mais aussi à des atteintes pancréatiques ou hépatiques. Il faut distinguer ces pathologies de nombreuses affections du tube digestif associées à une hyperéosinophilie, comme les parasitoses, mais aussi la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn et plus rarement la maladie cœliaque.

## IV. Syndromes hyperéosinophiliques

Malgré d'indéniables progrès dans le diagnostic des hyperéosinophilies chroniques, il existe encore de nombreuses situations où aucune cause n'est identifiée malgré un bilan étiologique exhaustif, l'arrêt d'un médicament suspect et un éventuel traitement d'épreuve antiparasitaire. Lorsque cette hyperéosinophilie chronique est asymptomatique, on parle alors d'hyperéosinophilie de signification indéterminée.

Lorsque cette hyperéosinophilie se complique d'une infiltration tissulaire par les éosinophiles à l'origine d'un retentissement clinique (atteinte cutanée, cardiaque, digestive, respiratoire notamment), on retient alors le diagnostic de syndromes hyperéosinophiliques (SHE) ([encadré 21.1](#)). Le terme de SHE regroupe des entités très hétérogènes au plan physiopathologique, mais qui ont en commun les éléments suivants : une hyperéosinophilie > 1,5 G/L non attribuable à une pathologie connue et des lésions tissulaires directement liées à l'infiltration éosinophiliqe.

On inclut sous le terme de SHE les entités suivantes :

- les SHE clonaux (liés aux hyperéosinophilies primitives décrites dans le paragraphe III) avec retentissement viscéral liés aux PNE (atteintes cardiaques des leucémies chroniques à éosinophiles FIP1L1-PDGFR $\alpha$  par exemple) ;
- les SHE lymphoïdes. Ils se caractérisent par l'existence d'une population lymphocytaire T circulante dont le phénotype est aberrant (le plus souvent un phénotype CD3-CD4 $^{+}$  n'exprimant pas le complexe TCR-CD3 à la membrane, seulement en intracytoplasmique). Ces populations ont la propriété de produire de grandes quantités d'IL-5, à l'origine d'une hyperéosinophilie elle-même directement responsable de l'infiltration tissulaire et des

### Encadré 21.1

#### Classification des hyperéosinophilies et syndromes hyperéosinophiliques

**Éosinophilie sanguine** : éosinophilie entre 0,5 et 1,5 G/L dans le sang

**Hyperéosinophilie** : éosinophilie > 1,5 G/L dans le sang à au moins deux reprises à au moins 1 mois d'intervalle et/ou éosinophilie tissulaire définie par :

- un pourcentage d'éosinophiles > 20 % des cellules nucléées à la biopsie ostéomédullaire, et/ou
- un infiltrat tissulaire significatif sur avis du pathologiste (tout organe), et/ou
- des dépôts extracellulaires de granules protéiques de l'éosinophile (avec ou sans infiltrat tissulaire à éosinophiles)

**Syndrome hyperéosinophilique** :

- critères diagnostiques d'une hyperéosinophilie, et
- lésion d'organe et/ou dysfonction d'organe attribuable à l'éosinophilie tissulaire, et
- exclusion des autres causes probables de dysfonction d'organe

**Maladie à éosinophiles limitée à un organe** :

- critères diagnostiques d'une hyperéosinophilie, et
- atteinte isolée d'un organe (pneumopathie à éosinophiles, gastro-entérite à éosinophiles, etc.)

manifestations cliniques, également préoccupante par son niveau et sa persistance. Des angio-oedèmes sont fréquemment observés dans cette situation (en dehors de toute anomalie du complément comme dans les angio-oedèmes bradykiniques) ;

- les SHE idiopathiques, où aucune anomalie n'est identifiée.

## V. Aspects thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique d'une hyperéosinophilie est bien entendu conditionnée par la prise en charge de la maladie causale lorsque celle-ci est identifiée.

Dans la plupart des cas, le traitement d'une parasitose, l'arrêt d'un médicament, le traitement d'une maladie de Hodgkin permettra une disparition de l'hyperéosinophilie.

Dans certaines situations où l'éosinophile semble être l'acteur principal des dommages tissulaires et des symptômes, les corticoïdes (prednisone) sont le plus souvent efficaces. Ils sont notamment indiqués dans les pneumopathies à éosinophiles, les gastro-entérites à éosinophiles, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite, les syndromes hyperéosinophiliques.

### Notions indispensables

- Il ne faut jamais négliger une hyperéosinophilie (même modérée), surtout si elle est persistante : toute hyperéosinophilie chronique et/ou symptomatique inexplicable nécessite des investigations en milieu spécialisé à renouveler tous les 6 mois.
- Quatre causes d'hyperéosinophilie sont à évoquer en priorité : atopie (uniquement pour les éosinophilies < 1,5 G/L), parasites, médicaments, cancer.
- Il faut savoir adapter l'enquête parasitaire aux symptômes et surtout aux séjours en zones d'endémies parasitaires, afin d'éviter les débâcles de sérologies parasitaires inadaptées.
- Une hyperéosinophilie asymptomatique peut révéler un processus néoplasique sous-jacent, tumeur solide ou hémopathie maligne.
- Devant un asthme avec hyperéosinophilie élevée, il convient de rechercher une vascularite (GEPA) et une aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA).
- Lorsqu'aucune cause n'est identifiée, des examens complémentaires spécialisés sont nécessaires pour caractériser les variants rares de syndrome hyperéosinophilique, tels que le variant dit « lymphoïde » (diagnostic par phénotypage lymphocytaire dans le sang) ou la leucémie chronique à éosinophiles (recherche de transcrit FIP1L1-PDGFR $\alpha$ ).

This page intentionally left blank

# CHAPITRE 22

## Adénopathie superficielle de l'adulte

- I. Étiologie des adénopathies
- II. Adénopathies isolées
- III. Polyadénopathies

**Item 216** Adénopathie superficielle de l'adulte et de l'enfant

### *Objectifs pédagogiques*

- Devant une ou des adénopathies superficielles, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

### *Réflexe transversalité*

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 144 : Fièvre aiguë chez l'enfant et l'adulte
- Item 164 : Infections à Herpès virus du sujet immunocompétent
- Item 165 : Infection à VIH
- Item 188 : Pathologies auto-immunes
- Item 207 : Sarcoïdose
- Item 289 : Diagnostic des cancers
- Item 316 : Lymphomes malins

### *Pour comprendre*

Une adénopathie correspond à l'augmentation de taille ( $> 1 \text{ cm}$ ) d'un ganglion lymphatique.

Les ganglions lymphatiques sont des structures arrondies ou ovalaires dans lesquelles on trouve des espaces de circulation de la lymphe, du sang et des éléments lymphoïdes. Les espaces importants anatomiquement sont (de la périphérie vers le centre) : les sinus capsulaires, le cortex (dans lequel on trouve les follicules, amas de lymphocytes B qui prolifèrent et se différencient), le paracortex (dans lequel on trouve des lymphocytes T et des cellules dendritiques), et le hile.

L'augmentation de taille d'un ganglion lymphatique peut résulter :

- de la prolifération polyclonale de lymphocytes suite à une infection régionale ou systémique ou suite à une autre stimulation antigénique, par exemple dans un contexte auto-immun ;
- de la prolifération monoclonale de lymphocytes dans le cadre d'une hémopathie lymphoïde ;
- ou de la présence dans le ganglion de cellules tumorales l'ayant colonisé suite à une dissémination métastatique par voie lymphatique.

Une adénopathie ou un groupe d'adénopathies localisées sont en général le reflet d'une pathologie de la zone de drainage lymphatique. Après exclusion de ces causes, on adoptera le raisonnement applicable aux adénopathies diffuses car une adénopathie localisée peut être la première manifestation de ces pathologies.

Les adénopathies diffuses sont généralement le reflet d'une maladie infectieuse ou tumorale à diffusion systémique. Après exclusion de ces pathologies, on cherchera essentiellement des proliférations bénignes, le plus souvent histiocytaires (sarcoïdose).

## I. Étiologie des adénopathies

La démarche diagnostique doit s'effectuer en plusieurs temps :

1. éliminer les diagnostics différentiels (masse non ganglionnaire);
2. recherche du caractère localisé ou diffus;
3. pour les adénopathies localisées : les éléments orientant les plus importants sont les caractéristiques cliniques de l'adénopathie ou des adénopathies (consistance, adhérence) et l'étude des organes de la zone de drainage;
4. pour les adénopathies diffuses : les éléments orientant les plus importants sont l'étude des signes infectieux et les signes d'hémopathies lymphoïdes.

La première étape de la démarche diagnostique est de rechercher si l'adénopathie ou les adénopathies sont localisées ou diffuses, formant alors un tableau de polyadénopathie. La recherche d'une splénomégalie et/ou d'une hépatomégalie est fondamentale, car elle signe alors la diffusion du processus pathologique.

En cas d'adénopathie(s) localisée(s), la localisation clinique et les caractéristiques cliniques (signes inflammatoires, douleur) sont des éléments importants du diagnostic.

Des exemples sont :

- une adénopathie sus-claviculaire isolée, très évocatrice d'une origine tumorale thoracique ou abdominale;
- une adénopathie sous angulo-maxillaire inflammatoire, qui doit faire rechercher une infection ORL.

Il faut savoir si le mode de survenue a été brutal ou progressif.

L'existence de signes généraux associés tels que fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement et asthénie doit être précisée. La notion de blessure, griffure ou morsure récente ainsi que celle de retour de voyage doit également être appréciée.

L'examen clinique peut être suffisant pour déterminer la cause d'une ou des adénopathie(s). Les investigations biologiques et radiologiques devront se décider en fonction des orientations issues de l'examen clinique.

## II. Adénopathies isolées

Les adénopathies isolées révèlent le plus souvent une infection ou une tumeur de la zone de drainage. Plus rarement, elles sont la conséquence d'une infection systémique ou d'une hémopathie lymphoïde. Il faut différencier les adénopathies réellement localisées de celles qui s'associent à des adénopathies profondes non décelables par l'examen clinique seul. Par exemple, devant une adénopathie cervicale cliniquement apparemment isolée, le raisonnement est différent si la radiographie thoracique montre des adénopathies médiastinales associées.

### A. Étiologie des adénopathies isolées

La localisation de l'adénopathie est un des éléments importants de l'orientation diagnostique.

La consistance est également importante : dure et fixée, en faveur d'une pathologie tumorale non hématologique ; mobile, en faveur d'une pathologie bénigne ou hématologique. Un aspect inflammatoire est en faveur d'une cause infectieuse.

### **1. Adénopathie cervicale**

Une adénopathie doit conduire à un examen détaillé de la tête, des dents, de la sphère ORL et de la thyroïde. Elle est souvent la conséquence d'une infection régionale, mais peut être la première localisation d'un lymphome ou une métastase ganglionnaire d'un cancer cutané révélé par exemple par l'examen du cuir chevelu.

### **2. Adénopathie sus-claviculaire**

Le ganglion sus-claviculaire gauche draine les organes abdominaux (ganglion de Troisier) et le ganglion sus-claviculaire droit draine les organes médiastinaux. La présence d'une adénopathie sus-claviculaire isolée est souvent la traduction de l'existence métastatique d'un cancer sous-jacent.

### **3. Adénopathie axillaire**

Sa présence doit conduire à un examen détaillé des membres supérieurs, mais également des seins et de la paroi thoracique. Il ne faut pas oublier de rechercher une notion récente de blessure ou griffure. Les étiologies sont plus variées et fonction du contexte clinique. L'absence de contexte infectieux évident doit conduire à rechercher un cancer du sein ou un lymphome localisé.

### **4. Adénopathie épitrochléenne**

Ce type d'adénopathies est souvent associé à des infections locales de la main et de l'avant-bras. En l'absence de signe d'infection locale dans ces régions, ces adénopathies orientent vers un nombre limité de causes systémiques : sarcoïdose, bartonellose, syphilis. Dans ces circonstances, les adénopathies épitrochléennes sont fréquemment associées à des adénopathies profondes révélées par des examens d'imagerie (adénopathies pseudolocalisées).

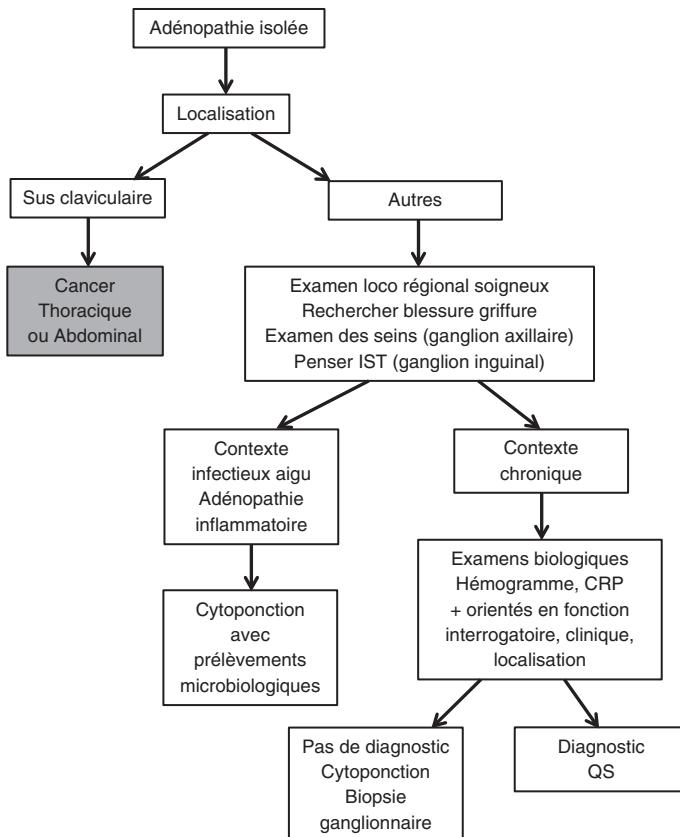
### **5. Adénopathie inguinale**

La présence d'une adénopathie inguinale doit conduire à un examen des membres inférieurs, des organes génitaux externes et de l'anus. La constatation d'adénopathies de petite taille est fréquente dans la région inguinale du fait de l'existence de blessures des membres inférieurs passant souvent inaperçues. Il faut penser à rechercher des éléments en faveur d'une infection sexuellement transmissible (syphilis, chancre mou, maladie de Nicolas et Favre).

Il faut enfin retenir qu'une origine tuberculeuse est possible quelle que soit la localisation de l'adénopathie.

## **B. Conduite à tenir en cas d'adénopathie isolée ([figure 22.1](#))**

La présence d'une adénopathie isolée, en l'absence d'une cause locale évidente, doit conduire à effectuer de manière systématique un hémogramme avec frottis et une sérologie VIH, virus d'Epstein-Barr (EBV) et toxoplasmose (même si ces infections se traduisent souvent par une polyadénopathie). Un dosage de la protéine C réactive (CRP) peut également être demandé, bien que peu orientant. Certaines pathologies systémiques (lupus, sarcoïdose, cancers) peuvent

**Fig. 22.1.** Conduite à tenir devant une adénopathie isolée.

s'accompagner d'un dosage normal de la CRP ; à l'inverse, une élévation de celui-ci n'orientera pas vers une cause en particulier, et il faudra poursuivre quoi qu'il arrive les investigations par un examen cytologique  $\pm$  histologique.

En l'absence d'étiologie évidente (adénopathies satellite d'une infection locale, contexte évocateur d'infection sexuellement transmissible [IST]), il faut examiner les caractéristiques cellulaires du ganglion. Une cytoponction à l'aiguille permet un examen cytologique. Le produit de la cytoponction doit aussi bénéficier d'un examen bactériologique direct et d'une mise en culture avec recherche associée de bacille de Koch. Cet examen peu invasif est malheureusement souvent de faible rentabilité, mais peut permettre de suggérer rapidement un diagnostic (cellules tumorales, cellules de Sternberg). Il ne se substitue pas à la biopsie ganglionnaire (voir ci-après), mais peut orienter rapidement le diagnostic.

La biopsie ganglionnaire, soit partielle et guidée par l'échographie, soit complète (exérèse chirurgicale), est nécessaire dans tous les cas. Le tissu biopsié bénéficie d'un examen anatomopathologique et microbiologique. Idéalement, la biopsie fraîche doit être entièrement transmise au laboratoire d'anatomopathologie où une empreinte sur lame pourra être réalisée pour étude cytologique immédiate et une partie du prélèvement sera congelée, ce qui autorise une analyse plus fine des marqueurs en cas de pathologie tumorale, le reste étant fixé et inclus en paraffine. En résumé, la cytoponction oriente, la biopsie affirme le diagnostic. En plus des colorations habituelles sur les lames, le pathologiste pourra demander des colorations spéciales (Ziehl pour recherche de mycobactéries, Grocott pour recherche de champignons), des analyses immunohistochimiques (sur prélèvement fixé) ou en immunofluorescence (prélèvements frais congelés non fixés).

### III. Polyadénopathies

La démarche diagnostique est différente. En effet, les polyadénopathies ne sont pas la conséquence d'un processus infectieux ou métastatique régional, mais correspondent à une affection systémique infectieuse, tumorale ou immunologique.

- Des signes cliniques évocateurs d'une pathologie systémique (atteinte articulaire, pulmonaire) doivent être recherchés.
- Le mode de survenue peut avoir été brutal ou progressif, associé ou non à des signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement et asthénie).
- L'hypothèse infectieuse sera évoquée si une notion de contagion est présente.
- Il est indispensable de chercher systématiquement une infection par le VIH (primo-infection ou infection chronique).

## A. Étiologie des polyadénopathies

### 1. Étiologies tumorales

Les pathologies tumorales responsables de polyadénopathies sont les hémopathies lymphoïdes : leucémie aiguë lymphoïde, leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström, lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens.

### 2. Étiologies infectieuses

Les étiologies infectieuses sont dominées par les étiologies virales (infections à VIH, à EBV et cytomégalovirus [CMV], rubéole). Des polyadénopathies peuvent s'observer également dans certaines infections bactériennes (infections à mycobactéries, surtout la tuberculose, syphilis, brucellose, maladie de Whipple), ou parasitaire (toxoplasmose, leishmaniose, filariose).

### 3. Étiologies immunologiques

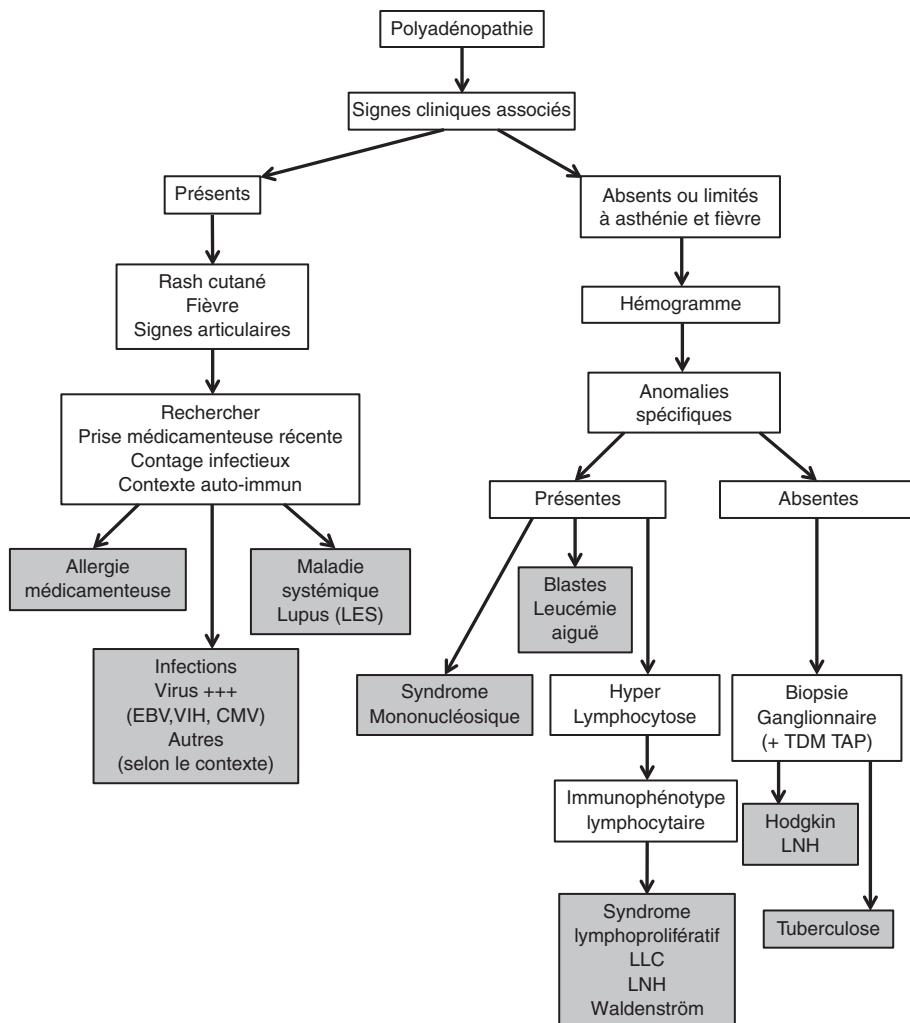
Des adénopathies diffuses bénignes peuvent se rencontrer au cours du lupus systémique, du syndrome de Gougerot-Sjögren ou de la polyarthrite rhumatoïde. Il existe cependant généralement dans ce cas des signes associés (syndrome sec, polyarthrite, lésions cutanées). Cela n'est en revanche pas toujours le cas au cours de la sarcoidose qui peut ne s'exprimer que par une polyadénopathie.

Parmi les causes immunologiques, il convient de mentionner également les réactions médicamenteuses, en général associées à un tableau clinique riche avec fièvre et signes cutanés, survenant en général 9 à 15 jours après la prise de médicament (DRESS). Les médicaments le plus souvent en cause sont les  $\beta$ -lactamines, les anticonvulsivants, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'allopurinol.

Des adénopathies diffuses peuvent se voir dans les maladies dermatologiques chroniques par excès de stimulation antigénique.

## B. Conduite à tenir en cas de polyadénopathie (**figure 22.2**)

L'examen clé à réaliser est l'hémogramme avec frottis sanguin qui peut orienter le diagnostic, en mettant en évidence une hyperlymphocytose (syndromes lymphoprolifératifs), un syndrome mononucléosique ou la présence de blastes évocateurs de leucémie aiguë. Il faut réaliser en parallèle, compte tenu de leur bonne valeur d'orientation, des dosages des transaminases, des



290

**Fig. 22.2.** Conduite à tenir devant une polyadénopathie.

lactates déshydrogénases (LDH) et de la CRP, une électrophorèse des protéines sériques, des sérologies EBV, CMV, VIH, toxoplasmose et une radiographie thoracique.

En l'absence d'orientation étiologique évidente, il faut rapidement réaliser une biopsie ganglionnaire, éventuellement précédée d'une cytoponction (voir plus haut). Le rendement diagnostique est faible pour les adénopathies inguinales et axillaires, et il faut dans la mesure du possible privilégier un autre site de biopsie.

Il ne faut pas oublier de rechercher également dans ce cas des adénopathies profondes en réalisant une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne.

Dans un deuxième temps, toute suspicion de pathologie maligne devra faire demander un TEP-scan, un myélogramme (en cas de suspicion de leucémie) ou une biopsie ostéomédullaire (en cas de suspicion de lymphome).

### Notions indispensables

- Les adénopathies localisées sont le plus souvent en lien avec un processus pathologique dans la zone de drainage (infection, tumeur).
- Les adénopathies diffuses sont le plus souvent en lien avec une infection, une hémopathie maligne, un cancer solide avec des métastases ganglionnaires, ou une pathologie bénigne (sarcoïdose, maladie auto-immune).

- Les adénopathies sont exceptionnellement présentes au cours des proliférations myéloïdes alors qu'une splénomégalie peut se voir dans des affections lymphoïdes ou myéloïdes. Le myélome ne donne ni adénopathies, ni splénomégalie.
- La présence d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie oriente d'emblée vers les causes d'adénopathies diffuses et a donc une valeur sémiologique majeure.

This page intentionally left blank

# Amyloses

- I. Propriétés communes aux différentes amyloses
- II. Caractéristiques des principales amyloses
- III. Manifestations cliniques
- IV. Diagnostic
- V. Traitement

## Item 217 Amylose

### Objectifs pédagogiques

- Diagnostiquer une amylose de type AA ou AL.
- Citer les principaux organes pouvant être impliqués dans le développement de l'amylose.

### Réflexe transversalité

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 181 : Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir
- Item 185 : Déficit immunitaire
- Item 209 : Anémie chez l'adulte et l'enfant
- Item 224 : Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire
- Item 232 : Insuffisance cardiaque de l'adulte
- Item 256 : Protéinurie et syndrome néphrotique de chez l'adulte et de l'enfant
- Item 258 : Néphropathie glomérulaire
- Item 317 : Myélome multiple des os
- Item 350 : Hémorragie digestive

### Pour comprendre

Les amyloses sont un groupe hétérogène de maladies liées au dépôt extracellulaire de protéines capables d'adopter une conformation fibrillaire anormale.

La classification des différentes amyloses dépend de la nature du précurseur protéique.

La formation de fibrilles amyloïdes résulte d'une anomalie du repliement physiologique d'un précurseur protéique qui entraîne la transformation de sa structure en une structure bêta-plissée anti-parallèle. Ce processus peut survenir parce que la protéine a une propension naturelle à adopter une conformation anormale (par exemple la transthyrétine, protéine normale dont l'accumulation progressive, avec le temps, entraîne l'amylose sénile) ou en raison d'une concentration anormalement élevée (par exemple la bêta-2-microglobuline responsable de l'amylose des hémodialysés). Un autre mécanisme, habituel au cours des amyloses héréditaires, est le remplacement d'un seul acide aminé dans une protéine normalement pas ou peu amyloïdogène. Enfin, le dérivé d'un précurseur, par clivage protéolytique ou autre, peut être à l'origine de l'amylose, comme cela est le cas dans certaines amyloses immunoglobuliniques AL où la perte du domaine constant des chaînes légères paraît favoriser leur polymérisation et la formation des fibrilles amyloïdes.

## I. Propriétés communes aux différentes amyloses

Quel que soit le précurseur protéique en cause, les dépôts d'amylose sont constitués de fibrilles rigides, linéaires, non branchées, de longueur indéfinie, d'un diamètre de l'ordre de 10 nm, disposées en amas désordonnés.

Elles ont une structure dite bêta-plissée, dans laquelle les extrémités N- et C-terminales sont orientées dans des directions opposées. Cette configuration est responsable de la fixation du rouge Congo, qui colore tous les dépôts d'amylose de façon sensible et spécifique, en donnant en lumière polarisée une biréfringence jaune vert caractéristique.

Les fibrilles sont formées de 4 à 6 protofilaments enroulés en hélice. Elles sont associées à des composants non fibrillaires communs à tous les types d'amylose. Le plus important est une glycoprotéine, le composant amyloïde P, qui constitue jusqu'à 15 % des dépôts et rend compte de leur caractère pratiquement insoluble en milieu organique. Il provient d'une protéine sérique normale synthétisée par le foie, voisine de la protéine C réactive, la SAP pour *serum amyloid component*. La SAP se lie facilement à des polysaccharides linéaires de structure répétitive, les glycosaminoglycans, dont certains participent à la constitution des différentes amyloses et pourraient jouer un rôle facilitateur dans la constitution des dépôts.

## II. Caractéristiques des principales amyloses

La classification des différentes amyloses dépend de la nature du précurseur protéique ([tableau 23.1](#)).

**Tableau 23.1. Nomenclature et classification des amyloses\***

Protéine amyloïde	Précurseur	Diffusion	Syndromes ou tissus atteints
AL	Chaîne légère d'Ig ( $\kappa, \lambda$ )	G, L	(Primitive) Isolée ou associée au myélome ou à la maladie de Waldenström
AH	Chaîne lourde d'IgG ( $\gamma$ )	G, L	Isolée
AA	apoSAA	G, L	(Secondaire) Infections, inflammations chroniques, tumeurs, TRAPS, FMF, syndrome de Muckle et Wells
ATTR	Transthyréotide mutée	G	Héréditaire
	Transthyréotide normale	G	Sénile
$\text{A}_\beta$ 2M rénale chronique	$\beta_2$ -microglobuline	G	Associée à l'insuffisance terminale
AApoA1	Apolipoprotéine A1	G L	Héréditaire Aortique (intima)
AApoA2	Apolipoprotéine A2	G	Héréditaire
AGel	Gelsoline	G	Héréditaire
ALys	Lysozyme	G	Héréditaire
AFib	Fibrinogène	G	Héréditaire
ACys	Cystatine C	L	Hémorragie cérébrale héréditaire
A $\beta$	Précurseur de la protéine A $\beta$ (A $\beta$ PP)	L	Maladie d'Alzheimer Trisomie 21 Angiopathie amyloïde cérébrale héréditaire ou sporadique

APrPsc	Précureur de la protéine prion	L	Encéphalopathies spongiformes
ACal	Procalcitonine	L	Cancer médullaire de la thyroïde
AANF	Facteur atrial natriurétique	L	Amylose auriculaire isolée
AIAPP	Amyline	L	Îlots de Langerhans du diabète de type 2, insulinome
Alns**	Insuline	L	Iatrogénique
APro**	Prolactine	L	Prolactinome, hypophyse sénile
AKep**	Kératoépithéline	L	Dystrophies cornéennes grillagées
ABri**	BRI-L	L	Démence héréditaire britannique
ALact**	Lactoferrine	L	Vésicule séminale
Amed**	Lactadhéchine	L	Aortique (média)

FMF : fièvre méditerranéenne familiale ; G : amylose généralisée ; L : amylose localisée ; TRAPS : *TNF receptor-associated periodic syndrome*.

\* Les différentes amyloses sont nommées suivant la nature de la protéine impliquée, désignée par le préfixe A (pour amylose) et un suffixe spécifique. Ainsi, la protéine amyloïde dérivée des chaînes légères d'immunoglobulines est désignée AL, l'amylose ATTR est constituée d'un précurseur protéique ATTR dérivé de la transthyréotide, etc.

\*\* Nomenclature non officielle.

## A. Amylose immunoglobulinique (amylose AL et AH)

Les amyloses AH (constituées d'un peptide dérivé d'un domaine VH des chaînes lourdes des immunoglobulines) sont rares et la grande majorité des amyloses immunoglobuliniques sont des amyloses AL où le domaine variable d'une chaîne légère (VL) est le principal constituant des fibrilles amyloïdes.

L'amylose AL est toujours en rapport avec une population monoclonale de cellules de la lignée B sécrétant une chaîne légère, parfois maligne d'un point de vue « carcinologique » (myélome, maladie de Waldenström), souvent apparemment « bénigne » (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS pour *monoclonal gammopathy of undetermined significance* des Anglo-Saxons). Dans ce cas, il n'y a pas, habituellement, d'évolution vers un myélome et l'expression de la maladie dépend uniquement de la faculté de la chaîne légère à former des dépôts. Le clone de plasmocytes qui caractérise ces amyloses « primitives » présente des anomalies cytogénétiques comparables à celles que l'on peut retrouver au cours des gammopathies sans amylose associée. La différence tiendrait au caractère plus ou moins amyloïdogène de la chaîne légère produite et/ou à son excrétion sous forme libre, beaucoup plus fréquente et importante chez les patients ayant une amylose AL que chez les autres. Les caractéristiques physicochimiques et structurelles expliquant le potentiel amyloïdogène des différentes chaînes légères monoclonales restent mal comprises. Elles sont deux à quatre fois plus souvent  $\lambda$  que  $\kappa$ , à la différence des gammopathies monoclonales usuelles (2/3  $\kappa$ , 1/3 $\lambda$ ). Les études des ARN messagers des plasmocytes sécrétant l'immunoglobuline monoclonale suggèrent qu'un petit nombre de gènes codant pour les parties variables des chaînes légères pourraient être utilisés de façon préférentielle, notamment VL $\lambda$ 6, dont l'expression est constamment associée à la présence d'une amylose. Fait remarquable, il semble y avoir une association entre certains gènes et la topographie des dépôts, avec une atteinte rénale prédominante lorsque la chaîne légère est le produit du gène VL $\lambda$ 6 IGLV6S1, une atteinte cardiaque ou autre lorsqu'il s'agit d'un autre V lambda, une atteinte hépatique prédominante en cas de chaîne légère kappa.

## B. Amylose AA

Les fibrilles des amyloses AA sont constituées d'un polypeptide de 8,5 KDa, la protéine AA. Celle-ci dérive d'une apoprotéine, la SAA, produite par le foie au cours de la réaction inflammatoire durant laquelle sa concentration sérique peut être multipliée par 1 000. Parmi les

isotypes de SAA présents dans le sérum humain, deux (SAA1 et SAA2) sont amyloïdogènes. Leur fonction n'est pas connue.

Des dépôts d'amylose AA peuvent s'observer dans deux types de situations :

- ils peuvent être la conséquence d'une inflammation de longue durée, d'origine infectieuse ou liée à une maladie inflammatoire chronique. Ces amyloses AA « secondaires » sont aujourd'hui rares dans les pays développés où elles ne compliquent plus que certaines polyarthrites (notamment juvéniles) et de rares maladies inflammatoires chroniques intestinales mal contrôlées. En revanche, elles restent prédominantes dans les pays en voie de développement;
- les amyloses AA peuvent compliquer une maladie génétique caractérisée par la mutation héréditaire d'un facteur de contrôle de la réaction inflammatoire. La plus fréquente de ces pathologies, regroupées sous le terme de « fièvres auto-inflammatoires », est la fièvre méditerranéenne familiale ou maladie périodique. Les autres sont plus rares : syndrome de Muckle et Wells, TRAPS (pour *TNF receptor-associated periodic syndrome*) et syndrome d'hyper-IgD.

## C. Amyloses héréditaires

À l'exception des amyloses des fièvres auto-inflammatoires, les amyloses familiales sont dues à l'expression d'un variant très amyloïdogène d'une protéine normale, du fait d'une mutation ponctuelle du gène correspondant. Ces maladies ont le plus souvent une transmission autosomique dominante. La plus fréquente est l'ATTR, due à diverses mutations (plus de 80 connues) du gène de la transthyrétine (TTR), autrefois appelée préalbumine. La mutation Met 30, remplaçant une valine par une méthionine, est la plus habituelle et caractérise la principale neuropathie amyloïde familiale, initialement décrite au Portugal. En plus du nerf périphérique, l'amylose ATTR peut donner des atteintes cardiaques, rénales et des opacités vitréennes. Elle existe sous forme endémique, dans quelques régions du Portugal, de la Suède et du Japon, et sous forme sporadique, moins sévère et à début souvent plus tardif.

En dehors de la transthyrétine, la mutation de nombreuses autres protéines peut, plus rarement, être à l'origine d'amyloses héréditaires (voir [tableau 23.1](#)).

## D. Amylose cardiaque sénile

La transthyrétine native, non mutée, est elle-même faiblement amyloïdogène. Avec l'âge, elle est susceptible d'aboutir à la constitution de dépôts myocardiques. Cette forme d'amylose est fréquente (plus de 25 % des sujets très âgés ont des dépôts d'amylose dans le cœur à l'autopsie). Elle touche essentiellement les hommes âgés et peut être responsable d'une insuffisance cardiaque grave mais est, le plus souvent, asymptomatique.

## E. Amylose des hémodialysés

Le précurseur protéique de l'amylose des hémodialysés est la  $\beta_2$ -microglobuline ( $\beta_2$ m), protéine de 12 kD constitutive de toutes les molécules HLA de classe I. Du fait de son élimination rénale, le taux sérique de la  $\beta_2$ m, normalement inférieur à 2 mg/l, dépasse souvent 50 mg/l en situation d'insuffisance rénale et l'accumulation prolongée de la protéine peut conduire à l'apparition d'une amylose A $\beta_2$ m. En pratique, cela ne survient qu'après une période de dialyse d'au moins 5 à 6 ans et les membranes modernes d'hémodialyse, plus perméables, réduisent ce risque. La  $\beta_2$ m se lie au collagène et cette interaction expliquerait la distribution principalement articulaire et périarticulaire des dépôts amyloïdes des hémodialysés.

## F. Amyloses diverses

Des dépôts d'amylose peuvent également être observés au niveau d'organes endocrines de personnes âgées et au sein de certaines tumeurs secrétant des hormones polypeptidiques. Dans ces situations, l'amylose est constituée de produits de dégradation de l'hormone elle-même ou d'une prohormone. C'est le cas pour l'amylose liée à la calcitonine des carcinomes médullaires de la thyroïde, l'amylose cardiaque dérivée du facteur natriurétique atrial ou encore l'amylose pancréatique due à des polypeptides produits par les îlots de Langerhans.

Les plaques séniles extracellulaires associées à une dégénérescence neurofibrillaire, qui définissent la maladie d'Alzheimer, témoignent d'une forme d'amylose. Elles correspondent à l'accumulation extracellulaire d'un peptide «  $\beta$ -amyloïde » ( $A\beta$ ) issu du clivage d'une protéine membranaire, l'APP (*amyloid precursor protein*). Ce clivage est réalisé par des complexes enzymatiques définissant des sécrétases, et les formes familiales de maladie d'Alzheimer (moins de 10 % des cas) touchent les gènes codant pour l'APP ou pour des constituants de la sécrétase. Le gène de l'APP se situe sur le chromosome 21 et sa duplication peut provoquer une angiopathie amyloïde avec démence.

## III. Manifestations cliniques

Même s'il existe des formes localisées, l'amylose est très habituellement une maladie multiviscérale, susceptible de toucher pratiquement tous les organes (voir tableau 23.1). L'amylose AL, responsable du plus grand nombre de manifestations cliniques, est prise ici comme description-type.

297

### A. Amylose AL

Le nombre de cas d'amylose AL est en France de l'ordre de 500 par an. L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans environ. Il existe une prédominance masculine modérée. La plupart des malades présentent une atteinte rénale et/ou cardiaque.

L'atteinte cardiaque conditionne le pronostic, en étant à l'origine du décès environ une fois sur deux. Le plus souvent, elle se traduit par une cardiomyopathie restrictive annoncée par une période d'asthénie précédant l'apparition d'une dyspnée. Cette situation évolue vers une insuffisance cardiaque avec adiastolie, souvent accompagnée de troubles du rythme, auriculaires et ventriculaires, et d'anomalies de la conduction. L'ECG peut montrer un micro-voltage dans les dérivations périphériques et des ondes Q de pseudonécrose en antérieur. L'échographie retrouve un aspect brillant, granité du muscle cardiaque ainsi qu'une hypertrophie concentrique des parois, en particulier du septum interventriculaire. Une épaisseur du septum supérieure à 15 mm signe une atteinte cardiaque sévère, de mauvais pronostic. L'IRM cardiaque peut permettre un diagnostic précoce. Surtout, le dosage des taux sériques des biomarqueurs cardiaques, NT-ProBNP et troponine, est indispensable à l'évaluation de la gravité de la maladie, dont ils représentent le facteur pronostique essentiel. En fonction des paramètres suivants (NT-ProBNP < 332 ng/l et troponine T < 35 ng/l ou troponine ultrasensible < 70 ng/l), la classification actuelle (dite de la Mayo Clinic) distingue des stades 1 (les deux normaux), 2 (un anormal) et 3 (les deux anormaux) avec, pour les stades 3, une espérance de vie qui reste limitée à quelques mois sans traitement efficace.

L'atteinte rénale se manifeste le plus souvent par un syndrome néphrotique évoluant progressivement vers une insuffisance rénale en général sans hypertension et avec des reins de taille normale. L'atteinte glomérulaire s'accompagne d'une protéinurie avec albuminurie prédominante qui persiste jusqu'au stade d'insuffisance rénale terminale. L'hématurie microscopique est exceptionnelle.

En dehors du cœur et des reins, des dépôts d'amylose AL peuvent s'observer pratiquement dans tous les organes, à l'exception du système nerveux central. L'atteinte de celui-ci, si elle survient, est habituellement secondaire à la migration d'un caillot à partir d'une thrombose auriculaire gauche compliquant un cœur amyloïde.

Les principales manifestations symptomatiques secondaires à des dépôts sont les suivantes :

- l'atteinte du tractus gastro-intestinal, fréquente, peut se manifester par des troubles de la motilité digestive (souvent favorisés par une neuropathie autonome associée), une malabsorption, des perforations, des hémorragies ou une obstruction intestinale. La macroglossie s'observe dans 15 % des cas ([figure 23.1](#)). Elle peut être suffisamment importante pour gêner l'alimentation et obstruer les voies aériennes. Elle est pratiquement pathognomique des amyloses AL. L'hépatomégalie est un symptôme initial dans 30 % des cas, mais les fonctions hépatiques sont habituellement normales ou marquées par une cholestase anictérique modérée. Un hypersplénisme, en général associé à une splénomégalie, peut occasionnellement se rencontrer ;
- une neuropathie périphérique survient dans 20 % des cas, responsable d'une polyneuropathie sensorielle douloureuse longueur-dépendante, suivie plus tard de déficit moteur. Une neuropathie autonome, cause d'hypotension orthostatique, d'une perte de la sudation, de troubles gastro-intestinaux, d'un dysfonctionnement vésical et d'impuissance, peut être isolée ou associée à la neuropathie périphérique ;
- l'atteinte cutanée peut prendre la forme d'un purpura, typiquement périoculaire, d'écchymoses ([figure 23.2](#)), de papules, de nodules et de plaques atteignant en général la face et la partie supérieure du tronc. Rarement, des formes bulleuses sont observées ;

298



**Fig. 23.1. Macroglossie avec empreintes des dents au cours d'une amylose AL.**

(Source : Unité transversale d'allergologie, CHRU de Tours, Pr A. Jaccard.)



**Fig. 23.2. Ecchymoses palpébrales au cours d'une amylose AL.**

(Source : Unité transversale d'allergologie, CHRU de Tours, Pr A. Jaccard.)

- la substance amyloïde peut aussi infiltrer les articulations et se traduire par l'installation progressive d'une polyarthropathie bilatérale et symétrique atteignant poignets, doigts, épaules et genoux. Un syndrome du canal carpien est associé une fois sur deux. Des déformations digitales par infiltration des gaines tendineuses et la présence de nodosités sous-cutanées périarticulaires, responsables au niveau des épaules d'un aspect pseudo-athlétique « en épaulette » sont évocatrices ;
- les dépôts d'amylose AL survenant dans les autres organes sont rarement symptomatiques. C'est le cas, par exemple, des localisations pulmonaires, nodulaire ou interstitielle, qui sont fréquemment retrouvées à l'autopsie. Des signes hémorragiques potentiellement graves, secondaires à un déficit en facteur X et parfois aussi en facteur IX ou à une fibrinolyse accrue, peuvent survenir ; ils sont considérés comme liés à l'adsorption des facteurs en cause sur les fibres amyloïdes.

L'existence d'amyloses AL non plus systémiques mais localisées doit être mentionnée. Elles correspondent, en général, à la production *in situ*, le plus souvent par une prolifération lymphomateuse de bas grade, de chaînes légères qui se déposent près de leur lieu de synthèse. Les formes les plus fréquentes sont l'amylose localisée des paupières, l'amylose trachéobronchique et les amyloses vésicales.

## B. Particularités cliniques des autres amyloses

### 1. Amylose AA « secondaire »

L'amylose AA est moins sévère que l'amylose AL, mais l'atteinte rénale est plus constante et peut conduire à une insuffisance rénale terminale qui conditionne le pronostic. La présentation la plus habituelle de l'amylose AA « secondaire » est marquée par la survenue, au cours d'une infection de longue durée ou d'une maladie inflammatoire chronique imparfaitement contrôlée, d'un syndrome néphrotique avec ou sans insuffisance rénale.

Les patients peuvent présenter une hépatosplénomégalie. La rate est toujours le siège de dépôts d'amylose et un hyposplénisme peut apparaître. Les glandes surrénales sont atteintes dans un tiers des cas et le foie est infiltré chez un quart des patients. La fonction de ces organes est en général préservée, mais l'atteinte hépatique est un signe de maladie extensive associée à un pronostic défavorable.

Il existe habituellement une atteinte histologique cardiaque et digestive qui est rarement symptomatique. Les neuropathies périphériques sont exceptionnelles.

### 2. Amylose AA et fièvre méditerranéenne familiale

L'amylose accompagnant la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est une amylose AA systémique dont l'atteinte principale, comme dans les amyloses AA d'autre origine, est rénale. Son incidence est variable suivant les ethnies concernées par la FMF. Le patient est le plus souvent originaire de l'est méditerranéen. L'incidence est plus importante chez les juifs sépharades, moindre chez les Arméniens. La présence de la maladie varie également à l'intérieur d'une même famille et tous les malades présentant des accès fébriles avec des douleurs abdominales, articulaires ou thoraciques ne développent pas une amylose. À l'inverse, de rares malades ont une amylose sans jamais avoir présenté d'épisées de sérites.

De façon remarquable, le traitement continu par colchicine réduit la fréquence des accès fébriles et prévient le développement d'une amylose.

### 3. Amylose des hémodialysés

Cette amylose survient après plusieurs années de dialyse, d'autant plus rapidement que l'on utilise des membranes de dialyse totalement imperméables aux petites molécules.

L'amylose A $\beta_2$ M des hémodialysés chroniques a une expression quasi exclusivement ostéoarticulaire et périarticulaire. Les symptômes sont liés aux dépôts ligamentaires (syndrome du canal carpien, fréquent et habituellement le premier signe), tendineux (ténosynovite des fléchisseurs des doigts) et synoviaux (synovites de sièges divers, notamment scapulaires ; épanchements, en particulier au niveau des genoux). Il s'y associe des géodes d'abord asymptomatiques avant de participer, par leur extension, à l'installation d'arthropathies destructrices (genoux, hanches).

#### **4. Amyloses héréditaires (en dehors de la fièvre méditerranéenne familiale)**

Ces amyloses héréditaires peuvent être classées en trois groupes en fonction des signes cliniques prédominants : neuropathie périphérique, cardiopathie ou néphropathie. Les polyneuropathies amyloïdes familiales sont associées à des variants de plusieurs protéines, surtout la transthyrétine, mais aussi la gelsoline et l'apolipoprotéine AI (apoAI). Certains variants de la transthyrétine sont également responsables d'amylose cardiaque. Le troisième groupe est constitué de formes d'amylose rénale héréditaire liées à des variants de l'ApoAI, de la chaîne alpha du fibrinogène ou du lysozyme.

### **IV. Diagnostic**

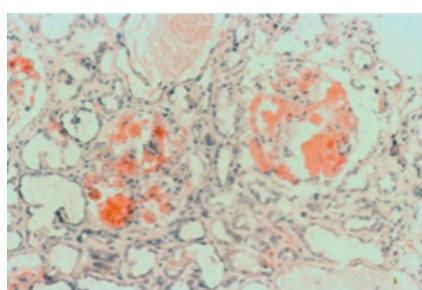
Le diagnostic d'amylose nécessite impérativement une confirmation histologique. Il implique donc la réalisation d'une biopsie et son étude par des colorations spécifiques, principalement par le rouge Congo ([figure 23.3](#)).

300

La biopsie d'un organe symptomatique (rein, cœur, nerf périphérique, etc.) est la plupart du temps positive mais pas sans risque. Elle ne doit donc, en principe, être envisagée qu'en cas de négativité de biopsies moins invasives, que justifie la dissémination des dépôts.

Les biopsies non invasives les plus performantes sont la ponction de graisse sous-cutanée et la biopsie de glandes salivaires accessoires. La biopsie médullaire est positive chez 50 % des patients ayant une amylose AL et l'association ponction de graisse sous cutanée-biopsie médullaire est considérée par certains auteurs nord-américains comme l'attitude de référence. Les faux négatifs sont fréquents, souvent liés à l'absence de vaisseaux sur des prélèvements trop superficiels. L'examen histologique, particulièrement de fragments recueillis par ponction de graisse sous-cutanée, de petite taille, demande un pathologiste averti.

Dans tous les cas, le diagnostic d'amylose, une fois établi, doit être complété par une caractérisation de la nature des dépôts. Cette étape de diagnostic précis du type d'amylose repose essentiellement sur l'étude par immunohistochimie (IH) ou immunofluorescence (IF) en utilisant différents anticorps, antichaînes légères pour l'amylose AL sur fragments congelés, anti-SAA



**Fig. 23.3. Coloration par le rouge Congo au niveau des glomérules révélant l'atteinte rénale de l'amylose.**  
(Source : Unité transversale d'allergologie, CHRU de Tours, Pr A. Jaccard.)

pour l'amylose AA et antitransthyrétine pour l'amylose ATTR, ou autres anticorps identifiant d'autres amyloses héréditaires. L'IH et l'IF ne permettent pas toujours une caractérisation précise du type d'amylose. Dans ce cas, il peut être justifié de recourir à des techniques très spécialisées – immunoélectronique ou analyse protéomique de l'extrait d'une biopsie positive. La scintigraphie au composant P marqué représente une approche intéressante pour évaluer, de façon non invasive, la diffusion des dépôts amyloïdes à l'échelon de l'ensemble de l'organisme. Elle n'est pas actuellement réalisable en France, pour des raisons de disponibilité de la substance P radioactive.

Le diagnostic d'amylose impose de rechercher la présence d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale sérique et/ou urinaire :

- les techniques immunochimiques classiques permettent sa détection dans environ 90 % des cas d'amylose AL, avec détection d'une chaîne légère (CL) monotypique (« protéinurie de Bence-Jones ») dans 70 % des cas ;
- le dosage des CL libres sériques, examen néphéломétrique utilisant des anticorps spécifiques des CL libres, est plus performant : il permet de mettre en évidence un excès de CL libres d'un type donné, κ ou λ, dans la grande majorité (95 %) des amyloses AL, alors qu'un rapport κ/λ anormal ne s'observe que chez un tiers des patients avec une Ig monoclonale non compliquée. Il est aujourd'hui l'examen essentiel, indispensable au diagnostic et au suivi de toute amylose AL ;
- la mise en évidence d'un excès d'une CL ou d'une Ig monoclonale entière justifie la recherche d'une éventuelle hémopathie maligne avérée associée, le plus souvent d'un myélome (myélogramme recherchant un excès de plasmocytes et, surtout, l'existence de plasmocytes dystrophiques, radiographies du squelette axial) ou, plus rarement, si l'Ig monoclonale est une IgM, d'une hémopathie lymphoplasmocytaire, type maladie de Waldenström.

La découverte d'une Ig monoclonale, éventualité fréquente chez le sujet âgé, ne doit pas conduire à affirmer formellement le diagnostic d'amylose AL. L'étude génétique de 350 patients ayant une amylose considérée comme AL a montré qu'en fait 34 d'entre eux, dont 8 avaient une Ig monoclonale, avaient une forme d'amylose héréditaire (Afib ou ATTR). La caractérisation de la nature des dépôts doit donc être considérée comme pratiquement indispensable.

## V. Traitement

La prise en charge des malades ayant une amylose reste difficile. Le pronostic et l'évolution des amyloses dépendent du type et de l'extension des dépôts ainsi que de l'importance de l'atteinte cardiaque.

Si certaines amyloses restent sans traitement spécifique, des progrès importants ont été faits dans le traitement des formes où l'on peut entraîner une diminution notable du précurseur protéique responsable.

Les nouveaux traitements en cours d'étude, agissant directement sur les dépôts d'amylose, laissent espérer une meilleure prise en charge de l'ensemble des amyloses.

Trois types de traitement sont à envisager.

### A. Traitements visant à éliminer les dépôts constitués

Les approches pharmacologiques ayant utilisé le diméthylsulfoxyde (DMSO) et un dérivé d'anthacycline, l'I-Dox, ne sont pas ou peu efficaces. Un analogue des glycosaminoglycanes, le Fibrillex™, qui agit par compétition avec les composés de ce type qui participent à la constitution des fibrilles amyloïdes, a été rapporté comme susceptible de ralentir l'évolution des insuffisances rénales compliquant l'amylose AA.

L'utilisation d'anticorps monoclonaux (AcM) reconnaissant des constituants de l'amylose paraît beaucoup plus intéressante. Trois approches sont en cours d'évaluation :

- l'administration d'AcM murins anti-CL humaines dirigés contre un épitope conformationnel spécifique de la substance amyloïde, présent quel que soit son type, a permis une élimination accélérée des dépôts d'amylose dans des modèles murins (souris porteuses de tumeurs amyloïdes expérimentales). Leur développement chez l'homme, à partir d'AcM humanisés, est en cours ;
- surtout, l'utilisation d'anticorps antisubstance P a montré des résultats remarquables dans un modèle murin d'amylose AA. Chez l'homme, un petit nombre de malades a déjà été traités et les données préliminaires sont très encourageantes. La prise préalable d'un chélateur de la substance P, le CPHPC, qui en permet l'élimination rapide du sérum, est indispensable pour éviter la formation de complexes immuns circulants et leurs conséquences, rénales ou autres ;
- enfin, des anticorps monoclonaux comme le NEOD001, reconnaissant des épitopes conformati<sup>n</sup>nels des agrégats, solubles ou déjà déposés de la CL amyloïdogène sont en cours de développement. L'utilisation du NEOD001 permet d'obtenir des réponses d'organes, rénale et cardiaque, dans plus de la moitié des cas.

## B. Traitements visant à diminuer la production ou le taux circulant des précurseurs protéiques

### 1. Amylose AL

Les premières études consacrées au traitement de l'amylose AL ont montré qu'une chimiothérapie orale associant un agent alkylant, le melphalan, et la prednisone (schéma de type MP) améliorait la survie et que cette amélioration était liée à l'obtention d'une diminution significative du taux de l'Ig monoclonale, c'est-à-dire d'une réponse immunochimique. Plus récemment, l'introduction de la dexaméthasone, toujours associée au melphalan (schéma M-Dex), a permis une amélioration notable de l'espérance de vie des malades, souvent limitée à quelques mois sous MP, en augmentant la fréquence et la rapidité de la réponse immunochimique, élément pronostique essentiel, particulièrement en cas d'atteinte cardiaque symptomatique.

Les résultats des traitements du myélome par melphalan à fortes doses et autogreffe de cellules souches ont incité à appliquer cette stratégie à l'amylose, en sélectionnant les malades susceptibles de tolérer le traitement. Même effectuée chez des malades jeunes, ayant un état cardiorespiratoire, hépatique et général correct, ces traitements intensifs restent à risque avec un taux de mortalité précoce toujours de l'ordre de 10 %. Malgré leurs risques, les traitements intensifs ont été considérés par certains comme supérieurs aux traitements classiques parce qu'entraînant plus souvent des réductions plus importantes de production de l'Ig monoclonale. Pour d'autres, cette possible supériorité n'était que le résultat d'un biais de sélection, le fait de pouvoir être candidat au traitement intensif étant, en soi, un facteur de bon pronostic. Cette position a été confortée par la comparaison randomisée d'un schéma de type intensif avec un traitement par M-Dex, réalisée en France chez 100 malades non sélectionnés. Cette étude a montré que la chimiothérapie orale séquentielle apportait une meilleure survie non seulement à l'ensemble des malades, mais aussi à ceux qui avaient tous les critères de recevabilité de l'autogreffe.

L'introduction des nouveaux médicaments du myélome, en particulier du premier inhibiteur du protéasome, le bortézomib (Velcade®), permet d'obtenir un taux de réponse hématologique plus important et l'évaluation de l'association M-Dex + bortézomib par rapport au M-Dex seul est en cours. Dans l'attente de ces données, le schéma M-Dex est la référence, avec incitation à rajouter le bortézomib en cas de non-réponse après 1 à 3 cures, selon le degré d'atteinte cardiaque. En cas d'atteinte cardiaque particulièrement symptomatique (stade 3), il est même recommandé d'utiliser d'emblée le bortézomib (schéma de type VCD, associant bortézomib,

cyclophosphamide et dexaméthasone). En cas de non-réponse, les autres traitements efficaces dans le myélome, en particulier le lénalidomide, peuvent être utilisés. Plus récemment, l'anticorps monoclonal anti-CD38, antigène surexprimé à la surface des plasmocytes, actuellement utilisé dans le myélome, apparaît également très efficace et bien toléré chez les malades avec amylose AL non-répondeurs ou en rechute.

Dans les amyloses associées à une Ig monoclonalement de type IgM, les traitements donnés dans la maladie de Waldenström, en particulier la bendamustine associée au rituximab, sont utilisés. L'évaluation de la réponse immunochimique repose sur le suivi du taux des CL libres sériques doit tenir compte de la différence ( $d$ ) entre les taux de la CL en cause et de celle non impliquée (dFLC), en considérant une très bonne réponse (TBRP) lorsque la dFLC est  $\leq 40$  mg/l et une réponse partielle (PR) en cas de diminution de la dFLC  $> 50\%$ . Parmi les facteurs de réponse clinique, l'évolution des taux des biomarqueurs cardiaques NT-ProBNP et troponine est, également, un facteur clé du pronostic.

Le pronostic s'est considérablement amélioré et la survie médiane qui n'était que d'un an et demi à la fin des années 1990 est maintenant supérieure à 5 ans, le pronostic des patients qui ont une atteinte cardiaque très sévère (stade III du score de la Mayo Clinic avec un NT-proBNP  $> 9500$  pg/ml) restant très péjoratif.

## 2. Amylose AA

Au cours de la FMF, la colchicine, administrée tôt, de façon continue, à faible dose (1 mg/j), empêche la survenue des accès fébriles et prévient l'apparition de l'amylose rénale. Son efficacité dans les autres amyloses AA n'est pas démontrée. Elle est totalement inefficace dans l'amylose AL. Lorsque l'amylose AA est liée à une maladie inflammatoire, le retour à la normale du taux de SAA par traitement de la pathologie en cause, lorsqu'il peut être obtenu, entraîne une régression ou une stabilisation de l'amylose dans la grande majorité des cas. Les molécules anti-TNF pourraient être intéressantes à cet égard.

## 3. Amylose $A\beta_2M$

La meilleure prévention de l'amylose des dialysés est une transplantation rénale précoce, avant la survenue d'une atteinte articulaire. Si la transplantation est réalisée quand les lésions sont déjà constituées, le rétablissement d'une fonction rénale normale arrête l'évolution de l'amylose et s'accompagne d'une amélioration importante des douleurs, sans disparition des lésions géodiques. En situation d'hémodialyse, l'utilisation de membranes de dialyse perméables et biocompatibles retarde l'apparition de l'amylose.

## 4. Amylose ATTR

La transthyrétine étant quasi uniquement synthétisée par le foie, la transplantation hépatique est un traitement efficace des amyloses ATTR. Elle entraîne pratiquement la disparition de la protéine mutée du sérum. L'efficacité et la survie sont d'autant meilleures que la transplantation est pratiquée tôt, avant l'apparition des troubles neurologiques sévères ou de l'atteinte cardiaque. Des dépôts peuvent continuer à se former après transplantation, soit dans les sites où persiste une synthèse de protéine mutée comme l'œil, soit par dépôt de la protéine native sur les dépôts déjà constitués, en particulier au niveau du cœur. La transplantation hépatique peut également être efficace dans les amyloses par mutation du gène de la chaîne alpha du fibrinogène.

Un médicament stabilisant les tétramères de transthyrétine, le tafamidis, peut ralentir l'évolution du déficit neurologique périphérique quand il est donné à un stade précoce, en cas de mutation V30M de la TTR. Aucun effet sur les complications cardiaques n'a été établi. D'autres molécules sont actuellement testées, en particulier le principe actif du thé vert, l'épigallocatechine, et un antibiotique, la tétracycline.

## C. Traitements visant à lutter contre les conséquences délétères des dépôts

Les complications viscérales de la maladie justifient fréquemment des traitements symptomatiques.

Le syndrome néphrotique nécessite le recours aux diurétiques, en sachant qu'une hypovolémie excessive favorise hypotension et thrombose. La dialyse est requise en cas d'insuffisance rénale terminale, permettant de prolonger la survie, surtout en l'absence d'atteinte cardiaque concomitante. Dans cette situation, la transplantation rénale peut être indiquée, même s'il existe un risque de récidive de la maladie amyloïde sur le greffon en l'absence de traitement spécifique efficace.

Le traitement symptomatique des atteintes cardiaques est difficile. La digoxine est classiquement contre-indiquée mais semble pouvoir être utilisée pour ralentir le cœur en cas de troubles du rythme rapides. Les  $\beta$ -bloquants, qui ralentissent le cœur et font baisser le débit cardiaque, et les inhibiteurs calciques, qui sont inotropes négatifs, sont contre-indiqués. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont mal tolérés en raison du bas débit cardiaque et de l'hypotension, fréquents chez ces patients. Le traitement repose essentiellement sur les diurétiques (furosémide et thiazidiques) dont la dose doit être adaptée pour diminuer la surcharge volémique sans entraîner une hypotension trop importante. Les pacemakers sont de plus en plus utilisés puisqu'il semble que la majorité des décès soient liés à des bradycardies importantes, non prévenues par les défibrillateurs implantables dont la place n'est pas complètement établie. Un petit nombre de transplantations cardiaques a été effectué avec une bonne survie si le traitement a permis, avant ou après la transplantation, une bonne réponse hématologique.

### Notions indispensables

- Les amyloses regroupent plusieurs maladies, pouvant impliquer des protéines différentes.
- La protéine amyloïde forme des dépôts organisés extracellulaires constitués de fibrilles rigides et linéaires, associée à des composants sériques non fibrillaires communs (SAP).
- Dans l'amylose AA, la protéine AA dérive d'une protéine SAA élevée au cours de l'inflammation chronique ou récurrente (fièvres auto-inflammatoires héréditaires).
- L'amylose héréditaire la plus fréquente est due à des mutations de la transthyrétine; elle est souvent révélée par des neuropathies périphériques.
- Dans l'amylose AL, la partie variable de la chaîne légère monoclonale ( $\lambda > \kappa$ ) est le principal constituant des fibrilles amyloïdes. Les atteintes rénale (syndrome néphrotique) et cardiaque (cardiomyopathie hypertrophique) sont fréquentes, mais les dépôts peuvent être retrouvés dans de nombreux tissus. L'atteinte cardiaque a une valeur pronostique majeure.
- Le diagnostic d'amylose nécessite impérativement une confirmation histologique (biopsie de la graisse sous-cutanée, des glandes salivaires accessoires ou d'organe symptomatique). La coloration au rouge Congo est positive et doit être complétée par une caractérisation de la nature des dépôts (immuno-histochimie ou immunofluorescence).
- Les principes du traitement sont de diminuer la production du précurseur protéique amyloïde et de favoriser l'élimination des dépôts constitués.

VI

# **Thérapeutique immunologique**

This page intentionally left blank

# Biothérapies et thérapies ciblées

- I. Biothérapies moléculaires
- II. Biothérapies cellulaires
- III. Thérapie génique *ex vivo*
- IV. Considérations générales sur l'utilisation des biothérapies

**Item 198** Biothérapies et thérapies ciblées

**Objectifs pédagogiques**

- Connaître les bases cellulaires et moléculaires des cellules souches embryonnaires et adultes, des cellules reprogrammées.
- Connaître les principes des thérapies cellulaires et géniques.
- Expliquer les principes d'évaluation des biothérapies.
- Connaître les bases cellulaires et tissulaires d'action des thérapies ciblées.
- Argumenter les principes de prescription et de surveillance.

**Réflexe transversalité**

Les notions abordées dans ce chapitre sont en lien avec d'autres items de l'ECN. Nous vous conseillons en particulier de voir ou revoir les items suivants :

- Item 188 : Pathologies auto-immunes
- Item 187 : Fièvre chez l'immunodéprimé
- Item 197 : Transplantation d'organes. Aspects épidémiologiques et immunologiques. Aspects éthiques et légaux. Principes de traitement et surveillance. Complications et pronostic
- Item 291 : Traitements des cancers
- Item 319 : La décision thérapeutique personnalisée : bon usage dans des situations à risque
- Item 312 : Éducation thérapeutique, observance et automédication

**Pour comprendre**

Les termes « biothérapies » et « thérapies ciblées » recouvrent des stratégies thérapeutiques très hétérogènes, dont certaines, très innovantes et en développement, sont encore du domaine de la recherche clinique. On en distingue plusieurs types :

- les thérapies moléculaires qui regroupent les immunoglobulines polyclonales, les anticorps monoclonaux, les interleukines, des chimiokines et de petites molécules ciblant des voies de signalisation ;
- les thérapies cellulaires et les thérapies géniques qui concernent des produits cellulaires manipulés *ex vivo* avant d'être administrés au patient ;
- les vaccins génétiques et d'autres thérapies géniques qui exercent directement leur action *in vivo*.

Du fait de l'évolution de la réglementation européenne en matière de médicaments de thérapie innovante (MTI), il est préférable d'utiliser les termes de biomédicaments pour les protéines thérapeutiques et de médicaments vivants pour la thérapie cellulaire et la thérapie génique ex vivo.

## I. Biothérapies moléculaires

### A. Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines identiques dirigées contre le même épitope, et utilisées à des fins thérapeutiques. Ils ont permis, depuis le début du XXI<sup>e</sup> siècle, une énorme avancée dans le traitement de pathologies tumorales et auto-immunes. Ces anticorps peuvent être utilisés libres ou conjugués à des molécules cytotoxiques.

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques peuvent être produits chez la souris (anticorps murins), manipulés génétiquement pour être chimériques ou humanisés, ou directement d'origine humaine. Selon leur mode d'obtention, on leur associe respectivement le suffixe -momab, -ximab, -zumab ou -mumab.

Le mécanisme d'action *in vivo* des anticorps monoclonaux repose sur au moins trois mécanismes : 1) une action directe en bloquant ou en activant la fonction de la molécule reconnue, permettant ainsi d'empêcher la croissance par exemple de cellules tumorales ou d'induire l'immunomodulation de cellules immunitaires; 2) la lyse de la cellule ciblée en activant le complément jusqu'à la formation du complexe d'attaque membranaire; 3) une action par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (*antibody dependent cytotoxicity [ADCC]*) en engageant les récepteurs aux immunoglobulines (Fc récepteurs) des cellules NK ou des macrophages. Les IgG1, qui activent le complément et sont reconnues par Fc gamma RIII (CD16) exprimé par les cellules NK, sont les plus fréquemment utilisées.

308

### B. Exemples d'anticorps monoclonaux thérapeutiques

Le [tableau 24.1](#) et l'annexe montrent quelques principaux exemples d'anticorps monoclonaux thérapeutiques.

Ces anticorps sont de plus en plus utilisés notamment en oncologie, seuls ou en association, afin d'inhiber la croissance tumorale, mais aussi pour bloquer des voies de régulation négative de la réponse immune parfois utilisées par les cellules tumorales pour échapper à la réponse immune, permettant ainsi de restaurer la réponse immunitaire antitumorale : ce sont les inhibiteurs des points de contrôle de la réponse immunitaire (*immune checkpoint inhibitors*).

Les anticorps thérapeutiques sont aussi utilisés pour le traitement de pathologies inflammatoires et auto-immunes, et aussi de certaines allergies sévères. Ces stratégies thérapeutiques sont en plein développement.

### C. Cytokines et interféron

#### 1. Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)

Le G-CSF est un facteur de croissance hématopoïétique. Le G-CSF recombinant humain (Neupogen®) est largement utilisé pour stimuler l'hématopoïèse et diminuer les phases d'aplasie chez les patients traités par des chimiothérapies lourdes dans le cadre d'hémopathies malignes.

**Tableau 24.1.** Principaux exemples d'anticorps monoclonaux thérapeutiques

Nom	Isootype	Molécule cible	Expression cellulaire	Mode d'action	Pathologies concernées	Toxicité et effets secondaires
Rituximab	IgG1	CD20	Lymphocytes B matures normaux et tumoraux	Inhibition de la prolifération B	Lymphome B, LLC, anémie hémolytique, purpura thrombopénique idiopathique, polyarthrite rhumatoïde	Relargage cytokinique, toxicité hématologique, sensibilité aux infections
Alemtuzumab (Campath®)	IgG1	CD52	Lymphocytes B et T, monocytes, macrophages	Bloquage des fonctions cellulaires et Cytotoxicité	LLC, sclérose en plaques	Relargage cytokinique, risque accru d'infections opportunistes
Trastuzumab (Herceptine®)	IgG1	Antigène Her2/neu (récepteur erb-B2)	Cellules tumorales, cancer du sein	Bloquage des fonctions cellulaires	Cancers du sein Her2/neu positifs	Risque de toxicité cardiaque
Bevacizumab (Avastin®)	IgG1	Vascular endothelial growth factor (VEGF)	Cellules endothéliales	Bloquage de l'angiogénèse tumorale, diminution des lymphocytes T régulateurs	Cancer du rein métastatique, cancer de l'ovaire, cancer du côlon, cancer du poumon, glioblastome, DMLA	Symptômes grippaux, éruption cutanée, troubles digestifs, hypertension
Etanercept (Enbrel®)	Domaine extracellulaire du récepteur type II du TNFα + région Fc IgG1	TNFα	Cellules inflammatoires	Inhibiteur compétitif du TNFα	Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn, arthrite psoriasique	Plus grande sensibilité aux infections (notamment tuberculose)
Infliximab (Remicade®)	IgG1 (chimérique)	TNFα	Cellules inflammatoires	Neutralisation du TNFα	Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn, arthrite psoriasique	Plus grande sensibilité aux infections (notamment tuberculose)
Adalimumab (Humira®)	IgG1 (humain)	TNFα	Cellules inflammatoires	Neutralisation du TNFα	Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn, arthrite psoriasique	Plus grande sensibilité aux infections (notamment tuberculose)

(Suite)

**Tableau 24.1.** Suite

Nom	Isotype	Molécule cible	Expression cellulaire	Mode d'action	Pathologies concernées	Toxicité et effets secondaires
Ipilimumab (Yervoy®) Tremelimumab	IgG1 (humain) IgG2 (humain)	CTLA-4 (cytotoxic T lymphocytes associated antigen 4)	Lymphocytes T	Bloquage du signal inhibiteur CTLA-4	Mélanome malin, cancer du poumon	Troubles gastro-intestinaux, Fièvre, troubles respiratoires, urinaires, neurologiques
Nivolumab (Opdivo®) Pembrolizumab (Keytruda®)	IgG4 (humain)	PD-1	Lymphocytes T	Bloquage de la voie PD-1/PD-L1, restauration des fonctions lymphocytaires	Mélanome malin, cancer du poumon, maladie de Hodgkin, Infection au VIH	Troubles gastro-intestinaux, neurologiques Fièvre, éruption et rash cutanée
BMS-936559 MDPL 3280 A MEDI 4736	IgG4 IgG1 IgG1	PD-L1	Cellules tumorales	Bloquage de la voie PD-1/PD-L1, restauration des fonctions lymphocytaires	Mélanome malin, cancer du poumon Infection au VIH	Troubles gastro-intestinaux, neurologiques Fièvre, éruption et rash cutanée
Abatacept (Orencia®)	Protéine de fusion CTLA-4-IgG1	CTLA-4	Lymphocytes T	Inhibition des lymphocytes T effecteurs	Polyarthrite juvénile, lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde	Plus grande sensibilité aux infections, troubles hématologiques

LLC : leucémie lymphoïde chronique.

Par ailleurs, à fortes doses et sur des périodes courtes, le G-CSF est capable de mobiliser dans le sang périphérique les progéniteurs et les cellules souches hématopoïétiques provenant de la moelle osseuse. Cette stratégie de mobilisation, utilisée seule ou en association avec de la chimiothérapie, permet de recueillir par cytaphérèse les progéniteurs hématopoïétiques pour leur utilisation dans le cadre d'autogreffe ou d'allogreffe.

## 2. Interleukine 2 (IL-2)

L'IL-2, cytokine majeure de l'activation des lymphocytes T, a été utilisée à forte dose depuis la fin des années 1990, seule ou en association avec des chimio-/radiothérapies, pour stimuler les lymphocytes T effecteurs en cancérologie. L'IL-2 induit, dans 5 à 10 % des cas, des réponses antitumorales dans le mélanome malin et le cancer du rein métastatique.

L'IL-2 à faible dose est capable de stimuler les lymphocytes T régulateurs et est proposée en deuxième intention dans le traitement de pathologies auto-immunes (vascularites, diabète) ou pour le contrôle de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) induite au cours d'allogreffes de cellules souches hématopoïétiques.

## 3. Interféron alpha

Les interférons sont une famille de petites protéines produites et sécrétées au cours des infections virales ou après induction par différents inducteurs biologiques ou synthétiques. Au-delà de leur capacité d'inhiber la réplication virale, les interférons déclenchent des réactions intracellulaires complexes. Ils peuvent inhiber la prolifération cellulaire, mais aussi favoriser l'activité immunomodulatrice exercée par la phagocytose des macrophages. Ils augmentent également la cytotoxicité spécifique des lymphocytes T et peuvent ainsi contribuer aux effets thérapeutiques, notamment antitumoraux, de l'interféron alpha.

L'activité antitumorale de l'interféron alpha a été démontrée sur des lignées humaines tumorales et dans des modèles murins. L'interféron alpha A2 est utilisé dans le traitement de cancers du rein, de la leucémie à tricholeucocytes, de certains lymphomes malins non hodgkiniens, de lymphomes T cutanés et de mélanomes malins.

# D. Petites molécules agissant sur les voies de signalisation

## 1. Inhibiteurs de tyrosine kinases

Le chef de file des inhibiteurs de tyrosine kinases est l'imatinib. Ce médicament inhibe l'activité tyrosine kinase liée à la translocation t(9;22) qui induit le gène de fusion *BCR-ABL* et la protéine correspondante qui possède une activité tyrosine kinase intrinsèque. Cette anomalie est caractéristique de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et l'imatinib a révolutionné le traitement de cette maladie. Au-delà de son action directe sur la fonction tyrosine kinase, l'imatinib semble également capable de stimuler les fonctions NK.

Toute une série d'inhibiteurs des tyrosine kinases sont actuellement disponibles ou en développement pour traiter des LMC résistantes à l'imatinib ou d'autres pathologies tumorales associées à une activité tyrosine kinase anormale comme les tumeurs stromales gastro-intestinales.

## 2. Inhibiteurs des voies MAP kinase et de B-RAF

La voie MAPK/ERK, aussi connue comme la voie RAS-RAF-MEK-ERK, est une cascade de protéines permettant la communication intracellulaire entre un signal provenant d'un récepteur cellulaire de surface et le noyau. Cette voie d'activation cellulaire inclut de nombreuses protéines dont des kinases et notamment la MAPK (*mitogen activated protein kinase*), originellement

appelée ERK (*extracellular signal regulated kinase*). Dans cette cascade interviennent des proto-oncogènes tels que RAS et RAF dont l'activation induit un signal mitogénique important pour la cellule.

Au cours du développement tumoral, de nombreuses mutations surviennent dans la voie MAPK/ERK, notamment au niveau de la protéine RAS et de la protéine RAF. Ainsi, K-RAS est un des oncogènes les plus fréquemment activés dans les cancers : une mutation activatrice de ce gène est retrouvée dans plus de 60 % des cancers du pancréas, 30 à 40 % des cancers colorectaux, 18 % des cancers bronchopulmonaires et 14 % des adénocarcinomes de l'endomètre et des ovaires. Au niveau du proto-oncogène B-RAF, plus de 30 mutations sont associées à des cancers chez l'homme. C'est le cas pour presque toutes les leucémies à tricholeucocytes, plus de 80 % des mélanomes et des cancers colorectaux, et 50 % des histiocytoses langheransiennes.

Des inhibiteurs spécifiques permettant d'inactiver ces différentes voies de signalisation génèrent des progrès considérables en cancérologie. Ainsi, des inhibiteurs de RAS ont été développés, tels que la RAS farnésyl transférase. Parmi les inhibiteurs de B-RAF, on retrouve le sorafénib (Nexavar®), utilisé dans le traitement des cancers du poumon et les cancers du rein, et le vémurafenib (Zelboraf®), utilisé pour le traitement des mélanomes malins avancés. Des inhibiteurs spécifiques de MEK (ARRY-142886, PD0325901) sont en cours d'évaluation.

## II. Biothérapies cellulaires

### A. Cellules souches embryonnaires et cellules souches reprogrammées

312

Les cellules souches ont une capacité unique d'autorenouvellement et de différenciation leur permettant de reconstituer soit un organisme dans son ensemble (cellules souches pluripotentes), soit un organe (cellules souches totipotentes), soit un tissu (cellules souches multipotentes).

Les cellules souches peuvent être issues d'un embryon, d'un fœtus ou de tissus adultes. Elles représentent un énorme potentiel en thérapie cellulaire.

#### 1. Cellules souches embryonnaires

Les cellules souches embryonnaires (CSE) ont été décrites dans les années 1970 au cours de l'étude de tératocarcinomes murins. Il a été montré que les CSE carcinomateuses étaient capables de se différencier en cellules des trois feuillets embryonnaires : endoderme, mésoderme et ectoderme. Quelques années plus tard, des lignées de cellules souches ont pu être obtenues à partir d'embryons de souris au stade de blastocyste. Du fait de leur pluripotence, ces CSE murines sont capables de générer un organisme entier après implantation dans des embryons tétraploïdes.

Chez l'homme, les premières lignées embryonnaires ont été établies en 1998. Leur caractère pluripotent est évalué sur la présence des facteurs de transcription oct4 et Nanog, de marqueurs de surface comme SSEA3 et SSEA4 et par leur capacité de se différencier *in vitro* en plusieurs types cellulaires. La maîtrise de la différenciation des cellules embryonnaires humaines vers des cellules neuronales, des cardiomyocytes ou des cellules de la peau permet aujourd'hui d'envisager différents essais cliniques. L'implantation récente de cardiomyocytes dérivés de cellules embryonnaires chez un insuffisant cardiaque, ayant permis une amélioration des fonctions cardiaques chez ce patient, apparaît comme un espoir intéressant pour cette stratégie.

## 2. Cellules souches pluripotentes induites

En 2006, Takahashi et Yamanaka ont réussi à reprogrammer des fibroblastes foetaux et adultes de souris en cellules pluripotentes à l'aide de l'introduction de quatre facteurs de transcription, oct4, sox2, klf4 et c-myc. Cette stratégie permet d'obtenir des cellules semblables à des clones de CSE et ont été baptisées iPSC pour *inducible pluripotent stem cells*. Les iPSC sont capables de générer des souris adultes par la technique de complémentation d'embryons tétraploïdes.

La possibilité de reprogrammer des cellules somatiques adultes humaines en iPSC (hiPSC) a également été démontrée en utilisant des fibroblastes dans lesquels avait été introduite comme chez la souris la combinaison oct4, sox2, klf4 et c-myc, ou encore la combinaison oct4, sox2, nanog et Lin28. L'obtention d'iPSC à partir de cellules différenciées permet de créer des cellules souches pluripotentes spécifiques du patient, sans passer par la production d'embryons, et constitue une avancée majeure pour étudier la physiopathologie, mais également pour envisager la régénération de nombreux tissus par thérapie cellulaire. Les iPSC font actuellement l'objet d'une recherche intense qui permet d'envisager d'ici quelques années leur utilisation en thérapie cellulaire.

## B. Cellules souches hématopoïétiques et greffes

La mise en évidence de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez la souris date d'il y a plus de 40 ans et a été une des bases de la mise en place des greffes de CSH chez l'homme pour traiter notamment des patients atteints d'hémopathies malignes.

Chez l'homme, les CSH sont contenues dans la fraction de cellules exprimant l'antigène CD34 qui représente 1 à 3 % des cellules de la moelle osseuse. Les cellules CD34<sup>+</sup> représentent en fait une population hétérogène au sein de laquelle les CSH ne constituent qu'une fraction d'environ une cellule sur 10000. Les CSH utilisées en thérapie cellulaire sont présentes dans la moelle osseuse, dans le sang de cordon et en très faible concentration dans le sang périphérique. Toutefois, en traitant les donneurs ou les patients avec du G-CSF, associé ou non à une chimiothérapie, il est possible de mobiliser ces cellules souches de la moelle osseuse vers le sang périphérique ; c'est la source majeure utilisée actuellement pour réaliser les greffes de CSH. Ces greffes peuvent être autologues ou allogéniques à partir d'un donneur apparenté ou non apparenté identifié au sein d'un fichier international de donneurs volontaires.

Les greffes de CSH autologues (autogreffes) sont principalement réalisées pour des hémopathies malignes comme les lymphomes non hodgkiniens, la maladie de Hodgkin ou le myélome multiple.

Les greffes de CSH allogéniques (allogreffes) sont plutôt utilisées dans le contexte de leucémies aiguës et plus rarement dans certains lymphomes plus agressifs ou des maladies de Hodgkin très avancées. Pour réaliser des greffes de CSH allogéniques, la recherche d'une compatibilité dans le système HLA est le plus souvent requise, bien que, grâce à de nouveaux conditionnements, il soit possible de réaliser des greffes de CSH semi-compatibles, dites haplo-identiques, à partir d'un donneur apparenté.

La réalisation de greffes autologues ou allogéniques nécessite chez les patients un conditionnement particulier visant à induire une aplasie profonde. Celle-ci expose les patients à des risques infectieux imposant un isolement important du patient pendant la phase d'aplasie.

Une des complications majeures de l'allogreffe, au-delà de l'infection, est la maladie du greffon contre l'hôte ou GVHD. La GVHD, de grade I à IV, est due à l'alloréactivation de lymphocytes T provenant du greffon contre les cellules de l'hôte, liée à la reconnaissance notamment d'alloantigènes mineurs. Les GVHD de grade I-II sont en général facilement contrôlables, tandis que les GVHD de grade III-IV peuvent être mortelles. Il est intéressant de souligner que la présence d'une GVH modérée dans le cadre d'allogreffe est souvent associée à un risque de rechute diminué en raison de l'effet antileucémique des cellules réactivées.

Une autre application des auto- et des allogreffes est le traitement de maladies auto-immunes sévères. Des autogreffes ont ainsi été réalisées avec un certain succès dans le cadre de la sclérose en plaques sévère. Il est toutefois probable qu'à terme ce type de maladies auto-immunes rechute du fait de la non-élimination complète du clone autoréactif.

## C. Cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont présentes dans la moelle osseuse, les tissus adipeux, la gelée de Wharton et la pulpe dentaire. Ce sont des cellules multipotentes capables de se différencier en cellules cartilagineuses (chondrocytes), osseuses (ostéoblastes), graisseuses (adipocytes) ou en cellules musculaires lisses. Elles présentent un intérêt majeur pour la reconstitution de ces différents tissus.

De plus, ces cellules semblent douées de propriétés immunomodulatrices (production de TGF $\beta$  et de *vascular endothelial growth factor* [VEGF]), et leur utilisation est proposée pour réduire l'inflammation ou dans le traitement du rejet de greffe, de la GVHD ou de maladies auto-immunes.

Ces cellules peuvent être transplantées d'un patient à l'autre sans risque de rejet immunitaire.

## D. Utilisation des lymphocytes T en thérapie cellulaire

### 1. Lymphocytes infiltrant les tumeurs

314  
L'injection de lymphocytes T, encore appelée transfert adoptif, a été développée à la fin du XX<sup>e</sup> siècle par l'équipe de Steven Rosenberg. L'idée était d'utiliser les lymphocytes T autologues infiltrant les tumeurs (*tumor infiltrating lymphocytes* [TIL]) avec l'hypothèse que les lymphocytes présents au sein du micro-environnement tumoral pourraient être plus spécifiques des antigènes antitumoraux et qu'il serait intéressant, pour augmenter les réponses antitumorales, de les amplifier *in vitro* pour ensuite les transférer aux patients.

Les TIL ainsi recueillis au sein des tumeurs sont mis en culture *in vitro* en présence de fortes doses d'IL-2 et amplifiés pendant plusieurs jours. Ces lymphocytes ont été transférés à des patients présentant différents types de cancers (cancers du rein, cancers du poumon, mélanomes malins). Des rémissions complètes et des réponses partielles ont pu être observées chez 5 à 15 % des patients traités.

Cette stratégie a été améliorée en traitant au préalable les patients par chimiothérapie ou par radiothérapie afin d'induire une lymphodéplétion avant l'injection du produit cellulaire, les cellules étant ensuite transférées aux patients en présence d'IL-2. Dans ce contexte, des survies à 5 ans de l'ordre de 40 % ont été obtenues chez des patients atteints de mélanomes malins métastatiques. Il est probable que cette approche de thérapie cellulaire combinée avec l'utilisation d'anticorps monoclonaux (stratégie combinée de thérapie innovante) pourrait améliorer les résultats thérapeutiques.

### 2. Infusion de lymphocytes de donneur

L'injection de lymphocytes T allogéniques du donneur (*donor leucocyte infusion* [DLI]) a été proposée pour le traitement de rechutes leucémiques ou tumorales chez des patients ayant reçu une allogreffe de CSH. L'hypothèse dans ce contexte est que les lymphocytes T allogéniques du donneur pourraient s'activer après injection chez les receveurs en reconnaissant d'une part des antigènes mineurs d'histocompatibilité et d'autre part des antigènes tumoraux. Les doses de DLI administrées correspondent à des injections allant de  $5 \times 10^6$  à plus de  $10^8$  lymphocytes T CD3 $^+$  par kilogramme de poids du patient.

Les DLI permettent de ralentir, voire de contrôler les rechutes, avec le risque toutefois d'induire une GVHD.

Différents essais cliniques ont tenté d'améliorer l'efficacité des DLI en éliminant au préalable les lymphocytes T régulateurs présents au sein du produit cellulaire, ou en faisant précéder l'injection de DLI d'un traitement lymphoablatif d'une chimiothérapie combinant la fludarabine avec de l'endoxan afin de favoriser après réinjection l'expansion *in vivo* du produit cellulaire chez le receveur. Malgré le risque d'induction de GVHD, cette stratégie permet d'obtenir des résultats encourageants quant à l'amélioration de la survie des patients.

### **3. Lymphocytes T régulateurs (Tregs)**

Les Tregs sont définis par l'expression des marqueurs CD4, CD25, CD127<sup>-low</sup> et du facteur de transcription nucléaire Foxp3. Ils trouvent également leur place en thérapie cellulaire pour induire la tolérance immunitaire dans un contexte d'autoréactivité, d'alloréactivité ou encore de greffe d'organe. Il est possible de purifier les Tregs par des techniques acceptables en clinique et de les amplifier *in vitro*. Différents essais cliniques ont été réalisés pour contrôler la GVHD dans le cadre de greffes allogéniques de CSH ou pour contrôler le risque de rejet de greffe en transplantation rénale. Des essais sont également en cours pour le traitement de pathologies auto-immunes sévères telles que la sclérose en plaques ou le diabète de type I. L'utilisation des Tregs en thérapie cellulaire pourrait encore s'affiner en utilisant des Tregs spécifiques d'antigène et en associant leur injection à de faibles doses d'IL-2 afin de favoriser leur expansion *in vivo*.

## **E. Cellules NK**

315

Les cellules NK sont des cellules de type lymphocytaire dont l'immunophénotype est CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>. On distingue deux sous-populations de cellules NK selon le niveau d'expression du marqueur CD56. Environ 90 % des cellules NK du sang périphérique et de la rate sont CD56<sup>dim</sup> CD16<sup>+</sup> et ont une fonction cytotoxique. À l'inverse, la plupart des cellules NK des ganglions et des amygdales sont CD56<sup>bright</sup> CD16<sup>-</sup> et ont des fonctions principalement immunorégulatrices. Les cellules NK détruisent des cellules cibles selon leur niveau d'activation qui dépend de l'équilibre entre des signaux inhibiteurs et activateurs. Les récepteurs activateurs incluent des récepteurs cytotoxiques, des récepteurs de type lectine C, des récepteurs de type immunoglobuline-*like*, tandis que les récepteurs inhibiteurs incluent des récepteurs de type C-lectine et des récepteurs KIR.

Il est possible aujourd'hui d'isoler des cellules NK par des tris immunomagnétiques sur la base d'une sélection négative CD3<sup>-</sup> et d'une sélection positive CD56<sup>+</sup>, et de mettre en culture ces cellules dans des milieux de culture adaptés contenant notamment de l'IL-2, seule ou associée à de l'IL-18 et/ou de l'IL-15. L'obtention de cellules NK fonctionnelles en grande quantité permet d'envisager leur utilisation en thérapie cellulaire. Les cellules NK peuvent être d'origine sanguine, issues des patients (NK autologues) ou de donneurs (NK allogéniques). Elles peuvent aussi être produites à partir du sang placentaire, ou dérivées de cellules iPSC. Enfin, des lignées de cellules NK amplifiées en bioréacteurs peuvent être utilisées.

Différents essais cliniques d'immunothérapie notamment antitumorale ont été réalisés avec ces diverses sources de cellules NK dans des cancers métastatiques colorectaux, des mélanomes, des cancers du rein métastatiques, des hépatocarcinomes, des cancers du sein, des glioblastomes, des cancers du poumon et différentes hémopathies malignes (leucémies, lymphomes et myélomes). Enfin, la lignée cellulaire NK-92 a été proposée pour des essais de phase I dans des cancers du rein métastatiques, dans le mélanome, certaines hémopathies malignes et des sarcomes. L'utilisation de cellules NK dérivées de cellules souches ou de cellules de type iPSC reste encore à ce jour très théorique.

Alors que l'utilisation de cellules NK autologues en immunothérapie anticancéreuse aboutit à des résultats relativement faibles, l'utilisation de cellules NK allogéniques paraît être plus efficace cliniquement avec relativement peu d'effets secondaires. Les résultats cliniques sont encore modestes, mais une meilleure compréhension de la biologie des cellules NK et de leur fonction pourrait permettre d'améliorer leur utilisation pour l'immunothérapie du cancer.

## F. Cellules dendritiques : du vaccin cellulaire au vaccin génétique

Les cellules dendritiques (CD) ont été décrites en 1973 par Ralph Steinman et Zanvil Cohn comme étant des cellules capables de présenter respectivement aux lymphocytes CD8 et CD4 des antigènes peptidiques complexés aux molécules du CMH de type I et de type II.

Chez l'homme, il est possible de les isoler et de les cultiver soit à partir de cellules CD34<sup>+</sup>, soit à partir de monocytes. Les CD issues des cellules CD34<sup>+</sup> sont obtenues en 10 à 12 jours par prolifération et différenciation des cellules cultivées en présence de *stem cell factor* (SCF), de FLT3 ligand (FLT3-L), de GM-CSF et de TNF alpha. Les CD peuvent aussi être obtenues à partir de monocytes par simple différenciation en 5 à 7 jours en présence de GM-CSF et d'IL-4.

L'obtention de CD en grand nombre et dans des conditions applicables en clinique permet d'envisager leur utilisation comme de véritables vaccins cellulaires pour des approches d'immunothérapie antitumorale. De nombreux essais cliniques ont ainsi été réalisés dans les lymphomes non hodgkiniens, dans le cancer de la prostate, le cancer du poumon, le cancer du rein et surtout le mélanome malin métastatique. Dans ces essais, les CD ont été réinjectées principalement par voie sous-cutanée ou intradermique après avoir été chargées soit avec des extraits tumoraux, soit avec des peptides antigéniques spécifiques d'antigènes tumoraux, soit encore avec des corps apoptotiques ou des exosomes dérivés des tumeurs. Sur le plan biologique, ces vaccins cellulaires ont permis de montrer qu'il était possible d'induire des réponses immunitaires spécifiques des antigènes tumoraux. Sur le plan clinique, des réponses cliniques de l'ordre de 7 à 15 % aboutissant à des rémissions partielles et plus rarement complètes ont été observées. Ainsi, les CD, comme stratégie d'immunothérapie vaccinale, ont fait leur preuve de concept. Cependant, les résultats modestes obtenus avec cette stratégie sont probablement liés au fait que les patients traités portaient des tumeurs de taille trop importante, étaient trop immunosupprimés, et que le micro-environnement tumoral et ses composantes immunosuppressives n'ont pas été assez pris en compte.

L'utilisation de CD comme vaccin cellulaire est une stratégie extrêmement lourde. C'est pourquoi la recherche s'oriente vers le développement de vaccins génétiques où les antigènes tumoraux sont véhiculés par des vecteurs dérivés de virus ou de liposomes, les vaccins étant administrés seuls ou en association avec des adjuvants. L'efficacité de ces vaccins pourrait être encore renforcée en favorisant le ciblage *in vivo* des CD. Les vaccins thérapeutiques, qui permettent d'induire des réponses immunitaires spécifiques et des réponses mémoire, ont un avenir important, surtout si on envisage leur utilisation en combinaison avec d'autres stratégies telles que les anticorps monoclonaux thérapeutiques.

## III. Thérapie génique *ex vivo*

La thérapie génique consiste à modifier génétiquement des cellules d'un patient avec des acides nucléiques (ADN ou ARN) pour soigner ou prévenir des maladies. Selon la pathologie, cet objectif peut être atteint en délivrant aux cellules un gène fonctionnel qui remplace le gène défectueux à l'origine de la maladie, un gène à action thérapeutique, ou encore de l'ARN capable de réguler ou bloquer partiellement l'expression d'un gène altéré.

Ces acides nucléiques sont introduits dans les cellules des patients grâce à des vecteurs, le plus souvent d'origine virale, mais aussi à des vecteurs non viraux comme les liposomes, ou encore par des techniques d'électroporation ou de lipofection.

## A. Utilisation de cellules souches hématopoïétiques génétiquement modifiées

Les CSH, du fait de leurs propriétés de prolifération et de différenciation, et notamment de leur capacité de reconstituer l'ensemble du système immunitaire, suscitent un intérêt majeur en thérapie génique. En 1995, un premier patient atteint d'immunodéficience sévère liée à un déficit en adénosine désaminase (ADA) a été traité de façon stable grâce à l'injection de CSH génétiquement modifiées. À partir des années 2000, des succès thérapeutiques importants ont été obtenus par l'équipe d'Alain Fischer à l'hôpital Necker chez des enfants atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X (X-SCID), pour lequel il existe une mutation non fonctionnelle de la chaîne commune gamma ( $\gamma_c$ ) des récepteurs aux interleukines IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 et IL-21. Ces enfants, dits enfants-bulles, ont été traités par injection de leurs propres cellules CD34<sup>+</sup> modifiées génétiquement à l'aide d'un vecteur d'origine oncorétrovirale contenant le gène codant pour la protéine  $\gamma_c$ . Dans un deuxième temps, des vecteurs lentiviraux ont été utilisés. Des résultats spectaculaires ont pu être obtenus, les enfants guéris pouvant être réinsérés dans une vie normale. Ces résultats ont ouvert le champ de la thérapie génique à l'aide de CSH pour le traitement de pathologies monogéniques pour lesquelles il n'existe comme option que la greffe allogénique de CSH.

Aujourd'hui, différents essais cliniques sont en cours en utilisant des cellules CD34 modifiées avec des vecteurs lentiviraux permettant d'obtenir des niveaux importants de modification génétique et un risque faible de mutation insertionnelle. Ainsi, des résultats encourageants ont été obtenus chez des patients traités pour des adrénoleucodystrophies, pour des hémoglobopathies telles que la bêta-thalassémie, pour une hémophilie B ou encore pour un syndrome de Wiskott-Aldrich. Des études sont actuellement en cours pour modifier génétiquement les CSH en ciblant le site d'intégration génique grâce à l'utilisation de nucléases comme la *zinc finger nuclease*.

## B. Modification génique des lymphocytes T

La modification génique des lymphocytes T pour le développement d'approches de thérapie ciblée, initialement décrite vers la fin des années 1980 par l'équipe de Zelig-Eshhar, a consisté à modifier génétiquement une cellule T de façon à ce qu'elle exprime une structure anticorps, spécifique d'un antigène. Ce concept combine le transfert adoptif de lymphocytes T et le ciblage antigénique par anticorps, sans nécessité de présentation des antigènes par les molécules du CMH. Ces récepteurs artificiels, dénommés récepteurs antigéniques chimériques ou CAR pour *chimeric antigen receptor*, sont composés de segments géniques codant pour de simples chaînes d'immunoglobulines (scFv) contenant les segments géniques variables ( $V_H$  et  $V_L$ ) reliés entre eux par un *linker*. Le fragment scFv est relié par l'intermédiaire d'une zone charnière (*hinge*) et d'un domaine transmembranaire (TM) à la sous-unité zeta ( $\zeta$ ) du complexe CD3, de façon à induire un signal d'activation à la cellule transduite. Des CAR de 2<sup>e</sup> et de 3<sup>e</sup> génération ont été proposés en associant au complexe anticorps/chaîne  $\zeta$  du CD3, le domaine de costimulation des molécules CD28 ou 4-1BB (CD137), ou encore (CAR de 3<sup>e</sup> génération) deux domaines de costimulation tels que la chaîne  $\zeta$ , CD28, OX40 ou CD137. Les constructions CAR sont introduites dans les lymphocytes T à l'aide d'un vecteur rétroviral ou lentiviral, ou encore par méthode non virale reposant sur la transfection de lymphocytes T par électroporation de vecteurs plasmidiques ADN capables de s'intégrer au génome hôte.

L'ensemble CAR et lymphocyte T génétiquement modifié forme le *CAR-T cell*. Ainsi, les *CAR-T cells* sont capables d'initier une réponse cytotoxique dirigée après activation des lymphocytes transduits lorsque ceux-ci reconnaissent leur cible. Il est important de souligner que l'activation importante des *CAR-T cells* après injection aux patients s'accompagne d'un relargage relativement massif de cytokines (IL-2, INF $\gamma$  et GM-CSF) responsable d'effets secondaires parfois importants (syndrome cytokinique).

Plusieurs essais cliniques à l'aide de *CAR-T cells* ont été réalisés en cancérologie, notamment pour le traitement d'hémopathies malignes. Les résultats des premiers essais cliniques, en ciblant CD19 ou CD20 chez des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou de lymphomes non hodgkiniens (LNH) ont été très encourageants, à tel point que l'autorisation de mise sur le marché par la Food and Drug Administration (FDA) a été donnée pour ces applications cliniques. Les *CAR-T cells* représentent un nouveau tournant de la thérapie ciblée. L'utilisation des *CAR-T cells* est également envisagée pour le traitement de tumeurs solides comme le cancer du rein métastatique, le cancer du côlon, le glioblastome. Toutefois, il n'y a pas suffisamment de recul pour montrer un réel bénéfice clinique chez les patients, d'autant que de sérieux effets secondaires ont été observés, liés à une expression antigénique non restreinte aux cellules tumorales. C'est l'effet de toxicité dit «*on-target, off tumor*». Des recherches sont en cours pour mieux contrôler ou réduire ces effets dommageables du fait de la destruction de tissus ou cellules avoisinants qui expriment l'antigène cible.

L'introduction de constructions CAR dans des cellules NK autologues ou allogéniques pour former des CAR-NK est également en cours de développement. Plus récemment, l'introduction de constructions CAR dans des lymphocytes T régulateurs a également été proposée pour le contrôle de la GVHD après allogreffe de CSH. La thérapie génique ciblée à l'aide de récepteurs chimériques semble ainsi avoir un avenir prometteur en cancérologie, mais aussi pour d'autres applications.

## IV. Considérations générales sur l'utilisation des biothérapies

Les biothérapies, qui reposent sur l'utilisation de molécules et de cellules, sont les médicaments des thérapies innovantes (MTI). Qu'ils soient développés en milieu académique à la recherche de preuves de concept dans le cadre d'essais de phase I ou II, ou proposés par des industriels après avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM), ils doivent répondre à des normes de production régies par les réglementations françaises et européennes.

Ainsi, la préparation des MTI doit être réalisée selon des normes de bonnes pratiques de fabrication (BPF). Cela signifie qu'ils doivent être produits dans des locaux certifiés, avec du matériel et du personnel qualifié, en utilisant des réactifs de grade clinique. Une fois préparés, pour être administrés au patient, ils doivent de plus répondre à des critères de libération prédéfinis et figés, validés par des tests de contrôle qualité. Ces tests doivent être réalisés par une structure indépendante du site de production. L'ensemble des opérations de fabrication et de contrôle qualité doit être réalisé selon des procédures opératoires standardisées (POS). Ces contraintes sont celles imposées à l'industrie du médicament.

Dans le cadre d'essais cliniques, l'administration de MTI aux patients n'est possible qu'après autorisation d'agences réglementaires comme l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), accord d'un comité de protection des personnes (CPP), et consentement et autorisation signés et éclairés des patients. Ces contraintes garantissent la qualité des produits et la sécurité des patients.

Les MTI sont en plein développement et contribuent de plus en plus au progrès médical.

**Notions indispensables**

- Les biothérapies, qui reposent sur l'utilisation de molécules et de cellules, sont les médicaments des thérapies innovantes (MTI). On utilise les termes de biomédicaments pour les protéines thérapeutiques et de médicaments vivants pour la thérapie cellulaire et la thérapie génique ex vivo.
- Les anticorps monoclonaux sont des immunoglobulines identiques dirigées contre le même épitope, et utilisées à des fins thérapeutiques. Le mécanisme d'action in vivo des anticorps monoclonaux repose sur au moins trois mécanismes : 1) une action directe en bloquant ou en activant la fonction de la molécule reconnue; 2) la lyse de la cellule ciblée en activant le complément; 3) une action par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.
- Les anticorps monoclonaux IgG1, qui activent le complément et sont reconnus par Fc gamma RIII (CD16) exprimé par les cellules NK, sont les plus fréquemment utilisés.
- Ces anticorps sont de plus en plus utilisés notamment en oncologie, seuls ou en association, afin d'inhiber la croissance tumorale, mais aussi pour bloquer des voies de régulation négative de la réponse immune parfois utilisées par les cellules tumorales pour échapper à la réponse immune, permettant ainsi de restaurer la réponse immunitaire antitumorale; ce sont les inhibiteurs des points de contrôle de la réponse immunitaire (*immune checkpoint inhibitors*).
- Les anticorps thérapeutiques sont aussi utilisés pour le traitement de pathologies inflammatoires et auto-immunes.
- Des cytokines, facteurs de croissance et petites molécules agissant sur la signalisation intracellulaire sont également très utilisés.
- Il est possible de mobiliser ces cellules souches de la moelle osseuse vers le sang périphérique. C'est la source majeure utilisée actuellement pour réaliser les greffes de cellules souches hématopoïétiques. Ces greffes peuvent être autologues ou allogéniques à partir d'un donneur apparenté ou non apparenté identifié au sein d'un fichier international de donneurs volontaires.
- La thérapie génique consiste à modifier génétiquement des cellules d'un patient avec des acides nucléiques (ADN ou ARN) pour soigner ou prévenir des maladies. Selon la pathologie, cet objectif peut être atteint en délivrant aux cellules un gène fonctionnel qui remplace le gène défectueux à l'origine de la maladie, un gène à action thérapeutique, ou encore de l'ARN capable de réguler ou bloquer partiellement l'expression d'un gène altéré.

This page intentionally left blank

VII

# Entraînement

This page intentionally left blank

# Dossiers progressifs

## Énoncés et questions

### **Dossier progressif 1**

Un jeune homme de 27 ans, originaire d'une région rurale du Mali, est adressé en consultation de prétransplantation. Il est en excellent état général, vit en France depuis 6 ans, où il est domicilié dans un foyer de travailleurs étrangers (Adoma). Son insuffisance rénale terminale a été prise en charge tardivement, révélée par une hypertension artérielle sévère et des céphalées, sans rétinopathie hypertensive au fond d'œil. Le caractère avancé de sa néphropathie (petits reins) l'a dispensé de biopsie rénale. Il vient de débuter l'hémodialyse sur une fistule artéioveineuse radiale gauche. Sa diurèse est préservée, avec un débit de protéinurie de 1,9 g/g de créatininurie.

#### **Question 1 (QRM)**

Quel(s) élément(s) allez-vous chercher à l'interrogatoire et/ou à l'examen clinique pour essayer de mieux caractériser sa néphropathie et d'apprecier le risque de récidive après transplantation ?

- A** Des antécédents familiaux de néphropathie
- B** Un syndrome œdémateux précédant la survenue d'une insuffisance rénale sévère
- C** Une hypertension artérielle ancienne et insuffisamment traitée
- D** Des infections urinaires à répétition
- E** Des épisodes d'hématurie macroscopique

#### **Question 2 (QRM)**

Il n'a jamais vu de sang dans les urines mais se souvient que ses urines ont longtemps été mousseuses et que ses pieds enflaient en fin de journée.

Avec quel(s) examen(s) biologique(s) et/ou morphologique(s) allez-vous compléter votre bilan avant d'envisager son inscription sur liste d'attente pour transplantation rénale ?

- A** Caractérisation du groupe sanguin, typage HLA et recherche d'anticorps anti-HLA
- B** Sérologies virales CMV, EBV, HHV8, VIH, VHB, VHC
- C** Urographie intraveineuse ou urosscanner
- D** Imagerie pulmonaire et test cellulaire in vitro de synthèse d'interféron gamma en présence d'antigène tuberculeux
- E** Consultation avec un chirurgien transplantateur

#### **Question 3 (QRM)**

Vous lui expliquez le principe de la transplantation rénale et son bénéfice/risque par rapport à la dialyse. Notamment, vous indiquez au patient que :

- A** La prévention du rejet du greffon nécessite une prise quotidienne de médicaments antirejets, qui ne doivent jamais être interrompus sans avis médical
- B** Le risque de développer un cancer est moindre qu'en cas de poursuite de l'hémodialyse
- C** Le transplant rénal sera implanté dans la région lombaire à la place d'un rein natif, préférentiellement droit
- D** Il peut recevoir un rein d'un donneur vivant à condition qu'il soit nécessairement un parent de premier degré
- E** Le suivi en consultation sera initialement très rapproché puis progressivement espacé

#### **Question 4 (QRM)**

Il est vu par le chirurgien transplanteur qui ne trouve pas d'obstacle à une transplantation en fosse iliaque droite, mais déplore le surpoids ( $IMC = 29 \text{ kg/m}^2$ ), synonyme de chirurgie plus difficile. Le bilan montre par ailleurs qu'il est de groupe sanguin A, qu'il n'a aucun anticorps anti-HLA, qu'il n'a aucune réponse in vitro contre les antigènes tuberculeux, ni image suspecte sur le scanner thoracique, que les sérologies virales sont toutes négatives, à l'exception de celles, positives, pour les virus EBV et HHV8, qu'il a un excellent état cardiovasculaire. Vous décidez de l'inscrire pour une première transplantation rénale, avec un protocole d'immunosuppression de faible risque immunologique.

Son traitement comportera une induction par basiliximab (Simulect<sup>®</sup>), suivie d'une immunsuppression de maintenance associant prednisone (Cortancyl<sup>®</sup>), acide mycophénolique (Myfortic<sup>®</sup>), tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>). Quel(s) effet(s) secondaire(s) de son immunsuppression devez-vous redouter ?

- A** Diabète de novo post-transplantation
- B** Leuconeutropénie
- C** Lymphopénie profonde et durable
- D** Survenue de lésions nodulaires violines, fermes, infiltrées, associées à un lymphœdème et des adénopathies
- E** Pneumopathie médicamenteuse

**Question 5 (QRM)**

Six mois plus tard, il est appelé pour une première transplantation rénale à partir d'un greffon d'un donneur jeune, âgé de 35 ans, dont les sérologies virales sont toutes négatives, sauf les sérologies EBV et CMV. La diurèse du receveur est toujours préservée, entre 1 litre et 1,5 litre par jour.

L'Agence de la biomédecine vous signale qu'il s'agit d'un donneur décédé de la catégorie III de Maastricht. Vous devez en informer le receveur pour obtenir son consentement. Quelle(s) information(s) allez-vous lui délivrer sur ce type de donneur :

- A** Le décès a eu lieu en Hollande dans la région de Maastricht
- B** Le donneur a été retrouvé en arrêt cardiocirculatoire dans la rue, puis pris en charge par le SAMU
- C** Ce type de donneur impose de respecter des temps de réanimation, prélèvement et transplantation courts, permettant d'obtenir de très bons résultats
- D** Le receveur aura accès à l'identité du donneur s'il en émet le souhait par écrit auprès de l'Agence de la biomédecine
- E** L'arrêt de réanimation du donneur a été décidé par le corps médical

**Question 6 (QRM)**

Vous lui expliquez également que l'attribution du transplant rénal est subordonnée aux résultats d'un ultime test de comptabilité entre le donneur et receveur.

Quelle(s) explication(s) allez-vous lui donner ?

- A** Ce test, appelé *crossmatch*, met en présence les cellules du receveur avec le serum du donneur pour dépister la présence d'anticorps cytotoxiques antireceveur
- B** Sa positivité (en IgG) sur un serum récent contre-indiquerait la transplantation
- C** Il est possible de s'en dispenser puisque le receveur n'avait aucun anticorps anti-HLA dans son serum il y a 3 mois et qu'il n'a pas été transfusé depuis
- D** Compte tenu de l'absence d'anticorps anti-HLA dans l'ensemble des sérum historiques testés, et de l'absence de transfusions récentes, il sera probablement négatif
- E** Ses résultats devraient être disponibles dans les 4 à 5 heures après l'arrivée du matériel biologique du donneur au laboratoire HLA

**Question 7 (QRM)**

Quel(s) autre(s) traitement(s) va-t-il recevoir, au début de sa transplantation rénale, pour limiter le risque de développer une infection opportuniste ?

- A** Valganciclovir (Rovalcyte®) pour prévenir l'infection CMV
- B** Valaciclovir (Zelitrex®) pour prévenir la réactivation et la pathogénicité des virus HHV1 et HHV8
- C** Ivermectine (Stromectol®) pour prévenir une éventuelle anguillulose viscérale
- D** Sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim®) pour prévenir une pneumocystose
- E** Amphotéricine B orale (Fungizone®) pour prévenir l'aspergillose invasive

**Question 8 (QRM)**

Le transplant rénal est implanté en fosse iliaque droite, sur les vaisseaux iliaques externes, avec une anastomose urétéro-vésicale. Le déroulé de l'intervention est satisfaisant et le patient revient du bloc opératoire au terme d'une période courte (6 heures) de surveillance post-réveil.

Vous notez que les deux drains contiennent 300 à 400 ml d'un liquide clair, non sanguin. Quelle(s) est (sont) votre (vos) raisonnement(s) ?

- A** Un dosage de triglycérides dans le liquide de drainage va permettre de confirmer ou d'affirmer la présence de lymphéma
- B** Les deux principales hypothèses sont une lymphorrhée et une fuite urinaire
- C** Vous demandez un dosage de potassium et de créatininé dans le liquide de drain
- D** Une douleur intense ressentie par le patient dans la fosse iliaque droite serait en faveur d'une lymphocèle compressive sur l'uretère du greffon
- E** La découverte d'une fuite urinaire devrait conduire à vérifier la bonne mise en place de la sonde double J dans les voies urinaires du greffon

**Question 9 (QRM)**

Alors que l'écoulement dans les drains se tarit rapidement, et que la baisse rapide de la créatininémie témoigne d'une reprise immédiate de fonction du greffon, vous notez dès les premiers jours post-transplantation la présence d'une protéinurie importante (environ 4,2 g/g de créatininurie).

Quelle(s) est (sont) votre (vos) principale(s) hypothèse(s) ?

- A** Rejet aigu cellulaire
- B** Rejet chronique humorale
- C** Récidive d'une probable néphropathie glomérale de type hyalinose segmentaire et focale
- D** Glomérulonéphrite extramembraneuse *de novo* post-transplantation
- E** Contamination des urines par celles issues des reins natifs, qui filtrent toujours

**Question 10 (QRM)**

La protéinurie diminue spontanément, créditant à posteriori le scénario le plus favorable. Le patient est désormais suivi en consultation.

Sur quel(s) élément(s) clinico-biologique(s) allez-vous porter votre attention pour le suivi ?

- A** Poids, œdèmes et pression artérielle
- B** Tremblements
- C** Glycémie
- D** Crossmatch avec les sérum post-transplantation
- E** Biopsie de greffon hebdomadaire

**Question 11 (QRM)**

Quel(s) est (sont) le(s) facteur(s) de risque de diabète *de novo* post-transplantation chez ce patient ?

- A** Le traitement par acide mycophénolique
- B** Le surpoids
- C** Le jeune âge
- D** Sa néphropathie glomérulaire
- E** L'origine ethnique

**Question 12 (QRM)**

Quatre mois et demi après la transplantation, les résultats biologiques montrent une augmentation de la créatininémie de 125 à 225 µmol/l.

Quel(s) examen(s) pourrai(en)t vous aider à clarifier la cause de l'insuffisance rénale aiguë ?

- A** Échographie-Doppler du greffon
- B** Ionogramme sanguin et urinaire
- C** Test thérapeutique par bolus de stéroïdes
- D** Dosage de tacrolimus
- E** Dosage de l'acide mycophénolique

**Question 13 (QRM)**

Aucun des examens réalisés en urgence ne trouve d'explication satisfaisante. Vous réalisez une biopsie du greffon. Elle montre un œdème interstitiel, parcouru de bandes hémorragiques, peu inflammatoire. En revanche, les capillaires glomérulaires et péri-tubulaires sont gorgés de cellules inflammatoires, avec quelques microthromboses.

Que suspectez-vous ?

- A** Un rejet hyperaigu
- B** Un rejet aigu cellulaire
- C** Une mauvaise observance du traitement
- D** Un rejet aigu humorale
- E** Une néphrite virale à BKV

**Question 14 (QRM)**

Quelle(s) mesure(s) vous semble(nt) pertinente(s) parmi les suivantes ?

- A** Recherche d'un anticorps dirigé contre les molécules HLA du donneur (DSA)
- B** Phénotypage lymphocytaire T et B
- C** Bolus de corticoïdes, relayés par des plasmaphérides et perfusions d'immunoglobuline polyvalente
- D** Traitement par anticorps monoclonal anti-CD3
- E** Reprise ou prolongation des prophylaxies anti-infectieuses

**Question 15 (QRM)**

La fonction rénale s'améliore mais 5 mois plus tard se dégrade à nouveau. Une nouvelle biopsie montre des cellules tubulaires dystrophiques avec inclusions intranucléaires, associées à un infiltrat lymphocytaire. L'immunomarquage SV40 est positif. Le diagnostic de néphrite virale à virus BK est suspecté puis confirmé par une PCR BKV très fortement positive dans le sang. Le traitement immunsupresseur est diminué progressivement, permettant d'obtenir une négativation de la PCR BKV dans le sang et les urines au bout de 6 mois.

Néanmoins, au cours des années qui suivent, la cytologie urinaire continue à montrer de volumineuses cellules dystrophiques et suspectes de malignité.

Qu'en pensez-vous ?

- A** La persistance de cellules urothéliales dystrophiques viro-induites est banale même en l'absence de détection du BKV dans les urines
- B** L'infection à BKV chez l'immunodéprimé augmente le risque de tumeur urothéliale
- C** La recherche d'œufs de *S. haematobium* dans les urines pourrait être informative

- D** Son origine géographique l'expose à une infection parasitaire qui fait le lit du cancer urothélial
- E** Il y a une indication à une cystoscopie, éventuellement complétée par une exploration des cavités pyélo-urétérales

**Dossier progressif 2**

Mme H., 68 ans, consulte pour une toux avec essoufflement. Ses antécédents sont marqués par une polyposse nasosinusienne opérée à multiples reprises, une allergie aux acariens, une hypertension artérielle traitée par périndopril et des migraines traitées par propranolol. Elle n'a jamais fumé, ne boit pas d'alcool, n'a pas d'animaux à domicile et n'a jamais quitté la France métropolitaine. Elle est retraitée de France Télécom.

Elle vous explique que, l'an dernier, elle a fait au moins trois à quatre épisodes de sinusite qui « sont tombés sur les bronches ». À chaque fois, elle a dû être traitée par antibiotiques et corticoïdes par voie générale. Depuis 3 mois, elle rapporte la survenue brutale d'une toux sèche, parfois accompagnée d'une gêne respiratoire. Du fait de l'essoufflement, elle a stoppé ses séances hebdomadaires de gymnastique. Elle rapporte également des épisodes de réveil nocturne, liés à la toux, toutes les semaines depuis un mois.

À l'examen, on retrouve : pression artérielle = 125/70 mmHg; pouls = 80/min; température = 37,2 °C; SaO<sub>2</sub> = 97 % en air ambiant. Il y a quelques sibilants en fin d'expiration forcée à l'auscultation pulmonaire, sans autre anomalie. L'inspiration profonde déclenche une toux sèche. La voix est nasonnée, elle présente une obstruction nasale avec un écoulement postérieur à l'examen pharyngé. Le reste de l'examen est normal.

Voici sa radiographie thoracique :

**Question 1 (QRM)**

La radiographie thoracique montre :

- A** Des adénopathies hilaires bilatérales
- B** Une image évocatrice de fibrose pulmonaire
- C** Un syndrome alvéolaire
- D** Un syndrome interstitiel
- E** Une distension thoracique

**Question 2 (QRM)**

La patiente a également réalisé des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) :

**SPIRO LENTE****Date**

Substance		Pré	Théo	%Théo	POST ventoline
CVL	[L]	3.70	4.23	87.4	
CI	[L]	2.78	2.82	98.5	
VRE	[L]	0.92	1.41	65.4	
VT	[L]	0.99	0.49	200.6	

**COURBES DEBIT-VOLUME**

Substance		Pré	Théo	%Théo	POST ventoline	D%Pos
CVF	[L]	3.56	4.07	87.4		
VEMS	[L]	2.33	3.30	70.7	2.76	18.5
VEMS/CVL	[%]	63.07	78.03	80.8		
VEMS/CVF	[%]	65.61				
DEP	[L/s]	8.37	8.33	100.4		
DEM 75	[L/s]	3.34	7.28	45.8		
DEM 50	[L/s]	1.58	4.47	35.4		
DEM 25	[L/s]	0.57	1.74	32.6		
DEMM 25/75	[L/s]	1.35	3.79	35.6		

Quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) vraie(s) concernant ces EFR :

- A Elles mettent en évidence un syndrome restrictif
- B Elles mettent en évidence un syndrome obstructif
- C Il n'existe pas de réversibilité sous  $\beta_2$ -mimétiques
- D Elles sont en faveur du diagnostic d'asthme
- E Elles sont en faveur du diagnostic de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

**Question 3 (QRM)**

Le diagnostic d'asthme est retenu. Quel(s) traitement(s) proposez-vous à Mme H. ?

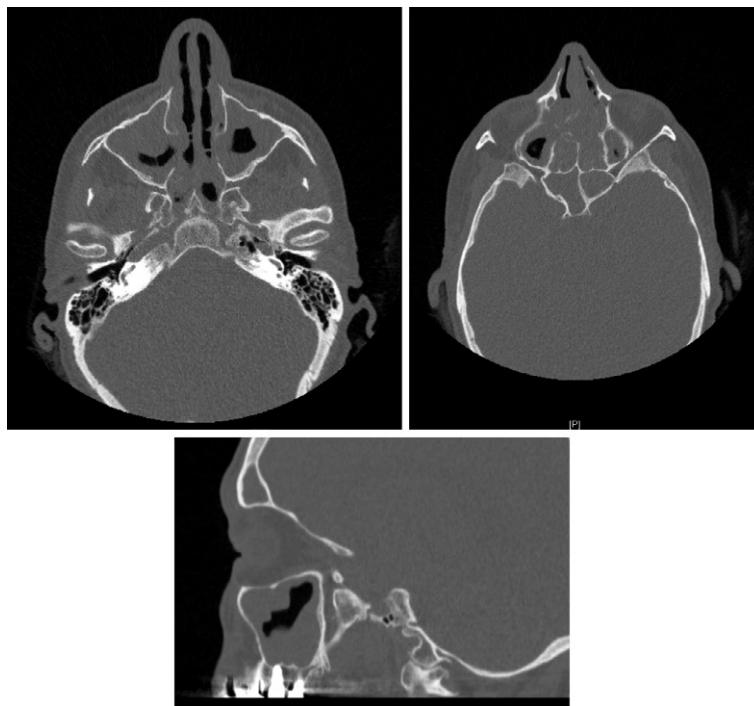
- A Arrêt du périndopril
- B Arrêt du propranolol
- C  $\beta_2$ -mimétique de courte durée d'action seul

D Corticoïdes inhalés

E Corticothérapie orale

**Question 4 (QRM)**

Le traitement par propranolol est stoppé et vous débutez un traitement par budésonide et formotérol (Symbicort®) 200/6 µg (1 bouffée 2 fois par jour) qui améliore la symptomatologie respiratoire. Cependant, Mme H. se plaint toujours d'une obstruction nasale, d'une anosmie et d'un écoulement nasal clair quotidien. Elle rapporte aussi des céphalées modérées, à type de pesanteur, à prédominance matinale, qui cèdent progressivement dans la matinée. Elle est apyrétique et votre examen clinique est normal. Vous faites pratiquer un scanner des sinus :



Ce scanner met en évidence :

- A** Une destruction de la cloison nasale
- B** Une sinusite maxillaire droite aiguë
- C** Une pansinusite chronique
- D** Une mastoïdite
- E** Aucune anomalie

Le scanner met en évidence une pansinusite chronique. Vous débutez un traitement par triamcinolone acétonide (Nasacort®) en association avec des lavages de nez quotidiens au sérum physiologique. Vous perdez de vue Mme H. pendant 2 ans jusqu'au jour où elle est hospitalisée dans votre service pour une exacerbation aiguë d'asthme. Depuis quelques mois, les crises d'asthme sont devenues de plus en plus fréquentes, conduisant à une augmentation de la consommation de salbutamol (Ventoline®).

La patiente est apyrétique et votre examen retrouve une toux avec parfois des expectorations épaisses, une dyspnée d'effort, une obstruction nasale et des sibilants expiratoires diffus à l'auscultation. Elle signale des douleurs articulaires aux chevilles pour lesquelles a été débuté un traitement par colchicine et allopurinol. L'examen cutané est sans particularité.

Vous réalisez un bilan biologique :

- Hb = 12,1 g/dl;
- leucocytes = 11 700/mm<sup>3</sup> dont 6500 PNN, 1800 PNE, 100 PNB, 2900 lymphocytes et 500 monocytes;
- plaquettes = 375 000/mm<sup>3</sup>;
- CRP = 28 mg/l;
- Na = 141 mmol/l; K = 3,8 mmol/l;
- créatinine = 71 µmol/l;
- bandelette urinaire négative.

#### Question 5 (QRM)

Parmi les étiologies suivantes, laquelle (lesquelles) peu(ven)t être responsable(s) de l'hyperéosinophilie de Mme H. ?

- A** Une atopie
- B** Une hypersensibilité à l'allopurinol
- C** Une vascularite systémique
- D** Une infection parasitaire
- E** Une aspergillose bronchopulmonaire allergique

#### Question 6 (QRM)

Quelle(s) exploration(s) complémentaire(s) est (sont) utile(s) à ce stade pour explorer cette hyperéosinophilie ?

- A** Dosage des anticorps antinucléaires
- B** Sérologie bilharziose
- C** Examen parasitologique des selles
- D** Dosage des IgE anti-*Aspergillus fumigatus*
- E** Tomodensitométrie thoracique

#### Question 7 (QRM)

Vous avez demandé un dosage des IgE totales qui sont à 730 kU/l (N < 150). Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) vraie(s) concernant ce dosage ?

- A** L'élévation des IgE totales confirme le diagnostic d'atopie
- B** L'élévation des IgE totales est corrélée à l'intensité de la réponse lymphocytaire Th1
- C** L'élévation des IgE totales est corrélée à l'intensité de la réponse lymphocytaire Th2
- D** Les IgE totales peuvent être élevées au cours des infections parasitaires
- E** Les IgE totales sont toujours élevées en cas d'allergie

Finalement, vous débutez une corticothérapie systémique pour contrôler l'exacerbation d'asthme. La colchicine et l'allopurinol sont stoppés et la patiente reçoit un traitement antiparasitaire par albendazole (Zentel®) pendant 5 jours. La recherche d'IgE anti-*Aspergillus fumigatus* est négative. L'hyperéosinophilie se corrige très rapidement. L'état respiratoire de Mme H. s'améliore et la corticothérapie est sevrée après 3 semaines de traitement. Le scanner thoracique, réalisé après 1 semaine de corticothérapie, ne retrouve pas d'anomalie.

Trois mois plus tard, elle est de nouveau hospitalisée pour exacerbation d'asthme.

À l'examen, vous constatez : température = 38,2 °C ; pression artérielle = 138/78 mmHg ; pouls = 97/min. Sibilants diffus et crépitants aux bases à l'auscultation pulmonaire, persistance d'une obstruction nasale bilatérale avec écoulement clair malgré la bonne observance. Arthralgies des genoux, coudes et chevilles, à prédominance matinale et sans arthrite. Myalgies dif-

fuses sans déficit musculaire. La patiente signale aussi l'apparition en 48 heures de dysesthésies de la face palmaire des trois premiers doigts de la main droite. Vous constatez un déficit de la pince pouce index à la main droite. Le reste de l'examen neurologique est normal.

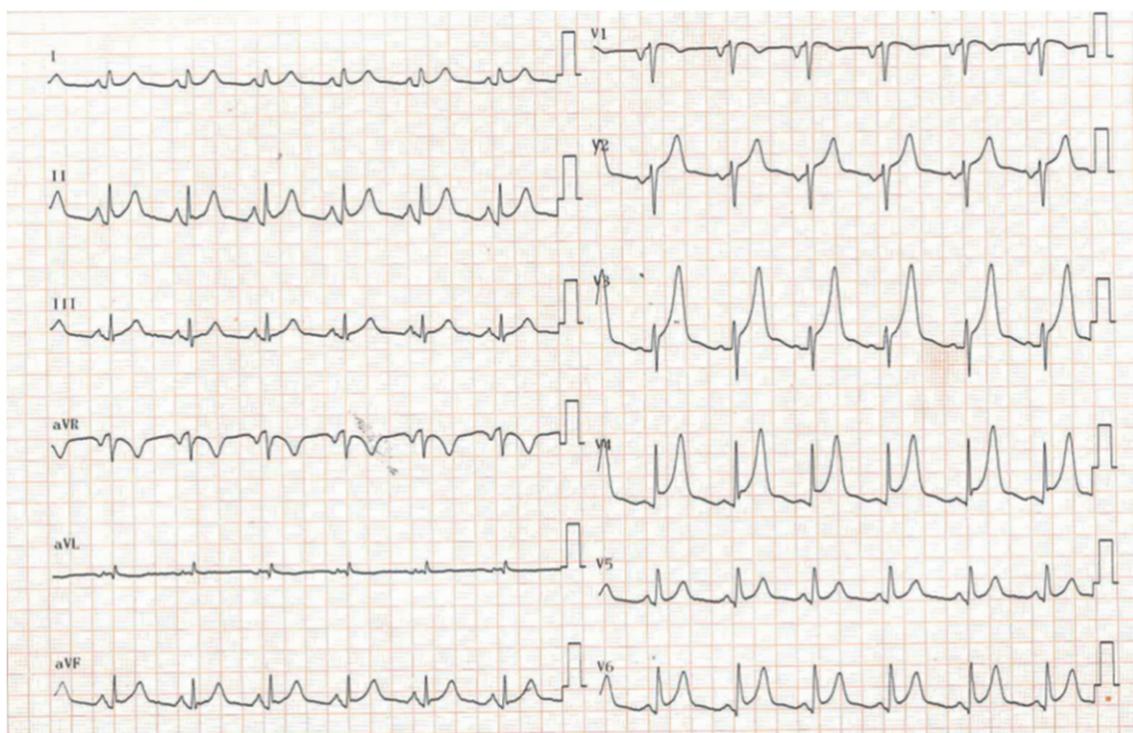
#### Question 8 (QRU)

Vous évoquez :

- A** Une névralgie cervicobrachiale
- B** Une polynévrite sensitivomotrice
- C** Une mononévrite du nerf médian droit
- D** Une mononévrite du nerf radial droit
- E** Une mononévrite du nerf cubital droit

#### Question 9 (QRM)

La patiente mentionne aussi une douleur médiotoracique d'installation progressive, sur 3 jours, sans lien avec l'effort et soulagée lorsqu'elle se penche en avant. Les bruits du cœur sont réguliers, sans souffle audible. Vous réalisez un électrocardiogramme (ECG) :



Dans ce contexte, vous évoquez le(s) diagnostic(s) :

- A** De péricardite
- B** De myocardite
- C** De syndrome coronarien aigu
- D** D'embolie pulmonaire
- E** De fibrose endomyocardique

#### Question 10 (QRM)

Quelle(s) exploration(s) complémentaire(s) réalisez-vous dans un premier temps ?

- A** Un dosage de troponine
- B** Une échographie cardiaque

- C** Une coronarographie

- D** Un angioscanneur thoracique
- E** Une scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion

#### Question 11 (QRM)

L'échographie confirme le diagnostic de péricardite, sans signe de tamponnade et avec une fonction ventriculaire gauche altérée (FEVG = 45 %). Vous réalisez en urgence un électroneuromyogramme qui retrouve une atteinte axonale du nerf médian droit et fibulaire

gauche infraclinique, confirmant le diagnostic de mononévrite multiple.

Le bilan biologique met en évidence :

- Hb = 10,9 g/dl;
- leucocytes = 13 000 dont 6500 PNN, 3000 PNE, 100 PNB, 2900 lymphocytes et 500 monocytes;
- plaquettes = 387 000/mm<sup>3</sup>;
- CRP = 51 mg/l;
- Na = 141 mmol/l; K = 3,4 mmol/l;
- créatinine = 84 µmol/l;
- ASAT = 82 UI/l; ALAT = 61 UI/l; PAL = 51 UI/l; GGT = 25 UI/l;
- CPK = 750 UI/l (N < 192); troponine = 1,4 µg/l;
- bandelette urinaire négative.

Vous réalisez un scanner thoracique et des sinus qui montre :

- une pansinusite chronique;
- des infiltrats pulmonaires périphériques.

Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?

- A** Asthme hyperéosinophilique
- B** Granulomatose éosinophilique avec polyangéite
- C** Une aspergillose bronchopulmonaire allergique
- D** Maladie de Hodgkin
- E** Syndrome coronarien aigu

#### Question 12 (QRM)

Vous suspectez une granulomatose éosinophilique avec polyangéite. Quel(s) examen(s) est (sont) utile(s) pour confirmer le diagnostic ?

- A** Dosage des anticorps antinucléaires (ANA)
- B** Dosage des anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA)
- C** Biopsie musculaire
- D** IRM myocardique
- E** Ponction biopsie rénale

#### Question 13 (QRM)

Vous demandez un dosage des ANCA. Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) vraie(s) à propos de ces autoanticorps ?

- A** La présence de pANCA est très habituellement en rapport avec la présence d'anticorps antimyéloperoxydase (MPO)
- B** Au cours de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite, les anticorps anti-MPO sont positifs dans environ 40 % des cas
- C** Chez cette patiente, la présence de pANCA serait en faveur du diagnostic de polyangéite microscopique plutôt que de granulomatose éosinophilique avec polyangéite
- D** Au cours de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite, la présence d'ANCA est constante, mais ils sont de fluorescence périnucléaire dans 40 % des cas et cytoplasmique dans 60 % des cas
- E** La positivité des ANCA signe le diagnostic de vascularite nécrosante

#### Question 14 (QRM)

Les ANCA sont positifs à 1/400, de fluorescence périnucléaire, avec des anti-MPO positifs à 47 UI/l (N < 1) et des anti-PR3 négatifs.

La biopsie musculaire réalisée en urgence met en évidence des lésions de vascularite nécrosante des petits vaisseaux avec présence d'un infiltrat périvasculaire riche en polynucléaires éosinophiles.

L'IRM myocardique confirme le diagnostic de myocardite.

Le diagnostic de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) est donc retenu et un traitement par bolus de méthylprednisolone (1000 mg/j pendant 3 jours) relayés par de la prednisone à 60 mg/j est initié. Compte tenu de l'atteinte cardiaque, un traitement par cyclophosphamide IV est associé. Après 6 bolus de cyclophosphamide, et alors qu'elle reçoit encore 20 mg/j de cortancyl, l'état de votre patiente s'est nettement amélioré :

- asthme contrôlé et absence de plainte sur le plan ORL alors que la patiente a stoppé son traitement inhalé;
- pas de dyspnée ni de douleur thoracique;
- scanner thoracique : absence d'infiltrats pulmonaires;
- échographie cardiaque : péricarde sec, FEVG = 60 %;
- persistance de dysesthésies de la face palmaire des trois premiers doigts de la main gauche, sans déficit moteur;
- au niveau biologique :
- Hb = 12,7 g/dl; leucocytes = 8800 dont 5800 PNN, 200 PNE, 100 PNB, 2200 lymphocytes et 500 monocytes; plaquettes = 250 000/mm<sup>3</sup>;
- CRP = 6 mg/l et ANCA négatifs.

Vous décidez de stopper le cyclophosphamide et de débuter un traitement par azathioprine en entretien. La patiente vous demande aussi un traitement pour ses douleurs au niveau de la main gauche car elle est mal soulagée par le paracétamol. Parmi les traitements suivants, lequel (lesquels) pouvez-vous lui proposer ?

- A** Augmentation de la prednisone à 40 mg/j
- B** Prégabaline (Lyrica®)
- C** Gabapentine (Neurontin®)
- D** Valproate de sodium (Depakine®)
- E** Amitriptyline (Laroxyl®)

#### Question 15 (QRM)

Vous débutez un traitement par prégabaline qui soulage partiellement les douleurs au niveau de la main gauche. Vous poursuivez l'azathioprine et diminuez très progressivement la dose de prednisone. À partir de 7 mg/jour de prednisone, la patiente rapporte à nouveau une obstruction nasale avec un écoulement clair.

À l'examen : température = 37,2 °C ; pression artérielle = 135/80 mmHg ; sibilants en fin d'expiration forcée à l'auscultation pulmonaire.

Vous disposez d'un bilan biologique récent :

- Hb = 12,9 g/dl;
- leucocytes = 10 000 dont 6 500 PNN, 700 PNE, 100 PNB, 2 200 lymphocytes et 500 monocytes;
- plaquettes = 300 000/mm<sup>3</sup>;
- CRP = 12 mg/l;
- ANCA négatifs.

Que dites-vous à votre patiente ?

- A** Il s'agit d'une rechute de granulomatose avec polyangéite
- B** Il faut augmenter la corticothérapie orale à 10 mg/j
- C** Il faut réintroduire la corticothérapie inhalée
- D** Il faut débuter une antibiothérapie par amoxicilline + acide clavulanique
- E** Il est habituel que l'asthme persiste après la guérison de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite



#### Question 3 (QRU)

À l'examen clinique, la patiente est apyrétique. Vous notez des douleurs articulaires prédominant le matin au réveil, parfois insomniaques, touchant les mains, les poignets et parfois les chevilles qui apparaissent gonflées sur certaines photographies que vous présentent la patiente. Elle rapporte aussi une « allergie » au soleil avec l'apparition de « coups de soleil » très rapides sur les zones exposées. Il existe un souffle cardiaque systolique irradiant dans les carotides. Vous constatez aussi une alopecie en plaque au niveau du vertex ainsi qu'un vitiligo. Aux membres inférieurs, vous notez la présence de multiples taches rouges non infiltrées ne s'effaçant pas à la vitropression (voir photographie ci-dessous). Quel est votre diagnostic dermatologique ?

- A** Purpura pétéchial
- B** Purpura ecchymotique
- C** Télangiectasies
- D** Lupus subaigu
- E** Psoriasis

#### Question 4 (QRM)

Vous diagnostiquez un purpura pétéchial des membres inférieurs. Quels sont les deux examens à demander généralement en première intention devant un purpura ?

- A** Un temps d'occlusion plaquettaire
- B** Une numération formule sanguine
- C** Un taux de prothrombine (TP)
- D** Des D-dimères
- E** Un temps de céphaline activée (TCA)

Les résultats montrent : temps d'occlusion plaquettaire normal, hémoglobine à 8,5 g/dl avec VGM à 105 fL, leucocytes à 7 600/mm<sup>3</sup> (polynucléaires neutrophiles : 5 700/mm<sup>3</sup>, lymphocytes 700/mm<sup>3</sup>), plaquettes à 15 000/mm<sup>3</sup>. Le complément de coagulation montre un TP à 98 %, et un TCA à 34 secondes (ratio 1,05). Vous décidez d'hospitaliser la patiente.

#### Question 5 (QRM)

Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous dans ce contexte ?

- A** Un lupus érythémateux systémique
- B** Une polyarthrite rhumatoïde
- C** Un purpura thrombopénique immunologique
- D** Une coagulation intravasculaire disséminée
- E** Une anémie hémolytique

**Question 6 (QRM)**

Vous suspectez un lupus érythémateux systémique associé à un purpura thrombopénique immunologique et à une anémie hémolytique.

Quel(s) examen(s) demandez-vous en première intention pour confirmer vos diagnostics ?

- A** Un myélogramme avec biopsie ostéomédullaire
- B** Une recherche d'anticorps antinucléaires (AAN)
- C** Un dosage des anticorps anti-ADN double brin (ADNb)
- D** Un dosage des réticulocytes
- E** Un dosage de l'haptoglobine

**Question 7 (QRM)**

Votre bilan montre des réticulocytes à  $200\,000/\text{mm}^3$  ( $N < 120\,000$ ) et une haptoglobine effondrée. Vous complétez par un test de Coombs direct qui est positif en IgG + C3. La CRP est à  $12 \text{ mg/l}$  ( $N < 4$ ). La créatininémie est à  $68 \mu\text{mol/l}$  (débit de filtration glomérulaire à  $89 \text{ ml/min}$  en MDRD ou *modification of diet in renal disease*). La bandelette urinaire ne montre ni protéinurie, ni leucocyturie, ni hématurie. Les anticorps antinucléaires reviennent positifs au 1/1280<sup>e</sup> homogène et moucheté, les anticorps anti-ADN double brin sont positifs ainsi que les anticorps anti-Sm et anti-SSA/Ro.

Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) concernant les anomalies biologiques ?

- A** L'existence de cytopénies (leuconeutropénie, lymphopénie, anémie, thrombopénie) constitue un critère diagnostique de lupus érythémateux systémique
- B** Il existe une anémie hémolytique auto-immune chez cette patiente
- C** Cette patiente présente un syndrome d'EVANS
- D** La présence d'anticorps anti-Sm est très sensible mais peu spécifique pour le diagnostic de lupus
- E** Le taux d'anticorps anti-ADN double brin est souvent corrélé avec l'activité de la maladie

**Question 8 (QRM 8)**

Vous mettez en place un traitement par corticoïdes et hydroxychloroquine. Quelques semaines plus tard, la patiente va mieux et vous avez pu diminuer progressivement la corticothérapie. Vous la revoyez en consultation et elle vous pose des questions sur son désir actuel de grossesse.

Que lui répondez-vous ?

- A** La corticothérapie est contre-indiquée pendant la grossesse
- B** Il existe un risque accru de thrombose durant la grossesse
- C** Il faut programmer la grossesse
- D** La présence d'anticorps anti-Sm expose au risque de bloc auriculoventriculaire chez le fœtus.
- E** Il existe un risque augmenté de poussée du lupus lors de la grossesse.

**Question 9 (QUU)**

Deux ans plus tard, vous revoyez cette patiente en consultation. Elle est toujours sous hydroxychloroquine. La corticothérapie a pu être définitivement sevrée. La patiente a présenté trois fausses couches : une à 11 semaines d'aménorrhée (SA), une à 8 SA et la dernière à 7 SA. Elle vous consulte pour savoir si ses fausses couches peuvent être liée au lupus érythémateux systémique. À l'examen, vous observez l'aspect suivant des cuisses :

Quel est votre diagnostic dermatologique ?

- A** Vitiligo
- B** Livedo
- C** Dyschromie
- D** Purpura ecchymotique
- E** Lupus discoïde

**Question 10 (QRM)**

Devant ce livedo, quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous dans le contexte ?

- A** Une cryoglobulinémie
- B** Un syndrome des antiphospholipides primitif
- C** Un syndrome des antiphospholipides secondaire
- D** Une périartérite noueuse
- E** Une dermatose des chaufferettes

**Question 11 (QRM)**

Vous évoquez le diagnostic de syndrome des antiphospholipides (SAPL) obstétrical secondaire associé au lupus érythémateux systémique. Comment allez-vous étayer ce diagnostic de SAPL ?

- A** Par la recherche d'anticorps anti-B2GP1
- B** Par la recherche d'anticorps anticardiolipine
- C** Par la recherche d'un anticoagulant lupique circulant
- D** Par la recherche d'anticorps antiprothrombine
- E** Par la confirmation de la présence d'anticorps anti-phospholipides à 8 semaines d'intervalle

**Question 12 (QRM)**

En attendant de confirmer votre diagnostic, vous débutez un traitement antiagrégant plaquettaire par Kardege® 75 mg/j. Un soir, alors que vous êtes de garde aux urgences de l'hôpital, vous voyez arriver votre patiente avec son mari. Ils rentrent d'un séjour dans le sud de la France en avion. La patiente vous dit qu'elle pense avoir une insolation car il a fait très beau et qu'elle présente depuis quelques jours une fièvre à 38,3 °C. Elle se plaint aussi de douleurs thoraciques avec une discrète dyspnée. Elle vous avoue ne pas avoir pris le Kardege® que vous lui aviez prescrit, mais qu'elle continue l'hydroxychloroquine en monothérapie.

Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous dans le contexte ?

- A** Une tuberculose
- B** Une péricardite
- C** Une pleurésie
- D** Une dissection aortique
- E** Une embolie pulmonaire

**Question 13 (QRU)**

La saturation en oxygène est à 92 % en air ambiant, le pouls à 110 bpm et la pression artérielle à 110/60 mmHg. L'électrocardiogramme montre une tachycardie sinusale, un bloc de branche droit incomplet, un microvoltage diffus et un sous-décalage du segment PR. La radiographie de thorax objective un aspect en carafe de la silhouette cardiaque et un émoussement des culs-de-sac diaphragmatiques. La fonction rénale est normale. Les βHCG sont négatifs. Vous souhaitez éliminer une embolie pulmonaire sous-jacente. Quel examen complémentaire demandez-vous alors en urgence pour confirmer ce diagnostic ?

- A** Une scintigraphie pulmonaire ventilation-perfusion
- B** Une angiographie thoracique
- C** Un angioscanner thoracique
- D** Une échographie cardiaque transthoracique
- E** Une échographie-Doppler des membres inférieurs

**Question 14 (QRM)**

L'angioscanner thoracique demandé en urgence confirme une embolie pulmonaire segmentaire du lobe inférieur droit, associée à une pleurésie bilatérale de faible abondance et une péricardite non compressive circonférentielle au maximum à 1 cm en postérieur. La troponine est négative et le BNP normal. La CRP est à 25 mg/l, la fonction rénale est normale. Il existe aussi des synovites des carpés et des interphalangiennes proximales bilatérales. Sur le serveur de résultats, vous constatez que les anticorps anticardiolipines étaient fortement positifs en IgG sur votre premier prélèvement lors de la consultation précédente. Vous retenez le diagnostic de poussée lupique avec pleuropéricardite non compressive associée à une embolie pulmonaire sans cœur pulmonaire aigu sur probable SAPL secondaire au lupus érythémateux systémique.

Quel(s) traitement(s) débutez-vous dans l'immédiat ?

- A** Une corticothérapie
- B** Une anticoagulation par héparine
- C** Une corticothérapie associée à un immunosuppresseur d'emblée
- D** Une anticoagulation associée à une anti-agrégation plaquettaire
- E** Une thrombolyse

**Question 15 (QRM)**

Sous corticothérapie et héparinothérapie, l'état de la patiente s'améliore rapidement. Il n'existe pas de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs associée. Vous relayez rapidement l'héparine par un antivitamine K et effectuez une décroissance progressive de la corticothérapie. La patiente est inquiète quant à la suite de sa prise en charge et vous pose différentes questions. Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) aux questions concernant sa prise en charge ?

- A** L'exposition au soleil a pu provoquer une poussée de sa maladie
- B** L'objectif d'INR sera entre 3 et 4
- C** La durée de l'anticoagulation dépendra de la persistance ou non de l'anticorps anticardiolipine à 12 semaines du premier dosage
- D** Il est inutile de poursuivre l'hydroxychloroquine car la poussée lupique a eu lieu malgré ce traitement
- E** Une grossesse est possible sous antivitamine K et corticoïdes

**Dossier progressif 4**

Une femme de 42 ans a comme seul antécédent un tabagisme actif évalué à 18 paquets année. Depuis 2 mois, elle présente des douleurs articulaires des métacarpophalangiennes (MCP) et des interphalangiennes proximales (IPP) responsables de réveils nocturnes et de raideur matinale d'environ 90 minutes. L'examen clinique objective des synovites des MCP 2 et 3 bilatérales et un choc rotulien à droite.

Vous évoquez un rhumatisme inflammatoire.

**Question 1 (QRM)**

Quel rhumatisme inflammatoire pouvez-vous suspecter ?

- A** Une polyarthrite rhumatoïde
- B** Un rhumatisme apatitique
- C** Un syndrome de Gougerot-Sjögren
- D** Une pseudopolyarthrite rhizomélique
- E** Un lupus érythémateux systémique

**Question 2 (QRM)**

Vous évoquez une polyarthrite rhumatoïde (PR). Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) vraie(s) ?

- A** La PR est le deuxième plus fréquent des rhumatismes inflammatoires
- B** La prévalence de la PR est entre 0,3 et 0,8 de la population adulte
- C** L'âge moyen de début de la PR est de 50 ans avec un sex ratio de 3/1 en faveur des hommes
- D** La PR n'atteint pas le rachis
- E** La lésion élémentaire est une atteinte inflammatoire de la synoviale

**Question 3 (QRM)**

Quel bilan biologique prescrivez-vous devant une suspicion de polyarthrite rhumatoïde débutante ?

- A** Bilan hépatocellulaire
- B** Crétininémie
- C** Bandelette urinaire
- D** ANCA
- E** CRP (protéine C réactive)

**Question 4 (QRM)**

Concernant les autoanticorps de la polyarthrite rhumatoïde, quelle(s) affirmation(s) est (sont) vraie(s) ?

- A** L'anticorps le plus sensible de la PR est l'anticorps anti-CCP (ACPA)
- B** L'anticorps le plus spécifique de la PR est le facteur rhumatoïde
- C** La présence d'anti-CCP (ACPA) est pathognomique de la PR
- D** La présence d'anti-CCP (ACPA) peut précéder les symptômes articulaires
- E** Les anti-CCP (ACPA) et facteur rhumatoïde ont un intérêt purement diagnostic

**Question 5 (QRM)**

Quel(s) examen(s) radiologique(s) prescrivez-vous ?

- A** Radiographie thoracique
- B** Radiographie des genoux de face
- C** Radiographie des pieds des trois quarts
- D** Échographie articulaire
- E** Radiographie du bassin

**Question 6 (QRM)**

Quelle(s) atteinte(s) évocatrice(s) de polyarthrite rhumatoïde recherchez-vous à la radiographie d'avant-pied ?

- A** Érosions de la tête du 5<sup>e</sup> métatarsien
- B** Ostéophytes
- C** Déminéralisation épiphysaire en bandes
- D** Ostéocondensation
- E** Pincement articulaire

Les radiographies sont normales. Le bilan a objectivé un syndrome inflammatoire (CRP à 32 mg/l et présence d'anti-CCP (ACPA) à 327 UI/l). Vous avez confirmé le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde. Vous souhaitez introduire un traitement de fond.

**Question 7 (QRM)**

Quelles sont les manifestations extra-articulaires de la polyarthrite rhumatoïde à rechercher ?

- A** Des nodules rhumatoïdes
- B** Une endocardite
- C** Une atteinte pulmonaire
- D** Une atteinte cérébrale
- E** Une atteinte ophthalmologique

**Question 8 (QRM)**

Quel est le traitement de fond que vous prescrivez en première intention ?

- A** Anti-TNF alpha
- B** Prednisone
- C** Kétoprofène
- D** Azathioprine
- E** Méthotrexate

**Question 9 (QRM)**

Vous décidez de débuter un traitement par méthotrexate (MTX). Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) fait (font) partie du bilan à réaliser avant introduction du MTX ?

- A** Quantiféron
- B** Sérologie VHB

- C** Sérologie VIH

- D**  $\beta$ -HCG

- E** Électrophorèse des protéines sériques

**Question 10 (QRM)**

Deux mois après l'introduction du méthotrexate (MTX), votre patiente présente une toux et une dyspnée. Vous suspectez une pneumopathie immunoallergique induite par le MTX. Que faites-vous ?

- A** Un scanner thoracique en coupes millimétriques
- B** Des gaz du sang
- C** Une exploration fonctionnelle respiratoire
- D** Une fibroscopie bronchique avec un lavage bronchoalvéolaire
- E** Arrêt du traitement par méthotrexate

**Question 11 (QRM)**

Le diagnostic retenu était une pneumonie à pneumocoque ; le traitement par méthotrexate a donc été repris. Cependant, il ne semble pas assez efficace car la patiente présente toujours une activité importante de son rhumatisme. Vous décidez donc d'introduire une biothérapie.

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) fait (font) partie du bilan à réaliser avant introduction d'une biothérapie par anti-TNF alpha ?

- A** Mise à jour des vaccinations
- B** Électrophorèse des protéines sériques
- C** Sérologie VIH
- D** ECG
- E** Bilan dentaire

**Question 12 (QRM)**

Quel(s) médicament(s) est (sont) des anticorps monoclonaux ciblant le TNF alpha ?

- A** Adalimumab
- B** Abatacept
- C** Étanercept
- D** Certolizumab
- E** Tocilizumab

**Question 13 (QRM)**

Quels sont les grands principes non pharmacologiques dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde ?

- A** La rééducation
- B** L'ergothérapie
- C** La psychologue
- D** L'éducation thérapeutique
- E** L'aide au sevrage tabagique

**Question 14 (QRU)**

Quel est le score utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde pour évaluer le retentissement fonctionnel ?

- A** DAS 28
- B** BASDAI
- C** HAQ
- D** BASFI
- E** Score de Sharp

**Question 15 (QRM)**

Sous méthotrexate et adalimumab, l'évolution est favorable. Lors d'un bilan de suivi, il est mis en évidence la présence d'anticorps antinucléaires à 1/800<sup>e</sup>. Le bilan initial était négatif. L'examen clinique et le reste du bilan immunitaire sont normaux. Quelle(s) est (sont) la (les) cause(s) possible(s) ?

- A** Il s'agit d'un lupus induit par l'adalimumab
- B** Il s'agit d'un syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire
- C** Il s'agit d'anticorps induits par l'adalimumab
- D** Le traitement par adalimumab doit être maintenu
- E** Le traitement par adalimumab doit être arrêté

**Dossier progressif 5**

Un homme de 33 ans, manutentionnaire, consulte pour une douleur aiguë de l'œil droit, d'apparition spontanée. Il ne supporte pas la lumière et voit flou. C'est la première fois que cela lui arrive.



**Question 1 (QRM)**

Quelle(s) anomalie(s) voyez-vous sur la photographie de son œil ?

- A** Ulcère de la cornée
- B** Cercle périkératique
- C** Hémorragie sous-conjonctivale spontanée
- D** Précipités rétrocornéens
- E** Épisclérite

**Question 2 (QROC)**

Quelle est votre principale hypothèse diagnostique ?

**Question 3 (QRM)**

Par ailleurs, il se plaint de lombalgies depuis quelques mois, qu'il a mis sur le compte d'une activité professionnelle intense, pour lesquelles il prenait du paracétamol sans efficacité notable. Le patient n'a aucun autre antécédent, aucun autre traitement médicamenteux, ni d'habitude toxique. Taille : 1,78 m; poids : 76 kg. L'état général est bon par ailleurs. Quel(s) argument(s) vous orienterai(en)t vers une lombalgie inflammatoire ?

- A** Réveils nocturnes au changement de position
- B** Dérouillage matinal > 30 minutes
- C** Amélioration au repos
- D** Douleurs résistant aux antalgiques
- E** Amélioration en fin de journée

**Question 4 (QRU)**

Devant l'association inflammation oculaire et rachidienne, quelle est votre principale hypothèse diagnostique ?

- A** Spondylodiscite à staphylocoque doré
- B** Mal de Pott
- C** Spondyloarthrite axiale
- D** Lymphome
- E** Il s'agit de deux problèmes indépendants

**Question 5 (QU)**

Vous lui faites des radiographies du rachis dorsolombaire et du bassin. Décrivez les sacro-iliaques.



- A** Sacro-iliaques normales
- B** Sacro-iliaques ankylosées
- C** Sacro-iliite grade 3 à droite et grade 0 à gauche
- D** Sacro-iliite grade 3 à droite et grade 4 à gauche
- E** Sacro-iliite grade 1 à droite et grade 3 à gauche

**Question 6 (QRM)**

Quel(s) autre(s) examen(s) complémentaire(s) demandez-vous pour confirmer le diagnostic de spondylarthrite ?

- A** CRP
- B** Sérologie *Chlamydiae*
- C** IRM des sacro-iliaques
- D** Scintigraphie osseuse
- E** Typage HLA B27

**Question 7 (QRM)**

Quel(s) traitement(s) lui proposez-vous ?

- A** Naproxène 55 mg 1 cp × 2 par jour
- B** Naproxène 750 mg, 1 cp le soir au coucher
- C** Corticoïdes en topique
- D** Salazopyrine 500 mg, 2 cp × 2 par jour
- E** Prednisolone 30 mg par jour

**Dossier progressif 6**

Vous recevez Monsieur T., 28 ans pour un érythème noueux, apparu il y a une quinzaine de jours. Les lésions sont localisées aux membres inférieurs. Le patient ne décrit pas d'autres symptômes. L'examen clinique est sans particularité en dehors des l'érythème noueux.

**Question 1 (QRM)**

Quelle(s) est (sont) la (les) cause(s) possible(s) d'érythème noueux parmi les propositions ci-dessous ?

- A** Infections à streptocoques bêta-hémolytiques
- B** Sarcoïdose

- C Maladie de Crohn
- D Primo-infection tuberculeuse
- E Yersiniose

#### Question 2 (QRM)

La radiographie de thorax est la suivante :



Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) parmi les propositions ci-dessous ?

- A On observe un pneumothorax
- B On observe une cardiomégalie
- C On observe des adénopathies hilaires bilatérales
- D On observe une pneumopathie interstitielle
- E On observe des micronodules

#### Question 3 (QRU)

Quel diagnostic évoquez-vous ?

- A Un syndrome de Heerfordt
- B Un syndrome de Mikulicz
- C Un syndrome de Löfgren
- D Un syndrome de Melkersson-Rosenthal
- E Un syndrome de Marfan

#### Question 4 (QRU)

La patiente a finalement consulté un ophtalmologiste pour un œil rouge douloureux. Dans ce contexte, quel diagnostic ophtalmologique vous semble le plus probable ?

- A Kérite herpétique
- B Uvéite antérieure aiguë
- C Glaucome par fermeture de l'angle
- D Conjonctivite
- E Endoptalmie

#### Question 5 (QRM)

Dans ce contexte, quelle(s) anomalie(s) biologique(s) peut (peuvent) être retrouvée(s) ?

- A Hypercalcémie
- B Lymphocytose
- C Hypergammaglobulinémie
- D Augmentation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- E Augmentation de la PTH

#### Question 6 (QRM)

Quel(s) examen(s) complémentaire(s) doit (doivent) être prescrit(s) dans ce contexte ?

- A TDM thoracique
- B Examen à la lampe à fente

- C Angiographie au vert d'indocyanine
- D Explorations fonctionnelles respiratoires
- E IRM encéphalique

#### Question 7 (QRM)

Quel(s) est (sont) le (les) élément(s) nécessaire(s) au diagnostic de sarcoïdose ?

- A Augmentation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- B Tableau radioclinique compatible ou évocateur
- C Mise en évidence d'un granulome immunitaire
- D Élimination des diagnostics différentiels
- E Fixation diffuses au TEP-scan

#### Question 8 (QRM)

Concernant l'évolution de la sarcoïdose, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A Les formes de stade I peuvent guérir spontanément
- B La présence d'un lupus pernio doit faire rechercher une atteinte neurologique
- C En cas d'atteinte neurologique centrale, une atteinte cardiaque doit être recherchée
- D Le stade III correspond à une forme fibrosante
- E Les formes de stade II peuvent guérir spontanément

#### Question 9 (QRM)

Concernant le traitement de la sarcoïdose, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A Les corticoïdes sont indiqués dans ce contexte
- B Les anti-TNF peuvent être prescrits en cas d'atteintes graves
- C L'hydroxychloroquine peut être prescrite en cas d'atteinte cutanée
- D Le traitement de l'uvéite comprend des mydriatiques comme l'atropine
- E Des corticoïdes inhalés peuvent être prescrits en cas de toux

#### Question 10 (QRU)

La sarcoïdose est considérée comme guérie lorsque :

- A Les lésions initiales sont stables pendant 1 an
- B Les lésions initiales ont disparu sans signe de rebond pendant 1 an
- C Les lésions initiales ont disparu sans signe de rebond pendant plus de 3 ans
- D La corticothérapie peut être diminuée
- E La corticothérapie peut être arrêtée

## Dossier progressif 7

Un patient de 55 ans est adressé à votre consultation par son médecin traitant en raison de la découverte d'une hyperéosinophilie à environ 3,5 g/l, confirmée à plusieurs reprises depuis 3 mois. Il a comme antécédents un asthme parfaitement contrôlé sous  $\beta_2$ -mimétiques et corticoïdes inhalés, et des lombalgies communes à répétition.

#### Question 1 (QRM)

D'une manière générale, quelle(s) est (sont) la (les) cause(s) fréquente(s) d'hyperéosinophilie supérieure à 1,5 g/l à envisager ?

- A TDM thoracique
- B Examen à la lampe à fente

- A** Une leucémie chronique à éosinophiles
- B** Une helminthiase uniquement en cas de séjour en zone endémique
- C** Une cause médicamenteuse en cas de rash cutané associé
- D** Une cause médicamenteuse en l'absence de rash cutané associé
- E** Un processus néoplasique

**Question 2 (QRM)**

Le patient vous dit que son médecin traitant pense que cette hyperéosinophilie est due à son asthme. Une hyperéosinophilie à 3,5 g/l chez un patient ayant un asthme ancien doit faire évoquer :

- A** Une simple manifestation de son asthme
- B** Une aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)
- C** Une granulomatose éosinophilique avec polyangéite
- D** Une périartérite noueuse
- E** Une autre cause d'hyperéosinophilie (médicament, cancer, etc.)

**Question 3 (QRM)**

Le scanner thoracique fait récemment était sans particularité, le patient n'a pas de plainte fonctionnelle particulière. Votre prise en charge a écarté une cause parasitaire, il n'y a pas de contexte médicamenteux évident. Vous avez exclu une granulomatose éosinophilique avec polyangéite et une aspergillose bronchopulmonaire allergique. Parmi les anomalies cliniques ou biologiques suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) en faveur d'une origine primitive (clonale, ou myéloproliférative) ?

- A** Une vitamine B<sub>12</sub> sérique augmentée
- B** Une splénomégalie
- C** Une tryptase sérique augmentée
- D** Une thrombopénie associée
- E** Un syndrome inflammatoire

**Question 4 (QRU)**

Au terme de votre bilan initial, vous suspectez une leucémie chronique à éosinophiles chez ce patient. Quel examen allez-vous réaliser en priorité ?

- A** Une biopsie ostéomédullaire
- B** Une recherche de FIP1L1-PDGFRα dans le sang
- C** Un caryotype médullaire
- D** Une recherche de BCR-ABL dans le sang
- E** Un phénotypage lymphocytaire T dans le sang

**Dossier progressif 8**

Monsieur M., ancien fumeur âgé de 58 ans, présente, depuis de nombreuses années, toujours de mai à juin, un écoulement nasal clair invalidant. Il a cependant remarqué une recrudescence des symptômes le soir au coucher depuis l'hiver dernier. S'il ne se mouche pas, il se gratte souvent le nez ou éternue et a parfois une sensation de nez bouché surtout à gauche. Depuis environ 6 semaines, il se plaint d'une toux nocturne, majorée par les efforts, ce qui l'amène à consulter ce jour. Il vous informe par ailleurs qu'il

prend depuis 1 an un traitement par captopril (inhibiteur de l'enzyme de conversion [IEC]) pour une hypertension artérielle essentielle. Il précise également qu'il consomme très régulièrement des antalgiques pour des lombalgies. Monsieur M. vit à la campagne avec sa famille. Sa literie est constituée d'un sommier tapissier et d'un matelas pas vraiment récent. Il n'y a aucune moquette dans son habitation, mais deux tapis dont un dans sa chambre. Le chauffage est assuré par une chaudière au gaz, mais il utilise régulièrement la cheminée à foyer ouvert. Il possède un chat et un chien qui font bon ménage mais ne semble pas gêné en leur présence. Il est en préretraite de la fonction publique (agent des impôts) et ne pratique aucune activité sportive.

À l'examen, il existe un écoulement nasal mucopurulent, mais vous constatez la présence d'une tuméfaction ressemblant à un grain de raisin dans la narine gauche.

**Question 1 (QRM)**

Sur quel(s) argument(s) suspectez-vous une rhinite allergique ?

- A** Écoulement clair.
- B** Écoulement mucopurulent.
- C** Éternuements discrets.
- D** Obstruction nasale.
- E** Prurit nasal intense associé.

**Question 2 (QRM)**

Quel(s) agent(s) responsable(s) suspectez-vous devant les symptômes ORL de Monsieur M. ?

- A** Aspergillus.
- B** Acariens.
- C** Tabac.
- D** Pollens de graminées.
- E** Pollens de bouleau.

**Question 3 (QRM)**

Quelle(s) exploration(s) allergologique(s) devez-vous réaliser pour confirmer vos hypothèses ?

- A** Patch-test aux acariens.
- B** Prick-tests aux graminées.
- C** Intradermoréaction aux squames de chat.
- D** Dosage des IgE totales.
- E** Phadiatop®.

**Question 4 (QRM)**

Des tests cutanés (prick-tests) sont finalement réalisés à votre consultation. Quelle est (quelles sont) la (les) affirmation(s) vraie(s) concernant ces tests ?

- A** Le captopril (IEC) ne constitue pas une contre-indication à la réalisation de ces tests.
- B** Un témoin positif (histamine) doit être utilisé.
- C** Un témoin négatif (eau stérile) doit être réalisé.
- D** Il faut au préalable confirmer l'absence de prise d'antihistaminique (au moins 8 jours).
- E** Les tests sont positifs si on observe une papule au moins égale à 50 % ou >3 mm de la papule du témoin positif, avec un érythème, à condition que le témoin négatif soit à 0 (pas de papule ni d'érythème).

**Question 5 (QRM)**

Quelle(s) complication(s) ou évolution(s) suspectez-vous devant les symptômes de ce patient ?

- A** Néoplasie pulmonaire.
- B** Polypose nasosinusienne.
- C** Conjonctivite allergique.
- D** Asthme allergique.
- E** Tumeur de l'ethmoïde.

**Question 6 (QRM)**

Quel(s) est (sont) le (les) élément(s) de l'histoire clinique de Monsieur M. qui est (sont) en faveur d'une origine allergique de ses symptômes ?

- A** Recrudescence nocturne des symptômes.
- B** Ancien fumeur.
- C** Présence de tapis dans sa chambre.
- D** Présence d'animaux dans son domicile.
- E** Cheminée à foyer ouvert.

**Question 7 (QRM)**

La présence d'une toux depuis 6 semaines doit faire évoquer :

- A** L'évolution vers un asthme allergique.
- B** Un corps étranger.
- C** Une infection virale.
- D** Une néoplasie pulmonaire.
- E** Une cause iatrogénique.

**Question 8 (QRM)**

Quelle(s) exploration(s) devez-vous réaliser ?

- A** Une exploration fonctionnelle respiratoire.
- B** Une radiographie thoracique.
- C** Une scintigraphie pulmonaire.
- D** Une gazométrie artérielle.
- E** Une biopsie des muqueuses nasales.

**Question 9 (QRM)**

Quel(s) conseil(s) pouvez-vous proposer pour réduire les symptômes de Monsieur M. ?

- A** Se débarrasser du chat et du chien.
- B** Investir dans un sommier à lattes.
- C** Aérer régulièrement sa chambre.
- D** Remplacer le traitement par du captoril.
- E** Prendre préventivement des corticoïdes per os.

**Question 10 (QRM)**

Quels traitements de fond pouvez-vous d'emblée envisager ?

- A** Corticothérapie locale.
- B** Corticothérapie per os.
- C** Corticothérapie intramusculaire.
- D** Antihistaminique per os.
- E** Anti-immunoglobulines E.

**Dossier progressif 9**

Mme Sophie M., 27 ans, consulte aux urgences pour une dyspnée aiguë fébrile. Le tableau clinique remonte à 48 heures avec apparition brutale d'une fièvre à 40 °C avec douleurs thoraciques et toux. On retrouve également une diarrhée non sanguine remontant à 7 jours. La patiente a pris du paracétamol sans efficacité. Elle a consulté son médecin

traitant la veille, qui lui a demandé de pratiquer une radiographie pulmonaire et des examens biologiques. Elle consulte ce jour aux urgences devant l'aggravation des signes cliniques. À l'interrogatoire, on retrouve six épisodes de pneumopathie dans les trois dernières années, des épisodes d'infections sinusniennes à répétition dans l'enfance, une endométrite postcésarienne il y a 4 ans. La patiente est mère de deux enfants de 5 et 2 ans. Elle n'a pas d'habitude toxique et exerce la profession de caissière dans un hypermarché.

Son examen aux urgences retrouve une température à 40 °C, une fréquence respiratoire à 32/min, la TA à 10/6 ; on note un souffle tubaire en axillaire gauche. Le reste de l'examen est sans particularité. Son poids est de 57 kg.

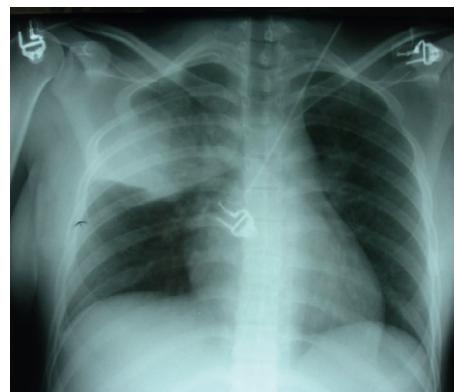
**Question 1 (QRM)**

Quel(s) examen(s) complémentaire(s) vous paraît (paraissent) indispensable(s) en première intention ?

- A** Un hémogramme.
- B** Des hémodcultures.
- C** Une sérologie légionelle.
- D** Une radiographie pulmonaire.
- E** Un dosage des D-dimères.
- F** Un Doppler veineux des membres inférieurs.

**Question 2 (QRM)**

Vous faites réaliser une radiographie pulmonaire.



Quel(s) diagnostic(s) vous paraît (paraissent) compatible(s) avec le tableau clinique aigu ?

- A** Pneumopathie franche lobaire aiguë.
- B** Tuberculose pulmonaire.
- C** Pneumocystose pulmonaire.
- D** Embolie pulmonaire.
- E** Endocardite infectieuse.

**Question 3 (QRM)**

Quel(s) contexte(s) pathologique(s) pourrai(en)t expliquer selon vous le tableau d'infections pulmonaires à répétition chez cette patiente ?

- A** Un déficit immunitaire commun variable.
- B** Un déficit immunitaire combiné sévère.
- C** Une maladie de Bruton.
- D** Un myélome multiple.
- E** Une infection par le VIH.

**Question 4 (QRM)**

Quel(s) examen(s) biologique(s) vous paraît (paraissent) intéressant(s) en deuxième intention chez cette patiente ?

- A** Électrophorèse des protéines plasmatiques.
- B** Glycémie à jeun.
- C** Sérologie VIH.
- D** Immunophénotypage lymphocytaire T CD4-CD8.
- E** Dosage des fractions C3 et C4 du complément.

**Question 5 (QRM)**

Le diagnostic retenu est finalement celui de déficit immunitaire commun variable. Quelle(s) est (sont) la (les) complication(s) infectieuse(s) rencontrée(s) au cours de ce déficit immunitaire ?

- A** Infections pulmonaires à répétition.
- B** Infections urinaires à répétition.
- C** Toxoplasmose cérébrale.
- D** Méningoencéphalites à entérovirus.
- E** Infections sinusniennes à répétition.

**Question 6 (QRM)**

Vous obtenez les résultats des examens effectués par son médecin traitant en ville – hémogramme : Hb 8 g/dl; VGM 116 fl; réticulocytes 35 G/L; plaquettes 120 G/L; GB 14 700 G/L (PNN 12,6 G/L, lymphocytes 1,6 G/L, monocytes 0,840 G/L). Ionogramme : Na 133 mmol/l; K 3,2 mmol/l; Cl 87 mmol/l; créatininémie 68 µmol/l; protidémie 63 G/L; calcémie 2,35 mmol/l; TP 95 % ; TCA 28/32; CRP 339 mg/l; bilan hépatique : ASAT 26 UI/l; ALAT 21 UI/l; gamma-GT 16 UI/l; bilirubine totale 21 µmol/l; LDH 330 UI/ml (N <250).

Quelle(s) pathologie(s) hématologique(s) suspectez-vous dans le contexte au vu de ces résultats ?

**Question 7 (QRU)**

Dans le contexte, quelle est votre principale hypothèse concernant la symptomatologie digestive ?

**Question 8 (QRM)**

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant la suite de la prise en charge probable de cette patiente ?

- A** Traitement systématique par antibiotique des épisodes infectieux d'allure bactérienne.
- B** Supplémentation par immunoglobulines polyvalentes.
- C** Allogreffe de moelle.
- D** Réalisation régulière de fibroscopie gastrique.
- E** Réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires.

**Question 9 (QRM)**

Vous revoyez la patiente après un an. Elle souhaite se rendre pour ses vacances en Côte-d'Ivoire. Quelle(s) attitude(s) thérapeutique(s) vous semble(nt) contre-indiquée(s) dans ce contexte ?

- A** Mise en place d'une chimioprophylaxie du paludisme.
- B** Vaccination contre l'hépatite A.
- C** Poursuite de la supplémentation en immunoglobulines polyvalentes.

- D** Vaccination contre la fièvre jaune.

- E** Utilisation de Micropure® pour désinfecter l'eau de boisson.

**Dossier progressif 10**

Mlle Z., 28 ans, photographe, est hospitalisée un samedi soir pour une dyspnée associée à des arthralgies diffuses prédominant au niveau des petites articulations – métacarpophalangiennes (MCP) et interphalangiennes proximales (IPP), bilatérales – et du poignet gauche. Les symptômes articulaires se sont installés progressivement sur 1 mois environ dans les suites d'un safari-photo en Tanzanie. La dyspnée a été croissante sur les 15 derniers jours et est maintenant devenue gênante au moindre effort. La patiente se plaint d'une toux sèche récente ainsi que de douleurs basithoraciques gauches. La patiente a comme antécédents une thrombose veineuse profonde suropoplitéale gauche il y a 1 an survenue après un trajet en avion, traitée pendant 3 mois par des antivitamines K et des arthralgies modérées des deux mains. Ces arthralgies sont fluctuantes, soulagées par les anti-inflammatoires, mais leur intensité a augmenté ces derniers jours. Elle dit ne prendre jamais de médicament en dehors des cures d'AINS pour ces arthralgies. Elle ne prend pas de contraception orale car elle désire une grossesse. Elle n'a aucune allergie et fume un paquet de cigarettes par jour. Le reste de votre interrogatoire ne vous apprend rien de plus.

Cliniquement :

- température 38 °C;
- poids : 50 kg;
- PA : 170/100 mmHg;
- FC 90;
- SaO<sub>2</sub> 93 %;

arthrites des petites articulations des deux mains (2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> MCP gauches, 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> MCP droites; IPP des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> doigts droits et des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> doigts gauches) et du poignet gauche. Les autres articulations des mains sont douloureuses.

La patiente se plaint d'une asthénie et d'une constipation. La patiente signale de discrets œdèmes des membres inférieurs prédominant à gauche apparus il y a près d'un mois et une perte de cheveux anormale. L'auscultation pulmonaire note une abolition du murmure vésiculaire dans la base gauche et l'auscultation cardiaque note des bruits du cœur très assourdis et un frottement péricardique.

**Question 1 (QRM)**

Quel(s) diagnostic(s) suspectez-vous parmi les hypothèses suivantes ?

- A** Lupus érythémateux systémique.
- B** Polyarthrite rhumatoïde.
- C** Syndrome de Gougerot-Sjögren.
- D** Sarcoïdose.
- E** Syndrome des antiphospholipides.

**Question 2 (QRM)**

Quel(s) signe(s) évocateur(s) en faveur du diagnostic évoqué à la question 1 retenez-vous ?

- A** Polyarthrite.
- B** Pleurésie.
- C** Asthénie.
- D** Perte de cheveux.
- E** Constipation.
- F** Absence atteinte cutanée.
- G** Péricardite.

#### Question 3 (QRM)

Parmi les propositions suivantes, quelles sont les principales hypothèses diagnostiques pour expliquer la dyspnée de la patiente ?

- A** Pleurésie.
- B** Embolie pulmonaire.
- C** Cédème aigu pulmonaire.
- D** Pneumopathie infectieuse.
- E** Péricardite avec tamponnade.
- F** Fibrose pulmonaire.
- G** BPCO post-tabagique.

#### Question 4 (QRU)



Quel est le diagnostic le plus probable ?

#### Question 5 (QRM)

Quel(s) est (sont) le (les) examen(s) de première intention à demander en urgence ce samedi soir ?

- A** NFS-plaquettes.
- B** Ionogramme sanguin.
- C** Crétatininémie.
- D** Recherche des anticorps antinucléaires.
- E** ECBU.
- F** Hémoculture.
- G** Frottis sanguin.
- H** Temps de céphaline activée.
- I** Angioscanner thoracique.
- J** Bandelette urinaire à la recherche de protéinurie et d'hématurie.

#### Question 6 (QRM)

Quel(s) autre(s) examen(s) biologique(s) demandez-vous le lundi pour confirmer votre diagnostic ?

- A** Recherche des anticorps anti-ADN.
- B** Dosage des fractions C3 et C4 du complément.
- C** Facteur rhumatoïde.

- D** Anticorps anti-CCP (ACPA).
- E** Enzyme de conversion de l'angiotensine.

#### Question 7 (QRM)

Quelle(s) est (sont) la (les) explication(s) possible(s) concernant les œdèmes de la patiente ?

- A** Insuffisance rénale avec syndrome néphrotique.
- B** Néphropathie glomérulaire.
- C** Insuffisance cardiaque globale.
- D** Tamponnade.
- E** Thrombose veineuse bilatérale.
- F** Néphropathie tubulaire.

#### Question 8 (QRM)

Au vu du contexte clinique, parmi les examens suivants, quel(s) est (sont) le (les) examen(s) à demander dans le cadre du bilan étiologique de la thrombose veineuse de cette patiente ?

- A** Recherche d'anticoagulant de type lupique.
- B** Dosage des anticardiolipines.
- C** Dosage des anticorps anti- $\beta_2$ -GP1.
- D** Dosage de l'activité protéine C.
- E** Recherche de mutation du facteur V (facteur V Leiden).

#### Question 9 (QRM)

Quelle(s) va (vont) être le (les) ligne(s) thérapeutique(s) chez cette patiente si les anomalies responsables de la dyspnée ont été mises sur le compte de la maladie ?

- A** Corticothérapie.
- B** Immunosuppresseurs.
- C** Antipaludéens de synthèse.
- D** Anti-CD20.
- E** Anti-TNF.

#### Question 10 (QRM)

Qu'allez-vous dire à la patiente concernant son désir de grossesse ?

- A** Actuellement, la grossesse est contre-indiquée car il existe un risque majeur de complications pour elle et le fœtus.
- B** Vous ne devez jamais avoir de grossesse.
- C** Vous pouvez débuter une grossesse car la tolérance immunitaire induite pendant la grossesse permet une amélioration de la maladie auto-immune.
- D** L'enfant a un risque élevé de développer la même maladie que sa mère.
- E** Durant la grossesse, il existe un risque accru de thrombose.

#### Question 11 (QRM)

La patiente s'aggrave soudainement. Elle est apyrétique et présente une dyspnée qui devient de plus en plus sévère avec apparition d'hémoptysies. Votre examen retrouve une patiente pâle, anxieuse, polypnée à 30/min. Il existe à l'auscultation pulmonaire des crépitants bilatéraux dans les deux champs pulmonaires. Quelle(s) est (sont) votre (vos) hypothèse(s) diagnostique(s) le(s) plus vraisemblable(s) ?

- A** Cédème aigu pulmonaire cardiogénique sur myocardite.
- B** Pneumopathie infectieuse.
- C** Embolie pulmonaire.

- D** Hémorragie intra-alvéolaire.  
**E** Paludisme grave.

## Dossier progressif 11

Un homme antillais âgé de 65 ans vous est adressé pour une asthénie évoluant depuis plusieurs mois. Dans ses antécédents, vous notez une hypertension artérielle traitée par énالapril et un adénome prostatique. Le bilan biologique prescrit par son médecin traitant montre les résultats suivants : hémoglobine 95 g/l; leucocytes 9 g/l (polynucléaires neutrophiles 70 %, lymphocytes 20 %, monocytes 10 %); plaquettes 550 g/l.

### Question 1 (QRM)

Quelle(s) donnée(s) complémentaire(s) est (sont) indispensable(s) pour explorer l'anémie ?

- A** Protéine C réactive (CRP).  
**B** Volume globulaire moyen (VGM).  
**C** Réticulocytose.  
**D** Myélogramme.  
**E** Mutation V617F de JAK2.

### Question 2 (QRM)

Les résultats des données complémentaires mis à votre disposition sont les suivants : VGM 78 fL; CCMH 28 g/dL; réticulocytes 50 g/L; créatininémie 64 µmol/L (débit de filtration glomérulaire à 80 mL/min).

Quelle(s) hypothèse(s) diagnostique(s) évoquez-vous pour expliquer les anomalies de l'hémogramme ?

- A** Splénectomie.  
**B** Carence martiale.  
**C** Carence en folates.  
**D** Inflammation chronique.  
**E** Anémie hémolytique.

### Question 3 (QRM)

Quel(s) examen(s) biologique(s) devez-vous prescrire pour différencier une anémie inflammatoire d'une anémie par carence martiale ?

- A** Fer sérique.  
**B** Transferrine.  
**C** Récepteur soluble de la transferrine.  
**D** Ferritine.  
**E** Protéine C réactive (CRP).

### Question 4 (QRU)

Les résultats sont les suivants : ferritinémie 450 µg/L (N : 20 à 260 µg/L); CRP 80 mg/L. En reprenant l'interrogatoire, le patient rapporte des arthromyalgies des ceintures à prédominance nocturne et un dérouillage matinal de 2 heures. Les sérologies virales (hépatite B, hépatite C, VIH), la recherche d'anticorps anti-nucléaires et d'anticorps anti-CCP sont négatives. Le dosage des enzymes musculaires est normal. L'électrophorèse des protéines sériques est normale. Quelle est votre principale hypothèse diagnostique ?

- A** Lupus érythémateux systémique.  
**B** Myélome multiple.  
**C** Arthrose diffuse.  
**D** Polymyosite.  
**E** Pseudopolyarthrite rhizomélique.

### Question 5 (QRU)

Le diagnostic de pseudopolyarthrite rhizomélique est retenu. Alors que vous deviez revoir le patient pour l'annonce du diagnostic, il vous appelle en urgence pour une baisse brutale de la vision de l'œil droit. L'examen ophtalmologique met en évidence un œdème de la papille du nerf optique. Le reste de l'examen ophtalmologique (lampe à fente, tension oculaire) est normal.

Quel est votre diagnostic ophtalmologique ?

- A** Glaucome aigu à angle fermé.  
**B** Névrite optique rétrobulbaire.  
**C** Décollement de rétine.  
**D** Occlusion de la veine centrale de la rétine.  
**E** Neuropathie optique ischémique antérieure aiguë.

### Question 6 (QRM)

Le diagnostic de neuropathie optique ischémique antérieure aiguë (NOIA) est posé par l'ophtalmologue. Chez ce patient, s'il n'y avait pas de contexte clinique de douleurs articulaires, de syndrome inflammatoire à l'anamnèse, quel(s) élément(s) clinique(s) plaiderai(en)t en faveur d'un autre diagnostic étiologique de la NOIA ?

- A** Oeil rouge.  
**B** Érythème noueux.  
**C** Souffle carotidien droit.  
**D** Arythmie à l'auscultation cardiaque.  
**E** Frottement péricardique.

### Question 7 (QRM)

Chez ce patient chez qui vous suspectez une artérite à cellules géantes (maladie de Horton), que devez-vous systématiquement rechercher à l'interrogatoire et/ou à l'examen clinique pour étayer ce diagnostic ?

- A** Claudication intermittente de la mâchoire.  
**B** Érythème noueux.  
**C** Abolition d'un pouls temporal.  
**D** Céphalées temporales.  
**E** Hyperesthésie du cuir chevelu.

### Question 8 (QRM)

La biopsie de l'artère temporaire est programmée le surlendemain. En attendant, quelle prise en charge thérapeutique proposez-vous au patient ?

- A** Corticothérapie systémique à forte dose par voie orale.  
**B** Corticothérapie systémique à forte dose par voie intraveineuse.  
**C** Anti-inflammatoires non stéroïdiens.  
**D** Cyclophosphamide.  
**E** Aucun pour ne pas négativer le résultat de la biopsie.

### Question 9 (QRM)

Quel(s) élément(s) peut (peuvent) être mis en évidence sur une biopsie de l'artère temporaire au cours de la panartérite à cellules géantes ?

- A** Aucune anomalie.  
**B** Une artérite segmentaire et focale.  
**C** Un granulome avec nécrose caséuse.  
**D** Une rupture de la limitante élastique interne.  
**E** Un granulome comportant des cellules géantes.

**Question 10 (QRM)**

Vous décidez d'initier une corticothérapie systémique intraveineuse en urgence, qui sera suivie d'un traitement d'entretien par corticoïdes per os. Quelle(s) mesure(s) associée(s) devez-vous prendre ?

- A** Régime pauvre en sel et pauvre en sucres d'absorption rapide.
- B** Surveillance régulière de la pression artérielle.
- C** Prescription systématique d'une ostéodensitométrie.
- D** Régime pauvre en potassium.
- E** Prévention du diabète cortico-induit par antidiabétiques oraux.

**Question 11 (QRM)**

Chez ce patient souffrant d'une artérite à cellules géantes (maladie de Horton), quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A** La durée de la corticothérapie sera d'environ 2 à 3 mois.
- B** La durée de la corticothérapie sera d'environ 12 à 18 mois.
- C** La décroissance de la dose d'attaque de cortisone est débutée dès la normalisation de la CRP.
- D** La décroissance de cortisone est débutée dès la 4<sup>e</sup> semaine.
- E** La cortisone est administrée en prise unique le soir.

**Question 12 (QRM)**

Le patient et son épouse vous posent la question des effets secondaires de la corticothérapie. Quel(s) est (sont) le (les) risque(s) encouru(s) ?

- A** Toxicité vésicale.
- B** Excitation psychomotrice.
- C** Hypertension oculaire.
- D** Lipodystrophie.
- E** Insomnie.

**Question 13 (QRM)**

Deux mois après l'initiation de la corticothérapie, alors que les douleurs articulaires étaient contrôlées, le patient est hospitalisé pour altération de l'état général avec perte récente de 10 kg. Il est fébrile (fièvre à 39 °C) depuis 15 jours, frissonne et présente des diarrhées importantes associées à des douleurs abdominales, sans défense ni contracture. L'examen cardiaque, pulmonaire et cutané est normal. Le bilan biologique retrouve : Hb 102 g/l (VGM 85 fL); leucocytes 15 G/L (polynucléaires neutrophiles 65 %, lymphocytes 5 %, monocytes 5 %, polynucléaires éosinophiles 25 %).

Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?

- A** Récidive de l'artérite à cellules géantes (maladie de Horton).
- B** Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg et Strauss).
- C** Anguillulose maligne.
- D** Allergie médicamenteuse.
- E** Cancer du côlon.

**Question 14 (QRU)**

Le patient est traité par ivermectine par voie intraveineuse dans l'hypothèse d'une anguillulose maligne. L'évolution est favorable et vous suivez régulière-

ment le patient en consultation. La corticothérapie a été progressivement diminuée. Neuf mois après l'initiation du traitement, alors que le patient prend 10 mg/j de prednisone depuis 10 jours, il se plaint de douleurs thoraciques rétrosternales, permanentes avec dyspnée d'aggravation progressive. Il est apyrétique. La pression artérielle est à 12/8, la fréquence respiratoire à 17/minut, la saturation en air ambiant à 98 %. Il n'y a pas de signe d'insuffisance cardiaque. La radiographie thoracique et l'électrocardiogramme sont normaux. Le dosage de la troponine I est négatif. La CRP est à 60 mg/l.

Quel diagnostic d'urgence vous semble le plus probable ?

- A** Embolie pulmonaire.
- B** Syndrome coronarien aigu.
- C** Pneumothorax complet.
- D** Péricardite constrictive.
- E** Pneumopathie franche lobaire aiguë.

**Question 15 (QRU)**

Vous suspectez une aortite inflammatoire de l'aorte thoracique descendante. Quel examen vous semble le plus pertinent pour la mettre en évidence ?

- A** Échographie cardiaque transthoracique.
- B** Angioscanner thoracique.
- C** Scintigraphie myocardique.
- D** Biopsie de l'aorte sous scopie.
- E** Médiaستinoscopie exploratrice.

341

**Dossier progressif 12**

Un homme de 33 ans, manutentionnaire, consulte pour une douleur aiguë de l'œil droit, d'apparition spontanée. Il ne supporte pas la lumière et voit flou. C'est la première fois que cela lui arrive.

**Question 1 (QRM)**

Quelle(s) anomalie(s) voyez-vous sur la photographie de son œil ?

- A** Ulcère de la cornée.
- B** Cercle périrkératique.
- C** Hémorragie sous-conjonctivale spontanée.
- D** Précipités rétrocornéens.
- E** Épisclérite.

**Question 2 (QROC)**

Quelle est votre principale hypothèse diagnostique ?

**Question 3 (QRM)**

Par ailleurs, il se plaint de lombalgie depuis quelques mois, qu'il a mises sur le compte d'une activité professionnelle intense, pour lesquelles il prenait du paracétamol sans efficacité notable. Le patient n'a aucun autre antécédent, aucun autre traitement médicamenteux ni d'habitude toxique. Taille : 1,78 m. Poids : 76 kg. L'état général est bon par ailleurs. Quel(s) argument(s) orienteraient vers une lombalgie inflammatoire ?

- A** Réveils nocturnes au changement de position.
- B** Dérouillage matinal > 30 minutes.
- C** Amélioration au repos.
- D** Douleurs résistant aux antalgiques.
- E** Amélioration en fin de journée.

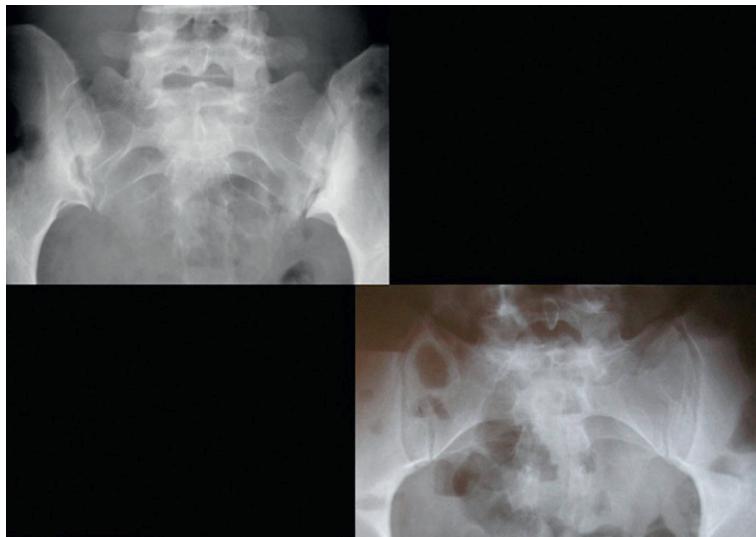
**Question 4 (QRU)**

Devant l'association inflammation oculaire et rachidienne, quelle est votre principale hypothèse diagnostique ?

- A** Spondylodiscite à staphylocoque doré.
- B** Mal de Pott.
- C** Spondyloarthrite axiale.
- D** Lymphome.
- E** Il s'agit de deux problèmes indépendants.

**Question 5 (QRU)**

Vous lui faites des radiographies du rachis thoraco-lombaire et du bassin.



**Fig 25-3.**

342

Décrivez les sacro-iliaques.

- A** Sacro-iliaques normales.
- B** Sacro-iliaques ankylosées.
- C** Sacro-iliite grade 3 à droite et grade 0 à gauche.
- D** Sacro-iliite grade 3 à droite et grade 4 à gauche.
- E** Sacro-iliite grade 1 à droite et grade 3 à gauche.

**Question 6 (QRM)**

Quel(s) autre(s) examen(s) complémentaire(s) demandez-vous pour confirmer le diagnostic de spondylarthrite ?

- A** CRP.
- B** Sérologie Chlamydiae.

- C** IRM des sacro-iliaques.

- D** Scintigraphie osseuse.

- E** Typage HLA-B27.

**Question 7 (QRM)**

Quel(s) traitement(s) lui proposez-vous ?

- A** Naproxène 55 mg, 1 cp × 2 par jour.
- B** Naproxène 750 mg, 1 cp le soir au coucher.
- C** Corticoïdes en collyre.
- D** Salazopyrine 500 mg, 2 cp × 2 par jour.
- E** Prednisolone 30 mg par jour.

# Réponses

## Dossier progressif 1

### Question 1

	<b>Propositions</b>	<b>Réponses</b>	<b>Commentaires</b>
A	Des antécédents familiaux de néphropathie	Vrai	Les glomérulopathies primitives héréditaires ne récidivent habituellement pas après transplantation
B	Un syndrome œdémateux précédant la survenue d'une insuffisance rénale sévère	Vrai	Le syndrome néphrotique secondaire à des lésions de hyalinose segmentaire et focale primitive, fréquente en Afrique subsaharienne, récidive dans 30 % des cas
C	Une hypertension artérielle ancienne et insuffisamment traitée	Vrai	La néphroangiosclérose ne doit pas récidiver si l'hypertension artérielle est bien prise en charge
D	Des infections urinaires à répétition	Vrai	Devraient faire rechercher des anomalies urologiques (stase vésicale, reflux vésico-urétanal, etc.) avant la transplantation
E	Des épisodes d'hématurie macroscopique	Vrai	Dans le contexte, feront rechercher une bilharziose urinaire et une vessie pathologique. À explorer avant la transplantation

### Question 2

	<b>Propositions</b>	<b>Réponses</b>	<b>Commentaires</b>
A	Caractérisation du groupe sanguin, typage HLA et recherche d'anticorps anti-HLA	Vrai	Fait partie de tout bilan prétransplantation rénale
B	Sérologies virales CMV, EBV, HHV8, VIH, VHB, VHC	Vrai	Fait partie de tout bilan prétransplantation rénale
C	Urographie intraveineuse ou uroscanner	Faux	Inutile en l'absence de doute sur une tumeur urothéliale ; risque de « casser » sa diurèse, utile pour la gestion des apports hydrosodés chez le dialysé
D	Imagerie pulmonaire et test cellulaire in vitro de synthèse d'interféron gamma en présence d'antigène tuberculeux	Vrai	Son origine géographique et ses conditions de vie dictent un dépistage rigoureux d'une tuberculose active ou latente
E	Consultation avec un chirurgien transplantateur	Vrai	Fait partie de tout bilan prétransplantation rénale

### Question 3

	<b>Propositions</b>	<b>Réponses</b>	<b>Commentaires</b>
A	La prévention du rejet du greffon nécessite une prise quotidienne de médicaments antirejets, qui ne doivent jamais être interrompus sans avis médical	Vrai	Indispensable d'expliquer la nécessité de la rigueur dans la prise des médicaments
B	Le risque de développer un cancer est moindre qu'en cas de poursuite de l'hémodialyse	Faux	Non, le risque de développer un cancer est supérieur chez le patient transplanté que chez le patient dialysé
C	Le transplant rénal sera implanté dans la région lombaire à la place d'un rein natif, préférentiellement droit	Faux	Non, il s'implante en première intention en fosse iliaque, de manière hétérotopique

	<b>Propositions</b>	<b>Réponses</b>	<b>Commentaires</b>
D	Il peut recevoir un rein d'un donneur vivant à condition qu'il soit nécessairement un parent de premier degré	Faux	Non, le texte de loi exige que le donneur apporte la preuve d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins 2 ans avec le receveur
E	Le suivi en consultation sera initialement très rapproché puis progressivement espacé	Vrai	Le risque de rejet étant maximal initialement, le suivi s'espace progressivement

**Question 4**

	<b>Propositions</b>	<b>Réponses</b>	<b>Commentaires</b>
A	Diabète <i>de novo</i> post-transplantation	Vrai	L'association stéroïdes-tacrolimus expose à un risque accru de diabète post-transplantation, en particulier chez les personnes originaires d'Afrique subsaharienne et en surpoids
B	Leuconeutropénie	Vrai	Complication fréquente de l'acide mycophénolique
C	Lymphopénie profonde et durable	Faux	Non, le basiliximab n'est pas lymphopéniant, à la différence du sérum antilymphocytaire
D	Survenue de lésions nodulaires violines, fermes, infiltrées, associées à un lymphoœdème et des adénopathies	Vrai	Ces lésions évoquent un sarcome de Kaposi, auquel expose l'immunosuppression chez un patient HHV8 +
E	Pneumopathie médicamenteuse	Faux	Non, il s'agit plutôt d'une complication classique et redoutée des inhibiteurs de mTOR

**Question 5**

344

	<b>Propositions</b>	<b>Réponses</b>	<b>Commentaires</b>
A	Le décès a eu lieu en Hollande dans la région de Maastricht	Faux	Cette réponse est bien entendu loufoque
B	Le donneur a été retrouvé en arrêt cardiocirculatoire dans la rue, puis pris en charge par le SAMU	Faux	Non, car le donneur décédé après arrêt cardiocirculatoire de catégorie III dans la classification de Maastricht correspond aux arrêts de soin en réanimation
C	Ce type de donneur impose de respecter des temps de réanimation, prélèvement et transplantation courts, permettant d'obtenir de très bons résultats	Vrai	Oui des délais d'agonie (délai entre l'arrêt des soins et l'arrêt cardiocirculatoire), de prélèvements et d'ischémie froide, fixés par le protocole de l'Agence de la biomédecine doivent être respectés
D	Le receveur aura accès à l'identité du donneur s'il en émet le souhait par écrit auprès de l'Agence de la biomédecine	Faux	Non, l'anonymat du donneur décédé est une règle absolue
E	L'arrêt de réanimation du donneur a été décidé par le corps médical	Vrai	Oui (voir réponse B)

**Question 6**

	<b>Propositions</b>	<b>Réponses</b>	<b>Commentaires</b>
A	Ce test, appelé <i>crossmatch</i> , met en présence les cellules du receveur avec le sérum du donneur, pour détecter la présence d'anticorps cytotoxiques antireceveur	Faux	Non, c'est évidemment le contraire : sérum du receveur en présence des cellules du donneur
B	Sa positivité (en IgG) sur un sérum récent contre-indiquerait la transplantation	Vrai	Oui
C	Il est possible de s'en dispenser puisque le receveur n'avait aucun anticorps anti-HLA dans son sérum il y a 3 mois et qu'il n'a pas été transfusé depuis	Faux	Non, le crossmatch est réalisé systématiquement

D	Compte tenu de l'absence d'anticorps anti-HLA dans l'ensemble des sérums historiques testés, et de l'absence de transfusions récentes, il sera probablement négatif	Vrai	Oui, les techniques sensibles de détection d'anticorps anti-HLA permettent de faire un <i>crossmatch</i> virtuel dès que le typage HLA du donneur est disponible. En l'absence d'Ac contre les Ag HLA du donneur, le <i>crossmatch</i> sera très probablement négatif
E	Ses résultats devraient être disponibles dans les 4 à 5 heures après l'arrivée du matériel biologique du donneur au laboratoire HLA	Vrai	Ce sont les délais habituels

**Question 7**

	<b>Propositions</b>	<b>Réponses</b>	<b>Commentaires</b>
A	Valganciclovir (Rovalcyte®) pour prévenir l'infection CMV	Vrai	Formellement recommandé lorsque la configuration sérologique CMV du couple donneur/receveur est D +/R-
B	Valaciclovir (Zelitrex®) pour prévenir la réactivation et pathogénicité des virus HHV1 et HHV8	Faux	Le valaciclovir n'a pas d'effet clinique probant sur la réactivation du virus HHV8
C	Ivermectine (Stromectol®) pour prévenir une éventuelle anguillulose viscérale	Vrai	Oui, chez les sujets à risque car originaires de régions endémiques (Afrique, Antilles)
D	Sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim®) pour prévenir une pneumocystose	Vrai	
E	Amphotéricine B (Fungizone®) orale pour prévenir l'aspergillose invasive	Faux	Non, l'amphotéricine B orale permet uniquement de traiter ou prévenir une infection muqueuse à <i>Candida</i> . Le traitement d'une aspergillose invasive requiert un traitement parentéral

**Question 8**

	<b>Propositions</b>	<b>Réponses</b>	<b>Commentaires</b>
A	Un dosage de triglycérides dans le liquide de drainage va permettre de confirmer ou d'infirmer la présence de lymphéma	Faux	Non, car l'origine de la lymphe drainée dans la loge de transplantation rénale est en amont de celle issue de l'intestin, très riche en triglycérides. La lymphe de la fosse iliaque droite est donc pauvre en triglycérides
B	Les deux principales hypothèses sont une lymphorrhée et une fuite urinaire	Vrai	Oui
C	Vous demandez un dosage de potassium et de créatinine dans le liquide de drain	Vrai	Oui, car des valeurs très supérieures à celles observées dans le sang signeraient une origine urinaire
D	Une douleur intense ressentie par le patient dans la fosse iliaque droite serait en faveur d'une lymphocèle compressive sur l'uretère du greffon	Faux	Non, les lymphocèles sont souvent moins douloureuses que les urinomes, très irritants. Par ailleurs, l'obstruction des voies urinaires d'un rein transplanté est indolore, à la différence de celle d'un rein natif (innervé)
E	La découverte d'une fuite urinaire devrait conduire à vérifier la bonne mise en place de la sonde double J dans les voies urinaires du greffon	Vrai	Si la sonde JJ n'est pas bien mise en place, la suture urinaire peut être mise sous tension et fuir

## Question 9

	<b>Propositions</b>	<b>Réponses</b>	<b>Commentaires</b>
A	Rejet aigu cellulaire	Faux	Une protéinurie de rang néphrotique n'est pas l'expression clinique d'un rejet aigu cellulaire, qui cible les tubes et/ou les artères du greffon
B	Rejet chronique humoral	Faux	Le rejet chronique humoral, dont la traduction histologique typique est la glomérulopathie d'allogreffe, est une cause de protéinurie abondante, mais sa survenue est beaucoup plus tardive
C	Récidive d'une probable néphropathie glomérulaire de type hyalinose segmentaire et focale	Vrai	Oui, c'est le principal diagnostic redouté compte tenu de l'origine ethnique du patient, de son histoire de syndrome œdémateux et de la grande fréquence de récidive précoce de cette maladie
D	Glomérulonéphrite extramembraneuse de novo post-transplantation	Faux	Il s'agit d'un diagnostic exceptionnel et beaucoup plus tardif
E	Contamination des urines par celles issues des reins natifs qui filtrent toujours	Vrai	Ce serait l'hypothèse la plus favorable. En effet, l'anastomose urétéro-vésicale du greffon a préservé les uretères des reins natifs. L'inflation hydrosodée postopératoire peut augmenter leur filtration. Ils alimentent alors l'urine mêlée de protéines

## Question 10

346

	<b>Propositions</b>	<b>Réponses</b>	<b>Commentaires</b>
A	Poids, œdèmes, et pression artérielle	Vrai	Ces paramètres cliniques permettent d'apprécier l'état d'hydratation extracellulaire
B	Tremblements	Vrai	Complication classique du tacrolimus
C	Glycémie	Vrai	Le diabète post-transplantation est une complication fréquente qui doit être dépistée
D	<i>Crossmatch</i> avec les sérum post-transplantation	Faux	Le <i>crossmatch</i> cytotoxique n'est réalisé qu'avant la transplantation. En post-transplantation, les Ac anti-HLA sont suivis par technique sensible (type Luminex®)
E	Biopsie de greffon hebdomadaire	Faux	Non, la biopsie d'un greffon rénal est un geste invasif. Une biopsie est réalisée le plus souvent lors de dysfonction du greffon (biopsie pour cause). Certaines équipes pratiquent également deux à trois biopsies de manière systématique, par exemple à 3 et 12 mois post-transplantation

## Question 11

	<b>Propositions</b>	<b>Réponses</b>	<b>Commentaires</b>
A	Le traitement par acide mycophénolique	Faux	Non, l'acide mycophénolique n'est pas diabétogène, contrairement aux stéroïdes et tacrolimus
B	Le surpoids	Vrai	Oui, le surpoids augmente le risque de diabète post-transplantation
C	Le jeune âge	Faux	Non, c'est le contraire
D	Sa néphropathie glomérulaire	Faux	Non, seules les maladies kystiques du rein ont été associées à une plus grande fréquence de diabète post-transplantation, dans certaines études
E	L'origine ethnique	Vrai	L'origine africaine subsaharienne est un facteur de risque de diabète post-transplantation

**Question 12**

	<b>Propositions</b>	<b>Réponses</b>	<b>Commentaires</b>
A	Échographie-Doppler du greffon	Vrai	Oui, pour éliminer une insuffisance rénale aiguë obstructive
B	Ionogramme sanguin et urinaire	Vrai	Oui, pour chercher des arguments en faveur d'une insuffisance rénale fonctionnelle (natriurèse verrouillée, urines concentrées)
C	Test thérapeutique par bolus de stéroïdes	Faux	Non, sauf situation exceptionnelle (biopsie à très haut risque hémorragique, très forte suspicion de rejet)
D	Dosage de tacrolimus	Vrai	Oui, car un surdosage peut expliquer une insuffisance rénale aiguë
E	Dosage de l'acide mycophénolique	Faux	Non, l'acide mycophénolique n'est pas néphrotoxique

**Question 13**

	<b>Propositions</b>	<b>Réponses</b>	<b>Commentaires</b>
A	Un rejet hyperaigu	Faux	Non, le délai d'apparition post-transplantation n'est pas compatible
B	Un rejet aigu cellulaire	Faux	Non, l'infiltrat inflammatoire siégeant dans le lit capillaire est évocateur d'un rejet humorai
C	Une mauvaise observance du traitement	Vrai	Oui, la survenue d'un rejet humorai à ce terme de la transplantation chez un patient non immunisé, sans minimisation récente de son immunosuppression, doit faire questionner l'adhérence du patient à son traitement
D	Un rejet aigu humorai	Vrai	Oui (voir réponse B)
E	Une néphrite virale à BKV	Faux	Non, les lésions de néphrite virale sont principalement tubulo-interstitielles

**Question 14**

	<b>Propositions</b>	<b>Réponses</b>	<b>Commentaires</b>
A	Recherche d'un DSA	Vrai	Oui car forte suspicion histologique de rejet humorai
B	Phénotypage lymphocytaire T et B	Faux	Non, aucun intérêt diagnostique
C	Bolus de corticoïdes, relayés par des plasmaphérèses et perfusions d'immunoglobulines polyvalentes	Vrai	Il s'agit du traitement le plus largement utilisé pour le rejet humorai, largement fondé sur une démarche empirique. Aucune étude prospective contrôlée ne l'a validée
D	Traitement par anticorps monoclonal anti-CD3	Faux	Non, ce traitement ne cible que les lymphocytes T
E	Reprise ou prolongation des prophylaxies anti-infectieuses	Vrai	Oui, car le traitement du rejet augmente le risque d'infections opportunistes

**Question 15**

	<b>Propositions</b>	<b>Réponses</b>	<b>Commentaires (question difficile)</b>
A	La persistance de cellules urothéliales dystrophiques viro-induites est banale même en l'absence de détection du BKV dans les urines	Faux	Non, si le virus ne réplique plus de manière active dans l'urothélium, la présence de cellules dystrophiques sur le frottis n'est pas banale

	<b>Propositions</b>	<b>Réponses</b>	<b>Commentaires (question difficile)</b>
B	L'infection à BKV chez l'immunodéprimé augmente le risque de tumeurs urothéliales	Vrai	Oui, de larges études montrent une association entre réPLICATION du BKV et survenue ultérieure de tumeur urothéliale après transplantation rénale
C	La recherche d'œufs de <i>S. haematobium</i> dans les urines pourrait être informative	Vrai	Oui la découverte d'œufs de bilharzie dans les urines signerait le diagnostic de bilharziose urinaire
D	Son origine géographique l'expose à une infection parasitaire qui fait le lit du cancer urothelial	Vrai	Oui, la bilharziose urinaire constitue un facteur de risque de développer un carcinome vésical
E	Il y a une indication à une cystoscopie, éventuellement complétée par une exploration des cavités pyélo-urétérales	Vrai	Oui, l'exploration de la vessie et de l'arbre urinaire est indispensable

## Dossier progressif 2

### Question 1

E.

**Commentaire :** la radiographie pulmonaire montre un aplatissement des coupoles diaphragmatiques, un petit cœur en goutte et une augmentation du nombre d'espaces intercostaux dans le champ pulmonaire, ce qui témoigne d'une distension thoracique. Les hiles pulmonaires sont libres : il n'y a pas d'adénopathies. Les cavités pleurales sont libres et l'aspect du parenchyme pulmonaire est normal.

### Question 2

B, D.

**Commentaire :** le VEMS est diminué et le rapport de Tiffeneau (VEMS/CV) est inférieur à 70 %, ce qui définit un syndrome obstructif. Il existe une reversibilité sous  $\beta_2$ -mimétiques car le VEMS augmente de plus de 12 % et 200 ml après inhalation de  $\beta_2$ -mimétiques.

### Question 3

B, D.

**Commentaire :** le traitement de première intention de l'asthme est la corticothérapie inhalée. On ne prescrit jamais de  $\beta_2$ -mimétiques seuls au cours de l'asthme.

### Question 4

C.

### Question 5

B, C, D, E.

**Commentaire :** l'atopie n'est pas responsable d'hyperéosinophilie supérieure à 1000/mm<sup>3</sup>. À ce stade, les autres causes d'hyperéosinophilie n'ont pas été écartées.

### Question 6

C, D, E.

**Commentaire :** il n'y a pas de bilharziose en France métropolitaine. Le dosage des anticorps antinucléaires n'a pas d'intérêt dans le bilan étiologique d'une hyperéosinophilie.

### Question 7

C, D.

**Commentaire :** les lymphocytes Th2 produisent de l'IL-4, de l'IL-5 et de l'IL-13 qui vont entraîner la commutation isotypique vers des plasmocytes producteurs d'IgE. Ainsi, l'élévation des IgE totales est le reflet indirect de l'intensité de la réaction Th2 qui est impliquée dans l'allergie, la réponse antiparasitaire, dans certaines pathologies dysimmunitaires comme le syndrome de Churg-Strauss, certaines hémopathies comme les syndromes hyperéosinophiliques et certains déficits immunitaires comme le syndrome de Job Buckley. Ainsi, une élévation isolée des IgE totales ne suffit pas à définir l'atopie. La définition de l'allergie est avant tout clinique.

### Question 8

C.

**Commentaire :** la pince pouce-index et la sensibilité de la face palmaire des trois premiers doigts de la main dépendent du nerf médian.

### Question 9

A, B.

**Commentaire :** la douleur thoracique est très évocatrice de péricardite : survenue subaiguë et caractère positionnel. De plus, l'ECG est compatible car il montre des troubles de repolarisation diffus (surdécalage du segment ST concave vers le haut). Dans le contexte d'hyperéosinophilie, il faut suspecter une myocardite associée, même si on ne mentionne pas ici de signes d'insuffisance cardiaque.

### Question 10

A, B.

**Commentaire :** dosage des troponines pour écarter une myocardite associée. Échocardiographie pour confirmer la péricardite et rechercher des signes de myocardite (troubles de la cinétique, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG]).

### Question 11

B.

### Question 12

B, C, D.

**Commentaire :** les ANA n'ont pas d'intérêt pour confirmer un diagnostic de granulomatose éosinophile avec polyangéite (GEPA). La recherche d'ANCA est utile pour étayer le diagnostic de GEPA. La biopsie musculaire (ou neuromusculaire) est utile afin d'avoir une preuve histologique de vascularite. Au cours de la GEPA, il s'agit d'une vascularite des petits vaisseaux, nécrosante, avec typiquement un infiltrat artériel et périartériel pléomorphe mais riche en PNE. L'IRM myocardique est utile afin de confirmer le diagnostic de myocardite (élévation des troponines et diminution de la FEVG). Parmi les vascularites associées aux ANCA, c'est au cours de la GEPA que l'atteinte cardiaque est la plus fréquente. Il s'agit d'une atteinte grave qui met en jeu le pronostic vital.

### Question 13

A, B.

**Commentaire :** la recherche d'ANCA est utile pour étayer le diagnostic de vascularite associée aux ANCA. Seuls 40 % des patients atteints de GEPA ont des ANCA positifs. Dans ce cas, il s'agit typiquement de PANCA dirigés contre la myéloperoxydase (MPO). Au cours de la polyangéite microscopique, il existe aussi des PANCA dirigés contre la MPO, mais ils sont plus fréquents (60 à 90 % des cas en fonction de l'extension de la maladie ; quasi constants en cas d'atteinte rénale par exemple).

### Question 14

B, C, E.

**Commentaire :** l'existence de douleurs au niveau de la main gauche correspond à des séquelles de l'atteinte neurologique liée à la poussée initiale. Ces douleurs peuvent être très longues à disparaître voire persister au long cours. Cependant, en l'absence d'atteinte de nouveaux territoires, il ne s'agit pas d'un signe d'activité de la maladie. Cela ne nécessite donc pas d'augmenter la dose de prednisone. Il faut introduire un traitement symptomatique des douleurs.

**Question 15**

C, E.

*Commentaire :* il est habituel que l'asthme et la sinusite persistent après la guérison de la GEPA. Il faut d'abord reprendre les traitements locaux (corticothérapie inhalée, lavages de nez, etc.), mais les exacerbations d'asthme et/ou de sinusite nécessitent souvent de maintenir de petites doses de corticoïdes au long cours. La fréquence des effets secondaires de la corticothérapie est donc élevée chez les patients atteints de GEPA.

**Dossier progressif 3**

---

**Question 1**

B, D.

**Question 2**

A, B, C, D.

**Question 3**

A.

**Question 4**

A, B.

**Question 5**

A, C, E.

**Question 6**

B, C, D, E.

**Question 7**

A, B, C, E.

**Question 8**

C, E.

**Question 9**

B.

**Question 10**

C.

**Question 11**

A, B, C.

**Question 12**

B, C, E.

**Question 13**

C.

**Question 14**

A, B.

**Question 15**

A, C.

**Question 2**

A, B.

*Commentaire :* la PR peut atteindre le rachis cervical (luxation atlanto-axoïdienne). La PR est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent, il atteint principalement la femme.

**Question 3**

A, B, C, E.

*Commentaire :* les ANCA ne font pas partie du bilan de première intention et n'orientent pas vers une PR. Les autres paramètres permettent de dépister les atteintes extra-articulaires

**Question 4**

D.

*Commentaire :* les anticorps anti-CCP ou ACPA ont un intérêt pronostique (forme sévère érosive). Le FR est très sensible, les anti-CCP sont très spécifiques. Les anti-CCP peuvent être retrouvés dans d'autres maladies inflammatoires (5 % des syndromes de Gougerot-Sjögren).

**Question 5**

A, B, C, D, E.

*Commentaire :* la radiographie du bassin et du thorax a pour but d'éliminer d'autres diagnostics (sarcoïdose, spondyloarthrite).

**Question 6**

A, C, E.

*Commentaire :* l'ostéophyte et l'ostéocondensation sont des signes radiographiques d'arthrose.

**Question 7**

A, C, E.

**Question 8**

E.

**Question 9**

B, D.

**Question 10**

A, B, C, E.

**Question 11**

A, B, C, D, E.

**Question 12**

A, D.

**Question 13**

A, B, C, D, E.

**Question 14**

C.

**Question 15**

C, D.

**Dossier progressif 4**

---

**Question 1**

A, C, E.

*Commentaire :* le rhumatisme apatitique concerne les bourses et les tendons. La PPR concerne principalement les ceintures scapulaires et pelviennes.

**Dossier progressif 5**

---

**Question 1**

Réponses : B, D.

Réponse indispensable : D.

Réponse inacceptable : C.

**Question 2**

Uvête antérieure ou iritis.

*Commentaire :* diagnostic à évoquer dans contexte d'œil rouge douloureux avec photophobie et baisse de l'acuité visuelle, avec cercle périkératique, hypopion et larges précipités rétrocornéens.

**Question 3**

Réponses : B, E.

Réponse indispensable : B.

Réponse inacceptable : D.

**Question 4**

Réponse : C.

**Question 5**

Réponse : E.

*Commentaire :* 0 = normal ; 1 = douteux ; 2 = érosion ; 3 = érosion et sclérose ; 4 = ankylose.

**Question 6**

Réponses : A, E.

Réponse indispensable : A.

Réponse inacceptable : D.

*Commentaire :* la clinique et la présence d'une sacro-iliite radiographique suffisent à poser le diagnostic. La recherche d'un syndrome inflammatoire est importante. Le typage HLA est « moins » nécessaire.

**Question 7**

Réponses : A, C.

Réponse indispensable : A, C.

Réponse inacceptable : E.

*Commentaire :* les AINS doivent être prescrits à dose optimale, les traitements de fond, chimiques ou biologiques, ne sont à envisager qu'en cas d'échec des AINS. Ni l'uvête, ni la rachialgie ne justifient de corticothérapie par voie générale.

**Dossier progressif 6****Question 1**

A, B, C, D, E.

**Question 2**

C.

**Question 3**

C.

**Question 4**

B.

**Question 5**

A, C, D.

**Question 6**

A, B, C, D.

**Question 7**

B, C, D.

**Question 8**

A, B, C, E.

**Question 9****Question 10**

C.

**Dossier progressif 7****Question 1**

C, D.

**Question 2**

B, C, E.

**Question 3**

A, B, C, D.

**Question 4**

B.

**Dossier progressif 8****Question 1**

Réponses : A, C, D, E.

Réponses indispensables : A, D, E.

Réponse inadmissible : B.

**Question 2**

Réponses : A, B, D, E.

Réponses indispensables : B, E.

**Question 3**

Réponses : B, E.

Réponse indispensable : B.

**Question 4**

Réponses : A, B, D, E.

**Question 5**

Réponse(s) exacte(s) : A, B, D.

**Question 6**

Réponses : A, C, D.

**Question 7**

Réponses : A, D, E.

Réponses indispensables : D, E.

**Question 8**

Réponses : A, B.

**Question 9**

Réponses : A, B, C, D.

Réponse inadmissible : E.

**Question 10**

Réponses : A, D.

**Dossier progressif 9****Question 1**

Réponses : A, B, D.

Réponses indispensables : A, B, D.

**Question 2**

Réponses : A, D.

Réponses indispensables : A, D.

**Question 3**

Réponses : A, E.

Réponse indispensable : A.

Réponses inadmissibles : B, C, D.

*Commentaire :* la maladie de Bruton est liée à l'X; les DICs se relèvent très tôt dans l'enfance; le myélome multiple est très rare à cet âge.

**Question 4**

Réponses : A, C.

Réponse indispensable : A.

**Question 5**

Réponses : A, D, E.

Réponses indispensables : A, D, E.

Réponse inadmissible : C.

*Commentaire :* la toxoplasmose cérébrale est une complication infectieuse des déficits touchant les lymphocytes T; les infections urinaires à répétition sont liées à des pathologies mécaniques malformatives et non à des déficits immunitaires.

**Question 6**

Maladie de Biermer.

**Question 7**

Parasitose digestive (giardiase).

**Question 8**

Réponses : A, B, D, E.

Réponses indispensables : A, B, E.

Réponse inadmissible : C.

**Question 9**

Réponse : D.

*Commentaire :* les vaccinations avec des vaccins vivants atténués sont contre-indiquées en cas de DICV.

## **Dossier progressif 10**

---

**Question 1**

Réponse : A.

**Question 2**

Réponses : A, B, C, D, G.

**Question 3**

Réponses : A, B, D, E.

**Question 4**

Pleurésie lupique.

**Question 5**

Réponses : A, B, C, E, F, G, H, I, J.

**Question 6**

Réponses : A, B.

**Question 7**

Réponses : A, B, D, E.

**Question 8**

Réponses : A, B, C.

**Question 9**

Réponses : A, B, C.

**Question 10**

Réponses : A, E.

**Question 11**

Réponses : A, C, D.

## **Dossier progressif 11**

---

**Question 1**

Réponses : A, B, C.

Réponse indispensable : B.

Réponse inacceptable : D.

**Question 2**

Réponses : B, D.

**Question 3**

Réponses : D, E.

**Question 4**

Réponse : E.

**Question 5**

Réponse : E.

**Question 6**

Réponses : C, D.

**Question 7**

Réponses : A, C, D, E.

**Question 8**

Réponse : A.

Réponse inacceptable : E.

**Question 9**

Réponses : A, D, E.

**Question 10**

Réponses : A, B, C.

**Question 11**

Réponses : B, C, D.

**Question 12**

Réponses : B, C, D, E.

**Question 13**

Réponse : C.

**Question 14**

Réponse : A.

**Question 15**

Réponse : B.

## **Dossier progressif 12**

---

**Question 1**

Réponses : B, D.

Réponse indispensable : D.

Réponse inacceptable : C.

**Question 2**

Uvéite antérieure ou iritis.

*Commentaire :* diagnostic à évoquer dans un contexte d'œil rouge douloureux avec photophobie et baisse de l'acuité visuelle, avec cercle périkératique, hypopion et larges précipités rétrocornéens.

**Question 3**

Réponses : B, E.

Réponse indispensable : B.

Réponse inacceptable : D.

**Question 4**

Réponse : C.

**Question 5**

Réponse : E.

*Commentaire :* 0 = normal ; 1 = douteux ; 2 = érosion ; 3 = érosion et sclérose, 4 = ankylose.

**Question 6**

Réponses : A, E.

Réponse indispensable : A.

Réponse inacceptable : D.

*Commentaire :* la clinique et la présence d'une sacro-illite radiographique suffisent à poser le diagnostic. La recherche d'un syndrome inflammatoire est importante. Le typage HLA est « moins » nécessaire.

**Question 7**

Réponses : A, C.

Réponses indispensables : A, C.

Réponse inacceptable : E.

*Commentaire :* les AINS doivent être prescrits à dose optimale, les traitements de fond, chimiques ou biologiques ne sont à envisager qu'en cas d'échec des AINS. Ni l'uvéite, ni la rachialgie ne justifient de corticothérapie par voie générale.

This page intentionally left blank

# Questions isolées (QRM)

## Énoncés et questions

### QRM 1

Les patients atteints de déficits immunitaires héréditaires peuvent-ils présenter :

- A** Des infections récurrentes
- B** Des manifestations inflammatoires digestives
- C** Un lymphome
- D** Des manifestations auto-immunes
- E** Des manifestations allergiques

### QRM 2

Quelle(s) est (sont) la (ou les) infection(s) associée(s) à un déficit immunitaire de l'immunité humorale ?

- A** Une BCGite disséminée
- B** Une pneumopathie bactérienne
- C** Une pneumocystose
- D** Des infections ORL bactériennes (sinusites, otites)
- E** Une cryptosporidiose

### QRM 3

Quelle(s) est (sont) la (ou les) manifestation(s) clinique(s) et biologique(s) pouvant être présente(s) chez un patient avec un déficit immunitaire commun variable (DICV) ?

- A** Une hypergammaglobulinémie
- B** Des lésions granulomateuses
- C** Un lymphome
- D** Un début des symptômes à l'âge adulte
- E** Une cytopénie auto-immune

### QRM 4

Quelle(s) est (sont) la (ou les) caractéristique(s) immunologique(s) et infectieuse(s) retrouvée(s) chez un patient atteint d'un déficit immunitaire combiné (DIC) ?

- A** Un sepsis bactérien
- B** Un défaut l'immunité cellulaire
- C** Une susceptibilité infectieuse vis-à-vis des germes opportunistes
- D** La présence de corps de Jolly au frottis sanguin
- E** Un défaut de production des anticorps

### QRM 5

Parmi les manifestations suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) pouvant être associée(s) à une anomalie de l'homéostasie du système immunitaire ?

- A** Un défaut de l'explosion oxydative des cellules phagocytaires
- B** Une candidose cutanéomuqueuse
- C** Une diminution des lymphocytes T régulateurs
- D** Une thyroïdite
- E** Une entéropathie

### QRM 6

Concernant l'exploration du syndrome inflammatoire, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) juste(s) parmi les suivantes ?

- A** Une anémie normocytaire non régénérative à ferri-tinémie peut être observée
- B** Une thrombocytose survient en général de façon retardée
- C** Les protéines de la phase aiguë de l'inflammation migrent principalement en alpha 1 et alpha 2 sur l'électrophorèse des protéines sériques
- D** Une trombopénie précoce est la règle

### QRM 7

Au cours de la réaction inflammatoire, l'élévation de la vitesse de sédimentation (VS) :

- A** Révèle toujours un syndrome inflammatoire
- B** Mesure la sédimentation des globules rouges sans tenir compte de leurs charges électriques
- C** Peut être faussée par une hypergammaglobulinémie polyclonale
- D** Peut être faussée par une hyperlipidémie importante
- E** Doit être idéalement couplée à la mesure de la protéine C réactive et du fibrinogène

### QRM 8

Il est habituel de rencontrer un syndrome inflammatoire biologique dans la (les) circonstance(s) suivante(s) :

- A** Une pneumopathie à pneumocoque
- B** Un myélome multiple
- C** Un cancer de l'estomac
- D** Une maladie de Vaquez
- E** Une artérite à cellules géantes (maladie de Horton)

### QRM 9

Concernant l'auto-immunité, quelle(s) est (sont) la(les) réponse(s) exacte(s) ?

- A L'auto-immunité peut être favorisée par une pré-disposition génétique
- B La présence de l'allèle HLA-B27 est un critère diagnostique de la spondylarthrite ankylosante
- C La rupture de tolérance peut être secondaire à l'augmentation de l'activité intrinsèque des lymphocytes régulateurs
- D Une auto-immunité peut être déclenchée au cours d'une infection bactérienne
- E La présence d'autoanticorps est toujours associée à une maladie auto-immune

### QRM 10

Concernant les anticorps antinucléaires (AAN), quelle(s) est (sont) la(les) réponse(s) exacte(s) ?

- A Ils peuvent apparaître d'une manière transitoire au cours d'une maladie virale
- B Les AAN peuvent être détectés par la technique de l'immunofluorescence indirecte
- C Ce sont des anticorps monoclonaux
- D Ils peuvent être utiles à l'établissement d'un diagnostic difficile
- E Un titre élevé d'AAN est toujours corrélé à un mauvais pronostic

### QRM 11

Concernant la pathogénie des maladies auto-immunes, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A Une infection par l'EBV (virus d'Epstein-Barr) peut déclencher une maladie auto-immune
- B Les autoanticorps entraînent des lésions en activant directement les lymphocytes T
- C Au cours de la maladie de Basedow, les autoanticorps anti-TSH sont toujours bloquants
- D L'injection de sérum d'une souris NOD atteinte de diabète insulino-dépendant à une autre souris induit l'apparition de diabète chez cette dernière
- E Un traitement par des antituberculeux peut induire l'apparition d'autoanticorps

### QRM 12

Concernant le principe du traitement des maladies auto-immunes, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A Les corticoïdes représentent un traitement de choix des maladies auto-immunes
- B Le cyclophosphamide induit une immunosuppression grâce à sa propriété antifolates
- C Un agoniste du TNF- $\alpha$  est utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

- D Le méthotrexate induit une baisse de la production des immunoglobulines en inhibant l'activité des lymphocytes TCD4
- E La ciclosporine bloque la prolifération cellulaire en inhibant la transcription du gène de l'interleukine 2

### QRM 13

Concernant les cryoglobulinémies, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A Elles se manifestent sous forme de précipité floconneux au laboratoire quand elles sont maintenues à 4 °C
- B Les cryoglobulines de type I sont polyclonales
- C L'hépatite C est fréquemment compliquée de cryoglobulinémie mixte
- D La présence de cryoglobuline est souvent associée à une hypocomplémentémie
- E Une cryoglobulinémie peut se manifester par un syndrome de Raynaud

### QRM 14

Concernant le système du complément au cours des maladies auto-immunes, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A Une hypercomplémentémie est classiquement observée au cours d'une poussée lupique
- B Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, on peut observer une élévation du taux de C3
- C Une augmentation de la formation de complexes immuns entraîne une consommation des composants de la voie classique du complément
- D La mesure de l'activité du complément sérique par le biais du CH50 est utile au suivi des poussées de certaines maladies auto-immunes
- E Un déficit dans la voie alterne du complément est associé à l'apparition de lupus érythémateux systémique

### QRM 15

Concernant les anomalies biologiques au cours des maladies auto-immunes, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A Certains autoanticorps apparaissent au décours d'une pathologie néoplasique
- B La cirrhose biliaire primitive s'accompagne d'une hypergammaglobulinémie de type IgG
- C L'apparition d'une hypergammaglobulinémie monoclonale au cours d'une maladie auto-immune doit faire rechercher un syndrome lymphoprolifératif
- D Une augmentation de la CRP est fréquemment retrouvée au cours du lupus érythémateux systémique
- E Certaines maladies auto-immunes peuvent se compliquer d'anomalies de la coagulation

**QRM 16**

Concernant les anomalies biologiques au cours des maladies auto-immunes, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A** Les anticorps anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles sont exclusivement retrouvés dans les vascularites
- B** L'anticorps anti-ADN natif est caractéristique du lupus érythémateux systémique
- C** Les anticorps antimitochondries sont retrouvés dans la dermatite bulleuse auto-immune
- D** La présence d'anticorps antihistones doit faire évoquer un lupus médicamenteux
- E** Le facteur rhumatoïde est spécifique de la polyarthrite rhumatoïde

**QRM 17**

Concernant les maladies auto-immunes, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A** Certaines complications du lupus érythémateux disséminé peuvent engager rapidement le pronostic vital
- B** La prédominance féminine de survenue des maladies auto-immunes est due à des facteurs endocriniens
- C** Au cours des maladies auto-immunes spécifiques d'organe, la distribution de l'autoantigène est ubiquitaire
- D** Les dysthyroïdies auto-immunes et la polyarthrite rhumatoïde sont les pathologies auto-immunes les plus fréquentes
- E** Il existe une prédominance féminine quant à l'apparition du diabète auto-immun

**QRM 18**

Concernant la pathogénie des maladies auto-immunes, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A** Au cours du lupus, les rayons UV déclenchent la maladie en augmentant l'apoptose des kératinocytes
- B** Une expression de néo-autoantigènes au cours des maladies néoplasiques peut déclencher une auto-immunité
- C** L'exposition professionnelle à la silice peut être incriminée dans le développement d'une sclérodermie systémique
- D** Un traumatisme oculaire peut déclencher une uvéite auto-immune
- E** Le traitement par IFN- $\alpha$  est associé à la production d'anticorps antithyroglobuline

**QRM 19**

Concernant les causes de syndrome douloureux régional complexe (SDRC) de type I (SDRC I, anciennement appelé algodystrophie), quelle(s) est (sont) la (les) affirmation(s) exacte(s) ?

- A** Il n'y a pas de SDRC de type I idiopathique
- B** Un SDRC de type I peut être d'origine médicamenteuse
- C** Une fracture, mais pas une entorse bénigne, peut être une cause de SDRC de type I
- D** Il existe souvent un terrain anxioléptif favorisant
- E** L'accouchement est une cause de SDRC I de hanche

**QRM 20**

Mme V. vient vous voir pour un syndrome douloureux régional complexe (SDRC) de type I du pied droit survenu après une fracture non déplacée du tarse il y a 8 mois maintenant, traité par immobilisation plâtrée. Vous notez une peau fine, froide et sèche du pied concerné. Au plan paraclinique, vous vous attendez à observer :

- A** Une concentration plasmatique de protéine C réactive inférieure à 5 mg/l
- B** Une hypocalcémie
- C** Une condensation des os du tarse droit en radiographie
- D** Un facteur rhumatoïde positif
- E** Une baisse des phosphatases alcalines

**QRM 21**

Concernant la capsulite rétractile de l'épaule, quelle(s) est (sont) la (les) affirmation(s) exacte(s) ?

- A** Il existe une limitation active et passive des amplitudes articulaires
- B** Il existe une limitation active mais pas passive des amplitudes articulaires
- C** Il existe une limitation passive mais pas active des amplitudes articulaires
- D** Une opacification de la cavité articulaire par arthrographie ou arthroscanner peut montrer une limitation du volume articulaire
- E** Les signes inflammatoires locaux (rougeur, chaleur) sont souvent intenses

**QRM 22**

Mme G. vient vous voir pour une douleur et une limitation de l'épaule droite en rapport avec une capsulite rétractile de l'épaule évoluant depuis 1 mois, sans facteur déclenchant. Elle est très angoissée de voir ce handicap s'installer. Quelle(s) est (sont) la (les) affirmation(s) exacte(s) concernant la prise en charge thérapeutique ?

- A** Il faut rassurer la patiente vis-à-vis du pronostic de la capsulite
- B** Vous lui proposez une perfusion intraveineuse (bolus) de corticoïde (métylprednisolone)
- C** La kinésithérapie n'est pas utile, il faut qu'elle se serve de son épaule droite dans la vie quotidienne pour gagner en amplitude articulaire

- D** Vous lui expliquez que les exercices de kinésithérapie doivent être doux et ne doivent pas occasionner de douleurs  
**E** En cas de gêne fonctionnelle persistante, une arthrodistension de l'épaule peut être proposée

- C** Cardiovasculaires  
**D** Pneumoconiose  
**E** Sclérodermie systémique

### QRM 23

---

Devant un gonflement articulaire du genou droit, quelle(s) est (sont) la (les) hypothèse(s) diagnostique(s) possible(s) ?

- A** Polyarthrite rhumatoïde  
**B** Spondyloarthrite  
**C** Gonarthrose  
**D** Arthropathie apatitique  
**E** Une lésion méniscale

### QRM 24

---

Vous réalisez une ponction articulaire du genou droit. Le liquide est citrin avec 2500 leucocytes/mm<sup>3</sup>. L'examen direct et la culture sont négatifs. Aucun cristal n'est mis en évidence. Quelle(s) est (sont) la (les) hypothèse(s) diagnostique(s) ?

- A** Une arthrite réactionnelle  
**B** Un syndrome douloureux régional complexe  
**C** Une polyarthrite rhumatoïde  
**D** Une gonarthrose  
**E** Une arthrite virale

### QRM 28

---

Parmi les causes suivantes de pneumopathie interstitielle, citez celle(s) pour laquelle (lesquelles) un antigène à l'origine d'une réaction immune peut être identifié :

- A** Sarcoïdose  
**B** Pneumopathie d'hypersensibilité  
**C** Polyarthrite rhumatoïde  
**D** Fibrose pulmonaire idiopathique  
**E** Pneumopathie organisée

### QRM 29

---

L'immunodépression peut favoriser l'apparition de certaines pneumopathies interstitielles diffuses. Laquelle ou lesquelles parmi les propositions ci-dessous ?

- A** Pneumopathie d'hypersensibilité  
**B** Lymphangioléiomoyomate  
**C** Pneumopathie interstitielle lymphoïde liée au VIH  
**D** Miliaire tuberculeuse  
**E** Pneumocystose

### QRM 30

---

Devant une thrombopénie de découverte récente, quel(s) est (sont) le ou les élément(s) qui permet(tent) d'affirmer qu'il s'agit d'un purpura thrombopénique immunologique (PTI) primaire ?

- A** Présence d'une splénomégalie  
**B** Présence d'anticorps antiplaquettes  
**C** Moelle normale et riche en mégacaryocytes au myélogramme  
**D** Négativité des anticorps antinucléaires  
**E** Aucune réponse n'est exacte

### QRM 25

---

Quel(s) diagnostic(s) doit (doivent) être évoqué(s) devant une arthrite avec atteinte ophthalmologique ?

- A** Une sarcoïdose  
**B** Un syndrome de Gougerot-Sjögren  
**C** Une maladie de Still  
**D** Une spondyloarthrite  
**E** Une maladie de Behcet

### QRM 26

---

Tout liquide de ponction doit être envoyé au laboratoire pour analyse(s) :

- A** Cytologique  
**B** Biochimique  
**C** Des cristaux  
**D** Bactériologique  
**E** Anatomopathologique

### QRM 31

---

Au cours de la grossesse, quel(s) est (sont) le ou les élément(s) qui oriente(nt) vers le diagnostic de thrombopénie gestationnelle ?

- A** Survenue au 3<sup>e</sup> trimestre  
**B** Thrombopénie modérée supérieure à 70 g/l  
**C** Correction spontanée de la thrombopénie en quelques semaines en post-partum  
**D** Thrombopénie modérée chez le nouveau-né se corrigeant spontanément en quelques jours  
**E** Réponse rapide avec correction de la thrombopénie après courte corticothérapie

### QRM 27

---

Devant une dyspnée d'effort progressive accompagnée d'une toux sèche, une pneumopathie interstitielle diffuse est diagnostiquée. Quelle(s) en est (sont) les étiologies possibles ?

- A** Tumorales  
**B** Infectieuses

### QRM 32

---

Vous suspectez un purpura thrombopénique immuno-logique (PTI) devant une thrombopénie isolée à 23 g/l

de découverte récente et fortuite chez un homme de 38 ans asymptomatique. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Vous recherchez des agglutinats sur le frottis sanguin et, en cas de doute, vous complétez avec une détermination des plaquettes sur tube citraté
- B** Vous récupérez d'éventuels hémogrammes antérieurs
- C** Vu la profondeur de la thrombopénie et l'absence de signes hémorragiques, il s'agit très certainement d'une erreur de laboratoire
- D** Vous réalisez un myélogramme
- E** Si la thrombopénie est confirmée, vous hospitalisez le malade en urgence en raison du risque de saignement grave

### QRM 33

Une femme de 39 ans consulte pour une adénopathie sus-claviculaire droite de 3 cm qu'elle a découverte en se lavant. Votre examen physique confirme la présence d'une adénopathie de consistance dure et ne trouve aucune autre anomalie. Il vous semble pertinent de lui demander :

- A** Si elle a eu des mammographies récentes
- B** Si elle a eu une douleur dentaire
- C** Si elle fume
- D** Si elle a eu des sueurs
- E** Si elle prend une contraception

### QRM 34

La patiente ne fume pas, n'a pas eu de fièvre ni de sueurs. Elle a une contraception par un œstroprogesteratif et ne prend pas d'autres médicaments. Vous proposez de réaliser en première intention :

- A** Un myélogramme
- B** Un hémogramme
- C** Des marqueurs tumoraux
- D** Une biopsie ganglionnaire
- E** Une radiographie thoracique

### QRM 35

Une patiente suivie pour lupus systémique avec des localisations cutanée et articulaire, traitée au long cours par hydroxychloroquine, vous amène lors de la consultation le résultat d'un scanner thoracique demandé par le service d'accueil des urgences de l'hôpital où elle a consulté une quinzaine de jours avant pour une douleur thoracique. Les urgentistes ont réalisé un scanner dans l'hypothèse d'une embolie pulmonaire. La conclusion du scanner est la suivante : « Absence d'embolie pulmonaire. Multiples adénopathies médiastinales et axillaires qui mesurent entre 10 et 15 mm de grand axe ». La patiente n'a pas eu de fièvre, ni de sueurs, ni d'amaigrissement. Il n'y a pas de signe d'activité clinique du lupus. Vous palpez à l'examen physique effectivement des adéno-

pathies axillaires bilatérales et symétriques de 1,5 cm de diamètre.

Vous interprétez ces adénopathies comme :

- A** Probablement en lien avec l'hydroxychloroquine
- B** Probablement en lien avec le lupus systémique
- C** Probablement en lien avec une hémopathie lymphoïde
- D** Probablement en lien avec une pleurésie lupique
- E** Probablement en lien avec une infection intercurrente

### QRM 36

Un homme de 50 ans, tabagique, vient consulter pour une masse sous-mandibulaire gauche de 3 cm qu'il a découverte en se rasant il y a un mois. Cette masse correspond cliniquement et après confirmation échographique à une adénopathie qui est isolée cliniquement. Le patient ne décrit aucun autre symptôme. Cette adénopathie peut être en lien avec :

- A** Une affection de la parotide
- B** Une affection dentaire
- C** Une affection pulmonaire
- D** Une affection digestive
- E** Une hémopathie lymphoïde

### QRM 37

Concernant la cytoponction ganglionnaire, il est vrai que :

- A** On peut obtenir le résultat le jour même
- B** Elle peut permettre de faire le diagnostic d'infection à mycobactéries
- C** Elle se pratique sous anesthésie locorégionale
- D** Elle est fréquemment négative
- E** Elle est contre-indiquée en cas de troubles de l'hémostase

### QRM 38

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les amyloses ?

- A** Sont toujours liées à une production monoclonale de chaînes légères d'immunoglobuline
- B** Sont constituées de fibrilles organisées qui se déposent dans le milieu extracellulaire
- C** Peuvent être héréditaires
- D** Sont toujours associées à un syndrome inflammatoire chronique
- E** Le diagnostic est histologique et nécessite la caractérisation type de précurseur amyloïde

### QRM 39

Concernant les atteintes d'organe au cours des amyloses, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A** L'atteinte rénale se manifeste par un syndrome néphrotique

- B** L'atteinte cardiaque de l'amylose AL est associée à un bon pronostic
- C** Les dépôts peuvent être localisés ou atteindre de multiples organes
- D** L'atteinte cardiaque de l'amylose AL se manifeste par une cardiopathie dilatée
- E** La macroglossie est en faveur d'une atteinte digestive de l'amylose AL

### QRM 40

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant l'amylose AA ?

- A** L'atteinte rénale est quasi constante
- B** On retrouve une infection chronique ou une maladie inflammatoire mal contrôlée
- C** L'atteinte cardiaque est toujours symptomatique
- D** Les neuropathies sont fréquentes
- E** La concentration de la protéine SAA est augmentée du fait d'un syndrome inflammatoire

### QRM 41

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les principes du traitement de l'amylose AL ?

- A** Le traitement vise à diminuer la production de la chaîne légère amyloïdogène
- B** Le traitement est fondé sur l'exérèse chirurgicale des dépôts
- C** Le traitement repose sur la transplantation hépatique
- D** Le traitement vise aussi à favoriser l'élimination des dépôts
- E** Le traitement repose sur l'allogreffe de moelle osseuse

### QRM 42

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant l'atteinte cardiaque de l'amylose AL ?

- A** Le diagnostic est obligatoirement fait sur la biopsie myocardique
- B** Le microvoltage et des ondes Q de pseudonécrose à l'ECG sont évocateurs
- C** L'échocardiographie montre une cardiopathie dilatée
- D** L'échocardiographie retrouve un aspect brillant granité avec hypertrophie du septum
- E** Le dosage de la troponine et du NT-ProBNP permet d'en mesurer la sévérité

### QRM 43

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant l'amylose AL ?

- A** Est diagnostiquée sur une biopsie (dépôt rouge Congo) avec Ig monoclonalement sérique
- B** L'atteinte du système nerveux autonome se traduit par une hypotension orthostatique
- C** L'atteinte cutanée se traduit par un purpura ou des ecchymoses périorbitaires
- D** Des signes hémorragiques avec déficit en facteur VIII peuvent être observés
- E** Est toujours une maladie systémique avec atteinte multiorganes

### QRM 44

De quelle(s) manière(s) les anticorps monoclonaux thérapeutiques utilisés en cancérologie peuvent-ils agir sur les cellules tumorales ?

- A** Directement en inhibant leur prolifération
- B** En activant les lymphocytes T infiltrant les tumeurs
- C** Par cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps (ADCC)
- D** Par cytotoxicité dépendante du complément (CDC)
- E** Indirectement en mobilisant les macrophages

### QRM 45

Les anticorps monoclonaux inhibiteurs des points de contrôle de la réponse immunitaire (*immune checkpoint inhibitors*) peuvent :

- A** Activer les cellules NK
- B** Détruire directement les cellules tumorales
- C** Lever l'anergie des lymphocytes T
- D** Induire l'apoptose des lymphocytes T
- E** Restaurer les fonctions effectrices des lymphocytes T

### QRM 46

Parmi ces propositions concernant les *CAR-T cells*, laquelle (ou lesquelles) est (sont) vraie(s) ?

- A** Les *CAR-T cells* détruisent leur cible par le biais de la reconnaissance d'une structure antigénique exprimée par la cellule cible
- B** Les *CAR-T cells* reconnaissent leur cible indépendamment du CMH
- C** Les *CAR-T cells* deviennent cytotoxiques après activation
- D** Les *CAR-T cells* activés relarguent des cytokines telles de l'IL-2 et de l'INF $\gamma$
- E** Les *CAR-T cells* après activation *in vivo* ont peu d'effets secondaires

# Réponses

## **QRM 1**

A, B, C, D, E.

## **QRM 2**

B, D.

## **QRM 3**

B, C, D, E.

## **QRM 4**

A, B, C, E.

## **QRM 5**

B, C, D, E.

## **QRM 6**

A, B, C, E.

## **QRM 7**

C, D, E.

## **QRM 8**

A, E.

## **QRM 9**

A, B, D.

## **QRM 10**

A, B, D.

## **QRM 11**

A, E.

## **QRM 12**

A, D, E.

## **QRM 13**

A, C, D, E.

## **QRM 14**

B, C, D.

## **QRM 15**

A, C, E.

## **QRM 16**

B, D.

## **QRM 17**

A, B, D.

## **QRM 18**

A, B, C, D, E.

## **QRM 19**

B, D.

*Commentaire :* il n'y a pas de corrélation entre l'intensité du traumatisme et la survenue d'un SDRC I. la grossesse est une cause de SDRC I de hanche.

## **QRM 20**

A.

*Commentaire :* il n'y a pas de syndrome inflammatoire biologique en phase froide de SDRC de type I. On observe une déminéralisation ou un aspect normal de la trame osseuse dans le SDRC de type I. Le SDRC de type I ne perturbe pas en soi le métabolisme phosphocalcique. Il n'y a pas d'autoanticorps dans le SDRC de type I. Les phosphatasées alcalines peuvent augmenter en cas de fracture récente, mais nous sommes à 8 mois de la fracture.

## **QRM 21**

A, D.

*Commentaire :* c'est dans la rupture de la coiffe des rotateurs que l'on peut observer une limitation passive mais pas active des amplitudes articulaires.

## **QRM 22**

A, D, E.

## **QRM 23**

A, B, C, E.

*Commentaire :* le rhumatisme apatitique est responsable d'atteinte périarticulaire (tendon supra-épineux) et non d'atteinte articulaire.

### **QRM 24**

---

A, C, E.

*Commentaire :* la gonarthrose et le SDRC sont des causes d'épanchement mécanique (<2000 éléments par mm<sup>3</sup>).

moyen de contraception est importante avant la réalisation d'une radiographie thoracique et d'un scanner thoracique ( $\pm$  abdominopelvien selon les résultats).

### **QRM 25**

---

A, B, D, E.

### **QRM 26**

---

A, C, D.

*Commentaire :* l'analyse cytologique réalisée ensuite évalue la richesse cellulaire et le type de cellules impliquées. La recherche de microcristaux est également précieuse. Un examen direct et la mise en culture permettent d'affirmer ou d'écartier rapidement une cause septique. En revanche, les analyses biochimique et anatomopathologique n'ont pas d'intérêt.

### **QRM 34**

---

B, D, E.

*Commentaire :* ces trois examens sont indispensables. Le myélogramme n'a pas d'intérêt ici, sauf en deuxième intention si l'hémogramme montrait des blastes. Le dosage des marqueurs tumoraux n'a pas d'intérêt à visée diagnostique.

### **QRM 35**

---

B.

*Commentaire :* il est fréquent d'observer des adénopathies de petite taille, diffuses, au cours du lupus systémique. L'hydroxychloroquine ne donne pas d'adénopathies, de même que la pleurésie. Il n'y a ici pas d'argument pour une pathologie infectieuse ou une hémopathie lymphoïde associée.

### **QRM 27**

---

A, B, C, D, E.

### **QRM 28**

---

B, C.

### **QRM 29**

---

C, D, E.

### **QRM 30**

---

E.

### **QRM 31**

---

A, B, C.

### **QRM 32**

---

A, B.

### **QRM 33**

---

C, D, E.

*Commentaire :* les pathologies mammaires ou dentaires ne sont pas pourvoyeuses d'adénopathies sus-claviculaires (zone de drainage non concordante). En revanche, un cancer du poumon peut se révéler par une adénopathie sus-claviculaire, de même qu'une hémopathie lymphoïde (sueurs). La recherche d'un

### **QRM 37**

---

A, B, D.

*Commentaire :* la lecture de la cytologie se fait immédiatement. Un écoulement purulent est très évocateur d'infection à mycobactérie qui sera confirmée par l'examen bactériologique. La cytoponction est un geste superficiel, qui se pratique avec une simple anesthésie cutanée. Elle peut se faire même en cas de troubles de l'hémostase car elle est très superficielle, à la différence de la biopsie chirurgicale ou sous échographie. La rentabilité de la cytoponction est assez faible et une biopsie devra être réalisée dans tous les cas (sauf infection à mycobactérie diagnostiquée par l'analyse microbiologique).

### **QRM 38**

---

B, C, E.

### **QRM 39**

---

A, C, E.

**QRM 40**

A, B, E.

**QRM 44**

A, C, D.

**QRM 41**

A, D.

**QRM 45**

C, E.

**QRM 42**

B, D, E.

**QRM 46**

A, B, C, D.

**QRM 43**

B, C.

This page intentionally left blank

# Annexe – Immunosuppresseurs et biothérapies dans les maladies immunitaires : les essentiels à retenir

Les **tableaux A1** et **A2** rappellent les éléments essentiels concernant les immunosuppresseurs chimiques et les biothérapies immuno-suppressives.

**Tableau A1. Immunosuppresseurs chimiques**

Mécanismes d'action	Nom	Principales indications	Principaux effets secondaires	Précautions d'utilisation
Inhibiteurs de la calcineurine <i>Bloquent le signal transmis par le TCR et inhibent l'activation du lymphocyte T</i>	Ciclosporine (C) Tacrolimus (T)	– Prévention du rejet en transplantation d'organe solide – Prévention et traitement de la maladie du greffon contre l'hôte – Maladies auto-immunes (C) – Syndrome néphrotique (C)	– Néphrotoxicité – Hypertension artérielle – Dyslipidémie – Hypertrichose (C) – Gingivopathie (C) – Alopécie (T) – Diabète (T) – Tremblements (T) – Infections/cancers	– Interdire jus de pamplemousse – Interactions médicamenteuses (macrolides, antifongiques azolés, antiprotéases, rifampycine, etc.) – Surveillance taux plasmatiques résiduels ou au pic
Inhibiteurs de mTOR <i>Bloquent les signaux de survie et de prolifération de l'IL-2, et inhibent l'activation du lymphocyte T</i>	Sirolimus Évréolimus	– Prévention du rejet en transplantation d'organe solide (rein, cœur)	– Lymphœdème – Aphtes – Protéinurie – Anémie – Hypofertilité masculine – Retard de cicatrisation – Pneumopathie médicamenteuse – Infections/cancers	– Interdire jus de pamplemousse – Interactions médicamenteuses (macrolides, antifongiques azolés, antiprotéases, rifampycine, etc.) – Surveillance des taux plasmatiques résiduels – Contraception
Antimétabolites (1) <i>Inhibent la prolifération lymphocytaire en interférant avec la synthèse de l'ADN et la division cellulaire</i>	Azathioprine (A) Acide mycohénolique (AM)	– Prévention du rejet en transplantation d'organe solide (A, AM) – Maladies auto-immunes (A, AM)	– Myélosuppression – Hépatotoxicité (A) – Pancréatite (A) – Diarrées, douleurs abdominales (AM) – Tératogène (AM) – Infections/cancers	– Surveillance NFS – Ajustement de dose si troubles digestifs – Contraception (AM) – Interaction avec allopurinol (A)

(Suite)

**Tableau A1.** Suite

Mécanismes d'action	Nom	Principales indications	Principaux effets secondaires	Précautions d'utilisation
Antimétabolites (2) <i>Inhibent la dihydrofolate réductase, nécessaire au métabolisme de l'acide folique lors de la synthèse d'ADN et de la division cellulaire</i>	Méthotrexate (MTX)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Polyarthrite rhumatoïde</li> <li>– Arthrite juvénile idiopathique</li> <li>– Psoriasis sévère invalidant</li> <li>– Rhumatisme psoriasique</li> <li>– Oncohématologie (fortes doses)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tératogène pour les deux sexes</li> <li>– Infections</li> <li>– Lymphomes</li> <li>– Cytopénie, dysplasie/ hypoplasie médullaire</li> <li>– Hypersensibilité</li> <li>– Alvéolite/fibrose pulmonaire</li> <li>– Nausées, inappétence, douleurs abdominales, mucite</li> <li>– Élévation des enzymes hépatiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 administration/semaine pour les indications non malignes (voie orale ou intramusculaire)</li> <li>– Supplémentation en acide folique</li> <li>– Prudence voire éviction en cas d'hépatopathie, en particulier alcoolique</li> <li>– Contre-indication si hypersensibilité, infection active, ou dysplasie médullaire</li> <li>– Contraception pour les deux sexes</li> </ul>
Antipaludéens de synthèse <i>Mode d'action anti-inflammatoire mal connu</i>	Hydroxychloroquine Chloroquine	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lupus érythémateux systémique (LES)</li> <li>– Lupus discoïde</li> <li>– Polyarthrite rhumatoïde</li> <li>– Arthrite chronique juvénile</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Rétinopathie (atteinte centrale, maculaire)</li> <li>– Myalgies</li> <li>– Pigmentations cutanées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Contre-indication en cas de rétinopathie connue ou d'hypersensibilité</li> <li>– Dosages plasmatiques (LES)</li> <li>– Surveillance ophtalmologique (fond d'œil, champ visuel et ERG) la première année puis annuelle après 5 ans d'utilisation</li> </ul>
Agents alkylants <i>Interagissent avec l'ADN, inhibent transcription et réplication et induisent la mort des cellules en cycle cellulaire</i>	Cyclophosphamide (Cy) Chloraminophène (Ch)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Maladies auto-immunes</li> <li>– Vascularites systémiques</li> <li>– Syndrome néphrotique corticorésistant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Myélosuppression</li> <li>– Gonadotoxicité (Cy)</li> <li>– Toxicité vésicale (Cy), risque de cystite et à long terme de cancer vésical</li> <li>– Toxicité digestive</li> <li>– Chute de cheveux</li> <li>– Infections/cancers</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Surveillance NFS</li> <li>– Cryopréservation de sperme (Cy)</li> <li>– Préservation de la fertilité chez la femme (Cy)</li> <li>– Hyperhydratation</li> <li>– Pansement vésical (Cy)</li> <li>– Anti-émétisants</li> <li>– Casque réfrigérant</li> <li>– Contraception</li> </ul>
Inhibiteur de Janus kinases (JAK) <i>Inhibent la signalisation de plusieurs cytokines. Ciblent surtout les lymphocytes T et NK</i>	Tofacitinib (anti-JAK 1 et 3) Baricitinib (anti-JAK 1 et 2)	– Polyarthrite rhumatoïde	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diarrhée</li> <li>– Anémie</li> <li>– Lymphomes associés à EBV</li> </ul>	– Contraception
Stéroïdes <i>Effet anti-inflammatoire et lymphotoxique à fortes doses</i>	Prednisone Prednisolone Méthylprednisolone	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Maladies auto-immunes</li> <li>– Vascularites</li> <li>– Prévention et traitement du rejet en transplantation d'organe</li> <li>– Prévention et traitement de la maladie du greffon contre l'hôte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Prise de poids, dyslipidémie, diabète, HTA</li> <li>– Syndrome de Cushing, retard de croissance</li> <li>– Ostéoporose, ostéonécrose</li> <li>– Cataracte, glaucome chronique</li> <li>– Infections</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Régime pauvre en sel et sucre</li> <li>– Supplémentation Ca<sup>2+</sup> et vitamine D</li> <li>– Surveillance glycémie, pression artérielle, densité osseuse, croissance</li> </ul>

EBV : virus d'Epstein-Barr ; ERG : électrorétinographie ; HTA : hypertension artérielle ; IL : interleukines ; NFS : numération-formule sanguine ; TCR : *T-cell receptor*.

**Tableau A2.** Biothérapies immunosuppressives

Mécanismes d'action	Nom	Principales indications (avec AMM)	Principaux effets secondaires	Précautions d'utilisation
Sérum anti-lymphocytaire <i>Induit une déplétion des lymphocytes T</i>	Thymoglobuline® Graflon®	– Prévention et traitement du rejet en transplantation d'organe solide – Prévention et traitement de la maladie du greffon contre l'hôte	– Lymphopénie prolongée – Syndrome de libération de cytokines – Hypersensibilité – Maladie sérique – Infections/cancers	– Dose adaptée à la numération lymphocytaire – Stéroïdes avant administration – Prévention des infections hépatiques (HSV, VZV, CMV) – Hypersensibilité connue (Ac de lapin ++) – Contraception
Ac anti-CD3 <i>Déplétion transitoire des lymphocytes T</i> <i>Induit la mort des lymphocytes T alloréactifs activés</i>	OKT3, muromonab	– Prévention et traitement du rejet en transplantation d'organe solide	– Syndrome de libération de cytokines – Lymphome post-transplantation – Hypersensibilité	– Stéroïdes et antihistaminiques avant administration – Contraception
Ac anti-CD52 <i>Déplétion lymphocytaire profonde et prolongée</i>	Alemtuzumab	– Scierose en plaques (N'a pas obtenu l'AMM pour la transplantation en France)	– Lymphopénie prolongée – Infections/cancers – Maladies auto-immunes (thyroïdites, thrombopenie, etc.)	– Surveillance NFS et bilan thyroïdien – Prévention des infections hépatiques – Contraception
Ac anti-CD25 <i>Bloque le récepteur de haute affinité à l'IL-2 sur les lymphocytes activés</i>	Basilixumab (B) Daclizumab (D)	– Prévention du rejet en transplantation d'organe solide (B) – Scierose en plaques récidivante (D)	– Hypersensibilité (D) Infections	– Hypersensibilité connue – Contraception
Ac anti-CD20 <i>Déplétion durable des lymphocytes B</i>	Rituximab (R) Ocrélimab (O)	– Maladies auto-immunes (R) – Vascularites systémiques (R) – Scierose en plaques (O) – Prévention et traitement du rejet humoral en transplantation d'organe (R)	– Infections (hypogammaglobulinémie) – Syndrome de libération de cytokines – Hypersensibilité	– Stéroïdes et antihistaminique avant administration – Hypersensibilité connue – Contraception
CTLA-4-Ig <i>Se lie au ligand CD80/CD86 de CD28 et bloque le second signal nécessaire à l'activation lymphocytaire T</i>	Bélatacept (B) Abatacept (A)	– Prévention du rejet en transplantation d'organe solide (B) – Traitement de la polyarthrite rhumatoïde (A)	– Lymphome EBV induit – Infections à virus de la famille hépatique	– Pas de bélatacept chez les transplantés avec une configuration sérologique EBV « donneur positif/receveur négatif » – Contraception

(Suite)

**Tableau A2. Suite**

Mécanismes d'action	Nom	Principales indications (avec AMM)	Principaux effets secondaires	Précautions d'utilisation
Anti-TNFα Antagoniste du TNFα humain, Cytokine pro-inflammatoire	Adalimumab Étanercept Infliximab Certolizumab Golimumab	– Polyarthrite rhumatoïde – Arthrite juvénile idiopathique – Rhumatisme psoriasique – Spondylarthrite ankylosante – Psoriasis – Maladie de Crohn/rectocolite hémorragique – Uvête	– Infections – Réactivation de tuberculose latente – Réactivation d'hépatite B – Hypersensibilité – Cancers	– Contre-indication si tuberculose active ou latente – Dépistage et traitement préalable d'une tuberculose latente – Prémédication par stéroïdes, antihistaminiques – Contraception
Anti-IL 1/IL1R Antagoniste de l'axe IL-1/ récepteur de l'IL-1	Anakinra, anti-IL 1Rα (A) Canakinumab, anti-IL 1β (C)	– Polyarthrite rhumatoïde (A) – Arthrite chronique juvénile/maladie de Still (C) – Syndromes auto-inflammatoires (A, C) – Goutte en cas d'intolérance et/ou contre-indication à colchicine/AINS (C)	– Infections +++ – Hypersensibilité au point de ponction	– Contre-indication si infection active – Hypersensibilité connue – Dépistage et traitement préalable d'une tuberculose latente – Contraception
Anti-IL6R Antagoniste de l'axe IL-6/ récepteur de l'IL-6	Tocilizumab	– Polyarthrite rhumatoïde – Arthrite juvénile idiopathique – Arterite à cellules géantes	– Infections – Hypersensibilité – Hépatite (surtout si associé au méthotrexate) – Hypercholestérolémie – Neutropénie et thrombopénie	– Contre-indication si infection active – Hypersensibilité connue – Dépistage et surveillance chez les patients connus pour une maladie inflammatoire de l'intestin – Contraception
Anti-IL17/IL17R Antagoniste de l'axe IL-17/ récepteur de l'IL-17R Cible l'effet pathogène des lymphocytes CD4 Th17, mais aussi γδ	Sécukinumab anti-IL17A (S) Ixekizumab anti-IL17A (I) Brodalumab anti-IL17R, (B)	– Psoriasis en plaque modéré à sévère (S, I, B) – Rhumatisme psoriasique (S) – Spondylarthrite ankylosante (S)	– Infections – Hypersensibilité – Exacerbation de maladies de Crohn ou rectocolite hémorragique – Neutropénie et thrombopénie	– Contre-indication si infection active – Hypersensibilité connue – Précaution et surveillance chez les patients connus pour une maladie inflammatoire de l'intestin – Contraception
Anti-IL23 Antagoniste de l'axe IL-23/ récepteur de l'IL-23R Cible la population lymphocytaire proinflammatoire CD4+ Th17	Risankizumab anti-sous-unité p19 de l'IL23 (R) Guselkumab anti-sous-unité p19 de l'IL23 (G) Tildrakizumab, sous-unité p19 de l'IL23 (T) Ustekinumab anti-sous-unité 12p40 commune à l'IL23 et IL12 (U)	– Psoriasis en plaque modérée à sévère (G, T) – Maladie de Crohn (U) (résultats prometteurs mais pas encore d'AMM pour R)	– Infections – Hypersensibilité – Cancers	– Contre-indication si infection active – Hypersensibilité connue – Contraception

Ac : anticorps ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; CMV : cytomégalovirus ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; HSV : Herpes simplex virus ; II : interleukine-2 ; VZV : virus varicelle-zona.

## Utilisation des immunosuppresseurs

La bonne utilisation des immunosuppresseurs repose sur plusieurs principes simples :

- information et éducation des patients ;
- choix du traitement et adaptation des dosages en fonction du rapport bénéfice/risque ;
- bilan préthérapeutique rigoureux ;
- suivi pharmacocinétique ou pharmacodynamique avec définition des cibles ;
- prévention, surveillance et dépistage des complications liées à toute immunosuppression au long cours ;
- surveillance des complications spécifiques à chaque médication.

## Information et éducation des patients

Les principes sont les suivants :

- nécessité d'un traitement sans discontinuité (chez les transplantés d'organe, traitement pendant toute la vie fonctionnelle de l'organe transplanté; dans les pathologies auto-immunes, durée du traitement déterminée au cas par cas) ;
- pas d'interruption d'un traitement sans concertation ni avis d'un médecin spécialiste.
- connaître les principaux effets secondaires, en particulier ceux dont la gravité potentielle doit conduire à une alerte médicale rapide (par exemple pneumopathie aux inhibiteurs de mTOR) ;
- augmentation du risque d'infections et de cancers ;
- contre-indication des vaccins vivants ;
- gonadotoxicité et tératogénicité de certaines substances : nécessité de contraception et planification de grossesse ; possibilités de cryopréservation de sperme et d'ovocytes ;
- possibilités d'interaction médicamenteuse et nécessité de consulter un spécialiste en cas de doute ;
- règles alimentaires. Possible interaction (jus de pamplemousse avec certains immunosuppresseurs) et risque d'infection plus sévère en cas de toxi-infection alimentaire (par exemple *Norovirus* dans les coquillages ou *Listeria* dans les fromages au lait cru).

## Choix du traitement et adaptation des dosages en fonction du bénéfice/risque

- Le choix d'un immunosuppresseur s'inscrit toujours dans une équation de bénéfice/risque qui varie selon le contexte clinique.
- Il est donc fondé sur une connaissance précise du contexte personnel et médical du patient, notamment, et tient compte également des antécédents oncologiques, infectieux, métaboliques, hépatiques, néphrologiques, cardiovasculaires. Par exemple :
  - risque de toxicité hépatique : le méthotrexate est proscrit chez une personne ayant une consommation d'alcool excessive ou une insuffisance rénale sévère) ;
  - souhait de grossesse : si la situation médicale rend possible la grossesse, un immunosuppresseur possible au cours de la grossesse sera proposé et les traitements à risque tératogène proscrits ;
  - risque métabolique : la ciclosporine peut être préférée au tacrolimus chez un transplanté rénal à faible risque immunologique, d'origine africaine subtropicale, et en surpoids, compte tenu du moindre risque de diabète de novo post-transplantation avec le tacrolimus par rapport à la ciclosporine.

- La dose minimale efficace doit toujours être utilisée.
- Les doses de certains traitements immunsupresseurs peuvent être adaptées soit à leur dosage (par exemple concentration résiduelle de tacrolimus), soit à leur effet biologique (valeurs des lymphocytes circulants sous sérum antilymphocytaire).
- Les associations d'immunsupresseurs doivent être bien réfléchies pour chercher une synergie d'effet thérapeutique ou minimiser la toxicité.

## Bilan préthérapeutique

- Le bilan est adapté au cas par cas, c'est-à-dire au contexte du patient et au traitement choisi (recommandations générales et spécifiques pour chaque traitement).
- L'interrogatoire recherche également des signes évocateurs d'un foyer infectieux dentaire ou sinusien chronique. En cas d'antécédents ou de doute, une consultation spécialisée et une imagerie sont requises.
- Les sérologies VIH, virus de l'hépatite B, C, E (VHB, VHC, VHE), HHV8, cytomégalovirus (CMV) et virus d'Epstein-Barr (EBV) permettent d'apprecier le risque infectieux, notamment après transplantation d'organe. Leur positivité ne contre-indique pas la transplantation, mais nécessite des précautions ou traitements particuliers.
- Une tuberculose active ou latente doit être dépistée dans certains groupes à risque (migrants provenant de pays à forte endémicité, grande précarité, personnel soignant), en cas d'antécédents personnels ou familiaux, ou systématiquement pour certains traitements (anti-TNF $\alpha$ , anti-IL1/IL1R). Outre l'interrogatoire, l'examen clinique et l'imagerie pulmonaire, une intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou un test fonctionnel cellulaire (T-spot-TB, Quantiferon) doit être réalisé.
- L'interrogatoire et l'examen clinique doivent s'enquérir d'un éventuel antécédent de néoplasie dont la guérison ne serait pas acquise. Ils peuvent orienter des imageries et consultations complémentaires
- Consultation gynécologique et frottis cervical sont requis chez les femmes, et éventuellement un test de grossesse.

370

## Prévention, surveillance et dépistage des complications infectieuses et tumorales

- Les vaccins inactivés ne sont pas contre-indiqués (contrairement aux vaccins vivants atténusés). L'immunosuppression peut diminuer leur efficacité, mais il est recommandé de revacciner les patients si possible avant le début de l'immunosuppression, notamment avec les vaccins contre diphtérie, tétanos, poliomyélite injectable, grippe injectable et les vaccins antipneumococciques.
- Il existe un intérêt majeur à vacciner précocement les jeunes filles (dès 11 ans) contre les virus oncogènes HPV (*human papillomavirus*), compte tenu du risque plus important de néoplasie du col sous immunsupresseur. Chez les femmes immunodéprimées, une consultation gynécologique annuelle avec frottis est préconisée.
- Une chimioprophylaxie par sulfaméthoxazole prévient le risque de pneumocystose. Son indication et sa durée varient selon le traitement.
- L'infection au CMV est prévenue chez les transplantés par chimioprophylaxie (valganciclovir >> valaciclovir), en particulier lorsque le risque d'infection est très important (donneur positif, receveur négatif).
- Les infections herpétique et zosterienne sont prévenues après induction lymphopénante ou renforcement du traitement après rejet (valaciclovir).

- L'hépatite chronique virale C doit être traitée et guérie, idéalement avant toute immunosuppression (risque de fibrose hépatique cholestasiante, gravissime), sinon au décours.
- Le risque de progression d'une hépatite chronique virale B, même quiescente, sous immunosupresseur doit être prévenu par chimio prophylaxie (lamivudine ou entécavir).
- Toute cytolysé inexplicable chez un patient immunodéprimé doit conduire à la recherche d'une hépatite chronique virale E, qui nécessiterait un traitement par ribavirine.
- Toute hépatite chronique virale active sous immunosupresseur, a fortiori en cas de cirrhose, doit conduire au dépistage de carcinome hépatocellulaire une à deux fois par an selon le contexte (échographie hépatique,  $\alpha$ -fétoprotéine).
- Les patients immunodéprimés et notamment les transplantés doivent avoir systématiquement une consultation dermatologique par an pour dépister des lésions kératosiques précancéreuses ou d'authentiques carcinomes. En cas d'antécédents, la fréquence des consultations peut augmenter (2 à 3 fois/an) compte tenu de la cinétique très rapide d'apparition et de progression lésionnelles.

## Surveillance des complications propres à chaque médication

Chaque traitement immunosupresseur a ses effets secondaires propres qui peuvent nécessiter un suivi clinicobiologique spécifique, dont la fréquence varie ; par exemple :

- suivi de la numération de formule sanguine (NFS) pour les antimétabolites et agents alkylants, potentiellement cytopéniants et toxiques pour la fonction médullaire ;
- suivi du bilan hépatique pour le méthotrexate, l'azathioprine ;
- suivi de la fonction rénale pour les inhibiteurs de la calcineurine et de la protéinurie pour les inhibiteurs de mTOR ;
- suivi métabolique (glycémie, lipides) pour les stéroïdes et les inhibiteurs de la calcineurine et de mTOR ;
- suivi ophtalmologique pour l'hydroxychloroquine et les stéroïdes ;
- cytologie urinaire, échographie vésicale et au moindre doute cystoscopie en cas d'exposition forte au cyclophosphamide ;
- suivi de la densité osseuse (et de la croissance pour les enfants) avec les stéroïdes.

This page intentionally left blank

# Index

## A

- Adénopathie(s), 285–292  
– étiologies, 286  
– isolées, 286  
Agammaglobulinémie, 41  
Agranulocytose de Kostmann, 44  
Aliments  
– allergie et, 9  
– histaminolibérateurs, 12  
Allergènes, 5  
– différents types, 10  
– symptômes selon les, 19  
Allergie(s), 1–30  
– alimentaire, 8, 20  
– aux venins d'hyménoptères, 8  
– croisées, 13  
– évolution, 13  
– exposome et, 9  
– facteurs environnementaux et, 9  
– facteurs génétiques et, 8  
– hyperéosinophilie et, 278  
– IgE-dépendantes, 6  
– manifestations cliniques, 14  
– médicamenteuses, 8  
– non IgE-dépendantes, 6  
– respiratoire, 19  
– nouveaux tableaux cliniques, 20  
ALPS (*autoimmune lymphoproliferative syndrome*), 47  
Alvélite allergique extrinsèque, 226  
Amylose(s), 293–304  
– AA, 295  
– fièvre méditerranéenne familiale et, 299  
– secondaire, 299  
– traitement, 303  
– Abéta<sub>2</sub>M, traitement, 303  
– AH, 295  
– AL, 295, 297  
– traitement, 302  
– ATTR, traitement, 303  
– cardiaque sénile, 296  
– des hémodialysés, 296, 299  
– diagnostic, 300  
– héréditaires, 296, 300  
– Manifestations cliniques, 297  
– traitement, 301  
Anaphylaxie, 18, 28  
– classification de Ring et Messner, 19  
Anémie  
– hémolytique  
– – allo-immune, 252–253  
– – auto-immune, 247–256  
– macrocytaire  
– – non régénérative, 253  
– – régénérative, 251  
– microcytaire, 251  
– normocytaire  
– – non régénérative, 253  
– – régénérative, 251  
Angio-oedème, 16  
– bradykinique, 17, 45  
– histaminique, 1–30  
Anguillulose maligne, 55  
Anticorps  
– anti-ADN natif, 160  
– anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles (ANCA), 111  
– – cytoplasmiques, 112  
– – périnucléaires, 112  
– – vascularites associées aux, 120  
– – vascularites non associées aux, 121  
– anti-érythrocytaires, 252  
– anti-IgG, 113  
– antinucléaires (AAN), 111, 160  
– antiphospholipides, 113  
– antitissus ou anticellules, 113  
– monoclonaux, 308  
APECED (*autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy*), 47  
Apoptose, 34  
– déficit d', 47  
APS-1 (*autoimmune polyendocrine syndrome type 1*), 47  
Artérite  
– à cellules géantes, 143–152  
– – diagnostics positif et différentiel, 147  
– – épidémiologie et physiopathogénie, 144  
– – examen(s)  
– – – complémentaires, 145  
– – – physique, 145  
– – – signes cliniques, 144  
– – – traitement, 148  
– de Takayasu, 149  
Arthralgie, 209  
– traitement, 215  
Arthrite, 203–220  
– à pyrophosphate de calcium, 187  
– bilatérale de cheville, 236  
– examens complémentaires, 210  
– inflammatoire  
– – étiologies, 217  
– microcristalline, 212  
– orientation diagnostique, 209, 215  
– orientation étiologique, 215  
– septique, 207, 209, 212  
– signes de gravité, 215  
– traitement, 215  
Arthropathie(s), 212  
– inflammatoires, étiologies, 217

- microcristallines, 183–194, 209, 213
- diagnostic, 184
- physiopathologie, 188
- tableau clinique, 183
- Arthrose, 212
  - des doigts, 207
- Asbestose, 224
- ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), 180
- Aspergillose bronchopulmonaire allergique, 278
- Asplénisme, 56
- Asthme allergique, 15
- Ataxie-télangiectasie, 40
- Atopie, 5
- Autoanticorps, 110
  - différents types, 111
  - règles d'interprétation, 113

---

- B**
- BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), 180
- Bérylliose, 242
- Biopsie d'artère temporaire, 146
- Biothérapies, 305–320
  - cellulaires, 312
  - immunsuppressives, 367
  - moléculaires, 308
- BK virus, transplantation et, 77
- Bruton, maladie de, 41

---

- C**
- Caplan-Colinet, syndrome de, 224
- Capsulite rétractile, 201
- Carcinome bronchiolo-alvéolaire, 223
- Carrington, maladie de, 281
- Cellules
  - dendritiques, 33, 43, 316
  - NK, 33, 35, 39, 315
  - souches
    - embryonnaires, 312
    - hématopoïétiques, 313
    - génétiquement modifiées, 317
    - mésenchymateuses, 314
    - pluripotentes induites, 313
  - Chapel-Hill, classification de, 120
  - Chediak-Higashi, syndrome de, 47
  - Chimiokines, 6
  - Chondrocalcinose, 163, 187, 213
    - étiologies, 188
    - traitement, 189
  - Churg et Strauss, syndrome de. Voir Granulomatose à éosinophiles avec polyangéite
  - Coagulation intravasculaire disséminée, 261
  - Commutation isotypique, 34, 41
  - Complément
    - déficits du, 45, 56
    - maladies auto-immunes et, 115
  - Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), 62, 108
  - Conjonctivite allergique, 15
  - Connectivites, 102, 162, 212, 227
    - éléments d'orientation en cas de suspicion de, 103

---

- D**
- DAS28 (*Disease Activity Score*), 161
- Déficit(s) immunitaire(s), 31–48
  - AID, 41
  - CD40, 40–41
  - combinés, 39
    - sévères, 38
  - commun variable, 42, 55
  - du complément, 45
  - en GATA2, 44
  - héréditaires, 35
    - de l'homéostasie du système immunitaire, 47
    - démarche diagnostique, 37
    - manifestations cliniques, 36
    - immunité humorale et, 40
    - infections et, 35
    - phagocytose et, 43
    - secondaires, 37
    - types de, 35
  - Dermatite atopique, 18
  - Donneur d'organe
    - décédé, 66
      - classification de Maastricht, 67
      - en mort encéphalique, 67
      - vivant, 66, 68
    - Douleur
      - articulaire, 203–220
        - évaluation clinique, 204
        - orientations diagnostiques étiologiques, 215
        - inflammatoire, 208
        - mécanique, 208
        - pseudo-articulaire
          - locorégionale, 206
          - projetée, 204, 206
      - Dysthyroïdies auto-immunes, 107

---

    - E**
    - Eczéma
      - allergique (ou de contact), 18
      - atopique, 18
      - non allergique et non atopique, 18
    - Électrophorèse des protéines sériques, 86
    - Enthésite, 174
    - Enthésopathie inflammatoire, 208
    - Éosinophilie, 275–284
    - Épanchement articulaire, 203–220
      - hémorragique, 212
      - inflammatoire, 212
      - mécanique, 212
    - Épitope partagé, 154

Epstein-Barr, virus. *Voir* Virus d'Epstein-Barr  
 Erasmus, syndrome d'**224**  
 Érythème noueux, **236**  
 Érythrocytes, **250**  
 Exposome, **9–10**

**F**

Facteur rhumatoïde, **113, 160**  
 Felty, syndrome de, **159**  
 Fernand Widal, syndrome de, **278**  
 Fibrose pulmonaire idiopathique, **228**  
 Fiessinger-Leroy-Reiter, syndrome de, **162**  
 Fièvre  
   – chez un patient immunodéprimé, **49–58**  
   – déficit de l'immunité cellulaire et, **50**  
   – déficit de l'immunité humorale et, **55**  
   – immunosuppresseur et, **55**  
   – méditerranéenne familiale, **299**  
   – prolongée, **93–100**  
   – courbe thermique et, **97**  
   – d'origine médicamenteuse et, **96**  
   – enquête étiologique, **96**  
   – étiologies, **94**  
   – examens complémentaires, **98**  
   – infections et, **94**  
   – maladies inflammatoires et, **95**  
   – pathomimie et, **96**  
   – thermorégulation anormale non inflammatoire et, **95**  
   – tumeurs malignes et, **95**  
   – réaction inflammatoire et, **84**  
   – transplantation d'organe et, **51**  
   – VIH et, **52**  
*FOXP3*, déficit en, **48**

**G**

Gell et Coombs, classification de, **6**  
 Glucocorticoïdes, **116**  
 Goodpasture, syndrome de, **125**  
 Gougerot-Sjögren, syndrome de, **158–159, 162**  
 Goutte, **163, 186, 207–208, 213**  
   – étiologies, **188**  
   – traitement, **189**  
*Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)*, **308**  
 Granulomatose  
   – à éosinophiles avec polyangéite, **120, 126**  
   – avec polyangéite, **120, 127**  
   – éosinophilique avec polyangéite, **278**  
   – septique chronique, **43**  
 Greffons prélevés sur personne décédée, répartition et attribution des, **68**  
 Grisicelli, syndrome de, **47**

**H**

Haptènes, **12**  
 Hémarthrose, **212**  
 Hémogramme, **247–256**  
   – anomalies, **251**  
 Herpès virus, **270**  
   – syndrome mononucléosique et, **271**

Histamine, **6**  
   – plasmatique, dosage, **26**  
 Histaminolibération, **12**  
 Histiocytose langerhansienne, **227**  
 HLA (*human leukocyte antigen*), **62**  
   – B27, **108**  
   – spondyloarthrite inflammatoire et, **173**  
 Hodgkin, maladie de, **242**  
 Horton, maladie de. *Voir* Artérite à cellules géantes  
 Hypercomplémentémie, **115**  
 Hyperéosinophilie  
   – allergie et, **278**  
   – cancers et, **280**  
   – diagnostic, **276**  
   – maladies spécifiques d'organes et, **281**  
   – maladies systématiques et, **281**  
   – médicaments et, **281**  
   – parasitoses et, **278**  
   – primitive, **277**  
   – secondaire, **278**  
   – traitement, **283**  
 Hyperlymphocytose, **254**  
 Hypermutation somatique, **34**  
 Hypersensibilité, **1–30**  
   – allergique  
    – diagnostic, **20**  
    – épidémiologie, **7**  
    – mécanismes physiopathologiques, **6**  
   – immédiate, **6**  
   – immunologique  
    – allergique, **4**  
    – non allergique, **4**  
   – non immunologique, **4**  
   – retardée, **7**  
 Hypocomplémentémie, **115**  
 Hypogammaglobulinémie, **42**  
 Hypoplasie thymique, **40**

**I**

Immunisation anti-HLA dirigée contre le donneur, traitement de désensibilisation pour, **72**  
 Immunité  
   – adaptative, **34**  
   – innée, **33**  
 Immunoglobulines  
   – A, **34**  
   – E, **6, 34**  
   – spécifiques sériques, recherche et dosage, **25**  
   – totales, dosage, **26**  
   – G, **6, 34**  
   – M, **34**  
   – maladies auto-immunes et, **115**  
   – polyvalentes, **117**  
 Immunologique, risque, **63**  
 Immunosuppresseur(s)  
   – chimiques, **365**  
   – traitement, principes et règles du, **69**  
 Immunothérapie allergénique, **29**

- Infections
  - bactériennes, 94
  - fongiques, 95
  - parasitaires, 94
  - pneumopathie interstitielle diffuse et, 225
  - transplantation et, 75
  - virales, 94
  - thrombopénies et, 260
- Inhibiteurs
  - de la calcineurine, toxicité rénale des, 75
  - de tyrosine kinases, 311
  - des voies MAP kinase et de B-RAF, 311
- Interféron, 308
  - alpha, 311
- Interleukine
  - 1, 83
  - 2, 311
- Intradermoréaction, 24
- IPEX (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome*), 48
- 
- K**
- Kaposi, sarcome de, 78, 223
- Kératoconjonctivite, 15
- Kimura, maladie de, 282
- 
- L**
- Lavage bronchoalvéolaire, 232
- Leucocytes
  - valeurs de référence, 250
- Leucocytose, 254
- Leucoencéphalite multifocale progressive, 54
- Leucopénie, 254
- Leucotriènes, 6
- Lipoprotéïnose alvéolaire, 229
- Löfgren, syndrome de, 244
- Lupus érythémateux systémique, 131
  - critères ACR, 133
  - critères SLICC, 134
  - diagnostic, 132
  - épidémiologie et immunopathologie, 132
  - facteurs
    - d'aggravation, 136
    - pronostiques, 136
  - fréquence des anticorps antinucléaires dans le, 112
  - traitements, 137
- Lupus pernio, 237
- Lyme, maladie de, 162
- Lymphangioléiomatomate, 229
- Lymphangite carcinomateuse, 223
- Lymphocytes
  - B, 34
  - T, 110
    - CD4 helper, 34
    - du donneur, injection de, 314
    - modification génique des, 317
    - régulateurs (Tregs), 315
    - thérapie cellulaire et, 314
- Lympho-histiocytose familiale, 46
- Lymphome pulmonaire primitif, 223
- Lymphopénie, 254
  - T, 39–40
- 
- M**
- Maastricht, classification de, 67
- Macrophages, 33, 43
- Maladie(s)
  - allergiques, traitements, 27
  - auto-immunes, 101–118
    - anomalies biologiques, 111
    - classification, 102
    - épidémiologie, 107
    - facteurs de risque génétiques et environnementaux, 108
    - mécanismes lésionnels, 110
    - non spécifiques d'organes, 102
    - spécifiques d'organes, 107
    - traitement, 115
    - avec syndrome inflammatoire, 91
    - immunitaires, immunosupresseurs et biothérapies dans les, 365
    - inflammatoire chronique de l'intestin, 171
    - systémiques inflammatoires, 226
- Marche atopique, 13
- Médicaments
  - histaminolibérateurs, 12
  - hyperéosinophilie et, 281
  - immunosupresseurs, 69
  - pneumopathie interstitielle diffuse et, 224
- Méningite, 54
- Microangiopathie thrombotique, 261
- Microbiote, 9–10
- Miliaire tuberculeuse, 225
- Monoarthrite, 207
  - infectieuse, 161
- Mononucléose infectieuse, 270
- Moschowitz, syndrome de, 261
- Mycobactéries, 44
- Myosite, 159
- 
- N**
- Neutropénie, 254
  - chronique congénitale, 44
  - cyclique, 44
  - fièvre et, 56
- Nodules rhumatoïdes, 158
- Numération-formule sanguine, 87
- 
- O**
- Œsophagite à éosinophile, 20
- Oligoarthrite, 155
- 
- P**
- Pancytopénie, 254
- Parasitose, hyperéosinophilie et, 278
- Patch tests, 23
- Pathologies auto-immunes, 101–118

Pathomimie, fièvre prolongée et, 96  
 Perforine, 34, 47  
 Périartérite noueuse, 122  
 Phagocytose, déficit de la, 43  
 Plaquettes, 251  
 Plasmocytes, 34  
 Pneumoconiose, 223  
*Pneumocystis jirovecii*, 35, 225  
 – chez le transplanté, 51  
 – transplantation et, 77  
 Pneumocystose, 53, 225  
 Pneumopathie  
 – à éosinophile, 224  
 – à pneumocoque, 52  
 – d'hypersensibilité, 226  
 – – médicamenteuse, 224  
 – interstitielle diffuse, 51, 221–234  
 – – causes, 222  
 – – idiopathique, 228  
 – – prise en charge diagnostique, 229  
 Polyadénopathies  
 – étiologies, 289  
 Polyangéite microscopique, 120, 125  
 Polyarthrite rhumatoïde, 153–168, 207, 212, 214  
 – aspects cliniques, 155  
 – débutante, 155  
 – diagnostic différentiel, 161  
 – phase  
 – – d'état, 157  
 – – préclinique, 155  
 – – tardive (déformante), 157  
 – physiopathologie, 154  
 – séronégative, 160  
 – traitement, 163  
 Polyglobulie, 253  
 Polynucléaires, 33  
 – déficits quantitatifs, 44  
 – éosinophiles, 275  
 – neutrophiles, 6, 43  
 Prélèvement d'organes  
 – donneur  
 – – décédé, 66  
 – – en mort encéphalique, 67  
 – – vivant, 66, 68  
 – organisation, 66  
 Prick-tests, 22  
 Procalcitonine, 90  
 Profil protéique inflammatoire, 90  
 Properdine, 45  
 Prostaglandines, 6  
 Protéines  
 – de l'inflammation, dosages spécifiques des, 98–89  
 – sériques, électrophorèse des, 86  
 Pseudopolyarthrite rhizomélique, 144, 162  
 Psoriasis, 171  
 Purpura  
 – rhumatoïde, 121  
 – thrombopénique immunologique, 110, 259  
 – thrombotique thrombocytopénique, 261  
 Purtilo, syndrome de, 47

**R**

Réaction inflammatoire, 83–92  
 – maladies auto-immunes et, 114  
 – manifestations biologiques, 85  
 – manifestations cliniques, 84  
 Rejet de greffe, 73  
 – cellulaire  
 – – aigu, 74  
 – – traitement du, 71  
 – humorale  
 – – aigu, 74  
 – – chronique, 75  
 – – hyperaigu, 74  
 Réponse allo-immune, 62  
 – monitorage, 63  
 Rhinite allergique, 14  
 Rhumatisme  
 – à hydroxyapatite, 213  
 – apatitique, 187  
 – bénin intermittent, 162  
 – inflammatoire, 162, 212  
 – – étiologies, 217  
 – microcristallin, traitement et suivi, 189  
 – paranéoplasique, 213, 217  
 – psoriasique, 162, 207  
 Ring et Messner, classification de, 19

**S**

Sacro-illite radiographique, 174  
 Sarcoïdose, 226, 235–246  
 – bilan initial, 243  
 – diagnostic, 239  
 – – différentiel, 242  
 – – épidémiologie et pathogenèse, 236  
 – évolution, 244  
 – signes cliniques, 236  
 – traitement, 245  
 Sensibilisation, 5  
 Shwachman-Diamond,  
 – syndrome de, 44  
 Silicose, 224  
 Splénectomie, 56  
 Splénomégalie, thrombopénie et, 261  
 Spondylarthrite ankylosante, 169, 214  
 Spondylarthropathie, 208, 212  
 Spondyloarthrite, 162  
 – axiale, critères de l'ASAS, 173  
 – inflammatoire, 169–182  
 – – classification, 170  
 – – critères biologiques, 172  
 – – critères d'Amor, 172  
 – – critères de l'ESSG, 173  
 – – critères de New York modifiés, 172  
 – – physiopathologie, 177  
 – – suivi, 178  
 – – tableau clinique, 170, 172  
 – – traitement, 177  
 Spondyloarthropathie, 169  
 Still, maladie de, 162  
*Streptococcus pneumoniae*, 35

- S**
- Syndrome
    - articulaire périphérique, 170
    - axial, 170
    - d'activation macrophagique, 46
    - d'entérocolite induite par les protéines alimentaires, 20
    - d'hémophagocytose (d'activation macrophagique), 262
    - de microdélétion 22q11.2, 40
    - des antiphospholipides
    - – catastrophique, 140
    - – diagnostic, 138
    - – manifestations cliniques et biologiques, 139
    - – traitement, 140
    - douloureux régional complexe, 195–202
    - – de type I de hanche, 201
    - – épaule-main, 201
    - – étiologies, 196
    - – examens complémentaires, 199
    - – formes cliniques, 201
    - – signes cliniques, 196
    - – traitement, 201
    - enthésitique, 171
    - hémolytique et urémique, 261
    - hémophagocytaire
    - – héréditaire, 46
    - hémorragique alvéolaire, 229
    - hyperéosinophilique, 282
    - hyper-IgM, 41
    - inflammatoire
      - – conduite à tenir, 90
      - – faux, 90
      - – IPEX, 48
      - – LAD (*leukocyte adhesion deficiency*), 43
      - – lymphoprolifératif, 52
      - – avec auto-immunité, 47
      - – transplantation et, 78
      - – mononucléosique, 269–274
      - – conduite à tenir, 272
      - – diagnostic étiologique, 270
      - – néphrotique, 159
      - – polyendocrinien auto-immun de type I, 47
      - – sec, 159
- T**
- Test(s)
    - biologiques, 24
    - cutanés, 22
    - de provocation ou de réintroduction, 27
    - direct à l'antiglobuline, 252
    - épicutanés, 23
  - Thérapie(s)
    - ciblées, 305–320
    - génique ex vivo, 316
  - Thrombocytose, 255
  - Thrombopénie(s), 257–268
    - centrales, 262
    - constitutionnelles, 262
    - grossesse et, 263
    - immunoallergiques, 260
    - immunologiques, 259
  - infectieuses, 260
  - par consommation, 261
  - par séquestration, 261
  - traitement, 265
- Thyroïdite de Hashimoto, 107
- TNF- $\alpha$ , 83
- Tolérance, 5
- Toxidermie, 18
- Toxoplasma gondii*, 35, 270–271
- Toxoplasmose
  - cérébrale, 54
  - syndrome mononucléosique et, 271
- Transplantation d'organes, 61–80
  - aspects éthiques et légaux, 63
  - épidémiologie, 61
  - immunologie, 62
  - rénale
    - – bilan prétransplantation, 65
    - – complications et surveillance, 72
    - – contre-indications, 64
    - – immunosuppression de maintenance, 71
    - – traitement d'induction, 71
  - Tryptase, 6
    - sérique, dosage, 26
  - Tyrosine kinase de Bruton, 41
- U**
- Urticaire, 16
- Uvête, 237
  - aiguë, 171
- V**
- Vascularites, 226
  - systémiques, 107, 119–130
    - à IgA, 121
    - – associées aux ANCA, 120
    - – manifestations cliniques, 129
    - – traitement, 121
    - – classification, 120
    - – cryoglobulinémiques, 121
    - – d'hypersensibilité dues à des médicaments, 121
    - – non associées aux ANCA, 121
    - – physiopathologie, 120
    - – signes d'appel, 122
  - Virus
    - BK, 77
    - d'Epstein-Barr, 77, 269
      - – primo-infection, 270
      - de l'hépatite B, 122
      - de l'hépatite C, thrombopénie et, 260
      - de l'immunodéficience humaine
        - – syndrome mononucléosique et, 272
        - – thrombopénie et, 260
      - JC, 54
    - Vitesse de sédimentation, 86
- W**
- Wegener, maladie de. Voir Granulomatose avec polyangéite
- Wiskott-Aldrich, syndrome de, 40

Elsevier Masson S.A.S  
65, rue Camille-Desmoulins,  
92442 Issy-les-Moulineaux Cedex  
Dépôt Légal : novembre 2018

Composition : SPI Global, Pondichéry (Inde)

*Imprimé en Italie par Printer Trento*