

**DCEM3**

# MÉDECINE INTERNE

Enseignants ayant participé à l'élaboration du module d'enseignement

HOUMAN Mohamed Habib, LOUZIR Bassem, BOUSLAMA Kamel, BEJI Maher, TURKI Sami,  
BOUSSEMA KARMA Fatma, LAMLOUM Mounir, BEN HASSINE Lamia, BEN GHORBEL Imed,  
SMITI KHANFIR Monia, AZZABI Samira, B'CHIR HAMZAOU Saloua, BEN ABDELHAFIDH Nadia,  
ABDALLAH ABDELKEFI Maya, BEN DHAOU Besma, CHERIF MILADI Eya, BEN ABDELGHANI Khaoula,  
AJILI Faïda, KHAMMASSI M'HIRI Neziha,  
LARBI Thara, BOUKHRIS Imen, AYDI Zohra, KECHAOU Ines, BOUSSETTA Najeh,  
BELLAKHAL Syrine, DAOUD Fatma, SAYHI Sameh, SAID Fatma, EUCH Mounira, AMRI Raja,  
BEN SALEM thouraya, HARIZ Anis,  
OUNI Amira, TOUNSI Haifa, RACHDI Imène, CHERIF Yousra, TOUJANI Sana,  
KEFI Asma, NACEUR Ines

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2021-2022

---

[www.fmt.rnu.tn](http://www.fmt.rnu.tn)

# SOMMAIRE

## 3 MALADIES SYSTÉMIQUES : GÉNÉRALITÉS

Introduction aux maladies systémiques	4
Maladies auto-immunes et auto-immunité	8
Les examens périodiques chez l'adulte asymptomatique	14

## 20 LES CONNECTIVITES

Le lupus érythémateux systémique	21
Les sclérodermies systémiques	35
Le syndrome de Gougerot Sjogren	44
Les dermatomyosites/les polymyosites	53

## 61 LES VASCULARITES

Les vascularites : Classification et Démarche diagnostique	62
La maladie de Takayasu	79
L'artérite à cellules géantes	85
La maladie de Behcet	94

## 101 LES GRANDS SYNDROMES ET AUTRES PATHOLOGIES SYSTÉMIQUES

Les acrosyndromes vasculaires	104
Les amyloses	112
La maladie veineuse thrombo-embolique	118
Les syndromes paranéoplasiques	132
La sarcoïdose	137
Érythèmes noueux	146
Syndrome inflammatoire biologique	152

## 159 GÉRIATRIE

Pathologies iatrogènes chez le sujet âgé	160
Le sujet âgé hospitalisé	166
Syndrome d'immobilisation	168
Pathologie infectieuse chez les personnes âgées	173
Troubles cognitifs et diagnostic précoce de la démence chez les sujets âgés	179
Perte d'autonomie et dépendance du sujet âgé	187
Les chutes chez les personnes âgées	195
Les problèmes nutritionnels du sujet âgé	204

**DCEM3**

# **MÉDECINE INTERNE**

## **MALADIES SYSTÉMIQUES : GÉNÉRALITÉS**

# INTRODUCTION AUX MALADIES SYSTÉMIQUES : CADRE NOSOLOGIQUE ET ASPECTS THÉRAPEUTIQUES

## Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Définir les maladies systémiques et leur cadre nosologique.
2. Connaître les modalités thérapeutiques et les effets indésirables du traitement corticoïde et des principaux immunosuppresseurs utilisés au cours des maladies systémiques.
3. Planifier les mesures préventives nécessaires pour pallier à ces effets indésirables.
4. Définir la cortico-résistance et la cortico-dépendance.

« Puisqu'on ne peut être universel et savoir tout ce qui peut se savoir, il faut savoir un peu de tout. Car il est plus beau de savoir quelque chose de tout que de savoir tout d'une chose : cette universalité est la plus belle. »

Blaise Pascal

## 1. INTRODUCTION

La caractéristique fondamentale de la médecine interne est de se donner comme objectif une **prise en charge globale** du malade à l'âge adulte, par opposition aux spécialités d'organe qui ne prennent en charge que les problèmes et maladies liés à un seul organe.

Dans les cas si fréquents de **polypathologie**, qui augmentent avec le vieillissement de la population, c'est aussi à l'interniste qu'est confié le rôle de coordination entre les différentes spécialités et de hiérarchisation des explorations et surtout des traitements.

L'interniste est aussi le spécialiste **du diagnostic** des cas difficiles. Il est le consultant, c'est-à-dire un médecin de deuxième ou troisième recours à qui l'on adresse des patients pour un diagnostic difficile en raison de la multiplicité des étiologies (fièvres prolongées, polyarthralgies, asthénie et amaigrissement, syndrome inflammatoire biologique, hyperéosinophilies...), pour le débrouillage d'une situation confuse devant une symptomatologie pauvre ou au contraire trop riche ou encore masquée par la coexistence de nombreuses pathologies chez le même patient.

L'interniste est le spécialiste des **maladies systémiques**, des maladies immunitaires, des maladies génétiques diagnostiquées à l'âge adulte, des maladies rares... C'est en somme, le spécialiste de tout ce qui ne se limite pas à l'atteinte d'un seul organe ou d'un seul appareil.

Mais en plus des maladies rares ou de diagnostic complexe, l'interniste doit savoir prendre en charge des **pathologies dites courantes** (anémies, pathologies infectieuses, maladie veineuse thromboembolique...) imposant parfois l'hospitalisation soit à cause du terrain soit de leur intrication.

## 2. MALADIES SYSTEMIQUES : DÉFINITION ET PRINCIPALES ENTITÉS

Les maladies systémiques sont des maladies ou syndromes inflammatoires de cause et ou de mécanisme inconnus caractérisées par une atteinte poly viscérale.

Le qualificatif de « systémique » veut en fait dire « poly systémique » et doit définitivement chasser de notre langage le terme de « maladie de système ».

Il n'existe pas de classification consensuelle des maladies systémiques mais elles sont le plus souvent classées en connectivites (ou maladies auto-immunes non spécifiques d'organe), vascularites et autres affections systémiques.

### 2.1 LES CONNECTIVITES

Le terme « connectivite » désignait initialement un ensemble d'affections ayant en commun des modifications anatomopathologiques du tissu conjonctif. Même si les avancées dans la compréhension de l'étiopathogénie de ces affections ne mettent plus au premier plan les anomalies du tissu conjonctif, le terme de connectivite a été consacré par l'usage.

Leur diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques (auto-anticorps) et parfois histologiques. Elles comportent :

- La polyarthrite rhumatoïde
- Le syndrome de Gougerot sjögren
- Le lupus érythémateux systémique
- La sclérodémie systémique
- La dermatomyosite / la polymyosite

D'autres connectivites plus rares ne vous seront pas enseignées au cours de ce certificat (la connectivite mixte, la fasciite avec éosinophilie et la polychondrite atrophiant).

### 2.2 LES VASCULARITES

Les vascularites regroupent un ensemble d'affections ayant en commun une inflammation de la paroi vasculaire. Elles comportent des affections très hétérogènes allant de l'atteinte cutanée isolée à des formes disséminées poly-viscérale mettant en jeu un pronostic fonctionnel ou vital. Cette hétérogénéité clinique s'explique par le fait que tous les vaisseaux quel qu'en soit le type, le

calibre ou le siège peuvent être touchés. Elles sont classées selon la taille des vaisseaux préférentiellement atteints. Au cours de ce certificat, vous serez enseignées :

- La classification et les aspects anatomopathologiques des vascularites
- La Maladie de Horton
- La Maladie de Takayasu
- La Maladie de Behçet

## 2.3 LES AUTRES AFFECTIONS SYSTÉMIQUES :

Elles comportent entre autres :

**Les granulomatoses systémiques** définies par la présence d'un granulome tuberculoïde au niveau de plusieurs organes. Après avoir éliminé une tuberculose, les causes sont dominées par la sarcoidose.

**Les amyloses** constituent un groupe hétérogène de maladies, héréditaires ou acquises liées au dépôt extracellulaire de protéines capables d'adopter une conformation fibrillaire anormale. Considérées autrefois comme de simples maladies de surcharge, elles sont désormais considérées comme les maladies des protéines mal repliées.

**Les syndromes et maladies auto-inflammatoires** sont un groupe d'affections secondaires à un défaut héréditaire d'une protéine participant à la réaction inflammatoire. La plus fréquente et la plus emblématique de ces affections est la fièvre méditerranéenne familiale.

## 2.4 MALADIES À EXPRESSIONS MULTIPLES :

Toutes les maladies à expression multi viscérale ne sont pas des maladies systémiques. En effet, l'atteinte concomitante de plusieurs systèmes ou organes peut se voir dans d'autres affections comme la pathologie vasculaire (athérosclérose, embolies de cristaux de cholestérol...), infectieuse (endocardite infectieuse, tuberculose, maladie de Whipple...) hématologique (lymphomes), cancéreuse, endocrinienne et iatrogène. En fonction de la présentation clinico-biologique, ces pathologies doivent être considérées dans les diagnostics différentiels avant de conclure trop vite à une maladie « systémique » qui risque de conduire à un traitement corticoïde ou immunosuppresseur.

## 3. TRAITEMENTS CORTICOÏDES ET IMMUNOSUPPRESSEURS

Le choix du traitement dépend de l'étiologie sous-jacente et de la forme clinique. Les indications thérapeutiques sont détaillées pour chaque pathologie dans le cours lui correspondant.

### 3.1 LES CORTICOÏDES

Les corticoïdes sont largement utilisés dans le traitement de la majorité des maladies systémiques, lors des poussées inflammatoires aiguës du fait de leurs puissantes propriétés anti-inflammatoires, immunosuppressives et immunomodulatrices. Ces propriétés découlent d'une induction de l'apoptose des lymphocytes, d'une inhibition de la prolifération des lymphocytes B, d'une diminution de la production de certaines cytokines et des immunoglobulines (à forte dose).

La posologie varie selon le terrain, la pathologie sous-jacente et l'indication thérapeutique. Un traitement d'attaque par des boli intraveineux à forte dose peut être préconisé dans certaines situations (poussées aiguës diffuses, atteinte viscérale grave, mise en jeu du pronostic vital ...). Les effets indésirables « fréquents » incitent à une surveillance régulière dans le but d'un dépistage précoce et d'une prévention adaptée.

#### 3.1.1 LES EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables augmentent de façon dose dépendante et durée de traitement dépendante. La fréquence des effets indésirables est aussi fonction de nombreux autres facteurs : l'âge, les antécédents pathologiques, la maladie sous-jacente, la nature du corticoïde utilisé, de la voie et du mode d'administration.

##### *Les complications métaboliques*

- Obésité facio-tronculaire et hypertrophie du tissu adipeux : Prescrite à fortes doses et de manière prolongée, la corticothérapie entraîne des anomalies de la répartition des graisses. Cette obésité résulte de l'accumulation des graisses au niveau de la partie supérieure du corps et d'une amyotrophie des ceintures et des quadriceps. L'hypertrophie du tissu adipeux est principalement observée au niveau du tissu adipeux viscéral mais également au niveau du visage et de la zone cervico-dorsale. L'hyperphagie induite par les corticoïdes peut participer à cette prise de poids.
- L'intolérance aux glucides : la corticothérapie engendre une insulino-résistance et une augmentation de la néoglucogénèse induisant une augmentation de la glycémie pouvant évoluer vers un diabète ou décompenser un diabète pré-existant.
- Hyperlipémie : les corticoïdes augmentent la lipolyse engendrant une hypercholestérolémie et/ou une hypertriglycéridémie.
- Hypertension artérielle : Le risque d'hypertension artérielle est 2.2 fois plus élevé chez les patients sous traitement corticoïde. Les mécanismes de cette hypertension artérielle cortico-induite sont mal connus et pourraient faire intervenir une hypercontractilité cardiaque, une augmentation des résistances périphériques ou une activation du système rénine-angiotensine.
- Hypokaliémie : rare en raison de la faible action minéralocorticoïde des molécules couramment utilisées.
- Une augmentation de la créatinine et de l'urée peut se voir chez un patient insuffisant rénal.

##### *Les complications osseuses et musculaires :*

- L'ostéopénie / ostéoporose : l'ostéoporose cortico-induite est la cause la plus fréquente des ostéoporoses secondaires. La perte osseuse est précoce et dépend de la dose et de la durée du traitement. Elle peut être responsable de tassements vertébraux et ou de fractures. La prévention et le traitement de l'ostéoporose cortisonique doivent être systématiquement envisagés chez les patients recevant une corticothérapie  $\geq 7.5$  mg/j pour une durée de plus de 3 mois. Le diagnostic et le suivi de cette ostéoporose reposent sur les études d'absorption biphotonique.
- L'ostéonécrose aseptique : complication rare de la cor-

ticothérapie par voie générale, pouvant survenir même chez des patients traités par de faibles doses. Elle touche avec prédilection les têtes fémorales.

- La myopathie cortisonique : complication invalidante, peu ou pas douloureuse, insidieuse et à prédominance rhizomélisque (Surtout la ceinture pelvienne). Elle associe un déficit musculaire et fréquemment une amyotrophie prédominant au niveau des ceintures. Les enzymes musculaires sont normales. L'évolution est favorable à la diminution de la corticothérapie.

### Les complications infectieuses

Du fait de son effet immunosuppresseur, la corticothérapie favorise la survenue des infections et surtout la réactivation d'une infection latente.

Le risque majoré d'infections concerne tous les agents : infections bactériennes à pyogènes, tuberculose, infections virales (principalement à herpes virus HSV, VZV), parasitaires (anguillulose) et à germes opportunistes (pneumocystose pulmonaire, aspergillose invasive, cryptococcose, mucormycose...).

Dans tous les cas, une infection intercurrente ne devrait pas inciter à arrêter brutalement la corticothérapie.

La démarginisation des leucocytes entraîne une hyperleucocytose à polynucléose en dehors de toute infection intercurrente.

Les vaccins vivants sont formellement contre-indiqués chez les patients recevant une corticothérapie supérieure ou égale à 0,5 mg/kg.

### Les troubles neuropsychiques

- Troubles du sommeil : les corticoïdes ont un effet euphorisant et excitant. Une prise tardive en fin de journée entraîne une insomnie d'endormissement.
- Troubles psychiques :
  - o Accès maniaque ou dépressif
  - o Aggravation ou décompensation d'une psychose pré-existante

### Les complications cutanées :

Elles sont diverses, peuvent se manifester par : une acné, une folliculite bactérienne, un hirsutisme, une érythrose, des vergetures, un purpura, des ecchymoses, des télangiectasies, une chute de cheveux, une atrophie cutanée ou une hypopigmentation.

### Les complications digestives :

- Une intolérance digestive à type d'épigastralgie et de dyspepsie est fréquemment rapportée par les patients mais de véritables ulcères gastriques ou duodénaux sont rarement retrouvés.
- Au niveau intestinal, les corticoïdes favorisent la stase et la pullulation bactérienne augmentant ainsi le risque de diverticulite en particulier chez le sujet âgé.

### Les complications oculaires :

La corticothérapie au long cours peut se compliquer de glaucome ou de cataracte nécessitant une surveillance régulière.

## 3.1.2 SURVEILLANCE D'UNE CORTICOTHÉRAPIE

La mise en place d'un traitement corticoïde nécessite un bilan pré-thérapeutique et une surveillance régulière afin

de dépister et traiter à temps tout événement indésirable.

- Bilan initial :
  - Examen clinique complet et en particulier mesure du poids et de la pression artérielle
  - Rechercher et traiter tout foyer infectieux latent (ORL, stomatologique, gynécologique ...)
  - Electrocardiogramme
  - Radiographie du thorax
  - Bilan biologique : NFS, glycémie, calcémie, ionogramme sanguin, CRP, créatinine
  - Sérologie de l'hépatite B et C (selon certaines recommandations)
- Surveillance d'un traitement corticoïde  
La surveillance a pour but de dépister et traiter les effets indésirables. Ces effets déjà sus cités seront recherchés par :
  - Un interrogatoire (intolérance digestive, douleur osseuse, faiblesse musculaire ...)
  - Un examen physique (prise de poids, HTA, vergetures ...)
  - Un bilan biologique de contrôle (NFS, glycémie, calcémie, ionogramme)

### 3.1.3 LE SYNDROME DE SEVRAGE

Il se voit à la diminution trop rapide ou l'arrêt brutal d'une corticothérapie prolongée et est expliqué par la persistance d'un freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

- L'insuffisance surrénalienne qui peut être aigue ou lente chronique liée à la non récupération de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Elle peut être favorisée par une intervention chirurgicale, une infection intercurrente .... Elle doit être prévenue par une diminution progressive des corticoïdes et un dépistage au moindre doute par un dosage de la cortisolémie de base et éventuellement un test au synacthène.
- Effet rebond : caractérisé par une reprise évolutive ou une récurrence de l'affection traitée suite à un arrêt brutal ou une diminution trop rapide de la corticothérapie.
- Un véritable syndrome de sevrage : il correspond à un état de dépendance psychique à l'action des corticoïdes sur le système nerveux central et se manifeste surtout par une asthénie importante et non expliquée. Dans ce cas aussi une diminution progressive permet de le prévenir.

### 3.1.4 LES MESURES PRÉVENTIVES

La prévention des effets indésirables de la corticothérapie comprend avant tout l'**information du patient** et de son entourage sur l'intérêt du traitement et ses risques potentiels.

#### Mesures hygiéno-diététiques

- Régime alimentaire hypoglucidique, hypolipidique, normo ou hyperprotidique (selon le terrain)
- Régime pauvre en sodium ne permet pas à priori de prévenir l'hypertension artérielle cortico-induite ni la lipodystrophie mais reste recommandé pour une posologie supérieure à 15-20 mg/j et chez les patients hypertendus ou ayant une insuffisance rénale.
- Exercice physique régulier
- Kinésithérapie motrice peut être proposée afin de prévenir l'apparition de la myopathie cortisonique.
- Arrêt tabagisme et lutte contre les facteurs de risque

cardiovasculaires modifiables

### Mesures adjuvantes et prophylactiques

- Supplémentation en calcium (1 g/j) et en vitamine D (1200 à 1600 UI/j)
- Bisphosphonates (selon le terrain et la durée de la corticothérapie)
- L'action minéralocorticoïde des principaux glucocorticoïdes utilisés en pratique quotidienne étant très faible, une supplémentation potassique ne semble justifiée que chez les patients ayant un risque d'hypokaliémie autre que la corticothérapie (maladie digestive inflammatoire, diurétiques...)
- L'effet ulcérogène propre des corticoïdes semblant extrêmement faible, la prescription systématique d'un antiacide ou d'un inhibiteur de la pompe à protons ne doit pas être systématique mais réservée aux patients aux antécédents d'ulcère ou rapportant des épigastralgies sous traitement.
- Le calendrier vaccinal doit être mis à jour si possible avant le début de la corticothérapie. Les patients doivent être annuellement vaccinés contre la grippe et une vaccination anti-pneumococcique doit être systématiquement recommandée.

### 3.1.5 CORTICODÉPENDANCE - CORTICORÉSISTANCE

La corticodépendance est une situation au cours de laquelle la maladie est maintenue en rémission sous la condition qu'une certaine dose de corticoïdes, constante, soit absorbée chaque jour. Cela signifie que si la dose est diminuée, les signes de la maladie réapparaissent.

La corticorésistance est une situation au cours de laquelle la maladie ne peut être mise en rémission, quelle que soit la dose de corticoïdes utilisée.

## 2. LES IMMUNOSUPPRESSEURS

L'emploi des traitements immunosuppresseurs est limité aux formes viscérales graves ou corticodépendantes en raison de leurs risques (hypoplasie médullaire et infections à court terme, stérilité et oncogenèse possible à long terme).

Les immunosuppresseurs les plus utilisés en Médecine Interne étant le cyclophosphamide (Endoxan®), l'azathioprine (Imurel®) et le méthotrexate.

En raison de l'état d'immunodépression induit par les immunosuppresseurs, les états infectieux non contrôlés et les vaccins vivants représentent des contre-indications communes.

### 2.1 LE CYCLOPHOSPHAMIDE

- Posologie : 0.7 g/m<sup>2</sup> de surface corporelle en perfusion intraveineuse mensuelle
- Effets indésirables fréquents : leucopénie voir même agranulocytose, cystite hémorragique par contact du métabolite actif avec la muqueuse vésicale
- Surveillance : NFS, HLM (compte des hématies leucocytes minutes)
- Prévention : Hydratation après la perfusion de cyclophosphamide, miction nocturne, association d'un protecteur de la muqueuse vésicale (mesna)
- Chez l'homme, une azoospermie définitive est fréquente. Une cryopréservation du sperme avant la mise en route du traitement doit donc être systématiquement proposée.

Contraception efficace chez les sujets en âge de procréation

### 2.2 L'AZATHIOPRINE

- Posologie : 2 à 3 mg/kg/j per os
- Surveillance : NFS, transaminases, phosphatase alcaline, gammaglutamyl transférase
- Prévention : dosage de l'azathioprinémie pour s'assurer que la posologie prescrite est dans la fourchette thérapeutique et non dans la zone toxique
- Effets indésirables fréquents : leucopénie voir même agranulocytose, cystite hémorragique par contact du métabolite actif avec la muqueuse vésicale, infertilité, infections (pyogènes, opportunistes), tumeurs vésicales et cutanées (rares)

### 2.3 LE MÉTHOTREXATE

- Posologie : 0.1 à 0.7 mg/kg par semaine per os ou en intramusculaire
- Effets indésirables : toxicité hématologique (anémie macrocytaire, pancytopenie), toxicité hépatique (cholestase, cytolysse), toxicité pulmonaire (pneumopathie interstitielle), toxicité digestives (mucite, érosions buccales, nausées, vomissements).
- Effet tératogène établi →contraception efficace et arrêt du méthotrexate au moins 3 mois avant la conception.
- Surveillance : NFS, transaminases, phosphatase alcaline, gammaglutamyl transférase, radiographie du thorax, exploration fonctionnelle respiratoire
- Prévention : supplémentation par l'acide folique

### 2.4 LE MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL (CELLCEPT®)

- Posologie : 1500 à 3000 per os
- L'association à l'érythromycine, à la nifédipine, aux sels de potassium et aux diurétiques hyperkaliémisants est déconseillée vu le risque d'interactions médicamenteuses

### 2.5 LA CICLOSPORINE

- Posologie : 2.5 à 5 mg/kg/j per os
- La néphrotoxicité de la ciclosporine limite son utilisation et implique une surveillance étroite de la créatininémie.
- L'autre effet indésirable fréquent est l'hypertension artérielle qu'il convient de dépister systématiquement par une mesure de la pression artérielle régulièrement lors de chaque consultation.
- Prévention par le dosage sanguin de la ciclosporinémie afin d'éviter les doses toxiques.

## 3. LES NOUVELLES BIOTHÉRAPIES

Au cours de la dernière décennie, le développement de biothérapies est venu enrichir l'arsenal thérapeutique utilisé au cours des maladies auto-immunes systémiques. Ces nouvelles approches, fondées sur une analyse étiopathogénique, sont liées à l'identification de cibles impliquées dans l'immunopathologie des maladies systémiques et sont globalement regroupées en : inhibiteurs du lymphocyte B, les inhibiteurs de la costimulation et les immunomodulateurs cytokiniques.



# MALADIES AUTO-IMMUNES ET AUTO-IMMUNITÉ

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir les maladies auto-immunes.
2. Citer les critères directs et indirects établissant l'origine auto-immune d'une maladie.
3. Citer les principaux mécanismes effecteurs lésionnels des maladies auto-immunes en donnant des exemples.
4. Décrire brièvement les mécanismes immunologiques de rupture de tolérance.
5. Citer les principaux facteurs génétiques intervenant dans la susceptibilité aux maladies auto-immunes.
6. Décrire brièvement les facteurs environnementaux intervenant dans la susceptibilité aux maladies auto-immunes.

## INTRODUCTION

L'immunité adaptative est fondée sur la capacité du système immunitaire de générer dans les compartiments B et T, des répertoires d'une extrême diversité, c'est-à-dire des récepteurs pour l'antigène pouvant théoriquement reconnaître un nombre illimité d'antigènes. L'acquisition de tels répertoires est un avantage sélectif majeur assurant la protection de l'organisme face à la diversité structurale des agents pathogènes de l'environnement. Cependant, elle expose l'organisme au risque de reconnaître les antigènes du soi et de développer des réactions délétères contre ses propres constituants. On conçoit donc la nécessité de mécanismes de protection contre le processus d'auto-immunisation, c'est-à-dire de mécanismes moléculaires et cellulaires contrôlant l'émergence ou l'activation des clones lymphocytaires effecteurs capables de reconnaître les antigènes du soi. Ces mécanismes sont à la base de la **TOLÉRANCE IMMUNITAIRE**. La faillite de ces mécanismes de contrôle, appelée **RUPTURE DE TOLÉRANCE**, est à l'origine des maladies auto-immunes. Les maladies auto-immunes peuvent être définies comme des affections traduisant des lésions d'organes cibles résultant de la mise en jeu d'une réaction immunitaire dirigée contre des auto-antigènes. Une telle définition exclut les maladies résultant de réactions immunitaires dirigées contre des antigènes étrangers exprimés au niveau d'un tissu cible, en particulier nombre de maladies virales. Elle exclut également les situations où des auto-anticorps ou des cellules auto-réactives sont observées à l'état physiologique en l'absence de toute lésion tissulaire pathologique.

## 1. CRITÈRES D'AUTO-IMMUNITÉ ET CLASSIFICATION DES MALADIES AUTO-IMMUNES

Il est parfois difficile d'établir le caractère auto-immun d'une maladie. Il faut savoir que la preuve formelle de l'origine auto-immune d'une maladie est essentiellement fondée sur la démonstration du transfert de la maladie par les auto-anticorps ou les lymphocytes autoréactifs de l'individu atteint chez un hôte sain. Chez l'homme, à l'exception des données concernant certaines pathologies (myasthénie, hyperthyroïdie, cytopénie auto-immune) pour lesquelles la transmission materno-fœtale d'auto-anticorps est bien démontrée, cette démonstration directe est impossible et l'on se basera alors sur des critères indirects indiquant l'existence d'une réaction auto-immune contemporaine du développement de la maladie. Ces critères peuvent être :

- l'observation d'un infiltrat de l'organe atteint par des cellules mononuclées (lymphocytes T et B, plasmocytes, monocytes/macrophages, etc.),
  - la détection d'auto-anticorps ou de lymphocytes autoréactifs (en l'absence d'établissement de leur rôle pathogénique direct),
  - l'association de la maladie à des marqueurs génétiques intéressant le système immunitaire (HLA, etc.),
  - l'efficacité thérapeutique de traitement immunosuppresseur,
  - l'existence de modèles animaux, dans lesquels les expériences de transfert sont possibles.
- La conjonction de plusieurs critères indirects est en fait souvent une base solide établissant la réalité de l'auto-immunité en pathologie humaine.

Il est habituel de classer les maladies auto-immunes en deux groupes principaux. **Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes** sont caractérisées par des lésions limitées à un organe, secondaire à une réaction immunitaire dirigée contre un auto-antigène dont la distribution est restreinte à cet organe (foie, thyroïde, rein, etc.). **Les**



**maladies auto-immunes systémiques** sont caractérisées par des lésions plus étendues, secondaires à une réaction auto-immune dirigée contre des auto-antigènes de distribution ubiquitaire. Une classification des maladies auto-immunes en fonction des mécanismes effecteurs mis en jeu (auto-anticorps, lymphocytes T autoréactifs, etc.) est également proposée (Tableau 1).

## 2. MÉCANISMES EFFECTEURS LÉSIONNELS

Les mécanismes directement responsables des lésions tissulaires au cours des maladies auto-immunes mettent en jeu essentiellement deux types d'effecteurs, les auto-anticorps et les lymphocytes T autoréactifs

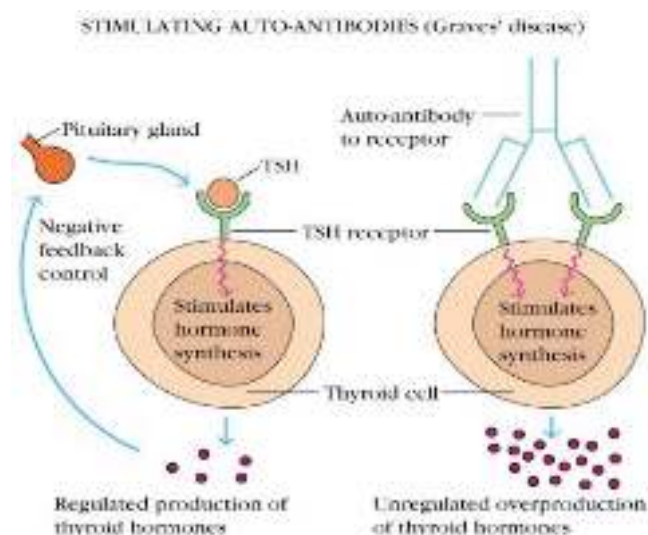
**Tableau 1 : Classification des maladies auto-immunes selon le mécanisme lésionnel**

Lésions induites par auto-anticorps	Lésions induites par des cellules T
Anémie de Biermer	Cirrhose biliaire primitive
Cytopénies auto-immunes	Diabète de type 1
Encéphalite de Rasmussen	Polyarthrite rhumatoïde
Hyper-hypothyroïdies	Sclérose en plaque
Lupus érythémateux systémique	Uvéites
Myasthénie	
Pemphigoïde bulleuse	
Pemphigus	
Syndrome de Goodpasture	

## 2.1. AUTO-ANTICORPS

### 2.1.1. ANTICORPS CYTOLYTIQUES OU OPSONISANTS

Plusieurs maladies auto-immunes résultent de l'action d'anticorps cytotoxiques, responsables de la lyse ou destruction des cellules ou des tissus exprimant l'auto-antigène. Une telle cytotoxicité résulte soit de l'activation directe du complément soit de l'intervention de cellules



**Figure 1 : Les anticorps anti-récepteurs de la TSH miment les effets de la TSH en induisant la production d'hormones thyroïdiennes.**

exprimant des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC). **Les anémies hémolytiques auto-immunes** sont ainsi caractérisées par la cytolysse intravasculaire (complément dépendante) ou hépatosplénique (ADCC) des globules rouges.

### 2.1.2. ANTICORPS BLOQUANTS OU STIMULANTS

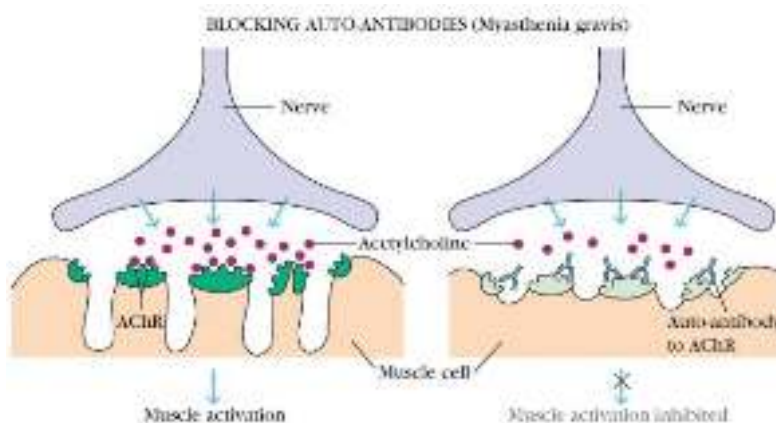
Les **anticorps anti-récepteurs** exercent différentes actions à la suite de leur interaction avec des récepteurs membranaires :

- stimulation d'un récepteur reproduisant une partie ou l'ensemble des actions biologiques du ligand physiologique. **Dans la maladie de Basedow**, les anticorps anti-récepteurs de la TSH miment les effets de la TSH (Figure 1).
- blocage d'un récepteur par compétition avec le ligand physiologique. C'est le cas de la **myasthénie**, secondaire dans la majorité des cas à l'action d'anticorps dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (Figure 2).

Les anticorps dirigés contre une **molécule soluble** peuvent être responsables d'un blocage fonctionnel de celle-ci. Dans la **maladie de Biermer**, les anticorps anti-facteur intrinsèque empêchent la fixation de la vitamine B12 au facteur intrinsèque (anticorps bloquants) ou bien la fixation du complexe facteur intrinsèque-vitamine B12 au récepteur iléal (anticorps précipitants).

### 2.1.4. DÉPÔTS DE COMPLEXES IMMUNS

Les complexes immuns résultant de l'interaction de l'auto-antigène et son anticorps peuvent se déposer à distance du site où ils se sont formés, notamment dans les parois vasculaires, dans les zones de grande turbulence (bifurcation vasculaire, glomérule rénal, etc.). L'activation du complément par les complexes immuns déposés aboutit à la libération de médiateurs chimiotactiques responsables du recrutement local de cellules participant à une réaction inflammatoire délétère. L'attraction des polynucléaires neutrophiles explique la libération d'enzymes protéolytiques et de métabolites réactifs de l'oxygène responsables des lésions observées. Dans le **lupus érythémateux systémique**, le dépôt de complexes immuns est observé dans les tissus, notamment à la jonction dermoépidermique et dans les glomérules rénaux.



**Figure 2 : Les auto-anticorps bloquant le récepteur à l'acétylcholine (AChR), inhibent l'activation musculaire au cours de la myasthénie.**

## 2.2. LYMPHOCYTES T AUTO-REACTIFS

Bien que l'implication des lymphocytes T dans les maladies auto-immunes est évidente, les lymphocytes T responsables de ces maladies sont difficiles à isoler et leurs cibles difficiles à identifier. L'étude du rôle des lymphocytes T et la mise en évidence des auto-antigènes qu'ils reconnaissent ont été largement facilitées par l'étude de modèles expérimentaux.

### 2.2.1. RÔLE DES LYMPHOCYTES T CD4+

L'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE), modèle murin de la **sclérose en plaques (SEP)** a permis de démontrer le rôle pathogène des lymphocytes T CD4 reconnaissant la protéine basique de la myéline (MBP) au cours de cette pathologie. La maladie peut, en effet, être induite chez des souris syngéniques saines par le transfert des lymphocytes T CD4+ spécifiques de la MBP provenant d'animaux malades.

### 2.2.2. RÔLE DES LYMPHOCYTES T CD8+ (DID)

Dans le modèle de **diabète insulino-dépendant** spontané de la souris NOD, on observe au début de la maladie (3-4 semaines), une infiltration des îlots de Langerhans par des macrophages, des lymphocytes T CD4+ suivis de lymphocytes T CD8+. Le diabète apparaît avec la destruction des cellules  $\beta$  de Langerhans, observable au fur et à mesure que progresse l'infiltrat inflammatoire. Le diabète peut être prévenu grâce à une thymectomie ou par l'injection d'anticorps anti-lymphocytes T, et particulièrement en utilisant un anticorps déplétant anti-CD8+, démontrant par là le rôle clé des lymphocytes T CD8+ dans la cytotoxicité dirigée contre les cellules de Langerhans.

## 3. MÉCANISMES DE L'AUTO-IMMUNISATION

La rupture de tolérance est la conséquence de mécanismes complexes qui opèrent au sein du système immunitaire et qui font également intervenir plusieurs facteurs notamment génétiques et environnementaux. C'est l'interaction de plusieurs de ces facteurs qui confère la susceptibilité aux maladies auto-immunes et induit leur déclenchement. Il s'agit donc de maladies multifactorielles.

## 3.1. MÉCANISMES IMMUNOPATHOLOGIQUES

### 3.1.1. ANTIGÈNES SÉQUESTRÉS

Un certain nombre d'antigènes sont ignorés par le système immunitaire de par leur localisation anatomique qui les empêche de rentrer en contact avec des cellules immunocompétentes. Ce sont des antigènes **séquestrés anatomiquement**. C'est le cas des antigènes du cristallin et des spermatozoïdes. Leur passage dans le sang lors de traumatismes peut induire l'activation des lymphocytes spécifiques et l'apparition de manifestations cliniques d'auto-immunité (**ophtalmie sympathique** pour les antigènes du cristallin, **orchite** pour ceux des spermatozoïdes).

### 3.1.2. ANTIGÈNES CRYPTIQUES

À côté de la libération des antigènes séquestrés anatomiquement, il faut évoquer également le rôle des anti-

gènes présentant une **séquestration moléculaire** et notamment des déterminants antigéniques cryptiques. Au sein d'une protéine, certains peptides ont une forte affinité pour les molécules du CMH et sont donc présentés au TCR de façon privilégiée par rapport aux autres peptides issus de la même protéine. Il existe ainsi, pour chaque protéine une hiérarchie de peptides qui sont qualifiés de dominants, sous-dominants et cryptiques, selon leur capacité de s'associer aux molécules du CMH. On conçoit donc que seuls les peptides dominants, présentés, induisent la tolérance des clones T spécifiques. Il n'existe donc pas de tolérance vis-à-vis des peptides cryptiques, qui à l'état normal, ne sont pas présentés par les molécules du CMH. Dans certaines circonstances particulières, notamment au cours des phénomènes **inflammatoires**, des déterminants antigéniques cryptiques peuvent devenir dominants (modification du processing des protéines) et être présentés aux cellules autoréactives induisant ainsi une réponse auto-immune pathogène. Le rôle des déterminants antigéniques cryptiques du soi concerne non seulement l'initiation de la réponse immunitaire, mais également son extension à d'autres déterminants cryptiques de la même molécule (**extension épitopique intramoléculaire**) puis contre des déterminants antigéniques cryptiques de molécules voisines (**extension épitopique intermoléculaire**). Ce phénomène pourrait rendre compte de la fréquence avec laquelle on observe, au cours des maladies auto-immunes, une réponse B et T dirigée contre plusieurs molécules de l'organe cible, comme c'est le cas au cours du **diabète de type I**, des **thyroïdites**, de la **SEP**, etc.

### 3.1.3. MODIFICATIONS DE L'ANTIGÈNE OU NÉO-ANTIGÈNES

Certaines substances telles que les médicaments peuvent altérer la structure de l'antigène (oxydation des chaînes latérales des aminoacides) ou encore se combiner avec l'auto-antigène pour donner naissance à des néo-antigènes vis-à-vis desquels les cellules T ne sont pas tolérantes. C'est le cas des thrombopénies auto-immunes induites par la quinidine, qui agit comme un haptène et devient immunogène en se liant à un porteur macromoléculaire (protéine membranaire des plaquettes) ou encore l'exemple des hépatites auto-immunes induites par l'acide tiénilique, dont les métabolites se couplent au cytochrome p450.

### 3.1.4. MIMÉTISME MOLÉCULAIRE

La théorie du mimétisme moléculaire tient compte du fait que certains antigènes d'agents infectieux peuvent partager des épitopes communs avec les antigènes du soi. Ainsi, certaines infections virales sont parfois associées au déclenchement ou à l'exacerbation des maladies auto-immunes. Plusieurs situations peuvent se présenter.

- La première correspond aux réactions croisées concernant les **épitopes B**. Dans ces cas, il n'existe habituellement pas de tolérance des cellules B autoréactives. La tolérance est supportée par les lymphocytes T. Dès lors, l'association d'un épitope B d'un auto-antigène (croisé avec l'antigène étranger) et d'un épitope T étranger donne lieu à une molécule directement immunogène puisque ce sont les lymphocytes T spé-

cifiques de l'épitope T étranger qui donne l'aide nécessaire (second signal) aux cellules B auto-réactives.

- La deuxième implique un **épitope T commun** qui n'est pas directement immunogène, car sa reconnaissance est régulée par mécanismes de tolérance notamment périphérique (anergie ++). Néanmoins, il coexiste sur la molécule de l'antigène étranger des épitopes non partagés qui induisent une activation intense des cellules T qui les reconnaissent. La réponse immunitaire qui se développe va alors favoriser la présentation de l'épitope partagé dans un contexte propice à la levée d'anergie des lymphocytes autoréactifs. Ainsi, l'agent infectieux apporte l'auto-antigène et induit une réponse immunitaire vigoureuse aux autres antigènes infectieux qui favorisera la présentation et l'activation des clones autoréactifs normalement anergiques. Parmi, les exemples qu'on peut citer, l'auto-antigène GAD 65 impliqué dans le **diabète auto-immun** qui partage un épitope commun avec le virus Coxackie B.

### 3.1.5. RUPTURE DE L'INDIFFÉRENCE ET DE L'ANERGIE

L'anergie est un élément majeur de la tolérance périphérique. En effet, les lymphocytes autoréactifs ayant échappé aux mécanismes de tolérance centrale, migrent à la périphérie et sont confrontés aux auto-antigènes exprimés par les cellules des différents tissus de l'organisme qui ne sont pas, par définition, des cellules présentatrices professionnelles de l'antigène, puisqu'elles n'expriment pas de molécules de costimulation. Les lymphocytes se retrouvent ainsi dans la situation où le signal délivré par le TCR est transduit en l'absence de signal de co-stimulation d'où un état d'anergie défini comme un état de non-réponse des lymphocytes à une stimulation antigénique.

Certaines situations, particulièrement les **infections**, peuvent induire une rupture de tolérance des lymphocytes anergiques ou ignorants en associant à la présentation de l'auto-antigène toutes conditions favorisant l'activation des lymphocytes T. Certains modèles expérimentaux démontrent bien ce phénomène. À cet égard, le modèle de souris transgéniques exprimant d'une part la glycoprotéine du virus de la chorioméningite (gp-LCMV) exprimée des cellules  $\beta$  de Langerhans et, d'autre part, un TCR transgénique reconnaissant cette glycoprotéine, est un excellent exemple. Ces souris ne développent pas de diabète témoignant de l'ignorance des cellules T vis-à-vis de l'antigène exprimé par les cellules  $\beta$  de Langerhans. Un diabète est induit lorsque les souris sont infectées par le virus de la chorioméningite ou encore quand l'IFN- $\gamma$  est co-exprimé avec la gp-LCMV dans la cellule  $\beta$  de Langerhans. Ces dernières situations sont associées à l'expression accrue, voire aberrante, des molécules promouvant la reconnaissance de l'antigène (molécules du CMH par exemple) et l'activation des cellules présentatrices de l'antigène (molécules de co-stimulation). Un autre exemple est illustré par des maladies auto-immunes (**SEP** par exemple) qui ne peuvent être induites expérimentalement qu'en immunisant l'animal par l'auto-antigène émulsionné en adjuvant complet de Freund qui, grâce aux mycobactéries tuées qu'il contient, induit une réponse inflammatoire et la production de cytokines favorisant l'activation des cellules présentatrices de l'antigène.

### 3.1.6. ACTIVATION POLYCLONALE DES B

L'activation des lymphocytes B autoréactifs se traduit par la production d'auto-anticorps. Celle-ci est le terme physiologique d'une coopération étroite entre lymphocytes T et B. Cependant, les lymphocytes B autoréactifs peuvent être directement activés, sans l'activation préalable des lymphocytes T auxiliaires spécifiques des mêmes antigènes. L'anomalie des cellules B peut être génétique, **intrinsèque**, liée à la cellule B ou **extrinsèque**, secondaire à l'activation par des mitogènes endogènes ou exogènes. Une stimulation polyclonale des lymphocytes B est observée dans les maladies auto-immunes systémiques comme le **lupus** et la **maladie de Sjögren** (hypergammaglobulinémie et présence de multiples auto-anticorps). Des manifestations cliniques d'auto-immunité peuvent être induites expérimentalement en appliquant directement aux lymphocytes B une stimulation polyclonale non spécifique. La stimulation in vitro et in vivo des lymphocytes B de souris par le LPS (lipopolysaccharides) entraîne la production de facteurs rhumatoïdes, d'anticorps anti-DNA, etc.

### 3.1.7. ANOMALIE DU RÉSEAU IDIOTYPIQUE

La régulation de la réponse immune par le réseau des idiotypes paraît également importante. On appelle idiotypique, la structure variable d'une immunoglobuline portant la spécificité antigénique de l'anticorps. Le système immunitaire est capable de reconnaître cette région comme un néo-antigène et de produire des anticorps anti-idiotypes. Le concept de réseau idiotypique élargit considérablement le spectre des réactions croisées entre antigène et auto-antigènes ou idiotypes des anticorps spécifiques des déterminants étrangers (bactériens et viraux). Toute réaction croisée de ce type est capable de perturber l'équilibre entre idiotypes et anti-idiotypes et de conduire à la production d'auto-anticorps. Des anticorps anti-idiotypes ont été impliqués dans la formation de **cryoglobulinémies mixtes** au cours des vascularites et dans la production **d'auto-anticorps anti-récepteurs**.

### 3.1.8. DÉFAUT DE DÉLÉTION PÉRIPHÉRIQUE DES CELLULES AUTORÉACTIVES

Les molécules Fas-Fas ligand sont impliquées dans l'élimination périphérique des clones T autoréactifs et dans la délétion des lymphocytes T activés par un antigène exogène. Le défaut de la voie Fas-Fas ligand (mutations autosomiques récessives des gènes Fas et Fas ligand par exemple) est associé à un syndrome de type lupique.

### 3.1.9. ANOMALIES DES CELLULES RÉGULATRICES

Plusieurs modèles expérimentaux montrent l'existence de populations de lymphocytes T capable de contrôler les capacités fonctionnelles d'autres lymphocytes T. Ces lymphocytes sont appelés **lymphocytes T régulateurs**. Plusieurs populations cellulaires régulatrices ont été identifiées. La plus étudiée est la population de lymphocytes T régulateurs naturels CD4+CD25+, générée dans le thymus dans la période néonatale. Ces cellules sont capables, lorsqu'elles sont activées par leur TCR, de supprimer les fonctions effectrices d'autres populations lymphocytaires (prolifération, production de cytokines, etc.). Leur mécanisme d'action, encore très discuté est dépendant d'une interaction cellulaire directe avec la cellule cible.

Les lymphocytes T régulateurs jouent un rôle important dans le maintien de la tolérance vis-à-vis des antigènes du soi, mais aussi dans le contrôle de la réponse immunitaire anti-infectieuse. Ces cellules sont actuellement largement étudiées dans différents modèles murins de maladies auto-immunes, infectieuses et cancéreuses. En pathologie humaine auto-immune, l'hypothèse d'une anomalie de ces cellules est actuellement testée. Une anomalie quantitative a été démontrée au cours du **diabète auto-immun** alors que des anomalies fonctionnelles ont été mises en évidence dans la **polyarthrite rhumatoïde** et la **SEP**.

### 3.2. FACTEURS GÉNÉTIQUES

L'importance des facteurs génétiques dans la survenue des maladies auto-immunes est étayée par un taux de concordance plus élevé chez les jumeaux monozygotes, la présence de cas familiaux, une prévalence différente selon les groupes ethniques et enfin par les modèles expérimentaux.

L'identification des facteurs génétiques est difficile, car, contrairement aux maladies monogéniques, chaque facteur pris isolément ne contribue que faiblement à la survenue de la maladie. Néanmoins, plusieurs stratégies différentes (stratégie des gènes candidats, cartographie des gènes de susceptibilité ou analyse des modèles murins) ont permis de mettre en évidence des associations ou des liaisons avec divers marqueurs génétiques, les uns liés au CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), les autres indépendants du CMH.

#### 1.2.1. LES GÈNES DU CMH

L'association des maladies auto-immunes et des gènes du CMH a été établie au cours d'études de population ou d'études familiales qui révèlent que la prévalence de certains antigènes de classe I et II est plus élevée chez des malades atteints de maladies auto-immunes que dans une population normale. C'est le cas par exemple de la **pelvispondylite ankylosante** associée dans 96 % des cas à l'allèle HLA-B27 ou encore du **diabète de type I** associé dans 95 % des cas à HLA-DR3 ou DR4. Les études sérologiques du polymorphisme des gènes HLA sont actuellement de plus en plus remplacées par des études génotypiques qui permettent une identification plus précise des gènes du CMH impliqués. C'est ainsi qu'il a été démontré que c'est la nature de l'acide aminé en position 57 de la molécule DQB qui confère la susceptibilité ou la résistance au **diabète auto-immun**.

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer l'association CMH et maladies auto-immunes. La plus intéressante reste celle qui met en cause l'aptitude particulière de certains allèles du CMH à présenter électivement les auto-antigènes aux lymphocytes T.

#### 1.2.1. LES AUTRES GÈNES

À côté des gènes du CMH, d'autres facteurs génétiques peuvent intervenir dans la prédisposition aux maladies auto-immunes. Ainsi, les jumeaux monozygotes, ayant en commun l'ensemble de leurs gènes, ont beaucoup plus de risque de développer une maladie auto-immune que des jumeaux dizygotes qui partagent le même génotype HLA.

#### a. Polymorphisme des gènes cibles de l'immunisation

Le polymorphisme des gènes codant les antigènes cibles d'une réponse auto-immune peut constituer un facteur de susceptibilité au développement d'une maladie auto-immune. Par exemple, le gène de l'insuline a été mis en cause (IDDM2) au cours du **diabète insulino-dépendant** et celui du récepteur alpha de l'acétylcholine au cours de la **myasthénie**.

#### b. Gènes des molécules du complément

Chez l'homme, les déficits homozygotes de certaines fractions du complément (C1q, C2 et C4) sont fortement associés au développement du **lupus érythémateux systémique**. L'altération de la voie classique du complément limite en effet les possibilités d'élimination des complexes immuns et peut ainsi expliquer l'association à la maladie lupique.

#### c. Variants alléliques de récepteurs Fc des Immunoglobulines

De la même manière, des variants alléliques des gènes codant le récepteur des fragments Fc des immunoglobulines, n'ayant pas les mêmes propriétés opsonisantes, peuvent influencer sur l'élimination des complexes immuns. L'allèle H131 du Fc  $\gamma$  RIIA, qui code pour le seul récepteur qui reconnaît de façon efficace les IgG2 et donc capable d'éliminer les complexes immuns constitués d'immunoglobulines appartenant à cette sous-classe, est peu fréquent chez les **malades lupiques** (3 % chez la patiente versus 36 % chez les sujets sains).

#### d. Gènes de récepteurs de mort

Chez l'homme et chez la souris, les mutations des gènes codant pour des protéines impliquées dans la régulation de l'apoptose lymphocytaire comme Fas et Fas Ligand sont fortement associées à certaines formes de **maladie lupique**.

### 3.3. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

#### 1.3.1. FACTEURS INFECTIEUX

L'intervention d'agents infectieux dans la survenue des maladies auto-immunes est suspectée devant de nombreux arguments épidémiologiques ou sérologiques.

- Comme on l'a dit plus haut, certaines infections virales sont parfois associées au déclenchement ou à l'exacerbation des maladies auto-immunes.
- L'incidence par exemple de la **sclérose en plaques** ou du **diabète insulino-dépendant** varie chez les sujets homozygotes et est étroitement dépendante de la localisation géographique des malades.
- Le rôle des agents infectieux est parfois suspecté sur des différences de profils sérologiques entre témoins et patients et sur la détection du génome de différents pathogènes, notamment virus, au sein des lésions.
- Enfin, la prévalence des maladies auto-immunes spontanées, développées par certaines lignées de souris, est modifiée par des infections virales (souris lupiques et infection par le LCMV).

Néanmoins, en dehors de quelques cas (streptocoque et rhumatisme articulaire aigu, *Campylobacter Jéjuni* et syndrome de Guillain-Barré, etc.), il a été rarement mis en évidence le rôle d'un agent infectieux spécifique dans une maladie auto-immune donnée.

### 1.3.2. FACTEURS MÉDICAMENTEUX

De nombreux médicaments peuvent induire des maladies auto-immunes. C'est le cas notamment des **thrombopénies** et des **anémies hémolytiques auto-immunes** ou encore du **lupus induit** (sels d'or, procainamide, hydralazine, etc.). Les médicaments peuvent agir en modifiant l'antigène (voir plus haut) ou encore en agissant sur différents acteurs immunitaires comme l' $\alpha$ -métyldopa qui inhibe les fonctions des cellules régulatrices.

### 3.4. FACTEURS HORMONAUX

De nombreuses maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme. Cette ob-

servation est particulièrement vraie pour les maladies auto-immunes systémiques telles que le **lupus érythémateux systémique (LES)**. La prédominance féminine semble étroitement liée à l'imprégnation hormonale comme l'atteste l'aggravation de certaines maladies auto-immunes au cours de la grossesse. Les expériences conduites chez les souris BW permettent d'illustrer le rôle des hormones sexuelles dans la survenue du LES. La castration de la souris femelle retarde la survenue de la maladie alors l'injection d'œstrogènes chez les mâles accélère sa survenue.



# LES EXAMENS PÉRIODIQUES CHEZ L'ADULTE ASYMPTOMATIQUE

## Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Reconnaître l'intérêt de la prévention primaire chez l'adulte asymptomatique
2. Identifier les pathologies à dépister en fonction des populations à risque
3. Planifier l'examen physique et les examens complémentaires à demander en fonction des populations cibles
4. Adapter la demande des examens complémentaires en fonction du contexte socio-économique tunisien

## Références

- MHQP's 2021 Adult Preventive Care Guidelines. [www.mhqp.org](http://www.mhqp.org)
- INEAS - Guide de pratique clinique Prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte. Mars 2021
- 2018 Adult Preventive Health Guidelines: Ages 19 through 64 Years. [www.uspreventive-servicestaskforce.org](http://www.uspreventive-servicestaskforce.org)
- Guide de l'examen médical périodique. Direction de santé publique du centre intégré de santé et des services sociaux de l'Outaouais. Mise à jour 2016. [www.santepublique-outaouais.qc.ca](http://www.santepublique-outaouais.qc.ca)
- Canadian Task Force on Preventive Health Care. [www.canadiantaskforce.ca](http://www.canadiantaskforce.ca)
- Lindsay P. Recommandations pour le dépistage de l'hypertension chez les adultes canadiens. Le Médecin de famille Canadien 2013; 59:e393-e400.
- [www.ineas.tn](http://www.ineas.tn)
- [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- Diabetes Care Volume 44, Supplement 1, January 2021
- 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines

## INTRODUCTION

Les avancées réalisées dans la prise en charge des maladies chroniques et l'amélioration de l'accès aux soins ont eu comme conséquence l'augmentation de l'espérance de vie et la diminution de la mortalité. Etant donnée qu'une part importante des maladies peut être prévenue, plusieurs systèmes de santé ont intégré la prévention dans la pratique médicale. Les maladies justiciables d'une prévention sont celles qui constituent une menace grave pour le patient et pour lesquelles un traitement efficace est disponible.

La première étape de la prévention est le dépistage qui consiste à détecter une maladie asymptomatique ou un facteur de risque participant à une maladie. La méthode de dépistage doit être applicable à grande échelle, disponible et avoir un coût raisonnable.

La réalisation d'examens périodiques chez l'adulte asymptomatique s'intègre dans cette stratégie de prévention mise en place depuis plusieurs années aux Etats

Unis, au Canada et en Europe. La prescription d'examens périodiques ciblés selon les facteurs de risque, l'âge et le genre est actuellement recommandée plutôt que le bilan ou «check up» annuel.

## I. PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES

### I. 1. LE DIABETE DE TYPE 2

Le diabète de type 2 est une pathologie dont la prévalence augmente de façon exponentielle du fait de la modification du mode de vie et de l'obésité. Le diabète de type 2 peut rester asymptomatique durant plusieurs années et des complications graves peuvent être présentes au moment du diagnostic. L'intérêt de son dépistage est de limiter l'évolution vers les complications graves en particulier la cécité et l'insuffisance rénale terminale.

Le dépistage du diabète de type 2 se fera tous les 3 ans à partir de l'âge de 45 ans et de façon plus précoce chez les sujets ayant d'autres facteurs de risque. Il se fait par

une glycémie à jeun, ou une hémoglobine glyquée ou une glycémie deux heures après une charge orale de 75 grammes de glucose.

En cas de pré-diabète (glycémie à jeun comprise entre 1,10 g/l (6,1 mmol/l) et 1,26 g/l (7,0 mmol/l) et/ou une hémoglobine glyquée entre 5,7 et 6,5 %), le contrôle sera réalisé de façon annuelle ou biannuelle.

Les facteurs de risque du diabète de type 2 sont :

- Un surpoids (indice de masse corporelle > 25 kg/m<sup>2</sup>)
- La sédentarité
- Antécédents de maladies cardiovasculaires
- Une pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg ou une hypertension artérielle traitée
- Un antécédent familial de diabète chez un apparenté du premier degré
- Un taux de HDL cholestérol inférieur à 35 mg/dL (0,90 mmol/L) et/ou un taux de triglycérides supérieur à 2,5 g/l (2,82 mmol/L)
- Signes d'insulino-résistance (obésité, acanthosis nigricans)
- Un antécédent de diabète gestationnel
- Un syndrome des ovaires polykystiques

## **I. 2. L'HYPERTENSION ARTERIELLE**

La mesure de la pression artérielle est recommandée chez l'adulte à partir de l'âge de 18 ans à toutes les consultations, par des professionnels de santé ayant reçu une formation pour mesurer la pression artérielle de façon précise.

Une nouvelle mesure de la PA est recommandée :

- au moins tous les 5 ans si la PA est optimale,
- au moins tous les 3 ans si la PA est normale,
- au moins une fois par an, si la PA est normale haute.

Les méthodes validées pour le dépistage de l'hypertension artérielle sont : la mesure de la pression artérielle au cabinet médical, la mesure ambulatoire de la pression artérielle et l'automesure.

Le dépistage se fera de façon plus précoce à chaque consultation en présence d'un des facteurs de risque suivants :

- Antécédents familiaux précoces de maladie cardiovasculaire avant l'âge de 55 ans chez l'homme et avant 65 ans chez la femme
- Obésité
- Dyslipidémie
- Tabagisme
- Diabète
- Accident vasculaire cérébral
- Cardiopathie ischémique
- Néphropathie chronique
- Rétinopathie
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- En présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche mesurée à l'aide de l'indice de Sokolow > 35 mm à l'électrocardiogramme ou à l'échographie cardiaque
- Microalbuminurie positive (30 à 300 mg/24h)

## **I. 3. LA DYSLIPIDEMIE**

La recherche d'une perturbation du bilan lipidique fait partie de l'évaluation du niveau de risque cardiovasculaire.

Le bilan lipidique comportant le dosage du cholestérol total, des triglycérides, du HDL et du LDL cholestérol après 12 heures de jeûne est recommandé tous les 5 ans chez les hommes âgés de plus de 40 ans et les

femmes à partir de 50 ans ou ménopausées.

Un bilan lipidique annuel est préconisé chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires précoces, diabétiques, hypertendus, tabagiques, obèses ou ayant présenté une maladie cardiovasculaire. Le dépistage de la dyslipidémie n'est pas recommandé au-delà de 80 ans.

## **I. 4. L'OBESITE**

La mesure du poids, de la taille et le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC), obtenu par le rapport du poids en kg sur la taille en mètres au carré ( $IMC = \text{Poids} / \text{Taille}^2$ ), est recommandée chez l'adulte de plus de 18 ans à chaque visite médicale. L'obésité abdominale étant corrélée de façon étroite au risque cardiovasculaire, il est également recommandé de la dépister par la mesure du tour de taille (supérieur à 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme).

## **I. 5. ANEVRYSMES DE L'AORTE ABDOMINALE**

La recherche d'un anévrisme de l'aorte abdominale par une échographie doppler est recommandée chez les hommes fumeurs âgés de 65 à 75 ans. En présence d'un antécédent familial d'anévrisme de l'aorte abdominale ou de maladies cardiovasculaires, le dépistage se fera de façon plus précoce avant l'âge de 65 ans chez l'homme et à partir de 65 ans chez la femme.

## **I.6. L'ARTERIOPATHIE OBLITERANTE DES MEMBRES INFERIEURS**

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est corrélée à un risque cardiovasculaire élevé. Son dépistage repose sur la mesure de l'index de pression systolique (IPS), obtenu en faisant le rapport de la pression systolique à la cheville mesurée à l'aide d'une sonde Doppler sur la pression systolique humérale. Une valeur inférieure à 0,9 témoigne d'une AOMI. Le dépistage de l'AOMI s'adresse aux sujets à haut risque cardiovasculaire avec les facteurs de risque suivants:

- Tabagisme
- Hypertension artérielle
- Hypercholestérolémie
- Diabète

La relation entre le tabagisme et l'AOMI est bien établie. L'atteinte est proportionnelle avec l'importance de l'intoxication tabagique.

Chez le diabétique l'AOMI est fréquente, précoce et évolue à bas bruit ce qui justifie un dépistage plus intensif.

## **I. 7. TABAGISME**

Le tabagisme est impliqué dans le développement des maladies cardiovasculaires, des cancers et des broncho-pneumopathies chroniques obstructives. Tout médecin doit interroger chaque patient à chaque visite médicale sur son statut tabagique et encourager les sujets tabagiques à arrêter de fumer et en cas de besoin les orienter vers des consultations de sevrage tabagique.

# **II. CANCERS**

## **II. 1. CANCER DU SEIN**

Le dépistage du cancer du sein est une pratique adoptée par la plupart des programmes de santé dans le monde. Les recommandations européennes et canadiennes proposent à toutes les femmes âgées entre 50 et 69 ans un dépistage par une mammographie couplée ou non à l'examen physique tous les deux ans. Dans les groupes



à haut risque de cancer du sein, constitués par les femmes avec antécédents familiaux de cancer du sein, ou des antécédents personnels d'hyperplasie atypique, de cancer mammaire in situ, d'irradiation thoracique, de cancer de l'ovaire ou de prédisposition génétique (mutation du gène BRCA), le dépistage par une mammographie annuelle doit se faire de façon plus précoce. Aux Etats-Unis, la mammographie de dépistage est proposée tous les six mois à partir de l'âge de 40 ans en présence de facteurs de risque en concertation avec les patientes. Elle est recommandée tous les deux ans, à partir de l'âge de 50 ans jusqu'à l'âge de 74 ans. Le dépistage par l'autopalpation seule ou l'examen physique seul bien que non recommandé par les autorités de santé européennes et américaines reste un moyen qui peut être proposé dans notre contexte de santé tunisien où la mammographie ne constitue pas un examen accessible à toutes les femmes à risque de cancer du sein.

## **II. 2. CANCER DU COL UTERIN**

Le dépistage du cancer du col utérin est recommandé tous les trois ans, chez les femmes âgées entre 21 et 65 ans ayant une activité sexuelle. La méthode de dépistage repose sur le frottis cervical selon la méthode conventionnelle de Papanicolaou ou en milieu liquide. Le frottis en milieu liquide est une nouvelle technique de prélèvement et d'étalement qui présente comme principaux avantages : la diminution des frottis non interprétables et l'augmentation relative de la sensibilité. Malgré son coût plus élevé, le frottis en milieu liquide est de plus en plus utilisé comme moyen de dépistage dans plusieurs pays. En Angleterre, le frottis en milieu liquide est recommandé pour le programme de dépistage du cancer du col.

Le test de recherche d'une infection par le HPV (Human Papilloma Virus) n'est pas recommandé à lui seul pour le dépistage du cancer du col. Lorsque le test HPV est combiné au frottis, le dépistage peut se faire tous les 5 ans. La colposcopie est réservée aux patientes ayant des anomalies cytologiques et ne constitue pas un moyen de dépistage du cancer du col utérin.

## **II. 3. CANCER DU COLON**

Le dépistage du cancer du côlon est recommandé chez les adultes entre 50 et 75 ans. Aux états unis, l'âge de dépistage du cancer du colon a été avancé à 45 ans selon les recommandations du USPSTF (U.S Preventive Services Task Force) établies en octobre 2020. Le rythme du dépistage varie selon la méthode utilisée.

La recherche de sang dans les selles, méthode de dépistage non invasive disponible dans plusieurs pays, dont la Tunisie, est réalisée tous les ans. Si la coloscopie est utilisée comme moyen de dépistage, elle est recommandée tous les dix ans. La sigmoïdoscopie et le colo-scanner sont indiqués tous les 5 ans lorsqu'ils sont proposés comme moyens de dépistage. L'analyse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) dans les selles, nouvelle technique de dépistage des cancers colo-rectaux, peut être proposée tous les trois ans.

Le choix du moyen de dépistage du cancer du colon sera guidé par la disponibilité de ce moyen et le choix du patient.

En présence de facteurs de risque du cancer du colon (antécédents familiaux de cancer du colon ou de polype

adénomateux chez un parent de premier degré avant l'âge de 60 ans ou de deux parents de premier degré quelque soit l'âge), le dépistage doit se faire par coloscopie tous les 5 ans, 10 ans avant l'âge du diagnostic chez le cas le plus jeune. En cas d'antécédents familiaux du premier degré de cancer du colon après 60 ans ou de 2 parents du deuxième degré, le dépistage se fera dès l'âge de 40 ans.

## **II. 4. CANCER DU POUMON**

Le dépistage systématique du cancer du poumon est controversé en raison des difficultés de déterminer de façon précise la population à risque et de l'absence d'un moyen de dépistage fiable, peu coûteux et non irradiant. Au Royaume Uni, en Suisse, en France et en Australie, le dépistage du cancer du poumon n'est pas recommandé comme politique de santé. En revanche, aux Etats Unis et au Canada, le dépistage du cancer du poumon à l'aide d'une imagerie par scanner faible dose chez les adultes de 55 à 80 ans, tabagiques à plus de 30 paquets-année ou sevrés depuis moins de 15 ans est recommandé tous les ans. Les autres moyens de dépistage comme la radiographie du thorax, la cytologie par lavage broncho-alvéolaire et les bio-marqueurs ne sont pas recommandés.

La prévention du cancer du poumon se base essentiellement sur la sensibilisation des patients à l'arrêt du tabac.

## **II. 5. CANCER DE LA PROSTATE**

Le dépistage du cancer de la prostate par le dosage du PSA (Prostatic Specific Antigen) n'est pas recommandé de façon systématique. Chez les hommes âgés entre 50 et 69 ans ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans et qui expriment des craintes relatives au cancer de la prostate, le dépistage par un dosage du PSA combiné au toucher rectal peut être proposé tous les deux ans. En cas d'antécédents familiaux de premier degré de cancer de la prostate avant 65 ans, le dépistage se fera par les mêmes moyens à partir de l'âge de 45 ans.

## **II. 6. CANCER DE LA PEAU**

Chez l'adulte à partir de 18 ans, lors des consultations médicales, il convient d'examiner la peau à la recherche de lésions cutanées suspectes.

Les recommandations américaines, préconisent de sensibiliser les sujets à risque (âge >65 ans, phototype clair, antécédents personnels et familiaux de cancer de la peau) à surveiller les naevi. L'exposition au soleil est déconseillée entre 10h et 16h et la protection par les vêtements couvrants et les écrans solaires est conseillée.

## **II.7. AUTRES CANCERS**

Le dépistage des cancers de la thyroïde, des ovaires, des testicules, de la vessie et du pancréas n'est pas recommandé comme politique de santé publique dans la plupart des pays.

# **III. PATHOLOGIES INFECTIEUSES**

## **III. 1. TUBERCULOSE**

La Tunisie est un pays à endémicité intermédiaire pour la tuberculose. En Tunisie le dépistage de la tuberculose chez les sujets asymptomatiques n'est pas systématique sauf dans le cadre d'un examen pré-nuptial ou d'une visite d'embauche. Les populations cibles chez qui le dépistage de la tuberculose est particulièrement recommandé sont:

- Contacts directs d'un patient ayant une tuberculose bacillifère
- Personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
- Personnes vivant en milieu carcéral, dépistage à l'entrée de la prison
- Dans le cadre du bilan pré-thérapeutique avant un traitement par biothérapie

Les moyens de dépistage de la tuberculose sont la radiographie du thorax, l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine et les tests de détection de la production d'interféron gamma ou Interferon gamma release assays (IGRAs) tests parmi lesquels, le plus utilisé est le test Quantiferon. Le test Quantiferon donne moins de faux positifs que l'IDR (qui sont dus à la vaccination par le BCG ou à un contact avec les mycobactéries non tuberculeuses) mais reste un test plus coûteux et moins facilement disponible que l'IDR.

### III. 2. HEPATITE VIRALE C

Le dépistage de l'hépatite virale C (HVC) par une sérologie de l'HVC est recommandé chez les sujets nés entre 1945 et 1965, ayant reçu une transfusion sanguine ou une greffe d'organe avant 1990, les dialysés chroniques, en cas de toxicomanie intraveineuse, de tatouage par un matériel non stérile ou de comportement sexuel à risque.

### III. 3. HEPATITE VIRALE B

Le dépistage de l'hépatite virale B (HVB) par une sérologie de l'HVB est recommandé chez les dialysés chroniques, les patients infectés par le VIH, les patients qui vont recevoir ou recevant un traitement immunosuppresseur, les partenaires de patients infectés par le virus de l'HVB, la femme enceinte, les nouveaux nés d'une mère ayant une sérologie de HVB positive et le personnel de la santé en contact avec les produits sanguins.

### III. 4. VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE

Le dépistage du VIH est recommandé en cas de toxicomanie par voie intraveineuse, de rapports sexuels avec des sujets infectés par le VIH, ou de partenaires sexuels multiples, chez les patients tuberculeux et chez la femme enceinte.

### III. 5. CHLAMYDIA, GONOCOQUE, SYPHILIS

Le dépistage de ces maladies sexuellement transmissibles est recommandé en cas d'antécédent, personnel ou chez le partenaire sexuel, de maladies sexuellement transmissibles, de partenaires sexuels multiples.

## IV. OSTEOPOROSE

L'ostéoporose est une affection du squelette caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture de l'os avec comme corollaire une augmentation du risque de fracture. Les fractures ostéoporotiques surviennent spontanément ou suite à des traumatismes minimes et elles touchent les zones vulnérables du squelette : le rachis, le col fémoral et l'extrémité du poignet. Le dépistage de l'ostéoporose rentre dans le cadre d'une stratégie de prévention de la morbidité et de la mortalité liées aux fractures. Le moyen de dépistage de l'ostéoporose validé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) puisqu'il existe une corrélation statistique entre le risque de fracture et la DMO.

Pour aider à estimer le risque de fracture, l'OMS propose le score FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). Ce score évalue le risque individuel de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, du poignet et de fracture vertébrale à dix ans. Il est facilement calculé sur internet (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>) avec des normes adaptées à chaque pays.

Les facteurs de risque de l'ostéoporose qui justifient le dépistage sont:

- Âge >65 ans et sexe féminin
- Antécédent personnel de fracture de fragilité périphérique ou vertébrale
- Antécédent familial de fracture de fragilité de l'extrémité supérieure du fémur chez un parent de premier degré
- Ménopause avant 40 ans
- IMC inférieur à 19 kg/m<sup>2</sup>
- Tabagisme
- Immobilisation prolongée
- Corticothérapie de plus de 3 mois

Autres facteurs de risque: hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de malabsorption, traitement prolongé par héparine et par anti-convulsivants

## V. DEPISTAGE DU DECLIN COGNITIF

L'évaluation de la fonction cognitive peut être proposée lorsqu'un déficit cognitif est constaté par un proche, un intervenant dans les soins ou le patient lui-même. Plusieurs tests du dépistage du déclin cognitifs sont disponibles.

Le Mini-Mental State Examination (MMSE) est proposé comme test de dépistage. Une version arabe en dialecte tunisien du MMSE est validée et utilisée en Tunisie.

Le General Practitioner assessment of Cognition (GPCOG) (<http://gpcog.com.au>) et le Mini-Cog (<https://mini-cog.com>) et le M.I.S. (Memory Impairment Screen) sont proposés comme moyens de dépistage du déclin cognitif aux États-Unis. Le test MOCA (Montréal Cognition Assessment) et les 5 mots du Dubois sont également utilisés.

## VI. TROUBLES DE LA VISION ET DE L'AUDITION

La mesure de l'acuité visuelle par un test de Snellen est recommandée aux intervalles suivants selon l'âge:

- Moins de 40 ans: tous les dix ans
- 40-54 ans: 2-4 ans
- 55-64 ans: 1-3 ans
- Au delà de 65 ans: 1-2 ans

Le dépistage du glaucome est recommandé tous les deux ans à partir de l'âge de 60 ans.

Le dépistage de la déficience auditive se base sur l'interrogatoire et le test de la voix chuchotée alors que l'examineur est hors du champ de vision du patient. L'âge à partir duquel il convient de dépister cette déficience auditive n'est pas fixé de façon précise (à partir de 50 ou de 65 ans)

## VII. DEPRESSION

Le dépistage de la dépression est recommandé de fa-

çon annuelle à partir de l'âge de 18 ans.

Les tests proposés pour le dépistage selon l'USPSTF sont les PHQ-2 et PHQ-9 (Patient Health Questionnaires) disponibles en plusieurs langues (<http://www.phqscreeners.com>).

Pour la population gériatrique, le GDS (Geriatric Depression Scale) est l'échelle la plus utilisée.

Les facteurs de risque nécessitant un dépistage ciblé de la dépression sont:

- Antécédents personnels ou familiaux de dépression
- La période du post-partum
- Le sujet âgé
- Les maladies chroniques
- Les traumatismes psychologiques
- L'abus de substances psychoactives.

## VIII. CHIMIOPROPHYLAXIE

### VIII. 1. ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE

L'acide acétylsalicylique à faible dose peut être proposé en prévention primaire chez les sujets âgés entre 50 et 59 ans ayant un risque d'évènement cardiovasculaire à 10 ans supérieur à 10% dont le risque hémorragique n'est pas élevé et ayant une espérance de vie supérieure à 10 ans selon les recommandations américaines. Les recommandations européennes (European Society of Cardiology) ne préconisent plus l'acide acétylsalicylique en prévention primaire.

### VIII.2. CALCIUM ET VITAMINE D

Un apport suffisant en vitamine D et calcium doit être observé aux différents âges de la vie, particulièrement aux âges extrêmes. La carence vitaminique D-calcique est un facteur de risque important de l'ostéoporose. Un apport quotidien de calcium d'environ 1 200 mg et un apport de vitamine D compris entre 800 et 1200 UI par jour sont nécessaires. L'apport alimentaire est privilégié et l'enquête alimentaire permet d'estimer les apports en vitamine D et calcium avant d'envisager une supplémentation.

## IX. ACTIVITE PHYSIQUE ET NUTRITION

Une activité physique régulière adaptée à l'âge est recommandée. Une activité aérobie modérée d'une durée de 150 minutes par semaine est préconisée.

Un régime riche en fruits et légumes et pauvre en acides gras et en hydrates de carbones est conseillé. La réduction de la consommation des viandes rouges, des sucres ajoutés est également recommandée.

## X. VACCINATION

Le vaccin contre la grippe saisonnière est recommandé de façon annuelle chez les sujets à risque (âge supérieur à 65 ans, maladies chroniques, immunodépression). Le vaccin antipneumococcique est recommandé en cas de splénectomie ou chez les sujets immunodéprimés.

La vaccination contre l'hépatite virale B, est recommandée chez les sujets non vaccinés, à risque ou ceux qui vont recevoir un traitement par corticoïdes, immunosuppresseurs ou biothérapies. Le vaccin contre le HPV, est recommandé aux Etats Unis chez la jeune femme âgée de moins de 26 ans et chez les hommes âgés de moins de 21 ans ayant des relations sexuelles avec des hommes.

Le vaccin contre la Varicelle-Zona est recommandé à partir de 50 ans aux Etats Unis et de 65 ans en France. En décembre 2020, l'ACIP (The Advisory Committee on Immunization Practices), a préconisé le vaccin contre la COVID-19 pour le personnel de la santé, les sujets âgés de plus de 65 ans, les sujets âgés de 16 à 64 avec comorbidités et les sujets à professions exposées (militaires, policiers, enseignants...).

## XI. CONCLUSION

La planification des examens périodiques chez l'adulte asymptomatique se base avant tout sur un interrogatoire minutieux et un examen physique orienté qui vont permettre de classer les patients selon leur niveau de risque et d'orienter les examens complémentaires. La demande d'examens complémentaires bien que guidée par les recommandations devrait être évaluée selon le contexte socio-économique de notre pays. Les recommandations internationales sont révisées de façon périodique selon l'évolution des données épidémiologiques et des moyens de dépistage. Le dépistage constitue la première étape de la pratique préventive, cette étape sera suivie par une intervention à type d'éducation sanitaire, de vaccination ou de pharmaco-prophylaxie dont l'objectif final est la réduction de la morbi-mortalité et l'amélioration de la qualité de vie.

# TESTS D'ÉVALUATION

## QCM 1 :

Concernant le dépistage du diabète de type 2 :

- A. Il est préconisé à partir de l'âge de 50 ans
- B. Le rythme de dépistage en cas de bilan normal est tous les 6 mois
- C. Il doit se faire de façon plus précoce chez le patient hypertendu
- D. Il se base sur la glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée ou la glycémie 2h après une charge orale de 100 g de glucose
- E. Il est préconisé chez les femmes aux antécédents de diabète gestationnel

Réponse .....

## QCM 2:

Quels sont les facteurs de risque de l'artérite oblitérante des membres inférieurs ?

- A. Le tabagisme
- B. L'hypertension artérielle
- C. L'hyperuricémie
- D. Le diabète
- E. L'hypercholestérolémie

Réponse .....

## CROC 1:

Citez quatre facteurs de risque qui justifient un dépistage précoce du cancer du sein

.....

.....

.....

## CROC 2:

Quel est l'outil proposé par l'Organisation Mondiale de la Santé pour estimer le risque de fracture ?

.....

## CROC 3:

Une femme âgée de 50 ans vous consulte en vue d'obtenir un certificat médical de renouvellement du permis de conduire. Elle est mariée, non ménopausée, sans antécédents familiaux ni personnels notables. Elle n'est pas tabagique. Son IMC est de 23 kg/m<sup>2</sup> et sa pression artérielle est de 130/70 mmHg.

Planifier la demande d'examens complémentaires chez cette patiente asymptomatique

.....

.....

## RÉPONSES

QCM 1

Réponse : C, E

QCM 2:

Réponse A, B, D, E

QROC1

Réponse :

Antécédents familiaux de cancer du sein, antécédents

personnels d'hypertension artérielle, de cancer mammaire

in situ, d'irradiation thoracique, de cancer de l'ovaire ou

de prédisposition génétique (mutation du gène BRCA)

QROC 2

Réponse :

le score FRAX (Fracture Risk Assessment Tool)

QROC 3

Réponse :

- Dépistage du diabète par une glycémie à jeun, une hé-

moglobine glyquée ou une glycémie deux heures après

une charge orale de 75 grammes de glucose

- bilan lipidique comportant le dosage du cholestérol to-

tal, des triglycérides, du HDL et du LDL cholestérol après

12 heures de jeûne

- Une mammographie pour le dépistage du cancer du

sein

- Un frottis cervical selon la méthode de Papanicolaou,

dépistage du cancer du col

- La recherche de sang dans les selles ou une coloscopie

- Mesure de l'acuité visuelle

**DCEM3**

# **MÉDECINE INTERNE**

## **LES CONNECTIVITES**

# LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE

## Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Définir le lupus érythémateux systémique en se basant sur ses principales caractéristiques cliniques et immunologiques
2. Décrire les principaux mécanismes étiopathogéniques au cours du lupus érythémateux systémique
3. Identifier les facteurs déclenchants ou entretenant les poussées au cours du lupus érythémateux systémique.
4. Reconnaître les principales manifestations cliniques et biologiques du lupus érythémateux systémique
5. Reconnaître les principaux autoanticorps évocateurs du lupus érythémateux systémique.
6. Poser le diagnostic positif du lupus érythémateux systémique en se basant sur des arguments cliniques et paracliniques et en s'aidant des critères de classification
7. Décrire les modalités évolutives de la maladie et le pronostic en fonction des formes cliniques et des complications
8. Planifier le traitement du lupus érythémateux systémique selon les formes cliniques

## Connaissances préalables requises

- Cours DCEM3, minimodule de Médecine interne : « Introduction aux maladies systémiques : Cadres nosologiques et aspects thérapeutiques »
- Cours DCEM3, minimodule de Médecine Interne : « Maladies auto-immunes et auto-immunité »

## Activités d'apprentissage

1. Interrogatoire et examen physique d'un patient atteint d'un lupus érythémateux systémique
2. Prescription et interprétation d'un bilan immunologique d'un patient lupique.
3. Procéder à l'éducation thérapeutique d'un patient atteint de lupus érythémateux systémique

## INTRODUCTION - DEFINITION

Le lupus érythémateux systémique est une maladie chronique auto-immune, non spécifique d'organes. Il s'agit d'une connectivite dont l'étiopathogénie n'est que partiellement connue. Plusieurs facteurs déclenchant la maladie ou de nouvelles poussées ont été identifiés. Au cours du lupus érythémateux systémique, l'organisme produit des anticorps qui sont dirigés contre les constituants des noyaux des cellules des différents tissus.

Le lupus érythémateux systémique est caractérisé par une prédominance féminine nette, une grande variabilité individuelle et ethnique et un grand polymorphisme clinique. La maladie est le plus souvent révélée par des signes généraux, des manifestations articulaires et des

manifestations cutanées dont certaines sont très spécifiques.

L'évolution est imprévisible et peut se faire par des poussées entrecoupées de rémissions plus ou moins complètes et plus ou moins longues.

Le pronostic a été considérablement amélioré grâce à une meilleure connaissance de la maladie et l'utilisation de traitements de mieux en mieux ciblés notamment les corticoïdes et les immunosuppresseurs.

## 1. ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence et la prévalence de la maladie sont très variables selon l'ethnie. Les études épidémiologiques ont confirmé la prévalence plus élevée du lupus érythéma-



teux systémique chez les populations non caucasiennes : sujets de race noire, asiatiques.

La prévalence du lupus érythémateux systémique est de 100 pour 100000 chez les femmes caucasiennes contre 408 pour 100000 chez les femmes noires. Les études de cohorte concernant des populations arabes et celles concernant les populations nord-africaines sont très rares. L'incidence et la prévalence du lupus érythémateux en Tunisie ne peuvent être précisées en l'absence de registre national. Toutefois, l'incidence de la maladie semble augmenter au cours de cette dernière décennie en raison du développement des tests immunologiques de plus en plus performants. Une étude multicentrique réalisée dans 14 services de médecine interne (cf annexe 1) avait inclus 749 patients sur une durée de 17 ans.

- Le lupus peut survenir à tout âge, mais c'est souvent entre 15 et 45 ans qu'apparaissent les premières manifestations. Des cas pédiatriques ainsi que d'authentiques maladies lupiques survenant après l'âge de 80 ans ont été décrits. Dans la sériétunisienne, l'âge moyen était de  $30.66 \pm 13.31$  ans [2-74 ans].

- Le lupus atteint avec prédilection les femmes en période d'activité ovarienne. Cette prédominance féminine est retrouvée dans les différents groupes ethniques. Le genre- ratio est d'environ 1 homme pour 10 femmes. Néanmoins, l'incidence masculine semble augmentée dans les tranches d'âge extrême. En Tunisie, le genre-ratio F/H était de 9.26.

## 2. ETIOPATHOGENIE

La cause exacte de la maladie n'est pas connue, néanmoins des facteurs favorisant ou déclenchant ont été identifiés. Ces facteurs sont importants à connaître et à éviter afin de prévenir de nouvelles poussées de la maladie.

### 2.1. FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

Plusieurs facteurs déclenchant la maladie ou entretenant les poussées ont été décrits :

- **Facteurs génétiques :**

Une prédisposition génétique est attestée par le caractère familial de l'affection observé dans environ 10 % des cas. Plusieurs gènes sont probablement impliqués, la plupart n'étant pas encore identifiés.

- **Facteurs endocriniens :**

L'intervention des hormones sexuelles dans le déclenchement, l'entretien et l'aggravation de la maladie lupique est certaine, toutefois le mode d'action de ces hormones reste hypothétique. Le rôle des hormones sexuelles féminines est souligné par :

- L'atteinte avec prédilection des femmes jeunes en période d'activité ovarienne.
- L'aggravation du lupus pendant la grossesse et en post partum ou en post abortum
- Le déclenchement de la maladie suite à la prise d'œstrogènes, de traitements inducteurs de l'ovulation ou de traitement hormonal substitutif de la ménopause.

- **Facteurs médicamenteux :**

La prise de certains médicaments peut engendrer l'apparition de manifestations cliniques et biologiques du lu-

pus. Les médicaments les plus fréquemment incriminés sont : l'isoniazide, l'alphaméthylidopa, les bêtabloquants, la minocycline, la D-pénicillamine, le procainamide, l'hydralazine, la sulfasalazine et la quinidine. La liste de ces médicaments (cf. annexe 2) n'est pas exhaustive.

- **Exposition aux rayons ultraviolets :**

L'exposition aux rayons ultraviolets et en particulier les UV de la bande B peut déclencher une poussée de la maladie lupique. Le mécanisme d'action des rayons UV est mal connu, toutefois ils sembleraient dénaturer l'ADN des cellules épidermiques les rendant ainsi antigéniques.

- **Facteurs infectieux :**

Certaines infections peuvent déclencher le lupus érythémateux systémique ou favoriser la survenue de nouvelles poussées.

## 2.2. MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

L'étiopathogénie du lupus érythémateux systémique est multifactorielle et n'est pas totalement connue. Plusieurs mécanismes étiopathogéniques ont été avancés. Ces mécanismes sont souvent intriqués.

Sur un terrain génétiquement prédisposé, certains facteurs hormonaux et/ou exogènes (médicaments, virus, rayons UV) pourraient engendrer un déséquilibre du système immunitaire entraînant :

- Une hyperactivité des lymphocytes B et stimulant ainsi la production de certaines cytokines (IL1, IL6, INF  $\alpha$  ...)

- Une diminution de la fonction et de l'activité des cellules «natural killer» et du contrôle exercé par les lymphocytes supresseurs.

- Une hyperréactivité des lymphocytes T auxiliaires CD4+ et une diminution des lymphocytes CD8+

Il en résulte une hyperproduction d'auto-anticorps qui se- raient à l'origine de 2 types de réactions :

- une réaction cytotoxique directe par le biais d'une activation du complément à l'origine des cytopénies auto- immunes.

- Une réaction à complexes immuns à l'origine de la néphropathie glomérulaire, de l'atteinte cutanée, des lésions de vascularite ...

## 3. ETUDE CLINIQUE

### 3.1. LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

Dans les cas les plus typiques, la maladie se révèle par une altération fébrile de l'état général associée à une ou plusieurs manifestations du lupus et essentiellement cutanées et/ou articulaires.

Le début mono-symptomatique rend le diagnostic plus difficile. Il s'agit souvent de polyarthralgies de type inflammatoire et/ou des arthrites non destructrices, de manifestations cutanées, d'une péricardite et/ou d'épanchements pleuraux, d'une fièvre au long cours initialement isolée ... expliquant ainsi le retard de diagnostic qui peut être observé dans ces cas atypiques ou incomplets.

Cependant toutes les manifestations cliniques ou biologiques attribuées au lupus peuvent être révélatrices de la maladie.

### 3.2. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES :

Le lupus étant une maladie systémique, plusieurs mani-



festations cliniques peuvent être observées à un moment ou un autre de l'évolution. Ces manifestations n'ont ni la même fréquence de survenue ni la même signification pronostique.

### 3.2.1. LES SIGNES GÉNÉRAUX

La fièvre constitue la manifestation principale (elle était révélatrice dans 35% des cas de la série tunisienne). Elle peut être révélatrice ou accompagner les poussées évolutives de la maladie. Ailleurs, on peut observer une asthénie (70%), une anorexie et parfois un amaigrissement (50%).

### 3.2.2. LES MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES

Les manifestations dermatologiques sont fréquentes (80%) et révélatrices dans 20 à 25% des cas. Elles sont très polymorphes. On peut observer des atteintes cutanées, des muqueuses ou des phanères diversement associées.

#### a. Les manifestations dermatologiques spécifiques du lupus érythémateux systémique :

Ces lésions sont photosensibles et classées en 3 sous-groupes :

##### a.1. Les lésions de lupus aigues :

L'érythème facial en vespertilio ou encore appelé érythème en aile de papillon ou rash malaire est la manifestation cutanée la plus fréquente et la plus caractéristique, constituée d'un érythème maculo-papuleux, finement squameux. Il siège aux ailes du nez et aux pommettes respectant classiquement la racine du nez, le sil-



lon nasogénien et les paupières (Fig 1).

Fig 1 : Erythème facial en vespertilio

Dans les formes diffuses, l'érythème peut s'étendre aux autres zones photo-exposées (le dos des mains, décolleté). Sur le dos des mains, ces lésions intéressent les zones interarticulaires

Les ulcérations des muqueuses (7 à 60% des cas), de siège labial, nasal ou rarement génital, douloureuses, elles constituent un signe très évocateur de la maladie.

##### a.2. Les lésions de lupus subaiguës :

Plus rares (7-21% des cas) et peuvent prendre 2 aspects :

- Aspect annulaire polycyclique encore appelé érythème

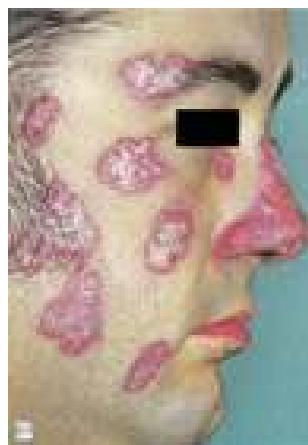


Fig 2 : Lupus discoïde

centrifuge symétrique

- Aspect psoriasiforme : papulo-squameux

#### a.3. Les lésions de lupus chronique : Lupus discoïde (15-25%)

Il s'agit de lésions localisées ou généralisées, érythémateuses papulo-squameuses, circonscrites, dont le centre subit une évolution atrophique, dyschromique et cicatricielle. Ces lésions siègent au niveau des zones découvertes avec une prédilection pour le visage et le cuir chevelu. Elles sont hautement évocatrices du lupus (Fig 2).

#### b. Les manifestations dermatologiques non spécifiques

##### b.1. Les lésions de vascularites et de vasculopathie :

- **macules érythémateuses et télangiectasies palmo-plantaire** (péri et sous unguéales, éminences thénar et hypothénar et des pulpes digitales)

- **purpura vasculaire** : infiltré et polymorphe.

- **livédo réticulaire** : de valeur si acquis et suspendu. Il est significativement associé à la présence d'anticorps anti-phospholipides, à l'atteinte cardiaque et aux manifestations vasculaires ischémiques cérébrales.

- **ulcérations et nécroses cutanées (3%)** : de petites tailles, malléolaires, superficielles et multiples entourées d'un halo purpurique.

- **urticaires** : 7 à 13% des cas, fixes ++, péjoratives.

##### b.2. L'alopecie (10 à 60 % des cas)

Diffuse ou circonscrite en plaques, parfois simple chute de cheveux. Elle est très évocatrice de la maladie quand elle est associée à des manifestations systémiques.

#### c. Biopsie cutanée avec immunofluorescence directe

Elle n'est pas systématique et n'a pas d'intérêt en peau saine. La biopsie peut être utile pour confirmer la nature lupique de la lésion. L'immunofluorescence directe ou Lupus band test peut aider au diagnostic : il consiste à mettre en évidence au niveau de la jonction dermo-épidermique des dépôts granulaires d'immunoglobulines et de diverses fractions du complément (C1q, C2, C4...).

### 3.2.3. LES MANIFESTATIONS OSTÉO-ARTICULAIRES

Les manifestations articulaires sont fréquentes (60 à 100% des cas) et souvent inaugurales dans près de la moitié des cas. Il s'agit :

- d'arthralgies de type inflammatoire, touchant les grosses et petites articulations, parfois migratrices

- d'arthrites des grosses et petites articulations, occasionnant une raideur matinale et un dérouillage articulaire, mais non destructrices.

- des ténosynovites

- des déformations des mains rares et réductibles (rhumatisme de Jaccoud)

- rarement (5 à 10%), on peut observer une ostéonécrose aseptique soit en rapport avec le lupus ou secondaire à une corticothérapie au long cours. L'ostéonécrose aseptique d'origine lupique a des localisations inhabituelles telles que la tête humérale, les os du carpe, la tête du radius, le calcanéum, le condyle huméral et les têtes métacarpiennes et métatarsiennes.

### 3.2.4. LES MANIFESTATIONS MUSCULAIRES

Elles sont fréquentes, sous forme de :

- myalgies diffuses très fréquentes aux cours des pous-

sées

- myosites vraies avec un tracé myogène à l'électromyogramme et une élévation des enzymes musculaires. Ces myosites sont rares et posent un problème de diagnostic différentiel avec une myopathie inflammatoire associée, une myopathie médicamenteuse (cortisonique ou plus rarement aux anti-paludéens de synthèse). L'examen anatomopathologique d'une biopsie musculaire (lorsqu'elle est réalisée) permet de faire la part en montrant un infiltrat interstitiel mononucléé sans nécrose des fibres musculaires au cours du lupus.

### 3.2.5. LES MANIFESTATIONS CARDIAQUES

Les trois tuniques du cœur peuvent être atteintes au cours du lupus avec toutefois une prédilection pour le péricarde ; ainsi on peut observer :

- Une péricardite (20 à 60%) : Elle est souvent latente et de découverte échographique. La survenue d'une tamponnade est exceptionnelle. La péricardite est très corticostensible et d'évolution souvent favorable, toutefois des récurrences sont possibles.

- Une myocardite : L'atteinte myocardique spécifique du lupus est très rare et difficile à mettre en évidence. Elle peut se traduire par une insuffisance cardiaque, une tachycardie ou des troubles du rythme. Parfois elle est asymptomatique et suspectée à l'échographie qui met en évidence une altération de la fonction ventriculaire.

- Une endocardite de LIBMAN- SACKS : rare et sa découverte pose le problème de diagnostic différentiel avec l'endocardite infectieuse fréquente chez ces patients immunodéprimés. A l'échographie, les lésions sont verruqueuses de quelques millimètres sur les 2 faces valvulaires et les cordages. Elle est souvent associée au syndrome des anticorps anti-phospholipides (SAPL). Son diagnostic ne peut être affirmé avec certitude qu'à l'étude anatomopathologique.

- Une insuffisance coronarienne est rare. Elle est secondaire à l'athérome précoce et/ou à un SAPL associé.

### 3.2.6. LES MANIFESTATIONS VASCULAIRES

Diverses manifestations vasculaires peuvent être observées au cours du lupus :

- Les thromboses veineuses (10 à 20%) : Elles sont récurrentes et souvent associées à un SAPL.

- Les thromboses artérielles : très rares, associées à un SAPL, de localisations diverses, pouvant atteindre les coronaires (engendrant un infarctus du myocarde), les gros troncs artériels et les artères à destination cérébrale (occasionnant des accidents vasculaires cérébraux ischémiques).

- L'hypertension artérielle (20-60%) en présence d'une atteinte glomérulaire et/ou d'une corticothérapie prolongée.

- Le syndrome de Raynaud (15 à 20 %) : La capillaroscopie peut montrer des signes de microangiopathie non spécifique.

### 3.2.7. LES MANIFESTATIONS PLEURO-PULMONAIRES

Les manifestations respiratoires au cours du lupus sont dominées par les épanchements pleuraux qui sont souvent associés aux épanchements péricardiques.

- La pleurésie (30-50%) : elle est souvent peu abondante, asymptomatique, uni ou bilatérale. Le liquide de ponction

est exsudatif contenant généralement moins que 3000 cellules/ ml (essentiellement des lymphocytes). L'épanchement pleural est généralement très corticostensible.

- Les atteintes parenchymateuses sont rares :

- o Les pneumopathies infectieuses sont de loin les atteintes parenchymateuses les plus fréquentes et doivent être recherchées en premier lieu ainsi qu'une tuberculose avant d'évoquer une atteinte pulmonaire spécifique

- o La pneumonie lupique est exceptionnelle se traduisant par une toux, une cyanose, une dyspnée et des opacités nodulaires bilatérales, parfois migratrices prédominant aux bases.

- o La pneumopathie infiltrante diffuse est rare au cours du lupus

- o Une hémorragie alvéolaire reste une complication exceptionnelle mais souvent fatale. Elle se traduit par une toux avec une hémoptysie massive et une polypnée. La radiographie du thorax objective des opacités diffuses rapidement extensives.

- o Une hypertension artérielle pulmonaire est rare. Elle est souvent de découverte fortuite à l'échographie doppler cardiaque.

### 3.2.8. LES MANIFESTATIONS RÉNALES

La néphropathie lupique constitue une manifestation fréquente (40 à 80% des cas / 39 à 59% des cas dans les séries tunisiennes) et potentiellement grave constituant l'une des principales causes de mortalité. Sa traduction est assez polymorphe tant sur le plan clinique que sur le plan anatomopathologique. Toutefois la néphropathie glomérulaire étant la plus fréquente, pouvant parfois s'associer à une atteinte tubulo-interstitielle ou vasculaire.

#### a. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont celles de toutes les néphropathies glomérulaires, associant diversement des œdèmes palpébraux et des membres inférieurs et une hypertension artérielle.

#### b. Manifestations biologiques

- une protéinurie précoce, d'abondance variable pouvant n'exister qu'à l'état de trace ou à l'opposé être massive réalisant un véritable syndrome néphrotique.

- une hématurie souvent microscopique est fréquente. Son importance reflète le degré de la prolifération cellulaire au sein des lésions glomérulaires.

- une insuffisance rénale qui est de degré variable et conditionne le pronostic.

- une leucocyturie aseptique traduisant une atteinte interstitielle.

Il n'existe pas de corrélation entre l'importance des signes cliniques et/ou biologiques et le degré et la gravité des lésions anatomopathologiques. La néphropathie lupique doit être recherchée systématiquement par un examen clinique minutieux et par des examens paracliniques périodiques (protéinurie de 24H, créatinémie, étude du sédiment urinaire, HLM...) et par l'étude anatomopathologique de la ponction biopsie rénale qui doit être réalisée en cas de protéinurie supérieure à 0,5 gr/ 24 h en l'absence de toute contre-indications.

#### c. Etude anatomopathologique

L'étude anatomopathologique de la ponction biopsie rénale revêt un triple intérêt à la fois diagnostique, thérapeutique et pronostique.

##### c.1. Les lésions glomérulaires

Les lésions glomérulaires sont les plus fréquentes et quasiment constantes au cours de la néphropathie lupique. Ces lésions ont été classées en 6 classes (ISN/RPS [2003] classification of lupus nephritis) :

Classe	Fréquence	Traduction clinique/biologique	Aspect anatomopathologique	Traitement	Pronostic
1	5-25%	Asymptomatique	Glomérulonéphrite mésangiale minime Glomérule normal en microscopie optique, avec dépôts mésangiaux en IF.	-	Très bon
2	25-30%	Souvent asymptomatique Protéinurie modérée	Glomérulonéphrite mésangiale proliférative Hypercellularité mésangiale pure en MO avec dépôts mésangiaux en IF.	± corticoïdes	Bon
3	20-30%	Syndrome œdémateux ± HTA, protéinurie, ± insuffisance rénale	Glomérulonéphrite proliférative focale : (= touchant moins de 50 % des glomérules). prolifération endocapillaire ± extracapillaire, active ou inactive	Corticoïdes et IS	Réservé
4	50%	Œdèmes, HTA, Syndrome néphrotique, insuffisance rénale, hématurie	Glomérulonéphrite proliférative diffuse (= touchant plus de 50 % des glomérules) prolifération endocapillaire ± extracapillaire, active ou inactive	Corticoïdes et IS	La plus grave
5	10%	Œdèmes, syndrome néphrotique	Glomérulonéphrite extra-membraneuse Dépôts sous-épithéliaux, globaux ou segmentaires	Corticoïdes ±IS	Favorable
6		Protéinurie résiduelle insuffisance rénale	Glomérulonéphrite scléreuse avancée	-	Réservé

IS= Immunosuppresseur

Il existe des formes mixtes associant 2 types d'atteinte glomérulaire. Le pronostic et le traitement dans ce cas sont conditionnés par l'atteinte la plus grave.

### c.2. Les lésions tubulaires et interstitielles

Elles sont exceptionnellement isolées. Elles sont suspectées devant la constatation d'une leucocyturie persistante survenant en dehors de toute infection urinaire. Anatomopathologiquement, il s'agit d'un infiltrat inflammatoire fait de cellules mononuclées, un épaississement des basales et une atrophie tubulaire.

### c.3. Les lésions vasculaires

Elles s'associent habituellement à une atteinte glomérulaire sévère et une hypertension artérielle maligne. Des thromboses artériolaires et des glomérules ischémiques peuvent être observées. Les thromboses des veines rénales sont une complication du syndrome néphrotique.

## 3.2.9. LES MANIFESTATIONS NEUROPSYCHIATRIQUES

Leur fréquence est variable entre 20 et 70% des cas (10 à 23% des cas dans la série tunisienne). Elles sont dominées par les crises convulsives et les troubles psychiatriques. Elles peuvent être graves, occasionnant près du ¼ des décès.

### a. Les manifestations focales :

Elles comportent les manifestations neurologiques suivantes :

a.1. Les crises épileptiques (15%) de tous types, dépour-

vues de signification péjorative quand elles sont cliniquement isolées. Elles sont souvent associées à la présence des anticorps anti-phospholipides. Elles peuvent précéder les autres manifestations systémiques de plusieurs années, posant alors le problème d'un lupus induit par les anti-comitiaux. Le lupus doit être évoqué chez une femme jeune et après avoir écarté les autres causes métaboliques et infectieuses.

a.2. Les accidents vasculaires cérébraux responsables de déficits moteurs et/ ou sensitifs de topographies variées. Ils sont transitoires ou constitués, très souvent ischémiques (généralement dans le cadre d'un SAPL).

a.3. Les atteintes des paires crâniennes (10%).

a.4. Les mouvements anormaux avec surtout une chorée trouvée dans 1.5 à 2.5%, très évocatrice du lupus quand elle est associée à des polyarthrites.

a.5. Les atteintes médullaires à type de myélites transverses responsables de paraplégies.

### b. Les manifestations diffuses

Elles comportent les troubles psychiques (10 à 50%) à type de psychose, de troubles dépressifs ou anxieux ainsi que des troubles mnésiques et cognitifs fréquents mais généralement mineurs.

### c. Les neuropathies périphériques (5 à 10%) :

\* Cliniquement : une multinévrite

\* Anatomopathologiquement : dégénérescence axonale avec ou sans vascularite.

### d. La méningite aseptique (0,7 à 8%) :

Il s'agit alors d'une méningite lymphocytaire aseptique.

### e. Les données de l'imagerie :

Elles ne sont pas spécifiques.

- **La TDM cérébrale** peut montrer des lésions ischémiques ou hémorragiques ou être normale.

- **L'Angio-IRM** cérébrale est plus performante que le scanner. Elle peut révéler des hypersignaux en T2 de la substance blanche qui sont très évocateurs du lupus lorsqu'ils sont de siège périventriculaire.

### 3.2.10. LES MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES:

Les manifestations hématologiques peuvent avoir une traduction clinique et/ou biologique :

#### a. Les hypertrophies des organes hématopoïétiques

##### a.1. Les adénopathies (20-60%) :

Il s'agit d'adénopathies inflammatoires souvent de type réactionnel, parfois une lymphadénite histiocytaire nécrosante de Kikuchi ou un lymphome peuvent être associés au lupus.

##### a.2. La splénomégalie (9-22%)

Une splénomégalie de taille modérée peut être observée même en dehors de toute hémolyse ou thrombopénie. Parfois il s'agit d'une atrophie splénique de mécanisme inconnu.

#### b. Les cytopénies :

##### b.1. L'anémie :

Fréquente et de mécanismes divers :

- Anémie hémolytique auto-immune (5-10%) : il s'agit d'une anémie régénérative avec des signes biologiques d'hémolyse (augmentation de la bilirubine à prédominance libre, des taux élevés des LDH et diminution de l'haptoglobine) et un test de Coombs direct positif.
- Anémie ferriprive : fréquente chez des femmes en âge de procréation, parfois en rapport avec des saignements minimes et chroniques secondaires à une thrombopénie ou aux anti-inflammatoires.
- Anémie d'origine inflammatoire
- Anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique

**b.2. La leucopénie (20-80%)** : il s'agit le plus souvent d'une lymphopénie parfois associée à une neutropénie.

**b.3. La thrombopénie (7 à 50%).** Elle est le plus souvent asymptomatique, rarement grave occasionnant des complications hémorragiques (purpura, ecchymoses, ménorragies...)

#### c. Les troubles de l'hémostase :

Il s'agit essentiellement d'un allongement du TCK en rapport avec la présence de l'anticorps anticoagulant circulant de type lupique ;

### 3.2.11. LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES ET HÉPATIQUES (RARES)

Les manifestations digestives sont très polymorphes et découlent de mécanismes variables plus ou moins intriqués. Il peut s'agir de pancréatite, de cholestyite alithiasique, d'entérite lupique, de thromboses viscérales...L'anorexie, les nausées et les vomissements accompagnent souvent les poussées de la maladie.

## 4. LES ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES

### 4.1. ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES DÉCISIVES POUR LE DIAGNOSTIC

• **Les anticorps antinucléaires (AAN)** sont présents dans 90 à 98%. C'est un excellent test de dépistage car

leur négativité avec un titre < 1/160 rend extrêmement improbable le diagnostic de LES. En revanche, ils ne sont pas spécifiques du LES.

• **Les Ac anti-DNA natifs** : positifs dans 70 à 90% des cas, ils sont très évocateurs du LES. Leurs taux seraient corrélés à une nouvelle poussée de la maladie en l'occurrence rénale.

• **Les Ac anti-Sm** : sont hautement spécifiques mais rares (15 à 30%).

• **Les Ac anti-nucléosomes** : sont les plus spécifiques et les plus précoces à détecter au début de la maladie.

• **Les Ac anti -histone** : peuvent se voir aussi bien au cours du lupus induit qu'un authentique lupus érythémateux systémique.

• **Les Ac anti-RNP** : positifs dans 30% des LES.

• **Les Ac anti ribosomes** : sont rarement détectés et ont été souvent associés au neuro-lupus.

### 4.2. ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES NON SPECIFIQUES :

- Diminution du complément sérique (par activation ou déficit) associée à l'activité de la maladie en particulier au cours d'une atteinte rénale
- Anticorps anti SSA et / ou anti SSB qui peuvent se voir au cours du lupus même en l'absence d'un syndrome de Sjögren associé
- Anticorps anti-phospholipides, anticardiolipine, anti  $\beta$ 2 glycoprotéine1, anticoagulant circulant
- Cryoglobulinémie et complexes immuns circulants.
- Positivité du latex et waaler rose.

## 5. DIAGNOSTIC POSITIF

Devant les difficultés diagnostiques retrouvées au cours du lupus, l'*American College of Rheumatology* a établi des critères de classification (et non de diagnostic) permettant d'homogénéiser les études scientifiques. Ces critères sont au nombre de 11 (révisés en 1997).

Critères ACR 1997
1. Eruption malaire en aile de papillon
2. Lésions de lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées
5. Polyarthrite non érosive
6. Pleurésie et/ou péricardite
7. Atteinte rénale : protéinurie $\geq 0,5$ gr/24h ou cylindres urinaires
8. Atteinte neurologique : convulsions ou psychose
9. Atteinte hématologique : anémie hémolytique auto-immune ou leucopénie ou lymphopénie (si elles sont confirmées sur un autre prélèvement à 8 semaines d'intervalle ou thrombopénie
10. Présence d'anticorps anti-DNA natif, d'anticorps anti-Sm ou d'anticorps anti-cardiolipines ou d'anticorps anticoagulant circulant lupique
11. Présence des anticorps anti-nucléaires à titre significatif
<b>Quatre critères sont nécessaires pour la classification du lupus érythémateux systémique</b>



De nouveaux critères SLICC/ACR ont été établis en 2012.

Critères SLICC/ACR 2012	
Critères cliniques	Critères immunologiques
<b>Lupus cutané aigu ou subaigu :</b> Rash malaire, lupus bulleux, nécrolyse épidermique toxique, rash maculo-papuleux, rash dans le cadre d'une photosensibilité, lésion psoriasiforme, lésion annulaire polycyclique	Anticorps anti-nucléaires $\geq$ norme du laboratoire
<b>Lupus cutané chronique :</b> Rash discoïde, lésion verruqueuse, panniculite lupique, lupus tumidis, lupus engelure, lésion type lichen plan	Anti-ADN double brin $>$ norme du laboratoire
Lésion muqueuse orale ou nasale : Palais, bouche, langue ou nez	Anti-Sm
<b>Alopécie non cicatricielle :</b> Lésion diffuse avec des cheveux cassés visibles	Anticorps anti-phospholipides
Synovites $\geq 2$ articulations ou douleur $\geq 2$ articulations+ dérouillage matinal	C3,C4, CH50 abaissé
Sérite : Pleurésie $\geq 1$ jour, Péricardite $\geq 1$ jour	Test de Coombs direct positif
<b>Atteinte rénale :</b> Protéinurie $> 0,5$ gr/24h ou hématurie	
<b>Atteinte neurologique :</b> Epilepsie, psychose, mononévrite, myélite, neuropathie périphérique, état confusionnel aigu	
Anémie hémolytique	
Leucopénie : Leucocytes $< 4000/\text{mm}^3$ ou lymphocytes $< 1000/\text{mm}^3$	
Thrombopénie $< 100\ 000/\text{mm}^3$	
Quatre critères dont <b>un clinique et un immunologique ou en présence d'une néphropathie lupique avec une confirmation histologique et des AAN positifs ou anti-DNA natifs</b>	

## 6. FORMES CLINIQUES :

### 6.1.FORMES SELON LE TERRAIN :

#### 6.1.1. GROSSESSE :

La grossesse est un facteur déclenchant de la maladie ou de nouvelles poussées. La grossesse doit être programmée au moins après 6 mois de rémission et nécessite une surveillance régulière clinique et biologique.

Le traitement de fond par les antipaludéens de synthèse doit être maintenu durant la grossesse.

Les grossesses chez les patientes lupiques peuvent se compliquer de fausses couches spontanées, de mort fœtale in utéro, de retard de croissance intra-utérin, de lupus néonatal ou de bloc auriculo-ventriculaire congénital en rapport avec un passage placentaire des anticorps anti-SSA.

Lorsque la grossesse n'est pas permise, une contraception efficace doit être prescrite. Les contraceptifs oraux à base de progestatifs sont à privilégier. Ceux à base d'œstrogènes sont contre-indiqués. Les dispositifs intra-utérins sont à éviter.

#### 6.1.2. SUJET ÂGÉ (10%)

Le lupus du sujet âgé est caractérisé par :

- Une diminution de la prédominance féminine
- Une installation progressive et insidieuse, avec des présentations atypiques
- Une rareté des manifestations viscérales graves, en l'occurrence rénales et neurologiques
- Un pronostic souvent favorable

#### 6.1.3. SUJET MASCULIN

Le lupus du sujet masculin est rare (10 à 12%). Autrefois considéré comme un facteur de mauvais pronostic, il s'est avéré que ce pronostic réservé était en rapport avec

un long délai de diagnostic au stade de manifestations viscérales graves.

#### 6.1.4. ENFANT

Les formes de l'enfant ont des manifestations cliniques similaires à celles de l'adulte, néanmoins, elles sont caractérisées par une fréquence plus importante de la néphropathie lupique et un pronostic plus réservé.

### 6.2.FORMES ASSOCIEES :

#### 6.2.1. CONNECTIVITES

L'association de 2 ou plusieurs connectivites est une situation fréquente (terrains génétiques proches, anomalies dysimmunitaires ...). Les associations les plus fréquentes au cours du lupus sont rapportées avec le syndrome de Sjögren et la polyarthrite rhumatoïde.

#### 6.2.2. LE SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES ASSOCIÉ

Le syndrome des anti-phospholipides SAPL s'associe le plus souvent au lupus érythémateux systémique. Il est caractérisé par des manifestations obstétricales (Fausses couches spontanées précoces, mort fœtale in utéro, pré-éclampsie) et/ou des manifestations thrombotiques (thromboses veineuses et/ou artérielles) et/ou une thrombopénie. Au plan immunologique, il est caractérisé par la présence des anticorps anti-phospholipides dont les plus fréquents et les plus couramment recherchés sont : les anticorps anti-cardiolipines, les anticorps anti-Bêta 2 Glycoprotéine I et l'anticorps anti-coagulant circulant de type lupique (cf annexe 2).

**6.2.3. AUTRES PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES :** thyroïdite autoimmune, maladie cœliaque, myasthénie, insuffisance surrénalienne ...

### 6.3. LUPUS INDUIT

Le lupus induit par des médicaments est caractérisé par des formes mineures, peu sévères, généralement sans atteintes viscérales graves et de bon pronostic. La guérison est généralement obtenue à l'arrêt du médicament inducteur. La liste des médicaments incriminés est non exhaustive (cf annexe 3).

## 7. DIAGNOSTICS DIFFERENTIEL :

Le diagnostic différentiel se discute surtout devant les formes inaugurales atypiques, mono-symptomatiques et/ou incomplètes :

- Devant un lupus discoïde initialement isolé, le diagnostic se pose avec le lupus chronique qui correspond à une atteinte cutanée isolée sans manifestation viscérale. Les anticorps anti-DNA sont négatifs.
- Devant une polyarthrite, on évoque :
  - o Le rhumatisme post-streptococcique : mais les arthralgies sont fugaces et migratrices touchant les petites et les grosses articulations avec une infection streptococcique récente.
  - o La polyarthrite rhumatoïde : Les atteintes articulaires sont déformantes et destructrices surtout des petites articulations épargnant en général les inter-phalangiennes distales. Dans ce cas, les anticorps anti CCP sont positifs.
  - o L'arthrite chronique juvénile se discute dans les lupus à début pédiatrique.
- Devant une fièvre prolongée le diagnostic se pose avec une infection essentiellement à type d'endocardite infectieuse ou de tuberculose.
- Devant une crise convulsive révélatrice, on peut évoquer une anomalie métabolique (hypocalcémie, hypoglycémie), une encéphalite infectieuse, une vascularite ou une thrombophlébite cérébrale.

## 8.TRAITEMENT :

### 8.1. BUTS :

A court terme : traiter la ou les atteintes viscérales au cours des poussées de la maladie et stopper l'évolution du processus inflammatoire le plus rapidement possible.  
A long terme : diminuer la fréquence des poussées, obtenir une rémission la plus complète et la plus longue que possible et améliorer la qualité de vie des patients, prévenir les effets secondaires des traitements

### 8.2.MOYENS :

#### 8.2.1. MESURES GÉNÉRALES :

Une hygiène de vie visant à lutter contre les facteurs favorisant les poussées de la maladie est nécessaire ou recommandée

- Protection solaire : éviter l'exposition au soleil, porter des vêtements couvrants, utiliser un écran solaire à fort indice de photo-protection.
- Traiter et éradiquer tout foyer infectieux.
- Arrêter le tabagisme.
- Programmer et planifier les grossesses lors des périodes de rémission.
- Arrêter toute prise d'œstrogènes.
- Contraception efficace : les progestatifs de synthèse mi-

cro-dosés représentent le moyen le plus adapté chez les lupiques.

- Arrêter le médicament inducteur si lupus induit.
- Vaccination : les vaccins vivants sont contre-indiqués en cas d'immunosuppression. Le vaccin anti-pneumococcique et la vaccination anti-grippale sont conseillées.

#### 8.2.2. MOYENS LOCAUX :

##### a. Les dermocorticoïdes :

Ils sont indiqués devant des plaques discoïdes peu nombreuses, non cicatricielles.

##### b. Les infiltrations articulaires par corticoïdes :

Ils sont indiqués en cas d'échec du traitement par anti-inflammatoire non stéroïdiens.

#### 8.2.3. MOYENS GÉNÉRAUX :

##### a. Antipaludéens de synthèse :

Hydroxychloroquine (Plaquénil® 200 mg) à la dose de 6.5 mg/kg/j ou la chloroquine (Nivaquine® 100mg) à la dose de 3.5mg/kg/j. Ils sont utilisés comme traitement de fond de la maladie vu leur effet préventif de survenue de nouvelles poussées. Leurs effets indésirables sont dominés par la rétinopathie pigmentaire avec trouble de la vision des couleurs justifiant la pratique d'un examen ophtalmologique au début du traitement et tous les ans à partir de la 5ème année d'exposition. Les autres effets indésirables sont l'hyperpigmentation cutanée et beaucoup plus rarement les troubles du rythme ou une myopathie. Ils ne sont pas contre-indiqués en cas de grossesse et d'allaitement.

**b. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :** indiqués essentiellement en cas d'atteinte articulaire. Leurs principaux effets indésirables sont : l'insuffisance rénale, la gastrototoxicité, la cardiotoxicité, l'hépatite ou la méningite aseptique pour l'Ibuprofène.

**c. Les corticoïdes :** Ils sont associés au traitement adjuvant avec un régime hypocalorique, hyperprotidique, hypoglycémique et hyposodé. La posologie est variable selon la forme clinique.

**d. Les immunosuppresseurs :** Ils permettent de mieux contrôler les formes graves résistantes aux corticoïdes. Ils peuvent également être utiles dans un but d'épargne cortisonique. Les plus utilisés au cours du lupus sont :

- Le cyclophosphamide (Endoxan®)
- L'azathioprine ou Imurel® souvent utilisé en relai au cyclophosphamide
- Le mycophénolatemofétil ou Cellcept®
- Le méthotrexate

##### e. Autres :

- Les immunoglobulines intra-veineuses : rarement utilisées, réservées aux formes aiguës mettant en jeu le pronostic vital.
- La biothérapie : notamment le Rituximab (anti-CD20) qui peut être utilisé dans les formes sévères et réfractaires.
- Les anti-vitamines K au long cours si thromboses veineuses et artérielles
- Aspirine si anti-phospholipides positifs sans manifestations cliniques, à visée prophylactique.

### 8.3. INDICATIONS (ANNEXE 3) :

Les antipaludéens de synthèse sont un traitement de fond de la maladie lupique. Ils sont prescrits systématiquement quel que soit la forme clinique et dès que le diagnostic est

établi. Les autres traitements se discutent selon la forme clinique :

### 8.3.1. MANIFESTATIONS CUTANÉES :

Les antipaludéens de synthèse, les topiques corticoïdes locaux et la protection solaire sont indiqués.

### 8.3.2. MANIFESTATIONS ARTICULAIRES :

Les AINS sont indiqués de première intention.

Les corticoïdes sont utilisés à faible dose (0.2 mg/kg/j) en cas d'inefficacité des AINS.

Le Méthotrexate peut être utilisé en cas de cortico-dépendance ou de cortico-résistance.

### 8.3.3. SÉRITES :

Les corticoïdes à la dose de 0.5 mg/kg/j d'équivalent de prednisone sont indiqués.

### 8.3.4. ANÉMIE HÉMOLYTIQUE AUTO-IMMUNE ET THROMBOPÉNIE SÉVÈRE (PLAQUETTES < 30 000 EL/MM3)

La corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j d'équivalent de prednisone.

En cas de cortico-dépendance ou de cortico-résistance, les anti-CD20 peuvent être utilisés en 2ème intention. Dans les formes sévères pouvant engager le pronostic vital, le méthylprednisolone en intraveineux (15mg/kg/j) et/ou des perfusions d'immunoglobulines peuvent être utilisés.

### 8.3.5. NÉPHROPATHIE LUPIQUE :

La néphroprotection est indiquée quelque soit la forme. On utilise les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.

Se discute selon la classe anatomopathologique (Haute Autorité de santé 2020) : (Cf : Tableau ISN/RPS (2003) classification of lupus nephritis) :

o Classe I et II : Aucun traitement spécifique n'a démontré son efficacité. Dans certaines circonstances, notamment en cas de syndrome néphrotique, on peut être amené à proposer une corticothérapie.

o Classe III et IV : corticoïdes + immunosuppresseur (cyclophosphamide/ mycophénolatemofétil)

o Classe V : La corticothérapie n'est indiquée que dans les cas suivants :

- **Syndrome néphrotique**

- **Ou protéinurie  $\geq$  2g/24 heures ( $\geq$  2g/g de créatininurie)**

- **Et/ou progression d'une insuffisance rénale sans autre cause que la glomérulonéphrite classe V pure.**

Un immunosuppresseur peut être associé (le mycophénolatemofétil est le plus utilisé)

o Classe VI : Aucun traitement supplémentaire spécifique du lupus n'est nécessaire.

### 8.3.6. MYOCARDITE :

Corticothérapie à forte dose (1mg/kg/j) et immunosuppresseur (cyclophosphamide)

### 8.3.7. MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES :

Corticothérapie à forte dose (1mg/kg/j) avec ou sans immunosuppresseur (cyclophosphamide ou azathioprine).

## 8.4. SURVEILLANCE (ANNEXE 5)

## 9. EVOLUTION

L'évolution du lupus est imprévisible. Elle se fait en général par poussées de nature et de sévérité variables, entrecoupées de période de rémission plus ou moins complètes et plus ou moins longues.

L'évolution du lupus peut être émaillée de certaines complications, dont les principales sont :

- Les complications infectieuses : fréquentes (25 à 50%) du fait de l'immunodépression en rapport avec la maladie et les traitements utilisés, elles représentent encore l'une des principales causes de mortalité au cours du lupus en Tunisie. Les infections bactériennes sont les plus fréquentes (60%) à germes banals ou à germes spécifiques (surtout la tuberculose dans notre pays), suivies par les infections virales (en l'occurrence zona et cytomégalo-virus), parasitaires et mycosiques. Tout foyer infectieux quelque soit sa nature doit être rapidement traité afin d'éviter le déclenchement de nouvelles poussées.
- L'athérosclérose précoce en rapport avec l'inflammation chronique et l'utilisation prolongée des corticoïdes.
- Les néoplasies dont la fréquence au cours du lupus est plus élevée que dans la population générale. Elles sont favorisées par une large utilisation des immunosuppresseurs.
- L'iatrogénie en rapport avec la corticothérapie prolongée et les immunosuppresseurs.

## 10. PRONOSTIC

Le pronostic du lupus a été nettement amélioré ces dernières années grâce à une meilleure connaissance de la maladie et une performance des tests immunologiques permettant un diagnostic précoce et grâce à une meilleure approche de l'étiopathogénie permettant ainsi un traitement plus ciblé.

Les facteurs de mauvais pronostic sont :

- Âge de début jeune
- Mauvaise conditions socioéconomiques et difficulté d'accès aux soins
- Néphropathie lupique classe III et IV
- Insuffisance rénale
- Atteinte du système nerveux central
- Myocardite / Insuffisance cardiaque

La mortalité au cours du lupus est dominée par 2 pics :

a. Un pic de mortalité précoce survenant au cours des premières années d'évolution de la maladie en rapport avec les manifestations viscérales du lupus et les complications infectieuses.

b. Un pic de mortalité tardive en rapport avec l'athérosclérose et ses complications et les néoplasies.



# ANNEXES

## ANNEXE 1 :

### Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Données de l'étude multicentrique TULUP

#### Rationnel

Le Lupus érythémateux systémique (LES) est une affection caractérisée par un grand polymorphisme clinique et immunologique et une variabilité considérable en fonction de l'origine ethnique et géographique. Les études de cohorte concernant des populations arabes sont très rares et celles concernant les populations nord-africaines et en particulier tunisiennes sont exceptionnelles.

#### Patients et Méthodes

Nous avons réalisé une analyse rétrospective descriptive et analytique des dossiers médicaux des patients atteints de LES et suivis dans 14 services de Médecine Interne en Tunisie entre 1989 et 2006. Nous avons retenu ceux des patients ayant au moins 4 des 11 critères de la classification de l'American College of Rheumatology révisés en 1997. L'âge, le sexe, le mode de présentation, le délai du diagnostic, les manifestations cliniques, les explorations pratiquées, les complications, les modalités thérapeutiques et le profil évolutif ont été relevés dans chaque dossier.

La saisie des données et l'analyse statistique ont été effectuées au moyen du logiciel Epi Info.

Nos résultats ont été comparés à ceux des autres séries de la littérature afin de dégager les particularités du LES en Tunisie.

#### Résultats

Les observations de 749 patients ont été retenues. Il s'agissait de 676 femmes et 73 hommes.

L'âge moyen au moment de l'apparition des premières manifestations relatives au LES était de 30,6 ans (extrêmes de 02 et de 76 ans). Le délai moyen entre l'apparition des premiers signes de la maladie et le diagnostic du LES était de 15,26 mois. Le mode de présentation du LES était extrêmement polymorphe et le plus souvent le tableau clinique associait plusieurs manifestations intriquées. La maladie était révélée dans 63% des cas par l'association d'une fièvre, de polyarthralgies et de manifestations cutanées. Les fréquences cumulées des manifestations cliniques étaient variables : dermatologiques (83,2%), articulaires (87,2%), néphropathie lupique (50,8%), manifestations respiratoires (26,6%), manifestations cardiaques (31,9%), neurolupus (37%). Les anticorps antinucléaires étaient positifs dans 98% des cas, les anti DNA natifs dans 77,3% des cas et les anti Sm dans 44,8% des cas. Un syndrome des anti phospholipides a été diagnostiqué dans 10,9 % des cas.

Parmi les 749 patients étudiés, 56 sont décédés à un âge moyen de  $34,7 \pm 12,6$  ans. Le décès était survenu dans un délai moyen de 48 mois par rapport aux premières manifestations. Les complications infectieuses demeuraient les premières causes de mortalité (26,5%).

#### Conclusion

Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques de nos patients tunisiens atteints de LES étaient semblables aux autres séries étrangères à l'exception de la fréquence élevée du rash malaire et des anticorps anti Sm.

*Pour plus de détails, consultez la publication : International Journal of Rheumatic Diseases 2013; 16: 539–546*

**Critères cliniques :****1. Thrombose vasculaire**

Au moins un épisode thrombotique artériel, veineux ou des petits vaisseaux, touchant tout tissu ou organe. La thrombose doit être confirmée par un critère objectif et validé (aspect typique à l'imagerie ou lors de l'examen anatomopathologique ; la thrombose doit être présente sans qu'il y ait une inflammation vasculaire sous-jacente)

**2. Morbidité obstétricale**

- a. Survenue d'au moins une mort fœtale inexpliquée, à ou après 10 semaines d'aménorrhée, avec morphologie fœtale normale documentée par une échographie ou par examen macroscopique,
- b. Survenue d'au moins une naissance prématurée avant 34 semaines d'aménorrhée, d'un fœtus morphologiquement normal, en rapport avec la survenue d'une éclampsie ou d'une pré-éclampsie sévère, ou avec démonstration d'une insuffisance placentaire,
- c. Survenue d'au moins 3 fausses couches consécutives et inexpliquées avant 10 semaines d'aménorrhée, après exclusion d'une anomalie anatomique ou hormonale maternelle, et d'une anomalie chromosomique maternelle ou paternelle.

**Critères biologiques :**

1. Anticoagulant circulant lupique présent à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle, détection selon les recommandations de l'International Society of Thrombosis and Hemostasis ;
2. Anticorps anticardiolipines (IgG et/ou IgM) présents à au moins 2 reprises, à un titre intermédiaire ou élevé (> 40UGPL ou MPL, ou > 99e percentile), mesuré par une technique ELISA standardisée ;
3. Anticorps anti-beta2GPI (IgG ou IgM) présents à un titre > au 99e percentile, à au moins 2 reprises, à 12 semaines d'intervalle selon une technique ELISA standardisée.

*Les critères de SAPL sont remplis si au moins un critère clinique et un critère biologique sont présents. Le critère biologique doit être présent sur 2 examens au moins à 12 semaines d'intervalle, entre 12 semaines et 5 a*

### ANNEXE 3

#### MEDICAMENTS LES PLUS INDUCTEURS DE LUPUS

acebutolol  
carbamazépine  
chlorpromazine

isoniazide  
méthyldopa  
minocycline

pénicilline  
quinidine  
sulfasalazine

#### CAS ISOLÉS

acide nalidixique  
acide para-aminosalicylique  
aminoglutéthimide  
anthiomaline  
aténolol  
bétaxolol  
captopril  
cinnarizine  
clonidine  
contraceptifs oraux  
danazol  
diclofénac  
diltiazem  
diphénylhydantoïne  
disopyramide  
énalapril  
éthosuccimide  
griséofulvine  
hydrochlorothiazide  
ibuprofène

interféron alpha, gamma  
labétalol  
lévopromazine  
lithium  
lovastatine  
méphénytoïne  
mésalazine  
méthysergide  
méthyl thiouracile  
minoxidil  
nitrofurantoinne  
olsalazine  
oxpranolol  
pénicilline  
perphénazine  
phénylbutazone  
pindolol  
practolol  
prazosine  
primidone

prométhazine  
propanolol  
propyl thiouracile  
psoralène  
pyrithioxine  
sels d'or  
simvastatine  
sotalol  
spironolactone  
streptomycine  
sulindac  
sulfonamides  
tétracyclines  
thionamide  
timolol collyre  
tolazamide  
triméthadione  
valproate  
vérapamil

### ANNEXE 4 : Moyens thérapeutiques et leurs indications dans le traitement du LES

Molécules	Indications	EI
AINS	Arthrite	myalgies, sérosites, céphalées Toxicité gastro-intestinale, hépatique et rénale,
Corticostéroïdes	en application topique, entérale ou parentérale selon le type et la sévérité d'atteinte d'organe	Ostéoporose, ostéonécrose, hypertension, dyslipidémie, diabète, prise pondérale, caractère
Antimalariques	Toutes les formes	Rétinopathie, plaintes digestives, rash, myalgies, céphalées. Anémie hémolytique en cas de déficit en G6PD
Azathioprine	Néphrite lupique proliférative, autres atteintes d'organes graves	atteinte hématologique/ cholestase
Méthotrexate	Arthrite, atteinte cutanée corticodépendante ou corticorésistante	Hépatotoxicité, Mucite, aplasie médullaire, fibrose pulmonaire, tératogénicité
Mycophénolatemofetil	Atteinte rénale classe III, IV et V	Aplasie médullaire, plaintes digestives, myalgies
Cyclophosphamide	Atteinte rénale III ou IV et neurologique, hémorragie alvéolaire	Aplasie médullaire, cystite hémorragique, hémopathies, néoplasies, infertilité, infections
Rituximab,	Formes réfractaires	Infections opportunistes, allergies
Cyclosporine	Atteinte rénale proliférative et hématologique	Hypertension artérielle, toxicité hépatique et rénale, Aplasie médullaire, hypertrophie gingivale, dyslipidémie, hyperuricémie,
IVIG	Thrombopénie symptomatique,	Fièvre, myalgies, arthralgies, céphalées
Dapsone	Atteinte cutanée érythémateuse	Anémie hémolytique en cas de déficit en G6PD, méthémoglobinémie

## ANNEXE 5 : Modalités de surveillance au cours du lupus érythémateux systémique

Evaluation	Bilan initial	A chaque visite	Bilan annuel
Anamnèse et examen clinique complet	+	+	+
TA	+	+	+
Electrocardiogramme	+	+	+
VS, CRP	+ CRP souvent basse, augmentée, infection possible.	+	+
Fonction rénale (y compris sédiment urinaire, protéinurie de 24H, créatinine)	+	+	+
Complément (C3, C4)	+	+	+
Fonction hépatique	+		+
AAN	+		
Anti-DNA	+	+	+
Facteurs de risque cardio-vasculaires	+		+
Radio thorax	+		
Ostéodensitométrie			+ (si corticothérapie)
Echographie cardiaque	+		Selon la clinique
Vaccination	+		+

## TESTS D'ÉVALUATION

Question n° 1 : Citer les facteurs étiologiques du LES

Question n° 2 : Citer les 3 anticorps les plus spécifiques du LES

Question n° 3 : Quelles sont les conséquences du lupus érythémateux systémique sur le fœtus ?

Question n° 4 : Citez quatre indications à un traitement de première intention par immunosuppresseur au cours du lupus érythémateux systémique.

### RÉPONSES

Q1 :  
Réponse : Endocriniens (péri-partum, oestro-progestatifs)  
Médicamenteux  
Exposition aux rayons UV  
Infections  
Q2 :  
Réponse : Ac anti nucléosomes, Ac anti Sm, Ac anti DNA  
Q3 :  
Réponse : - Avortement et mort fœtale in utero, Retard de croissance, Lupus néonatal, BAV congénital  
Q4 :  
Réponse : L'atteinte rénale classe III, l'atteinte rénale classe IV, l'atteinte neurologique, la myocardiite

# LES SCLÉRODERMIES SYSTÉMIQUES

## Prérequis

Introduction aux maladies systémiques. Cours de médecine interne. DCEM 3.

Les acrosyndromes vasculaires. Cours de médecine interne. DCEM 3.

Legendre P, Mouthon L. Sclérodermie systémique. EMC - Angéiologie 2018;13(1):1-11

## Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

- 1- Expliquer les mécanismes physiopathologiques de la sclérodermie
- 2- Décrire et reconnaître les manifestations cutanées de la sclérodermie systémique
- 3- Décrire les manifestations viscérales de la sclérodermie systémique
- 4- Proposer une hiérarchie d'examens complémentaires selon le type de l'atteinte clinique
- 5- Décrire les anomalies capillaroscopiques au cours de la sclérodermie systémique
- 6- Poser le diagnostic d'une sclérodermie systémique en se basant sur les critères
- 7- Préciser les facteurs de mauvais pronostic de la sclérodermie systémique
- 8- Citer les principaux diagnostics différentiels
- 9- Planifier le traitement de la sclérodermie en fonction de l'atteinte clinique

Mise à jour : juin 2021

## 1- INTRODUCTION DEFINITION :

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune non spécifique d'organe faisant partie des connectivites. Elle est caractérisée sur le plan clinique par des manifestations cutanées caractéristiques permettant d'évoquer le diagnostic et des manifestations viscérales dont les plus fréquentes sont digestives, pulmonaires et cardiaques qui font sa gravité. Sur le plan anatomopathologique, on note une fibrose du tissu conjonctif et des altérations vasculaires et sur le plan immunologique la présence d'auto-anticorps.

Il s'agit de deux maladies en une : une vasculopathie et une fibrose. Les manifestations cliniques peuvent être en rapport avec un dépôt de collagène au niveau du tissu conjonctif (sclérose cutanée, pulmonaire, œsophagienne, cardiaque) ou en rapport avec une vasculopathie associée responsable du phénomène de Raynaud et de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

## 2- EPIDEMIOLOGIE

La sclérodermie est une maladie rare dont la prévalence est hautement variable selon les séries de 28 à 253 cas/1 million d'adultes. Son incidence est de 2,3 à 16 nouveaux cas/1 million/an.

L'âge de début se situe entre 40 et 50 ans et chez la femme entre 30 et 39 ans.

Elle peut survenir chez les sujets jeunes de moins de 20 ans dans 10 % des cas et touche l'enfant dans 1,5 % des cas. Il s'agit d'une pathologie féminine avec un sex-ratio de 2,6 à 6 Femmes /1 Homme.

## 3- ETIOPATHOGENIE

L'étiopathogénie de la sclérodermie n'est pas encore bien connue mais plusieurs facteurs étiologiques ont été incriminés dans le déclenchement et l'entretien de la maladie. Ces facteurs sont responsables des anomalies immunitaires eux-mêmes favorisant la survenue des lésions viscérales.

Il est probable que le déclenchement de la maladie soit la résultante de facteurs environnementaux sur un terrain génétique prédisposé.

### 3-1 FACTEURS ETIOLOGIQUES :

#### A- FACTEURS GÉNÉTIQUES

La responsabilité des facteurs génétiques est évoquée dans la pathogénie de la sclérodermie devant la constatation de sclérodermie au sein de la même famille (parents de premier degré, vrais jumeaux), la prévalence accrue des maladies auto-immunes associées et la présence non fortuite d'haplotypes HLA DR1 DR3 DR5. De même, une certaine influence ethnique est possible comme l'atteste la fréquence accrue de la maladie chez les Indiens et les afro-américains.

#### B- FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Certaines substances toxiques ont été incriminées dans la survenue de la sclérodermie suite à une exposition prolongée à certains produits. Il s'agit de la silice, des solvants organiques, pesticides, herbicides, chlorure de vinyle, des médicaments notamment la bléomycine, les anorexigènes ou le L. tryptophane ainsi que dans les suites de prothèses mammaires à la silicone.

### 3-2 MECANISMES :

La cause exacte n'est pas connue mais plusieurs facteurs interviennent et entretiennent la maladie et sont à l'origine des anomalies immunitaires.

#### A- ANOMALIES DE L'IMMUNITÉ HUMORALE :

Il existe un emballement des lymphocytes B avec sécrétion d'auto-anticorps notamment les anti Scl70 et les anticentromères. On ignore la signification et la pathogénicité de ces auto-anticorps.

Les cytokines participent par la stimulation des fibroblastes à la sécrétion du collagène entraînant un dépôt viscéral responsable des manifestations cliniques.

#### B- ANOMALIES DU FIBROBLASTE

Une partie des anomalies porte sur les fibroblastes qui vont sécréter du collagène normal en qualité et anormal en quantité.

#### C- ANOMALIES DE LA PAROI VASCULAIRE :

Il existe une altération de la microcirculation par prolifération des cellules endothéliales responsable d'une augmentation de la sécrétion de l'endothéline (puissant vasoconstricteur) et une diminution du monoxyde d'azote (NO) (puissant vasodilatateur). Il s'en suit un épaissement intimal correspondant à une fibrose secondaire à des dépôts de collagène, responsable de la microangiopathie et des anomalies vasculaires à type de rétrécissements de la lumière engendrant une oblitération luminale et expliquant ainsi le phénomène de Raynaud et l'HTAP.

## 4- MANIFESTATIONS CLINIQUES

### 4- 1 PHENOMENE DE RAYNAUD

Le phénomène de Raynaud est quasi constant au cours de la sclérodermie systémique, retrouvé dans 95 % des cas et inaugural dans presque 90 % des cas, la précédant de plusieurs mois à plusieurs années. C'est la première expression de l'altération vasculaire endothéliale. Il s'agit d'un phénomène vasomoteur paroxystique des extrémités déclenché par le froid. Le diagnostic est clinique et repose sur l'interrogatoire. Il évolue schématiquement en trois phases successives. Une phase syncope dont le début est brutal, les doigts sont blancs, cadavériques, hypo sensibles et froids. C'est une phase qui dure de quelques minutes à plus d'une heure. Il s'en suit une phase asphyxique qui ne dépasse pas habituellement 30 minutes avec recoloration des doigts qui deviennent cyanosés, engourdis et douloureux. La troisième phase est érythémalgique ou les doigts vont devenir normaux. Il peut toucher les 2 mains de façon bilatérale et symétrique, mais également les orteils, le nez et les oreilles.

L'évolution peut se faire vers la survenue de complications trophiques à type d'ulcérations punctiformes, de gangrènes digitales, de phlyctènes et de cicatrices pulpaire.

### 4- 2 MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES:

Après un délai de quelques mois à quelques années, apparaissent des modifications dermatologiques qui sont quasi constantes. Les mains, avants bras, pieds,

visage et le décolleté sont les localisations les plus fréquemment touchées.

L'atteinte cutanée évolue classiquement en trois stades différents : le stade œdémateux, le stade induré ou scléreux et le stade atrophique. La sclérodactylie débute progressivement, la peau apparaît tendue, donnant un aspect saucissonné aux doigts, il s'en suit une discrète infiltration cutanée qui rend la peau plus difficilement plissable.

Aux stades ultérieurs, la peau apparaît luisante, se colle aux plans sous jacents et devient dure, infiltrée et tendue. Parallèlement, elle devient fine atrophique et les plis cutanés disparaissent. La sudation diminue et les poils disparaissent progressivement.

Les doigts s'effilent, leur mobilité diminue, la flexion et extension complètes deviennent impossibles responsables d'un flessum permanent. Une cicatrice cupuliforme de la pulpe des doigts correspondant à une couche cornée apparaît entre l'ongle et la pulpe digitale. Des ulcérations torpides apparaissent aux extrémités des doigts et orteils pouvant aboutir à des amputations. Des dystrophies capillaires et hémorragies péri-unguéales peuvent être visibles à l'œil nu.

L'aspect du visage est caractéristique avec une peau du front lisse dont les rides s'effacent avec disparition de la mimique. Le nez est effilé et les lèvres amincies avec en périphérie des plis radiés. L'ouverture de la bouche devient limitée dont la mensuration permet de suivre l'évolution de la maladie.

Au stade évolué, la sclérose envahit l'ensemble du visage puis apparaît l'atrophie des muscles masséters réalisant un aspect momifié ou cadavérique du visage. La sclérose s'étend sur le décolleté, le tronc, l'abdomen et la racine des membres. La peau devient tendue pouvant même gêner la mobilité respiratoire.

D'autres manifestations cutanées peuvent être observées :

- Les télangiectasies sont un peloton vasculaire témoin de la prolifération anarchique des cellules endothéliales et disparaissant à la vitro pression. Elles ont une taille de 2 à 20 mm de diamètre, présentes chez 75% des patients et siègent au niveau du visage, des mains, le décolleté, des lèvres et langue.

- Les troubles de la pigmentation s'observent dans 30 % des cas et peuvent être à type surtout d'hyperpigmentation ou d'hypopigmentation avec des zones achromiques pouvant simuler un vitiligo.

- Une calcinose sous cutanée est présente dans 25% des cas, siégeant au niveau des doigts, des mains, tissus mous des avants bras, des coudes ou genoux. Il s'agit d'un dépôt ferme, irrégulier, recouvert d'une peau de couleur normale et se présente sous la forme de petits nodules sous cutanées ou de grosse masse dure pouvant se fistuliser à la peau en laissant sourdre une bouillie crayeuse. Elle peut être visible la radiographie sous la forme d'un amas de grains opaques des parties molles.

- Un prurit généralisé dû à la sécheresse cutanée peut être observé et peut être inaugural de la maladie.

### 4- 3 MANIFESTATIONS DIGESTIVES :

L'atteinte digestive est la plus fréquente après celle de



la peau observée dans 75 à 90 % des cas et survient souvent avant les autres atteintes viscérales. Elle peut toucher l'ensemble du tube digestif et aboutir à un état de dénutrition majeure et sévère, source de morbidité.

#### **A- CAVITÉ BUCCALE :**

L'ouverture de la bouche se réduit responsable d'une gêne fonctionnelle à l'alimentation. L'atteinte du frein de la langue entraîne la réduction de sa mobilité. Un épaissement de la membrane alvéolodentaire est observé dans 30 % des cas, quelque soit le stade évolutif, favorisant l'alvéolyse dentaire et entraînant un déchaussement précoce responsable de la chute des dents.

#### **B- ATTEINTE ŒSOPHAGIENNE :**

Elle est fréquente et précoce observée dans 80 % des cas si sa recherche est systématique. La symptomatologie est variable et non spécifique. Elle peut rester longtemps latente et est symptomatique dans 50 % des cas, se manifestant par une dysphagie basse et des brûlures rétro sternales liées à un reflux gastro-œsophagien.

La fibroscopie digestive permet d'éliminer une autre cause de dysphagie surtout néoplasique et d'évaluer l'importance des lésions d'œsophagite peptique ainsi que ses complications (ulcérations, sténoses, dégénérescence).

La manométrie œsophagienne peut mettre en évidence une diminution voire une disparition du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage ainsi qu'une diminution de l'amplitude et de la coordination des contractions péristaltiques des 2/3 inférieurs de l'œsophage voire une disparition du péristaltisme engendrant la dilatation œsophagienne.

#### **C- ATTEINTE GASTRIQUE :**

Elle est liée à une dilatation gastrique avec une diminution du péristaltisme et d'une gastroparésie avec stase alimentaire et retard de vidange gastrique.

d- Atteinte de l'intestin grêle :

Elle s'observe dans 50% des cas dans les séries autopsiques, mais les signes cliniques sont rares faits de douleurs abdominales chroniques et de ballonnements abdominaux. Deux tableaux différents peuvent se voir : le syndrome pseudo-obstruction intestinale (SPOI) et le syndrome de malabsorption.

Le SPOI est exploré par le transit du grêle montrant une dilatation intestinale prédominant au niveau de l'intestin grêle proximal avec niveaux liquides, sans véritable obstacle mécanique.

Le syndrome de malabsorption, observé dans 20% des sclérodermies, est de mauvais pronostic. Il se manifeste par une stéatorrhée associée à des signes carenciels. Il est secondaire à la pullulation microbienne favorisée par la stase intestinale.

#### **E- ATTEINTE COLIQUE :**

Elle est moins fréquente et se manifeste par une constipation opiniâtre aboutissant à la formation de fécalomes mais aussi de douleurs coliques ou d'une alternance diarrhée et de constipation.

L'atteinte fonctionnelle ano-rectale peut entraîner une incontinence fécale par absence de reflexe recto-anal inhibiteur et parfois le développement d'un prolapsus rectal.

### **4- 4 MANIFESTATIONS PULMONAIRES :**

C'est la première des manifestations viscérales graves susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital. Il s'agit d'une complication majeure de la sclérodermie dont la fréquence est de 50 à 80 %.

Deux types d'atteintes peuvent se voir : la pneumopathie infiltrante diffuse (PID) et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Les pneumopathies infiltrantes diffuses, les plus fréquemment observées au cours de la sclérodermie systémique sont la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) suivie par la pneumopathie interstitielle commune ou usuelle (UIP).

Elles se manifestent cliniquement par une dyspnée d'effort, une toux sèche et des râles crépitants aux deux bases.

La radiographie thoracique peut être normale dans les formes débutantes ou montrer dans 20-50 % des cas un syndrome interstitiel réticulonodulaire bilatéral prédominant aux deux tiers inférieurs des poumons.

L'examen de référence est la TDM-Haute Résolution, elle peut être anormale alors que la radiographie est normale.

Elle permet de dépister la pneumopathie interstitielle de manière très précoce sous forme d'opacités en verre dépoli témoignant d'une réaction inflammatoire associées à des opacités réticulées septales ou intralobulaires avec parfois des bronchectasies par traction. L'évolution est marquée par un remplacement des opacités par la formation de rayons de miel et/ou de bronchectasies par traction correspondant à des aires de fibrose plus évoluée. Ces anomalies prédominent dans les régions postérieures et périphériques des lobes inférieurs puis s'étendent vers les hiles et sommets.

L'épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) est l'examen le plus objectif et le plus sensible en cas de PID débutante. Elle détecte précocement l'altération de la fonction respiratoire avant la survenue des signes radiologiques. Elle révèle un syndrome restrictif pouvant aller d'un simple trouble de diffusion alvéolocapillaire objectivée par une baisse précoce de la capacité de diffusion libre du CO (DLCO) à un véritable syndrome restrictif majeur. L'hypertension artérielle pulmonaire

Plusieurs étiologies peuvent conduire à une hypertension pulmonaire (HTP) au cours de la ScS : hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), une HTP en lien avec une pathologie pulmonaire et/ou une hypoxémie, HTP en lien avec une cardiopathie gauche, HTAP avec composante veino-occlusive ou une HTP thrombo-embolique chronique.

L'HTAP a une fréquence de 9 % et constitue un facteur pronostique au cours de la ScS. Elle peut évoluer de façon silencieuse pendant plusieurs années. Les signes cliniques sont non spécifiques responsables d'un diagnostic tardif, faits de dyspnée d'effort puis de repos. Il peut s'agir de douleurs thoraciques angineuses témoin de l'ischémie du ventricule droit pouvant aboutir à une insuffisance cardiaque droite, parfois de lipothymies voire des syncopes d'effort ou d'hémoptygies constituant des critères de gravité. L'auscultation révèle un éclat de B2 au foyer pulmonaire.

La radiographie du thorax montre une augmentation du diamètre des artères pulmonaires et/ou une cardiomé-

galie par hypertrophie des cavités droites.

L'ECG révèle un bloc de branche droit, des signes d'hypertrophie de l'oreillette droite ou du ventricule droit.

L'échographie doppler cardiaque permet d'évaluer la pression artérielle pulmonaire et de préciser le retentissement sur les cavités droites. Elle mesure la fuite tricuspidiennne permettant le calcul du gradient entre l'oreillette et le ventricule droit qui constitue l'outil de dépistage.

La suspicion d' HTAP chez un patient atteint de ScS justifie l'indication d'un cathétérisme cardiaque droit, seul examen permettant de confirmer le diagnostic d'hypertension pulmonaire (pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne  $\geq 20$  mmHg).

L'EFR est évocatrice d'HTAP si la DLCO est inférieure à 40% sans signe de pneumopathie infiltrante ni de modification des volumes pulmonaires.

#### 4- 5 MANIFESTATIONS CARDIAQUES :

La fréquence des manifestations cardiaques dépend des moyens d'investigations. Elle est de 10% sur des éléments cliniques, 75% sur des données échographies et 80% sur les autopsies.

Les symptômes sont non spécifiques à type de dyspnée d'effort, de palpitations et d'impression de gêne thoracique. Son pronostic est grave.

L'atteinte peut toucher le péricarde, le myocarde, le système de conduction cardiaque et exceptionnellement l'endocarde dans 1% des cas.

L'atteinte du péricarde s'observe cliniquement dans 7% des cas et à l'autopsie dans 62% des cas. Il peut s'agir de péricardite aiguë se manifestant par de la fièvre, frottement péricardique, dyspnée et précordialgies. La péricardite chronique est souvent asymptomatique ou responsable de douleurs thoraciques, dyspnée et signes d'insuffisance cardiaque.

La myocardiopathie sclérodermique est grave. L'atteinte peut être primitive par ischémie myocardique liée à des troubles de la microcirculation coronaire par vasospasme ou secondaire à l'hypertrophie ventriculaire gauche due à l'HTA de l'insuffisance rénale, ou à l'insuffisance ventriculaire droite secondaire à la fibrose pulmonaire et/ou à une HTAP.

Elle se manifeste cliniquement par une dyspnée, des douleurs thoraciques, une insuffisance cardiaque gauche ou très rarement un angor ou IDM.

L'étude de la fraction d'éjection ventricule gauche à l'exercice est la méthode la plus sensible pour mettre en évidence cette dysfonction myocardique.

La scintigraphie myocardique au thallium 201 peut montrer des zones d'hypoperfusion et sur le plan anatomopathologie, on note une fibrose en petites plaques disséminées dans l'ensemble du myocarde.

Les gros troncs coronaires sont normaux à la coronarographie et des spasmes intermittents comparables au syndrome de Raynaud sont impliqués.

Les troubles du rythme surtout à type de trouble de la conduction peuvent aboutir à un bloc de branche complet voire à une asystolie mortelle.

#### 4- 6 MANIFESTATIONS RENALES :

La fréquence de l'atteinte rénale est diversement appréciée mais est rare. Elle est l'une des causes majeures

de décès au cours de la sclérodermie systémique.

Le type d'atteinte et sa rapidité d'évolution sont variables selon les patients. On distingue deux types d'atteintes : la crise rénale sclérodermique et l'atteinte rénale bénigne.

La crise rénale sclérodermique est une insuffisance rénale aiguë, complication grave de la maladie et constitue une urgence thérapeutique car l'évolution spontanée se fait vers la mort.

Elle s'installe en quelques jours et se manifeste sur le plan clinique par une HTA maligne avec des céphalées, troubles visuels, crises comitiales, insuffisance cardiaque, protéinurie et hématurie.

Sur le plan biologique, il existe un syndrome hémolytique et urémique avec une insuffisance rénale rapidement progressive, une anémie par hémolyse mécanique par micro angiopathie et présence de schizocytes associée à une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

Son mécanisme est lié à une occlusion des artéioles interlobulaires ou artéioles afférentes des glomérules responsables d'une augmentation de la sécrétion de rénine plasmatique engendrant une augmentation de l'angiotensine II aggravant ainsi la réduction du flux plasmatique rénal et l'ischémie du cortex. Ce mécanisme explique la bonne évolution sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) mais le plus souvent la dialyse est nécessaire.

Les facteurs prédictifs de crise rénale sclérodermique sont :

- Atteinte cutanée diffuse
- Epaissement cutané rapidement évolutif
- Evolution de la maladie < 4 ans
- Présence d'anticorps anti-RNA polymérase de type III
- Apparition d'une anémie
- Apparition d'une atteinte cardiaque
- Epanchement péricardique
- Insuffisance cardiaque
- Utilisation préalable de corticoïde à forte dose

L'atteinte rénale bénigne peut rester longtemps quiescente ou se manifester par une protéinurie modérée, une insuffisance rénale chronique modérée et une HTA. Elle peut être secondaire à une néphro-angiosclérose hypertensive.

#### 4- 7 MANIFESTATIONS OSTEO ARTICULAIRES

L'atteinte articulaire peut être la présentation initiale de la maladie et la moitié des patients présentent une symptomatologie articulaire au cours de l'évolution. Il s'agit de polyarthralgies d'horaire inflammatoire le plus souvent, non destructrices touchant surtout les doigts, poignets, chevilles et genoux.

L'atteinte ténosynoviale est fréquente, les gaines et tendons peuvent être concernés par le processus fibrotique responsable de crispements tendineux, palpables lors de la mobilisation des doigts.

La fibrose synoviale des gaines, de la peau et des territoires sous-cutanés aboutit à la rétraction irréductible des doigts.

#### 4- 8 MANIFESTATIONS MUSCULAIRES

Les manifestations musculaires associées à la sclérodermie sont fréquentes. Il peut d'agir de simples myalgies ou d'une faiblesse musculaire proximale. Elles

peuvent s'accompagner d'une élévation modérée des enzymes musculaires et d'un syndrome myogène électrique à l'EMG. La biopsie musculaire montre des infiltrats inflammatoires à prédominance périvasculaire ou une fibrose interstitielle.

#### 4- 9 ATTEINTE NEUROLOGIQUE :

Les manifestations neurologiques sont rares. Il s'agit surtout d'une névralgie du trijumeau, d'un syndrome du canal carpien ou des neuropathies périphériques de type polyneuropathie ou de mononévrites multiples. L'atteinte du système nerveux central est exceptionnelle.

### 5- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Le bilan paraclinique a deux objectifs : confirmer le diagnostic et rechercher d'éventuelles complications.

- Un syndrome inflammatoire biologique avec une élévation de la vitesse de sédimentation et de la CRP et une hypergammaglobulinémie d'allure polyclonale peut se voir.

- Une anémie est présente dans un tiers des cas, de mécanismes multiples : inflammatoire, hémolytique ou ferriprive par saignement digestif ou par malabsorption.

- Les anticorps anti nucléaires

Plus de 90 % des ScS ont des anticorps antinucléaires à taux significatif dont la fluorescence peut être mouchetée ou nucléolaire évocatrice de la maladie. Certains autoanticorps sont très spécifiques de la ScS et/ou associés à une forme clinique particulière de la maladie.

Les anticorps anti-Scl 70 ou anti-topo-isomérase I sont positifs dans 70 à 90 % des cas. Ils sont très spécifiques des formes cutanées diffuses et associés au sexe masculin, à la fibrose pulmonaire, aux ulcères digitaux et à l'atteinte musculosquelettique (synovite, atteinte tendineuse).

Les anticorps anti centromères ont une signification pronostique favorable et sont surtout présents dans les formes cutanées limitées de ScS (30 à 60% des formes cutanées limitées et dans moins de 5 % des ScS diffuses). Les patients avec anticorps anticentromères ont moins de risque d'atteinte viscérale, excepté l'atteinte digestive et le risque d'HTAP qui surviennent tardivement. Les anticorps anti ARN polymérase III sont observés dans 10-20% des cas. Il s'agit de ScS cutanée diffuse en association avec une atteinte rénale.

Les anticorps anti PM-Scl sont observés en cas d'association sclérodermie-polymyosite

- La capillaroscopie permet de repérer précocement les premiers signes d'une micro angiopathie de la sclérodermie. Il s'agit d'anomalies quantitatives réalisant des capillaires rares avec des zones désertiques et d'anomalies qualitatives avec des capillaires dystrophiques, irréguliers. On peut observer également des hémorragies péri unguéales et un œdème de la toile de fond. L'anomalie la plus caractéristique est la présence de mégacapillaires correspondant à un élargissement irrégulier de l'anse capillaire.

- La radiographie des mains est le plus souvent normale mais peut montrer parfois un pincement articulaire, une ostéoporose juxta-articulaire et rarement des signes d'arthrite inflammatoire. Elle peut révéler des calcifica-

tions sous la forme d'amas de grains opaques au niveau des parties molles et parfois une résorption de la houppe des dernières phalanges, pouvant aller jusqu'à leur disparition complète en rapport avec acrostéolyse d'origine ischémique.

### 6- FORMES CLINIQUES :

#### 6-1 SCLÉRODERMIE DE L'ENFANT :

La sclérodermie de l'enfant ou juvénile est rare (1,5% des sclérodermies). Les manifestations cutanées des formes systémiques sont identiques à celles de l'adulte. Elle est caractérisée par la sévérité des manifestations articulaires touchant les grosses articulations, la gravité de l'atteinte cardiaque et la rareté du Raynaud. La fréquence des Ac anticentromères est moins importante que chez l'adulte.

#### 6-2 FEMME ENCEINTE :

Il ne semble pas que la grossesse modifie globalement le cours évolutif ni le pronostic de la maladie.

La programmation d'une grossesse chez une patiente avec ScS doit être envisagée au cours d'une consultation pré-conceptionnelle. Cette consultation vise en premier lieu à définir les contre-indications à une grossesse (insuffisance respiratoire, cardiaque, rénale, HTAP, forme diffuse œdémateuse d'installation récente).

La grossesse impose une surveillance multidisciplinaire rapprochée par écho obstétricale, biologie mensuelle et la prise de la tension artérielle pluri-hebdomadaire.

L'atésie vaginale, la rigidité du périnée et le manque d'élasticité du col utérin peuvent être responsables de dystocie. Le risque pour le nouveau né est la prématurité et l'hypotrophie.

### 7- MALADIES ASSOCIEES:

#### 7-1 SYNDROME DE GOUGEROT SJÖGREN :

Un syndrome sec oculaire ou buccal est présent chez 1/3 à 2/3 des patients. Un syndrome de Sjögren associé répondant aux critères américano-européens est retrouvé dans environ 10 % des cas.

Plusieurs manifestations cliniques sont communes aux deux maladies : la xérostomie due à la fibrose des glandes salivaires, la pneumopathie interstitielle. On peut trouver des anticorps classiques du Sjögren : anti-SSA et anti SSB. A la biopsie des glandes salivaires, il existe un infiltrat lymphocytaire évocateur du SGJ et en cas de sclérodermie, une fibrose sans infiltrat mononuclée.

#### 7-2 MYOSITE INFLAMMATOIRE :

Les atteintes musculaires sont fréquentes au cours des sclérodermies mais sont généralement localisées avec une discrète augmentation des enzymes musculaires. Parfois, on peut observer au premier plan un déficit musculaire proximal avec une élévation importante des enzymes musculaires, un tracé myogène à l'électromyogramme ainsi que de la nécrose des fibres musculaires à la biopsie, correspondant alors à une scléromyosite ou à une sclérodermatomyosite en cas d'atteintes cutanées spécifiques associées.

### 7-3 LUPUS : SCLEROLUPUS

Les manifestations communes avec la sclérodermie sont le Raynaud, les myalgies, les arthralgies et la péricardite. Les autres manifestations cliniques et biologiques (lymphopénie) permettent de poser le diagnostic de LES. Les AAN peuvent être positifs dans les deux affections mais les anti-DNA natifs sont spécifiques du lupus, de même que l'IFD cutanée.

### 7-4 CANCER :

L'association d'un cancer à une sclérodermie s'observe dans 3% des cas. Il peut s'agir le plus souvent d'un cancer du poumon (survenant 10 ans après la fibrose pulmonaire) ou du sein. Des associations à des lymphomes sont possibles. Il est important de les rechercher chez la femme par un examen des seins et la pratique d'une mammographie chaque 6 mois pendant les 5 premiers années, ainsi qu'une surveillance radiologique par an après les 5 premières années d'évolution de la fibrose pulmonaire.

### 7-5 CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE:

Elle survient chez moins de 5 % des patients atteints de ScS et l'association définit le syndrome de Reynolds.

## 8- CRITERES DIAGNOSTIQUES ET CLASSIFICATION

Le diagnostic de sclérodermie systémique repose sur des critères cliniques, morphologiques et immunologiques. La biopsie cutanée n'a pas d'intérêt.

Des critères de classification de la ScS ont été établis par l'EULAR et l'ACR en 2013 (Tableau 1). Ils apportent une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité pour la classification des patients particulièrement dans les formes précoces de ScS et dans les formes cutanées limitées.

Le score total est déterminé en additionnant le score maximum dans chaque catégorie. Les patients ayant un score supérieur ou égal à 9 sont classés comme ayant une sclérodermie systémique définie.

**Tableau 1 : Critères de classification ACR-EULAR 2013 de la sclérodermie systémique**

Domaines	Critères	Valeur
Epaississement cutané des doigts (seul compte le score le plus élevé)	Sclérose cutanée des doigts s'étendant au-delà des articulations métacarpophalangiennes	9
	Doigts boudinés	2
	Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations métacarpophalangiennes	4
Lésions pulpaire (seul compte le score le plus élevé)	Ulcères pulpaire digitaux	2
	Cicatrices pulpaire déprimées	3
Télangiectasies	-	2
Anomalies capillaroscopiques	-	2

Atteinte pulmonaire	Hypertension artérielle Pulmonaire et/ou Atteinte interstitielle pulmonaire	2
Phénomène de Raynaud	-	3
Auto-anticorps associés à la ScS (score maximum 3)	Anti-centromères Anti-topoisomérase I (Scl 70) Anti-ARN Polymérase III	3

La classification des sclérodermies systémiques est fonction de l'atteinte et de l'extension cutanée initiale et se répartit en 3 principaux phénotypes :

- Sclérodermie systémique cutanée diffuse, si la sclérose cutanée remonte au-dessus des coudes et/ou des genoux ;
- Sclérodermie systémique cutanée limitée, si la sclérose cutanée ne remonte pas au-dessus des coudes et des genoux ;
- Sclérodermie systémique sine scleroderma en l'absence de sclérose cutanée.

Le CREST Syndrome est une forme de sclérodermie associant une calcinose sous-cutanée, une sclérodactylie, Raynaud, atteinte œsophagienne et télangiectasies. Il a un meilleur pronostic, conditionné par la sclérose des doigts et le risque de troubles trophiques. La présence des anticorps anti-centromères est presque constante.

## 9- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

### 9-1 DEVANT UNE SCLEROSE CUTANEE :

Certaines affections entraînent des modifications à type d'induration de la peau cliniquement proches de celles observées au cours des sclérodermies peuvent être évoquées.

### A- SYNDROME DE SHULMAN :

Il s'agit d'une fascite avec hyperéosinophilie sanguine survenant le plus souvent suite à un effort inhabituel, caractérisée par une infiltration œdémateuse diffuse non dépressible touchant les avant-bras et jambes. Les extrémités sont respectées, la peau reste plissable et il n'y a pas de phénomène de Raynaud. Il n'existe pas d'auto-anticorps, ni d'anomalie à la capillaroscopie.

La biopsie profonde révèle un important infiltrat inflammatoire et une fibrose collagène touchant le fascia péri-musculaire.

### B- PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE :

Les lésions sclérodermiques surviennent sur les zones photosensibles, dos des mains, visage et nuque. Elles apparaissent après plusieurs années des poussées bulleuses et s'accompagnent de lésions évocatrices à type de bulles, microkystes ou de cicatrices atrophiques. La présence de porphyrine dans les urines permet d'affirmer le diagnostic.

### C- SCLÉROÈDEME DE BUSCHKE :

C'est une infiltration sclérodermiiforme œdémateuse et scléreuse de la peau ne prenant pas le godet en rapport avec des dépôts de mucopolysaccharides acides dans



le derme. Les lésions débutent au niveau du cou puis s'étendent aux épaules, tronc et visage. Il existe une gammapathie monoclonale Ig G.

#### **D- DIABÈTE (CHEIRO-ARTHROPATHIE DIABÉTIQUE):**

Les patients diabétiques peuvent présenter un aspect pseudo sclérodermique des mains. L'enraidissement prédomine aux 4 et 5 doigts limitant l'extension active et passive des IPP et IPD puis se généralise de façon symétrique. La peau devient épaissie, tendue, difficile à pincer et luisante. Cette complication survient chez 25% des diabétiques ayant une atteinte vasculaire microangiopathique.

#### **9-2 SCLERODERMIES LOCALISEES :**

On oppose classiquement les sclérodermies localisées ou circonscrites, affection purement dermatologique aux sclérodermies systémiques touchant à la fois les téguments et viscères.

##### **A- SCLÉRODERMIE EN PLAQUES OU MORPHÉE :**

Elle est la plus fréquente des sclérodermies cutanées pures. Elle touche l'enfant et l'adulte jeune. La plaque débute par une modification de la couleur du tégument devenant rose lilas. Le centre de la plaque blanchit alors qu'il persiste un érythème périphérique témoignant de l'évolutivité de la lésion. Ce centre de la lésion devient secondairement scléreux pouvant faire place à une atrophie en soucoupe.

##### **B- SCLÉRODERMIE EN GOUTTES :**

Elle est moins fréquente, constituée de petites taches de couleur blanc nacré, arrondies prédominant à la partie supérieure du tronc.

##### **C- SCLÉRODERMIE EN BANDES :**

Il s'agit d'une sclérodermie linéaire siégeant le long des zones d'innervation radiculaire. Elle siège électivement aux membres, parfois le visage réalisant un aspect de sclérodermie en «coup de sabre».

d- Formes graves de sclérodermie circonscrite :

La sclérodermie monomélisque ou sclérodermie extensive des membres engage le pronostic fonctionnel par l'importance de la sclérose touchant non seulement les téguments mais aussi les tissus musculaires sous-jacents.

### **10- EVOLUTION - PRONOSTIC :**

L'évolution est imprévisible faite d'une alternance poussées et rémissions, sachant que la sclérodermie ne guérit pas, elle se stabilise ou s'aggrave. La survie à 10 ans est d'environ de 70% et la médiane de survie de l'atteinte pulmonaire est de 78 mois.

Le pronostic fonctionnel dépend de l'insuffisance respiratoire chronique, de l'insuffisance cardiaque et des mutilations par amputations.

Le pronostic vital est fonction de la crise rénale sclérodermique, l'HTAP, la dénutrition par malabsorption et de la cardiomyopathie.

Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge supérieur à 30 ans au moment du diagnostic, le sexe masculin, la

race noire, l'extension rapide de la sclérose cutanée, le court délai entre la survenue du Raynaud et l'installation de la sclérose et la rapidité d'installation des atteintes viscérales.

### **11- TRAITEMENT :**

Le traitement de la sclérodermie reste décevant puisqu'il n'existe pas de traitement de fond spécifique réellement efficace.

Le but du traitement est de stabiliser les manifestations cutanées, de guérir les atteintes viscérales, réduire ses séquelles et d'améliorer la qualité de vie des patients par une prise en charge du handicap et de la perte de fonction. L'efficacité des thérapeutiques est difficile à évaluer devant la rareté de la maladie, son évolution souvent capricieuse, la difficulté d'évaluation de l'atteinte cutanée et les réponses parfois tardives au traitement.

#### **11-1 TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE**

##### **A- RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES :**

Éviction du froid, l'arrêt total du tabac, la protection vestimentaire, les séances de kinésithérapie et de rééducation de la fonction respiratoire.

##### **B- TRAITEMENTS VASODILATEURS :**

- Inhibiteurs calciques : Nifédipine LP ; Amlodipine
- Inhibiteurs enzymes conversion : Captopril, Enalapril
- Analogues prostacyclines :

L'Ilomédine ou Iloprost est employé en perfusion par cures d'une à plusieurs semaines, à la dose de 1,5 à 2 mg/kg/min. La durée de la perfusion est de 6 heures pendant 5 jours avec un intervalle de 6 à 12 semaines. Ses effets secondaires sont les douleurs abdominales et céphalées.

- Antagonistes des récepteurs de l'endothéline

L'administration du bosentan se fait per os à la dose de 62 mg x 2/j pendant un mois puis 125 mg x 2/j

L'ambrisentan actif par voie orale, la posologie est de 5 mg une fois par jour et peut être augmentée à 10 mg par jour.

- Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 : sildénafil et tadalafil oral

#### **11-2 TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS**

##### **Corticoïdes :**

Prednisone ou prednisolone Per os à faible dose : 15 mg/j

Ils n'ont aucune efficacité sur la fibrose cutanée. Ils sont actifs à faible dose (5-10 mg/j) sur les synovites très inflammatoires, dans certaines formes aiguës œdémateuses, péricardites aiguës et myosite.

Ils pourraient favoriser le déclenchement de la crise rénale aiguë à forte dose et doivent être utilisés avec une grande prudence.

##### **Cyclophosphamide :**

Utilisé en association aux corticoïdes pour le traitement de l'atteinte pulmonaire au stade d'alvéolite avec effet favorable sur la fonction respiratoire et la survie.

Il est utilisé en bolus intraveineux à la dose de 15 mg/kg, avec une bonne réhydratation après bolus.

##### **Méthotrexate :**

Son efficacité est controversée sur la sclérose cutanée

mais agit sur les myosites associées. La dose est de 15 mg/semaine en IM ou Per os.

### **Mycophénolate mofétil**

C'est un immunosuppresseur sélectif de la famille des antimétabolites. Il agit par inhibition de la synthèse de novo des bases puriques, voie essentielle permettant la prolifération des lymphocytes B et T.

### **11-3 INDICATIONS :**

En cas de sclérose cutanée, on peut prescrire de la kinésithérapie, méthotrexate

En cas de Raynaud : Arrêt tabac, port gants, Inhibiteurs calciques

En cas de troubles trophiques utiliser l'Iloméline, Bosentan

Atteinte digestive :

Oesophagite ou RGO : règles posturales, fractionnement des repas, l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons.

Gastro-parésie : on peut prescrire du cisapride (prépulsid) qui augmente la pression du sphincter inférieur de l'œsophage, favorise la vidange gastrique et la motricité digestive. Colique : en cas de diarrhée, malabsorption : utilisation d'anti-infectieux : cyclines, alimentation parentérale et régime hyper-calorique

Atteinte rénale :

La crise aiguë sclérodermique justifie d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion qui permet parfois d'éviter le recours à l'hémodialyse. L'insuffisance rénale terminale indiquera la dialyse chronique.

Atteinte pulmonaire :

Les formes évolutives avec pneumopathie et une dégradation rapide de la fonction respiratoire justifient un traitement par immunosuppresseur à type de cyclophosphamide qui pourrait stabiliser ou freiner l'évolution.

Le Mycophénolate mofétil (MMF) à la dose de 1500 mg, 2 fois par jour peut être une alternative en traitement de première ligne notamment pour les formes de PID de moins bon pronostic.

En cas d'HTAP

Le traitement diurétique associé au régime sans sel doit être adjoint aux traitements spécifiques s'il existe des signes de surcharge cardiaque droite.

Il n'y a pas d'indication des inhibiteurs calciques dans le traitement de l'HTAP associée à la ScS car les patients sont le plus souvent non réactifs en aigu à l'inhalation de monoxyde d'azote.

Le bosentan, l'ambrisentan, le sildénafil et le tadalafil sont approuvés dans le traitement de l'HTAP associée à la ScS avec dyspnée de classes fonctionnelles II ou III de la NYHA.

Atteinte articulaire :

On peut proposer des antalgiques (paracétamol : 3 g/j) associés ou non à des AINS.

En cas d'arthrite : AINS ou corticoïdes à faible dose (15 mg/j) ou infiltration de corticoïdes.

En cas de calcifications du CREST Syndrome : Colchicine : 1 mg/j

En cas de myosite : Prednisone (0.5-1 mg/kg/j) et du Méthotrexate (15 mg/semaine).

## **12- CONCLUSION:**

La sclérodermie systémique est une maladie rare caractérisée par des lésions de vasculopathie et de fibrose responsables de manifestations cutanées et viscérales. Le diagnostic doit être précoce, évoqué devant un phénomène de Raynaud qu'il convient d'explorer par capillaroscopie et bilan immunologique. Le traitement est surtout symptomatique. Il existe un préjudice psychologique important du fait de l'atteinte du visage. Le pronostic peut être mauvais sur le plan fonctionnel par atteinte cutanée et pulmonaire et vital par atteinte cardiaque, rénale ou par HTAP.

### **SCORE DE RODNAN MODIFIÉ (MRSS)**

Ce score évalue 17 points du corps par la simple palpation cutanée et détermine l'importance de son épaississement:

0 = Épaisseur cutanée normale

1 = Épaississement minime

2 = Épaississement modéré

3 = Épaississement sévère

Il s'agit d'un score non invasif, facile à réaliser mais nécessitant un apprentissage, validé comme marqueur pronostique. Le total est sur 51.

Face	0	1	2	3
Thorax antérieur	0	1	2	3
Abdomen	0	1	2	3
<b>Droite</b>				
Doigts	0	1	2	3
avant-bras	0	1	2	3
bras	0	1	2	3
cuisses	0	1	2	3
jambes	0	1	2	3
pieds	0	1	2	3

<b>Gauche</b>				
Doigts	0	1	2	3
avant-bras	0	1	2	3
bras	0	1	2	3
cuisses	0	1	2	3
jambes	0	1	2	3
pieds	0	1	2	3



## TESTS D'ÉVALUATION

### Question n° 1 :

Parmi les atteintes suivantes, la (es) quelle (s) s'observe (nt) au cours de la sclérodermie :

- A- Fibrose pulmonaire
- B- Arthrite
- C- HTAP
- D- Malabsorption digestive
- E- Péricardite

### Question n° 2 :

Parmi les éléments suivants, un seul ne fait pas partie du syndrome de CREST lequel :

- A- Télangiectasies
- B- Sclérodermie
- C- Calcinose sous-cutanée
- D- Syndrome de Raynaud
- E- Alopécie

### Question n° 3 :

Parmi les propositions suivantes, indiquez celle (s) qui est caractéristique (s) de l'atteinte oesophagienne de la sclérodermie :

- A- S'observe dans plus de 50% des cas
- B- Est souvent inaugurale de la maladie
- C- Est absente au cours du CREST syndrome
- D- Est décelée précocement par la manométrie oesophagienne
- E- Se complique exceptionnellement d'oesophagite peptique

### Question n° 4 :

Les signes biologiques suivants peuvent se voir au cours de la sclérodermie :

- A- Facteurs antinucléaires positifs
- B- Réactions syphilitiques utilisant les anticorps cardio-lipidiques positives
- C- Vitesse de sédimentation augmentée
- D- Hyper gammaglobulinémie
- E- Latex et Waller Rose positifs

### Question n° 5 :

Parmi des manifestations dermatologiques suivantes, lesquelles s'observent au cours de la sclérodermie systémique :

- A- Troubles trophiques des extrémités
- B- Nodules sous-cutanés
- C- Télangiectasies au niveau du visage
- D- Hyper-pigmentation cutanée
- E- Erythème polymorphe

Question n° 1 : A, B, C, D  
Question n° 4 : A, C, D  
D, E  
Question n° 5 : A, B, C, D  
Question n° 2 : E  
Question n° 3 : A, C, D

RÉPONSES

# LE SYNDROME DE SJOGREN

## Prérequis

1. Anatomie et histologie des glandes exocrines en particulier lacrymales et salivaires.
2. Éléments d'immunologie : caractéristiques des différentes populations lymphocytaires.

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1) Définir et classer le SS dans ses formes primitives et secondaires.
- 2) Poser le diagnostic de SS à partir de données cliniques et de le confirmer par des examens complémentaires.
- 3) Identifier les pathologies qui peuvent s'associer à un SS.
- 4) Rechercher une localisation extraglandulaire en se basant sur des arguments cliniques et paracliniques.
- 5) Reconnaître les signes annonciateurs d'une transformation lymphomateuse.
- 6) Différencier le SS des autres éventualités pouvant entraîner un syndrome sec en se basant sur les arguments cliniques et les examens complémentaires.
- 7) Citer les moyens thérapeutiques et poser leurs indications.

## Activités d'apprentissage

1. Mariette X. Le syndrome de Gougerot Sjögren. In : Traité des maladies et syndromes systémiques. Médecine-Sciences. Flammarion ; 5e édition : 483 – 515.
2. Hatron PY. Syndrome de Gougerot Sjögren. In : Abrégé de médecine interne. Paris-Masson 2002 : 122 – 130.
3. Mariette X. Physiopathologie du syndrome de Gougerot-Sjögren. Rev Med Interne 2010; 31S : S2–S6.

**Le syndrome de Sjögren (SS) est la connectivite la plus fréquente après la polyarthrite rhumatoïde. Il constitue un terrain de recherche pour comprendre la pathologie auto-immune. Il relie les maladies systémiques à la pathologie maligne puisqu'il peut se compliquer de syndrome lymphoprolifératif.**

## I. INTRODUCTION

Le syndrome de Gougerot Sjögren appelé actuellement syndrome de Sjögren (SS) est une exocrinopathie auto-immune caractérisée par l'association d'une xérophtalmie ou tarissement des sécrétions lacrymales, d'une xérostomie ou tarissement des sécrétions salivaires et de manifestations systémiques de nature immuno-inflammatoire. Le syndrome sec est la conséquence d'une infiltration lymphoplasmocytaire de la plupart des glandes exocrines affectant principalement les glandes lacrymales et salivaires et est responsable d'altération progressive du parenchyme glandulaire.

Le SS peut être Primaire ou secondaire à une autre connectivite ou maladie auto-immune et en pratique il est au second plan derrière les manifestations de la connectivite principale. Primaire ou secondaire, le SS ne se limite pas à un syndrome sec isolé et réalise une véritable connectivite auto-immune qui peut mettre en jeu le pronostic vital par le biais de manifestations extraglandulaires graves et surtout par le risque d'apparition d'un lymphome au cours de l'évolution.

## II. ETIOPATHOGENIE

L'origine du SS est inconnue et il est vraisemblable que la pathogénie de cette affection soit multifactorielle. Sur un terrain génétiquement favorable et sous l'influence de facteurs d'environnement, une réaction auto-immune se déclenche. La prolifération cellulaire qui en résulte porte sur les lymphocytes T auxiliaires au détriment des lymphocytes T suppresseurs. Ce qui a pour conséquence la destruction directe des parenchymes et surtout une prolifération poly-clonale de lymphocytes B qui traduit l'hypergammaglobulinémie et la multiplicité des anomalies immunologiques humores. La sécheresse n'est pas seulement liée à la destruction des glandes salivaires et lacrymales, qui affecte seulement 50 à 70 % de celles-ci, mais aussi au dysfonctionnement de la synapse exocrine. Ce dysfonctionnement est lié à la sécrétion de cytokines (TNF $\alpha$ , IL1) et d'auto-anticorps anti-récepteurs muscariniques de type M3.

## III. ÉTUDE CLINIQUE

Type de description : SS primaire

### 1. ÉPIDÉMIOLOGIE :

La fréquence du SS est imprécise. Il ne semble pas y avoir de différence raciale, mais il existe des antigènes d'histocompatibilité particuliers tels que le HLA B8/DR3. Il existe une nette prédominance féminine (9 femmes/1 homme). Le SS peut survenir à tout âge avec une prédominance autour de la ménopause (âges extrêmes : 2 à 83 ans).

En Tunisie, il n'existe pas de chiffres épidémiologiques exacts. En 2002, sous l'égide de la société tunisienne de médecine interne, une étude multicentrique nationale sur le SS a été menée, et a permis de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, immunologiques et évolutives de cette affection dans notre pays (Annexe 1).

### 2. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

#### 2.1. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE :

Trois modes de découverte sont possibles :

- Le plus fréquent (50 %) est l'atteinte glandulaire : signes fonctionnels de xérophtalmie ou de xérostomie et/ou survenue de fluxion des glandes salivaires.
- Le début extraglandulaire de la maladie est trompeur et s'observe dans 25 % des cas : arthralgies de rythme inflammatoire, phénomène de Raynaud, plus rarement signes cutanés ou neurologiques de vascularite, ou encore manifestations pulmonaires, rénales ou hématologiques.
- Parfois, le SGS est suspecté devant des signes biologiques : Une accélération de la VS, une hyper-gamma-polyclonale, une leucopénie ou thrombopénie ou anémie, des anticorps antinucléaires positifs, une cryoglobulinémie, un facteur rhumatoïde positif.

**2.2. MANIFESTATIONS GLANDULAIRES :** Elles sont de deux types :

- La survenue de tuméfactions des glandes salivaires principales ou lacrymales.

- La constitution progressive d'un syndrome sec qui le maître symptôme de la maladie, mais il est très variable dans sa sévérité.

#### 2.2.1. Atteinte oculaire : Xérophtalmie

Elle réalise une kérato-conjonctivite sèche.

##### •Signes fonctionnels :

- La plainte la plus fréquente est une sensation de corps étranger ou de sable dans les yeux.
- Absence de larmes après irritation ou émotion
- Parfois brûlures ophtalmiques
- Photophobie
- Impression de baisse de l'acuité visuelle avec voile devant les yeux.

##### •Signes physiques : S'observent dans les syndromes secs déjà évolués :

- Conjonctives rouges et enflammées
- Fréquence du clignement augmentée
- Le matin, les culs-de-sac palpébraux sont le siège de sécrétions épaisses, collantes parfois surinfectées.

##### •Examens complémentaires : En pratique cette xérophtalmie peut être évaluée par 3 tests :

- Test de Shirmer : Consiste à insérer dans le cul-de-sac conjonctival une bandelette de papier buvard gradué. Ce test est considéré comme pathologique quand moins de 5 mm de la bandelette sont humectés par les larmes au bout de 5 mn (Normal : 10 – 15 mm). Ce test souffre d'un déficit de sensibilité et de spécificité et n'a qu'une valeur de dépistage.
- Temps de rupture du film lacrymal (Break-up time) : Il utilise une solution à la fluorescéine à 1 % et mesure la stabilité du film lacrymal. Il est considéré comme pathologique quand le temps écoulé entre le dernier clignement et l'apparition de la déchirure du film coloré est < 10 secondes.
- Test au vert de Lissamine ou au Rose Bengale : ils ont les mêmes indications, mais le vert de Lissamine présente l'avantage d'être indolore lors de son instillation dans l'œil. Il permet d'affirmer la kérato-conjonctivite sèche. L'examen se fait par un ophtalmoscope et une lampe à fente après instillation de colorant. Il montre, au début, une kératite micropunctuée superficielle et à un stade plus évolué une kératite filamenteuse très évocatrice de l'hyposécrétion lacrymale.

#### 2.2.2. Atteinte salivaire : Xérostomie

##### •Signes fonctionnels :

- Sensation de bouche sèche, pâteuse, gênant parfois l'élocution et la déglutition des aliments secs. Elle peut obliger le patient à la prise répétée de gorgées de liquide lors des repas et entraîner une polydipsie.
- Sensation de brûlures buccales exacerbées par les aliments épicés et acides.

##### •Signes physiques :

- Tuméfactions des parotides plus rarement des sous-maxillaires.
- Lorsque la xérostomie est sévère, l'examen montre des muqueuses jugales et linguales vernissées.
- La langue est volontiers dépapillée parfois fissurée.

### •Examens complémentaires :

- La mesure du flux salivaire est la méthode la plus simple pour quantifier cette xérostomie. Elle consiste à collecter la salive dans un verre gradué pendant 15 mn, le sujet n'ayant pas eu de stimulation salivaire depuis une heure au moins (tabac, repas, chewingum). Un débit salivaire < 15 ml en 15 mn est considéré comme pathologique.
- Le test au sucre : est une autre méthode de dépistage très simple. Il consiste à mettre un morceau de sucre sous la langue. Il est considéré pathologique quand le morceau de sucre n'a pas fondu au-delà de 3 mn.

En fait cette atteinte salivaire peut être explorée par trois examens complémentaires essentiels :

- La sialographie : Elle a pour intérêt de mettre en évidence des altérations des canaux salivaires. Cependant, il s'agit d'un examen invasif, de plus en plus rarement utilisé. La sialométrie, non invasive pourrait donner les mêmes types de renseignements.
- La scintigraphie au Technétium : Elle a l'avantage d'être un examen fonctionnel appréciant d'une part la captation de l'isotope (T99) par les glandes salivaires, d'autre part la dynamique de la sécrétion salivaire par la mesure de la radioactivité buccale. L'atteinte se traduit par un retard, une diminution ou absence de fixation du Technétium.
- La biopsie des glandes salivaires accessoires : c'est le meilleur moyen pour confirmer le diagnostic du SGS. C'est un geste simple et anodin. Ça consiste à faire une petite incision au niveau de la face interne de la lèvre inférieure sous anesthésie locale et prélever 4 glandes salivaires accessoires. La lésion histologique comporte trois ordres de renseignements :
  - L'infiltration lymphoplasmocytaire.
  - Des lésions canalaire et acineuses.
  - La fibrose.

L'infiltration inflammatoire se dispose en foyers denses et bien limités réalisant parfois un aspect de véritable follicule lymphoïde. L'aspect quantitatif de cet infiltrat doit être noté, car il a une valeur diagnostique.

Pour apprécier son importance, plusieurs classifications ont été proposées : la classification de Chisholm est la plus utilisée. La densité de l'infiltrat et le nombre de foyers sont chiffrés sur une surface de 4 mm<sup>2</sup>. Un foyer est défini par l'agrégat de plus de 50 cellules rondes mononuclées :

Stade I : infiltrat léger.

Stade II : infiltrat moyen à moins d'un foyer par 4 mm<sup>2</sup>.

Stade III : un foyer par 4 mm<sup>2</sup>.

Stade IV : plus d'un foyer par 4 mm<sup>2</sup>.

Les stades III et IV sont considérés comme pathognomoniques très spécifiques de cette affection (un focus score 1 : correspond au stade III).

### 2.2.3. Atteinte des autres glandes exocrines :

Le syndrome sec ne se limite pas aux glandes salivaires et lacrymales, il peut toucher :

- **Les muqueuses génitales** : prurit, dyspareunie.
- **La peau** : hypohidrose (peau sèche, squameuse, démangeaisons)

### •Les voies aériennes supérieures :

- Nez : xérorhinie, croûtes, épistaxis
- Gorge : sécheresse, enrouement, douleur pharyngée
- Oreilles : diminution de la sécrétion de cérumen

### •Les voies aériennes inférieures : toux sèche, trachéite récidivante

### •La muqueuse digestive : silencieuse dans la majorité des cas (œsophagite, hypochlorhydrie, gastrite atrophique)

### •Atteinte pancréatique : Insuffisance pancréatique exocrine : exceptionnelle.

## 2.3. MANIFESTATIONS SYSTÉMIQUES EXTRAGLANDULAIRES :

Elles sont très fréquentes. Elles touchent environ 70 % des patients et mettent parfois en jeu le pronostic vital.

### 2.3.1. Atteinte rhumatologique :

- La polyarthrite est la plus fréquente des manifestations extraglandulaires (50 – 80 %). Il s'agit d'une polyarthrite distale, bilatérale et symétrique évoluant par poussées successives mais non destructrices.
- L'atteinte musculaire est volontiers asymptomatique ou se limite à quelques myalgies ou à un discret déficit musculaire.

### 2.3.2. Atteinte pleuro-pulmonaire :

On peut distinguer 2 types :

#### •La pneumonie lymphocytaire interstitielle :

- Révélée par une toux, une dyspnée
- Radiographie du thorax : images infiltratives bilatérales prédominant aux bases.
- L'épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) : syndrome restrictif avec troubles de la diffusion du CO.
- Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) : alvéolite lymphocytaire.
- Cette pneumonie est généralement corticostensible.

#### •La fibrose interstitielle diffuse : Analogue à celle que l'on rencontre au cours des autres connectivites.

- Radiographie du thorax : images réticulaires ou réticulo-nodulaires.
- EFR : syndrome restrictif d'aggravation progressive.
- LBA : alvéolite lymphocytaire associée dans les 2/3 des cas à une alvéolite à PNN ou PNE.
- Elle est peu ou pas corticostensible.

L'atteinte pulmonaire est fréquente, mais dans la majorité des cas, elle est infraclinique. Néanmoins cette atteinte est potentiellement grave, car l'alvéolite lymphocytaire peut évoluer vers la fibrose pulmonaire interstitielle ou constituer le point de départ d'une dégénérescence lymphomateuse. Cette atteinte pulmonaire est donc à rechercher systématiquement en l'absence de signes cliniques (EFR +/- LBA).

#### •Les épanchements pleuraux et l'hypertension artérielle pulmonaire primaire sont plus rares.

#### •Pseudo-lymphome : l'infiltration comporte des formations nodulaires avec centres germinatifs sans critère histologique de malignité.

#### •Lymphome malin : véritables nodules lymphomateux.

### 2.3.3. Atteinte rénale :

- Il s'agit d'une tubulopathie par infiltration tubulo-interstitielle qui se traduit le plus souvent par une acidose tubulaire distale. Elle est le plus souvent latente. Parfois elle devient patente et se manifeste par une acidose hyperchlorémique. Cette tubulopathie distale peut se compliquer d'hypokaliémie sévère, d'anomalies du métabolisme phosphocalcique (néphrocalcinose, ostéomalacie).
- Plus rarement, il s'agit de :
  - Hyposténurie : émission d'urines matinales de concentration basse.
  - Syndrome de Fanconi : tubulopathie globale (proximale et distale)
- L'atteinte glomérulaire est exceptionnelle. Elle est liée à la présence de complexes immuns circulants (CIC) ou de cryoglobulinémie. Il s'agit de glomérulonéphrite membrano-proliférative ou de glomérulonéphrite extra-membraneuse.

### 2.3.4. Atteinte neuropsychiatrique :

- **Atteinte du système nerveux périphérique** : Sa fréquence varie de 10 à 50 % si recherchée de façon systématique.
  - Atteinte des nerfs crâniens : névralgie du trijumeau (20 % des atteintes neurogènes périphériques)
  - Polyneuropathie axonale distale symétrique sensitivo-motrice ou sensitive pure : la plus fréquente (50 %)
  - Mononévrite multiple
  - Neuropathie sensitive
  - Syndrome du canal carpien : fréquent
- **Atteinte du système nerveux central** : 10 % des cas
  - Les manifestations sont diverses, multifocales, transitoires, récurrentes évoluant par poussées successives.
  - Il s'agit de déficits moteurs, syndrome extrapyramidal, comitialité, myélite...
  - La résonance magnétique nucléaire est l'examen le plus sensible en montrant des hypersignaux en pondération T2 essentiellement au niveau de la substance blanche pouvant simuler une sclérose en plaques.
  - Le substratum de cette atteinte est une vascularite du système nerveux central.
- **Atteintes psychiatriques** : semblent très fréquentes lorsqu'elles sont recherchées de façon systématique (60 – 100 %). Il s'agit des troubles névrotiques (syndrome dépressif) et d'altération des fonctions cognitives (troubles mnésiques, défaut de concentration).

**2.3.5. Atteinte cutanée** : Des lésions de vascularite cutanée se voient dans 25 % des cas. Il s'agit dans la plupart des cas d'un purpura vasculaire typique infiltré des zones déclives parfois associé à un livédo. La biopsie cutanée montre des lésions de vascularite leucocytoclasique.

### 2.3.6. Atteinte cardiovasculaire :

- **Syndrome de Raynaud** : 30 % cas
- **Cœur pulmonaire chronique** secondaire à la fibrose pulmonaire.
- **Risque de bloc auriculo-ventriculaire (BAV)** chez les fœtus de mères porteuses des anticorps antiSSA.

### 2.3.7. Autres :

- **Atteinte des organes hématopoïétiques** : splénomégalie et/ou adénopathies (à surveiller vu le risque de lymphome)
- **Atteinte hépatique** : hépatomégalie, syndrome rétinien.
- **Allergies médicamenteuses** : Les sujets atteints de SS sont réputés être sujets à des réactions allergiques médicamenteuses surtout cutanées. Les principaux médicaments en cause : pénicilline, Ibuprofène, aspirine, sulfamides, salazopyrine, sels d'or. Cependant cette notion est actuellement contestée.

## 3. BIOLOGIE :

### 3.1. ANOMALIES DES PROTÉINES SÉRIQUES :

- La VS est souvent élevée en raison d'une hypergammaglobulinémie poly-clonale (70 % cas)
- Plus rarement une hypergammaglobulinémie monoclonale IgG ou IgM.
- Une cryoglobulinémie est retrouvée dans environ 20 % des cas.
- Augmentation de la  $\beta_2$ microglobuline

### 3.2. ANOMALIES DE L'HÉMOGRAMME :

- Anémie modérée de type inflammatoire dans 25 % des cas.
- Leucopénie  $< 4000/\text{mm}^3$  dans 30 % des cas ; lymphopénie et/ou neutropénie
- Plus rarement : anémie hémolytique ou purpura thrombopénique

### 3.3. AUTO-ANTICORPS :

- Facteur rhumatoïde présent dans 50 – 75 % des cas.
- Anticorps antinucléaires présents dans 60 % des cas ; ils donnent une morphologie mouchetée (liée à leur spécificité anti Ag nucléaires solubles) ; deux types ont été caractérisés :
  - Anticorps anti SSB (anti La) : présents dans 40 – 50 % des cas ; assez spécifiques du SS primaire.
  - Anticorps anti SSA (anti Ro) : présents dans 30 à 60 % dans le SS primaire et secondaire.

## 4. ÉVOLUTION – PRONOSTIC :

Le SS est une connectivite d'évolution lente qui peut rester stable pendant de nombreuses années.

Certaines formes s'éteignent spontanément en ne laissant qu'un syndrome sec séquellaire.

D'autres formes ont une évolution caractérisée par l'apparition au fil des années de nouvelles manifestations extraglandulaires.

Dans certains cas, l'évolution est émaillée de complications :

- **Complications locales** :
  - Oculaires : ulcérations, perforations de la cornée, surinfections
  - Buccales : caries dentaires, édentations, surinfections mycosiques, abcès parotidien
  - Voies aériennes : surinfections broncho-pulmonaires
- **Lymphome** : Les études récentes de suivi des patients atteints de SS confirment une fréquence de lymphome d'environ 5 à 10 % pour des malades suivis pendant

plus de 10 ans. Il s'agit dans la majorité des cas d'un lymphome B de la zone marginale de faible malignité plus rarement d'un lymphome de haute malignité à grandes cellules. Sa localisation est variée ganglionnaire, salivaire ou lacrymale, mais également pulmonaire et digestive. Le lymphome survient quelques années après l'apparition du SS, mais il peut apparaître en même temps que le SS. Il est plus fréquent en cas d'antécédents d'irradiation cervicale ou d'un traitement immunosuppresseur.

Les signes annonciateurs d'une transformation lymphomateuse :

• **Signes cliniques :**

- Altération de l'état général
- Fièvre inexpliquée
- Majoration d'hypertrophie parotidienne
- Apparition d'adénopathies ou extension d'adénopathies préexistantes

• **Signes biologiques :**

- Apparition d'une Ig monoclonale (surtout de type IgM) ou au contraire effondrement des taux d'Ig sériques
- Disparition des auto-anticorps
- Augmentation rapide de la  $\beta$ 2microglobuline
- Apparition d'une cryoglobulinémie type 2

## IV. FORMES CLINIQUES

### 1. SYNDROME DE SJÖGREN SECONDAIRE :

La survenue d'un SS au cours d'une connectivite ou d'une maladie auto-immune définit le SS secondaire. Dans la majorité des cas, il partage le pronostic des maladies qu'il accompagne. Sa fréquence réelle est diversement appréciée. Les manifestations extraglandulaires sont nettement moins fréquentes. Le risque de transformation lymphomateuse existe quoique plus faible.

#### 1.1. CONNECTIVITES ET VASCULARITES :

- Polyarthrite rhumatoïde : c'est l'affection la plus souvent associée au syndrome sec.
- Lupus érythémateux systémique (LES)
- Sclérodermie systémique
- Dermato-polymyosite
- Connectivite mixte, syndrome de Sharp
- Périartérite noueuse

#### 1.2. MALADIES AUTO-IMMUNES :

- Cirrhose biliaire primitive
- Hépatite chronique active
- Thyroïdopathie auto-immune
- Anémie de Biermer
- Anémie hémolytique auto-immune
- Purpura thrombopénique auto-immun

### 2. FORMES SELON LE TERRAIN :

#### 2.1. FORME DE L'ENFANT

- Rare.
- Pas de particularités cliniques.
- Association fréquente avec la polyarthrite chronique juvénile (PCJ).

### 2.2. SGS DE L'HOMME : 10 %

- Âge de survenue : 50 ans.
- Signes extraglandulaires fréquents.
- Anomalies immunologiques moins fréquentes.

## V. DIAGNOSTIC

### 1. DIAGNOSTIC POSITIF :

En pratique, l'établissement du diagnostic de SS se fait en 3 temps :

- Mise en évidence d'un syndrome sec sur les données cliniques et paracliniques.
- Écarter les autres causes de syndrome sec et de tumeurs des glandes salivaires
- Rechercher des arguments en faveur de l'origine immuno-inflammatoire de la maladie :
  3. Par l'existence de manifestations extraglandulaires de nature auto-immune
  4. Par la présence de marqueurs biologiques de la maladie (hypergammaglobulinémie, facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires)
  5. Et surtout par la mise en évidence de l'infiltrat lymphoplasmocytaire à la biopsie des glandes salivaires accessoires (BGSA)

De nombreux critères ont été proposés. Les plus utilisés sont les critères européens-américains (annexe 2).

### 2. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

#### 2.1. DIAGNOSTIC D'UNE ATTEINTE LACRYMALE OU SALIVAIRE :

De nombreuses affections peuvent être responsables d'asialie, de xérostomie ou d'hypertrophie des glandes salivaires.

Mais a priori, elles ne devraient pas poser de problèmes diagnostiques avec le SS puisque les composantes oculaires et salivaires ne coexistent pas et qu'elles ne sont pas associées à une connectivite. Il peut s'agir de diverses affections : congénitales, infectieuses, pathologies systémiques, causes nutritionnelles, causes neurologiques, pathologie toxique, pathologie tumorale.

#### 2.2. DIAGNOSTIC D'UNE XÉROSTOMIE ASSOCIÉE À UNE XÉROPHTALMIE :

- Syndrome sec du sujet âgé (involution sénile des glandes exocrines)
- Syndrome sec iatrogène : psychotropes, anti-cholinergiques,  $\beta$  bloquants, parasymphaticolytiques, certains AINS
- Sarcoidose
- Infections à VIH : avec infiltration de type CD8
- Hémochromatose
- Amylose
- Hyperlipoprotéïnémie

## VI. TRAITEMENT

### 1. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :

#### 1.1. XÉROPHTALMIE :

- Larmes artificielles : privilégiant les larmes sans conservateur
- Gels unidose : action plus prolongée



- Implant soluble de propyl-cellulose (Lacrisert)
- Formes plus sévères : obturation des points lacrymaux par la pose de clous méatiques
- **Les collyres aux corticoïdes sont contre-indiqués**

## 1.2. XÉROSTOMIE : PLUS DIFFICILE À TRAITER

- Substituts salivaires en spray (Artisial®)
- Stimulation de la sécrétion salivaire résiduelle par les bonbons acidulés, chewingum sans sucre, voire stimulation électrique
- Hygiène dentaire ++ : brossage pluriquotidien, arrêt tabac
- Contre-indication de toute drogue à action atropinique ou parasympatholytique
- Traitement des surinfections mycosiques

## 1.3. MÉDICAMENTS SÉCRÉTAGOGUES :

Ils visent à stimuler la sécrétion des glandes saines exocrines restantes.

- Bromhexine (Bisolvon®) : 48 mg/j (plus efficace dans le traitement de la xérophtalmie)
- Athénoltrithione (SulfarlemS2S®) : 3 cp/j

## 1.4. ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS MUSCARINIQUES :

- Pilocarpine 2 % : 5 gouttes x 3 /j
- Cévimeline (Evoxac®) : 1 gélule x 3/j

## 1.5. ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS) ET ANTALGIQUES :

en cas d'arthralgies ou de myalgies

## 2. TRAITEMENT ÉTIOPATHOGENIQUE OU TRAITEMENT DE FOND :

### 2.1. ANTIPALUDÉENS DE SYNTHÈSE :

- Hydroxychloroquine (Plaquenil®)
- 6.5 mg/kg/j
- Surtout dans les formes avec hypergammaglobulinémie et en cas d'arthrite.

## 2.2. CORTICOÏDES :

- Souvent utilisés, mais leur efficacité est très discutée.
- En cas de manifestations extraglandulaires (vascularite, pneumopathie interstitielle, néphropathie, neuropathie) : 0.5 – 1 mg/kg/j de prédnisone.
- En cas de vascularite du système nerveux central : prédnisone 1mg/Kg/j précédée de 3 boli de Méthylprédnisolone 1g/blus/j.
- En cas d'hypertrophie parotidienne : prédnisone : 0.25 – 0.5 mg/kg/j en cure courte de 10 – 15 jours.

## 2.3. IMMUNOSUPPRESSEURS :

- Utilisés dans les formes comportant des complications potentiellement redoutables (vascularite du système nerveux central, formes sévères de mononeuropathies multiples associées à une cryoglobulinémie)
- Le plus utilisé est le Cyclophosphamide; sinon Méthotrexate ou Azathioprine
- Leur utilisation doit être prudente, car ils possèdent un risque oncogène au cours d'une affection qui comporte elle-même une malignité potentielle.

## 3. TRAITEMENT DU SS SECONDAIRE :

La coexistence d'une maladie auto-immune et d'un SS peut rendre licite en plus des traitements propres aux deux affections, l'utilisation de corticothérapie à dose modérée.

## 4. TRAITEMENT DU LYMPHOME : polychimiothérapie selon des protocoles adaptés.

## VII. CONCLUSION

Le SS est une connectivite fréquente. Elle peut être primitive autonome ou secondaire à d'autres connectivites ou maladies auto-immunes. Le diagnostic est facile basé sur la mise en évidence d'un syndrome sec associant xérostomie et xérophtalmie et surtout d'un infiltrat lymphoplasmocytaire à l'histologie des glandes salivaires accessoires. Le pronostic est conditionné par les manifestations extraglandulaires graves qu'il convient de rechercher systématiquement et notamment le risque de survenue d'un syndrome lymphoprolifératif à n'importe quel moment de l'évolution ce qui impose une surveillance attentive et régulière. Le traitement est décevant et est essentiellement symptomatique.

# ANNEXES

## ANNEXE 1

### LE SYNDROME DE GOUGEROT SJÖGREN EN TUNISIE

#### Étude multicentrique\* nationale. 112 cas

**Introduction :** Le syndrome de Gougerot Sjögren (GS) est un point de convergence des affections auto-immunes, mais il relie également les maladies de système à la pathologie maligne des cellules immunitaires.

Le but de l'étude est de préciser le profil épidémiologique, clinique, immunologique et évolutif de cette affection en Tunisie.

**Matériel et Méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective faite sous l'égide de la Société Tunisienne de Médecine Interne avec la participation de 9 services de Médecine Interne. Nous avons analysé 207 fiches, nous en avons retenu 112 cas répondant aux critères européens de Vitali.

**Résultats :** Nos patients se répartissaient en 107 femmes (95,5 %) et 5 hommes (0,05 %). L'âge moyen de nos patients était de 51,8 ans avec des extrêmes de 16 et 80 ans. 81 patients avaient un syndrome de Gougerot Sjögren primaire (72,3 %) et 31 avaient un syndrome de GJ secondaire (27,7 %). Dans leurs antécédents, 10 patients (7,1 %) avaient une allergie médicamenteuse. La maladie était diagnostiquée avec un délai moyen de 34,5, mais avec des extrêmes de 3 mois à 15ans avec un délai plus court pour le SGJ primaire de 12,9 mois versus 29,9 mois pour le SGJ secondaire. L'atteinte lacrymale était révélatrice chez 76 patients (67,9 %), alors que la xérostomie était révélatrice chez 67 patients (59,8 %), les manifestations articulaires dans 39,3 %, l'hypertrophie parotidienne dans 9,8 %, le syndrome de raynaud dans 3,6 % ainsi que le purpura, l'altération de l'état général, la tachéo bronchiolite. Un syndrome inflammatoire biologique était la circonstance révélatrice chez 8,9 % des patients et la découverte était systématique chez 8 % des patients. Sur le plan fonctionnel, une sécheresse oculaire était retrouvée chez 81,3 % des patients. La kérato-conjonctivite chez 42 % des patients, la sécheresse buccale était présente chez 95,5 % des patients avec chez 92,8 % des patients une histologie compatible avec un stade III ou IV de Chisolm. Les manifestations articulaires étaient présentes chez 78,6 % des patients avec prédominance des arthralgies. Les atteintes digestives chez 53,5 % des patients, neurologique chez 15,1 %, psychiatrique chez 4 %, et rénale chez 10,7 % des patients. Les AAN étaient positifs chez 55,6 % des patients, les anticorps anti SSA et/ou anti SSB chez 13,4 % des patients. La cryoglobulinémie était positive chez 6 %. Le traitement du SGJ primaire était essentiellement symptomatique. 84,8 % des patients étaient revus avec un suivi moyen de 38,2 mois avec des reculs extrêmes de 1 mois à 13 ans. Nous déplorons un décès par embolie pulmonaire et une transformation lymphomateuse.

**Conclusion :** Notre étude est rétrospective ; l'incidence et la prévalence du SGJ restent difficiles à préciser. La fréquence du SGJ secondaire est certainement sous-estimée.

\* : Les Services de Médecine Interne :- Hôpital Habib Thameur, TUNIS, Hôpital Charles Nicolle (10/4) TUNIS, -Hôpital Fattouma Bourguiba, MONASTIR, - Hôpital Militaire, TUNIS, Hôpital La Rabta TUNIS, - Hôpital Mongi Slim, LA MARSALA, - Hôpital Razi, LA MANOUBA. Servicede Médecine Interneet Maladies Infectieuses, Hôpital Farhat Hached,SOUSSE.

## CRITÈRES EUROPÉANO-AMÉRICAINS

<b>1. Symptômes oculaires</b> Au moins une réponse positive à l'une des 3 questions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>avez-vous ressenti une sensation d'œil sec quotidienne persistante et gênante depuis plus de 3 mois ?</li> <li>avez-vous fréquemment l'impression d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ?</li> <li>utilisez-vous des larmes artificielles plus de trois fois par jour ?</li> </ul>	<b>4. Signes histologiques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>focus score <math>\geq 1</math> sur une biopsie de glande salivaire accessoire (foyer : agglomérat d'au moins 50 cellules mononuclées; focus score : nombre de foyers par 4 mm<sup>2</sup> de tissu glandulaire)</li> </ul>
<b>1. Symptômes buccaux</b> Au moins une réponse positive à l'une des 3 questions suivantes <ul style="list-style-type: none"> <li>avez-vous quotidiennement la sensation d'avoir la bouche sèche depuis plus de 3 mois ?</li> <li>avez-vous des épisodes récidivants ou permanents de gonflement des parotides à l'âge adulte ?</li> <li>êtes-vous obligé de boire fréquemment pour aider à avaler les aliments secs ?</li> </ul>	<b>5. Signes d'atteinte des glandes salivaires</b> Preuve objective de l'atteinte des glandes salivaires par la positivité de l'un des trois tests suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>scintigraphie salivaire</li> <li>sialographie parotidienne</li> <li>flux salivaire non stimulé <math>\leq 1,5</math> ml en 15 min</li> </ul>
<b>2. Signes oculaires</b> Preuve objective de l'atteinte oculaire définie par la positivité d'au moins un des tests suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>test de Schirmer <math>\leq 5</math> mm en 5 min</li> <li>Rose Bengale positif : <math>\geq 4</math> selon le score de Van Bijsterveld</li> </ul>	<b>6. Auto-anticorps</b> Présence dans le sérum des anticorps suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>anti SSA/Ro ou SSB/La ou les deux</li> </ul>

Le diagnostic de :

• **syndrome de Sjögren primaire est retenu devant :**

- 4 des 6 items définissent un syndrome de Sjögren primitif, à condition que l'item 4 (histologie) ou 6 (sérologie) soit positif ou
- Présence de 3 des 4 critères objectifs (critères 3, 4, 5 et 6)

• **syndrome de Sjögren secondaire est retenu devant :**

L'item 1 ou 2 plus 2 items parmi les items 3, 4 ou 5

• **Critères d'exclusion :**

- Antécédent d'irradiation de la tête et du cou, hépatite C, lymphome préexistant, SIDA, sarcoïdose, maladie du greffon contre l'hôte
- Médicaments susceptibles d'entraîner une sécheresse : antidépresseurs, antihypertenseurs, neuroleptiques, parasympatholytiques

**Références**

Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH.

European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's Syndrome Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002 Jun; 61(6) : 554-8

## RÉPONSES

### 1. Trois examens paracliniques indispensables pour le diagnostic du SS :

- Bilan immunologique (anti SSA, anti SSB)
- Examen ophtalmo (Test de Schirmer ou Rose Bengale ou Break up time)
- Biopsie des glandes salivaires accessoires)

### 2. Les différentes manifestations pulmonaires au cours du SS :

- Fibrose interstitielle pulmonaire
- La pneumonie lymphocytaire interstitielle
- Pseudo-lymphome
- Lymphome malin

### 3. Les différents stades histologiques du SS selon la classification de Chisholm.

- Stade I : infiltrat léger.
  - Stade II : infiltrat moyen à moins d'un foyer par 4 mm<sup>2</sup>.
  - Stade III : un foyer par 4 mm<sup>2</sup>.
  - Stade IV : plus d'un foyer par 4 mm<sup>2</sup>.
- 4. Le break-up time** apprécie la stabilité du film lacrymal.

**5. Le test au sucre** consiste à placer sous la langue un morceau de sucre. Si la dissolution du sucre se produit dans un délai supérieur à 3 minutes, on parle d'une hyposialie. Ce test pratique, n'est cependant pas spécifique.

**6.** Deux complications peuvent aggraver la xérostomie :

- les altérations de l'état dentaire
  - les infections locales.
- Pour les prévenir, il faut :
- Supprimer le tabac et l'alcool
  - Brosser biquotidiennement les dents
  - Utiliser des sialagogues.

**7.** Les immunosuppresseurs sont rarement indiqués dans le traitement du SS, car ce syndrome est souvent bénin, en plus les immunosuppresseurs sont incriminés dans la transformation de SS en un syndrome lymphoprolifératif.

**8.** ABCE

**9.** ABE

**9.** Les critères européens de diagnostic du SGS sont :  
 A. Une Xérophthalmie  
 B. Une sécheresse buccale  
 C. Une fibrose interstitielle diffuse  
 D. Une polyarthrite  
 E. Des anti SSB positifs

**8.** Les anomalies biologiques suivantes peuvent se voir au cours du SGS :  
 A. Une VS à 100 à la 1re heure  
 B. Une hypergammaglobulinémie  
 C. Des Anti SSB positifs  
 D. Des ANCA positifs  
 E. Une hypokaliémie

**7.** Les immunosuppresseurs sont rarement indiqués au cours du SGS primaire, pourquoi ?

**6.** Deux complications peuvent aggraver la xérostomie. Lesquelles ? Comment les prévenir ?

**5.** Test au sucre. Technique et interprétation.

**4.** Intérêt du break-up time

**3.** Citer les différents stades histologiques du SS selon la classification de Chisholm.

**2.** Enumérer les différentes manifestations pulmonaires au cours du SS.

**1.** Citer 3 examens paracliniques indispensables pour le diagnostic du SS.

## TESTS D'ÉVALUATION

# POLYMYOSITES ET DERMATOMYOSITES

## Les objectifs éducationnels

Après étude de ce mini module, l'étudiant sera capable de :

1. Décrire les manifestations cutanées et musculaires de ces myosites
2. Décrire les manifestations viscérales associées
3. Décrire les manifestations biologiques, électriques et histologiques compatibles avec le diagnostic.
4. Classer ces myosites chez l'adulte et chez l'enfant
5. Reconnaître les facteurs du pronostic
6. Reconnaître les cancers les plus fréquemment associés
7. Prescrire un traitement adéquat et de l'adapter en fonction de l'évolution

## DÉFINITION ET INTRODUCTION :

Les myopathies inflammatoires sont caractérisées par une **inflammation des muscles striés**, entraînant une symptomatologie déficitaire à prédominance rhizomélique pouvant s'associer à une atteinte de la peau (la dermatomyosite), plus rarement d'autres organes (poumon, cœur).

Leur diagnostic repose sur un ensemble de critères cliniques, immunologiques et histologiques d'atteinte musculaire inflammatoire.

La recherche d'une néoplasie associée doit être systématique chez l'adulte.

Le traitement repose sur les corticoïdes, parfois associés aux immunosuppresseurs. Le pronostic dépend de l'atteinte de la musculature striée du pharynx et de la partie supérieure de l'œsophage, des atteintes viscérales et l'association à une néoplasie.

## PATHOGÉNIE :

Elle est controversée, plusieurs hypothèses ont été évoquées, sans qu'une seule ait pu être retenue de façon certaine :

- Désordres immunitaires : association à d'autres maladies systémiques, fréquence des anticorps anti-noyaux et anti-cytoplasmes, présence d'immunoglobulines et de complément dans les vaisseaux musculaires, activation des lymphocytes T au sein du tissu lésé et cytotoxicité des lymphocytes des sujets malades.
- Terrain génétique caractérisée par la fréquence de l'antigène HLA DR3, DRW52.

- Mécanisme initiateur viral, avec en première ligne l'hypothèse d'une infection à coxsackie (myosite expérimentale, présence de structures d'allure virale en microscopie électronique).

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Il s'agit d'affections rares dont l'incidence annuelle est estimée entre 5 et 10 cas par million d'habitants et la prévalence de 6 à 7 cas pour 100.000 personnes. Elles touchent préférentiellement la femme (sex ratio = 2) et surviennent à tout âge avec un pic de fréquence dans l'enfance (DM) et entre 45 et 65 ans.

En Tunisie, une étude multicentrique a été publiée en 2009. Il s'agit d'une étude rétrospective initiée par la société tunisienne de médecine interne, incluant 70 patients de plus de 15 ans atteints de polymyosite et dermatomyosite suivis durant la période entre 1987 et 2005

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

Diverses manifestations peuvent s'observer avec une grande variabilité de fréquence. L'une d'entre elles est indispensable au diagnostic, c'est l'atteinte musculaire, essentiellement la faiblesse musculaire.

Le début est lui aussi variable, il peut être brutal, insidieux ou progressif.

### 1) LE SYNDROME MUSCULAIRE :

**1.1- LE DEFICIT MUSCULAIRE :** est bilatéral, symétrique, non sélectif et d'intensité variable, prédominant sur les muscles proximaux, notamment les ceintures

scapulaires et surtout pelviennes. Dans les formes évoluées, la musculature distale peut être touchée.

L'atteinte de la musculature de la ceinture pelvienne se traduit par une marche difficile, dandinante, une difficulté à monter les escaliers, à se relever d'une position assise (signe du tabouret).

L'atteinte des muscles de la ceinture scapulaire se traduit par une difficulté à lever les bras, à se peigner (signe du peigne).

L'atteinte des muscles para-rachidiens et notamment des muscles du cou se traduit par une difficulté à tenir la tête (diminution de la force d'extension), à se retourner dans le lit et à s'asseoir sans aide (signe de Giordano).

L'atteinte des muscles striés pharyngés, observée dans 1/3 des cas, doit être recherchée de façon systématique et répétée. Elle est responsable d'une dysphagie, de troubles de la déglutition, régurgitations par le nez et fausses routes, conditionnant le pronostic vital. Elle impose l'arrêt de toute alimentation par voie orale et une surveillance en milieu de réanimation. L'atteinte des muscles du larynx se traduit par une dysphonie. L'atteinte des muscles abdominaux, du diaphragme et des muscles intercostaux participe aux manifestations respiratoires.

La dysphagie est un signe de gravité en rapport avec une diminution de la force de la musculature pharyngée, une perturbation de la motilité œsophagienne ou une atteinte de la langue qui empêche la déglutition.

Le Testing musculaire permet d'évaluer au départ l'importance du déficit.

## 1.2- LES MYALGIES :

Elles sont inconstantes. Les muscles déficitaires sont douloureux spontanément et surtout à la palpation. Elles sont l'apanage surtout des formes aiguës.

**1.3- LES MUSCLES** sont augmentés de volume (œdème) dans les formes aiguës, puis deviennent fermes puis s'atrophient.

## 2) LES SIGNES CUTANÉS :

Ils peuvent précéder parfois d'assez longtemps les manifestations musculaires. Ils sont spécifiques de la dermatomyosite. L'évolution des lésions cutanées est indépendante de l'atteinte musculaire.

**2.1- L'ÉRYTHROEDEME (FIG1) :** association érythème et œdème. L'érythème est rose ou violacé, photosensible chez l'adulte, à contours nets ou irréguliers, prédominant sur les parties découvertes (visage, face antérieure du cou, épaules, face d'extension des membres), parfois accompagné d'une desquamation légère ou de fines télangiectasies.

L'érythème orbitaire en lunette, responsable d'une coloration rose lilacée prédominant sur les paupières supérieures, est pathognomique.



**Figure 1 : Erythème orbitaire en lunette chez une patiente atteinte de Dermatomyosite.**

**2.2- LES PAPULES DE GOTTRON (FIG 2)**, observées dans 1/3 des cas, sont des plaques érythémateuses ou violacées légèrement surélevées de la face dorsale des articulations inter-phalangiennes (IP) et métacarpo-phalangiennes, plus rarement aux coudes, genoux et tendon d'Achille.

**2.3- L'ÉRYTHÈME EN BANDE :** il s'agit de macules érythémateuses linéaires qui siègent surtout au niveau du dos des mains et des doigts et prédominent sur les articulations métacarpo-phalangienne et inter-phalangiennes.

**2.4-L'ÉRYTHÈME PÉRI-UNGUÉAL (FIG2)**, parfois associé à une douleur à la pression antéropostérieure de l'ongle (signe de la manucure), est un signe très évocateur.



**Figure 2 : Papules de GOTTRON en regard des IPP et IPD associés à un érythème péri-unguéal.**

**Certains signes cutanés sont non spécifiques comme :**

\* La calcinose sous cutanée : s'observe surtout chez l'enfant.

Les calcifications sous cutanées, siégeant soit au sein des muscles, soit au voisinage des articulations (coudes, genoux), respectant en général les extrémités des membres, se traduisent par des dépôts crayeux (cristaux d'apatite ou d'hydrox apatite), fermes et indurés à la palpation.

Elles sont visibles sur les radiographies sous forme d'une image ovale allongée « en os de seiche ». Elles peuvent s'ulcérer, se fistuliser à la peau, ou réaliser un blindage sous cutané pierreux des membres.

\* Les lésions ulcérées ou nécrotiques : S'observent dans



les dermatomyosites sévères et sont souvent associées aux cancers .

\* Le syndrome de Raynaud :

S'observe dans 10 à 15% des cas, et peut précéder les autres signes de la maladie.



**Figure 3 : syndrome de Raynaud.**

La capillaroscopie est indiquée en cas de syndrome de Raynaud. C'est un examen qui consiste à examiner au microscope les capillaires au niveau des cuticules, autour des ongles des doigts. Le but est d'évaluer la qualité de la microcirculation. Elle peut objectiver une microangiopathie organique spécifique avec présence de mégacapillaires .

### 3) LES AUTRES MANIFESTATIONS SYSTEMIQUES :

#### 3.1- LES SIGNES GENERAUX :

Sont variables d'une forme à l'autre dans leur fréquence et leur intensité.

La fièvre est fréquente dans les formes aiguës

L'amaigrissement, parfois important, est souvent masqué par l'œdème

L'asthénie est souvent masquée par la faiblesse musculaire.

#### 3.2- LES MANIFESTATIONS ARTICULAIRES : 15-30%

Il s'agit essentiellement d'arthralgies d'origine inflammatoire, intéressant principalement les grosses et petites articulations. Les arthrites sont exceptionnelles et l'évolution est favorable en quelques semaines, n'entraînant habituellement ni déformation ni destruction.

#### 3.3- LES MANIFESTATIONS CARDIAQUES :

L'atteinte cardiaque est fréquente (30 à 70% des cas), mais n'est symptomatique que dans 10 à 15% des cas et constitue un facteur de mauvais pronostic.

Il s'agit d'une myocardite qui se manifeste par :

- des troubles de la conduction dont les plus fréquents sont les blocs de branches, les blocs auriculo-ventriculaires.
- des troubles du rythme : extrasystoles et tachycardies supra ventriculaires et ventriculaires et la fibrillation auriculaire.
- Plus rarement : insuffisance cardiaque congestive.

Une vascularite coronaire ou des vaisseaux intra myocardiques, une péricardite peuvent se voir.

Il faut donc pratiquer systématiquement un ECG, un holter rythmique et au moindre doute une échographie cardiaque ou une IRM cardiaque.

#### 3.4- LES MANIFESTATIONS PULMONAIRES :

L'atteinte pulmonaire, observée dans 5 à 45% des cas, constitue un facteur de mauvais pronostic et doit donc être recherchée systématiquement et de façon répétée. Elle est soutenue par différents mécanismes :

- L'atteinte de la musculature pharyngo-oesophagienne qui se manifeste par des troubles de la déglutition, se complique d'une **pneumopathie de déglutition** qui constitue l'une des principales causes de mortalité. La constatation d'un trouble de la déglutition doit donc interdire toute alimentation par voie orale. Les infections broncho-pulmonaires secondaires aux troubles de la déglutition, sont aggravées par l'encombrement, la faiblesse musculaire et l'inefficacité de la toux.

- L'atteinte des muscles respiratoires (diaphragme, muscles intercostaux, muscles respiratoires accessoires) entraîne une hypoventilation et le développement d'atélectasies qui réduisent la compliance pulmonaire.

- La **pneumopathie interstitielle diffuse** : Elle est observée dans 10 à 15% des cas, inaugure la maladie dans 5 à 7,5% des cas et précède parfois de plusieurs mois voire plusieurs années les signes musculaires et/ou cutanés. Dans un tiers des cas elle est concomitante.

Elle se manifeste par une dyspnée progressive et/ou une toux sèche ou découverte fortuitement à l'imagerie. a radiographie du thorax systématique qui montre des images diffuses réticulonodulaires.

- La **toxicité médicamenteuse** : toxicité pulmonaire du Methotrexate

- **Pneumopathies infectieuses** : infections à germes opportunistes liées à l'immunodépression.

#### 3.5- LES AUTRES MANIFESTATIONS :

- L'atteinte rénale est exceptionnelle, révélée par une atteinte purement biologique (hématurie, leucocyturie, protéinurie).

- L'atteinte neurologique : une aréflexie peut s'observer dans les formes tardives et évoluées, probablement en rapport avec une altération des terminaisons nerveuses par la nécrose musculaire, la vascularite ou l'atteinte fuso-spinale

### EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

#### 1) BIOLOGIE :

Les signes de nécrose musculaire : sont constants

- La créatine kinase (CPK) : élevée dans plus de 70% des cas, représente l'enzyme la plus spécifique. Elle constitue un élément diagnostique et peut être aussi évolutif.

- L'élévation des autres enzymes musculaires (aldolases, transaminases, LDH) est inconstante et non spécifique.

Le syndrome inflammatoire est inconstant, parfois une anémie modérée et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

Bilan immunologique :

- Les anticorps antinucléaires et anti cytoplasmiques sont observés dans 30 à 50% des cas.

- **Les anticorps spécifiques des myosites** sont :

- Les anticorps anti cytoplasmiques dirigés contre les enzymes aminoacyl-ARNt synthétase, de différents types dont les plus fréquents sont les anti Jo-1. Ils sont observés dans 10 à 30% des cas, . Ces formes

prédisposeraient à des atteintes pulmonaires sévères.

- Les anticorps anti cytoplasmiques non anti synthétases, dirigés contre les protéines du signal de reconnaissance de particule (SRP) (5%). Ils seraient de mauvais pronostic.
- Les anticorps anti Mi-2 (5-10%) se voient au cours de la dermatomyosite et indiqueraient un bon pronostic.
- Les anticorps anti p155 (prédicatif de néoplasie).
- **Les anticorps associés aux myosites** peuvent s'observer :
  - anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, anti-Ku
  - anti PM-Scl (PM-1) : dans les scléromyosites.

## 2) L'ELECTROMYOGRAPHIE (EMG)

L'EMG permet de différencier l'atteinte musculaire des atteintes des fibres nerveuses ou de la jonction neuro-musculaire, d'apporter des signes électrophysiologiques en faveur de l'origine inflammatoire et de guider la biopsie. L'examen de plusieurs muscles est souhaitable, car l'atteinte inflammatoire est fréquemment dispersée et multifocale, mais elle prédomine en règle générale dans les muscles proximaux (deltoïde, biceps, quadriceps, psoas, muscles para vertébraux.)

L'EMG montre une atteinte de type myogène :

- Au repos : potentiels de fibrillation, potentiels lents de dénervation, salves pseudomyotoniques.
- A l'effort : potentiels poly phasiques, de courte durée et de faible amplitude.

**3) LA BIOPSIE MUSCULAIRE :** doit être pratiquée au niveau du muscle atteint et en dehors des points de piqûre de l'EMG.

Elle montre :

- Des zones de **nécrose** focale des fibres musculaires, élément le plus constant.
- Inconstamment un **infiltrat inflammatoire**, à prédominance lymphocytaire
- Des foyers de régénération

La dermatomyosite correspond à une atteinte primitive des capillaires médiée principalement par un mécanisme humoral et responsable d'une atrophie périfasciculaire, des infiltrats inflammatoires à prédominance lymphocytaire B périvasculaires et des structures tubulo réticulaires dans les cellules endothéliales, des micro infarctus et des vacuoles ischémiques à l'emporte pièce. La polymyosite correspond à une atteinte primitive des fibres musculaires par un mécanisme **cellulaire cytotoxique** évoqué devant l'association d'une atrophie des fibres musculaires minimales ou absente, des infiltrats inflammatoires faits essentiellement de cellules cytotoxiques T-CD8+ et de macrophages dans les régions endomysiales péri nécrotiques, sans topographie vasculaire. Il n'existe ni microangiopathie, ni dépôts d'immunoglobulines, ni complexes immuns.

## 4) L'IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE (IRM) MUSCULAIRE

L'IRM musculaire des cuisses constitue un outil très intéressant dans la prise en charge diagnostique et évolutive des myopathies inflammatoires. Elle a un intérêt diagnostique en permettant d'orienter la biopsie musculaire soit d'emblée, soit le plus souvent après une première biopsie musculaire non formelle ; guidée sur les zones d'hypersignal en séquence T2, correspondant

à l'inflammation à l'IRM. Son deuxième intérêt c'est d'apprécier le suivi évolutif d'une myosite.

## DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic positif des myopathies inflammatoires repose sur des arguments non spécifiques (CPK, électromyogramme) et d'autres plus spécifiques qui permettront de préciser la nature de l'atteinte musculaire : la biopsie musculaire et la recherche d'auto-anticorps.

Si la biopsie musculaire reste un examen indispensable, la détection d'auto-anticorps a pris une place capitale dans le diagnostic positif, la classification nosologique et le pronostic des myopathies.

## A/ CRITÈRES DE BOHAN ET PETER (1975, 1977)

- 1) atteinte symétrique des muscles des ceintures avec ou sans atteinte pharyngée
  - 2) histologie musculaire montrant une nécrose des fibres avec une atrophie et des foyers de régénération associées à des infiltrats inflammatoires mononuclés.
  - 3) Elévations des enzymes musculaires
  - 4) Triade électromyographique : potentiels d'unités motrices courts et polyphasiques, fibrillation et décharges répétées à haute fréquence
  - 5) Au cours des DM : présence d'un érythème périorbitaire, péri unguéal, ou de la face d'extension des articulations.
- la PM est certaine lorsque existent les 4 premiers critères
  - le diagnostic de DM requiert en plus la présence de signes cutanés.

## B/ CRITERES DIAGNOSTIQUES DES POLYMYOSITES ET DERMATOMYOSITES PROPOSES PAR LES EXPERTS DE L'EUROPEAN NEUROMUSCULAR CENTRE (ENMC) Clinical Trial Network à Naarden (Pays-Bas) 2004. (voir annexe)

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

**1) MYOSITES A INCLUSIONS :** Tableau d'amyotrophie lentement progressive et indolore, de topographie disséminée et asymétrique. Le diagnostic repose sur l'histologie qui montre des inclusions filamenteuses intra cytoplasmiques.

**2) MYOSITES GRANULOMATEUSES :** tableau clinique d'une myosite subaigüe ou chronique. L'histologie montre un granulome musculaire. Elle doit faire rechercher une sarcoïdose, une maladie de Crohn, une myasthénie avec thymome

**3) MYOSITE A EOSINOPHILE :** déficit musculaire douloureux, proximal ou diffus, associé à un rash cutané et parfois une éosinophilie. L'histologie montre un infiltrat inflammatoire riche en éosinophiles avec nécrose des fibres musculaires.

**4) MYOSITES** associées aux autres maladies systémiques

**5) MYOSITES TOXIQUES :** (INH, D pénicillamine, hypolipémiants, cimétidine ...), métaboliques (dysthyroïdie, dyskaliémie, hypercalcémie, glycogénoses, rhabdomyolyse)

**6) MYOSITES INFECTIEUSES** : bactériennes, parasitaires et surtout virales

## FORMES CLINIQUES :

**1/ DM ET PM ASSOCIEES AUX CANCERS** : 15 A 20% :

- fréquentes après 40 ans et au cours des DM
- signes prédictifs : nécrose cutanée
- chez l'homme : surtout cancers bronchiques, digestifs, prostatiques et lymphomes
- chez la femme : surtout cancer de l'ovaire, du sein et de l'utérus, lymphomes
- la DM est souvent révélatrice et non améliorée par le traitement du cancer

\* La recherche systématique d'un cancer se fait par :

- Un examen clinique soigneux
- Une tomodensitométrie thoraco- abdomino- pelvienne
- Un examen gynécologique chez la femme avec une échographie pelvienne et une mammographie.
- Les endoscopies digestives chez les sujets âgés de plus de 45 ans
- La fibroscopie bronchique chez le patient fumeur.
- Un dosage des marqueurs tumoraux CA19-9, CA125 et PSA

Avec une surveillance rapprochée dans les trois années qui suivent le diagnostic.

**2/ formes de l'enfant** : la dermatomyosite juvénile est une affection rare. Les signes dermatologiques (calcifications sous cutanées++) et le déficit musculaire restent les manifestations les plus constantes. En présence d'une calcinose, une péricardite ou une myocardite doivent être recherchées systématiquement. L'atteinte de la musculature pharyngée (dysphagie) constitue une manifestation fréquente.

**3/ DM AMYOPATHIQUE** : syndrome cutanée typique sans syndrome musculaire clinique. Les enzymes musculaires peuvent être élevées, l'EMG et la biopsie musculaire sont compatibles.

**4/ le syndrome des anti-synthétases** : c'est un syndrome qui est caractérisé par la présence d'une pneumopathie interstitielle, d'une arthrite, d'un phénomène de raynaud , d'une hyperkératose desquamante et fissurée des mains et des anticorps anti-JO-1.

## TRAITEMENT :

### 1) TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :

- La survenue d'un trouble de la déglutition impose l'arrêt de toute alimentation par voie orale et la surveillance en milieu de réanimation.
- La prévention des pneumopathies d'inhalation
- La kinésithérapie passive et douce lors des poussées inflammatoires

### 2) TRAITEMENT ETIOPATHOGENIQUE :

**2.1- CORTICOTHERAPIE** : Constitue le traitement de première intention. La plupart des auteurs recommandent, en phase aigue, un traitement oral par prednisone à la dose de 1 à 2 mg/kg par jour.

Une fois la rémission clinique et la normalisation des CPK obtenues, en règle générale après au minimum 4 semaines, la dose de corticoïde peut être diminuée de façon progressive (10% de la dose prescrite tous les 10 jours). Les boli intraveineux sont utilisés en cas de troubles de la déglutition. Même si la corticothérapie reste la pierre angulaire du traitement des myopathies inflammatoires, elle est le plus souvent insuffisante pour maintenir une rémission prolongée et expose à un risque élevé de rechutes et d'effets secondaires. Ainsi l'association d'un traitement immunosuppresseur est rapidement discutée.

### 2.2- LES IMMUNOSUPPRESSEURS CONVENTIONNELS :

Méthotrexate, Azathioprine et plus rarement Ciclosporine sont les traitements immunosuppresseurs les plus utilisés en seconde ligne en cas de corticorésistance ou de corticodépendance mais également de plus en plus en traitement initial à cause de la fréquence des rechutes et dans un but d'épargne cortisonique.

Sont considérées comme corticorésistantes les formes non améliorées au plan clinique et biologique après 6 semaines d'un traitement corticoïde  $\geq 1$ mg/kg.

- **Le Méthotrexate** : 0,5 à 0,7mg/kg/semaine en intramusculaire, en sous cutanée ou par voie orale.

- **L'Azathioprine** : 2-3mg/kg/j, permet surtout un bénéfice fonctionnel et une épargne cortisonique à 3 ans.

- **Le Cyclophosphamide** : semble moins efficace, indiqué surtout en cas de pneumopathie interstitielle sévère.

- **La Ciclosporine** : semble efficace dans les formes réfractaires de l'enfant, mais son action n'est que suspensive.

### 2.3 LES IMMUNOGLOBINES INTRAVEINEUSES : (Ig IV) 2

g/kg/cure/mois (3 à 6 cures). Elles sont indiquées d'emblée en cas d'atteinte sévère avec troubles de la déglutition. Elles peuvent être proposées en seconde intention, en alternative aux immunosuppresseurs ou en cas d'échec de ceux-ci.

### 2.4 AUTRES :

- L'hydroxychloroquine : n'est efficace que sur les manifestations cutanées

- Les biothérapies :anti-CD20 et anti-TNF constituent de nouvelles thérapeutiques dans les formes réfractaires.

## PRONOSTIC :

Sous traitement, les DM et PM de l'adulte, non associées à une néoplasie, ont un pronostic relativement favorable. La survie à 5 ans est de 90%.

Les facteurs de mauvais pronostic sont :

- Pathologie tumorale associée
- Age élevé
- L'existence d'une dysphagie
- La présence d'une pneumopathie interstitielle, d'une atteinte des muscles respiratoires et d'une cardiaque
- Début brutal et très fébrile
- La présence d'anticorps anti-synthétases ou anti-SRP
- Une thérapeutique initiale inadéquate

## ANNEXE

### I. Critères cliniques :

#### Critères d'inclusion :

- Début généralement après 18 ans (postpuberté), début peut survenir chez l'enfant dans la DM et dans les myosites non-spécifiques.
- Caractéristiques du déficit moteur : bilatéral, symétrique, proximal > distal, fléchisseurs de nuque > extenseurs de nuque.
- Rash caractéristique de DM : éruption liliacée ( $\pm$  œdémateuse) des paupières supérieures, signe de la manucure, éruption érythématosquameuse de la face d'extension des MCP et IPP, coude, genoux (papules et signes de Gottron), érythème des zones photosensibles.

#### Critères d'exclusion :

- Déficit moteur évocateur de myosite à inclusions [21] : déficit asymétrique et sélectif, touchant préférentiellement les biceps, cubitaux antérieurs et fléchisseurs des doigts, quadriceps et tibiaux antérieurs.
- Déficit des muscles oculomoteurs, dysarthrie isolée, atteinte préférentielle des extenseurs de nuque par rapport aux fléchisseurs de nuque.
- Myopathie toxique, endocrinopathie (hypo- ou hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie), amylose, histoire familiale de dystrophie musculaire ou de neuropathie motrice proximale)

### II. Élévation des enzymes musculaires CPK

### III. Autres critères paracliniques :

#### 1) Électromyographie :

##### Critères d'inclusion :

- abondance de l'activité de fibrillation de repos. Nombreux potentiels spontanés provenant de fibres musculaires isolées, potentiels de fibrillation, potentiels lents de dénervation, salves pseudomyotoniques.
- lors de la contraction volontaire : réduction de la durée, et accessoirement de l'amplitude des potentiels d'unité motrice (PUMs), présence d'indentations sur les phases montantes et descendantes des PUMs.

##### Critères d'exclusion :

- salves myotoniques suggérant une dystrophie myotonique ou une chanelopathie
- analyse morphométrique montrant une augmentation de la durée ou de l'amplitude des PUMs.
- diminution du recrutement des PUMs

#### 2) IRM musculaire : présence d'hypersignaux intramusculaire (œdème) diffus ou focaux, en séquence gadolinium, fat-sat T2 ou STIR

#### 3) Autoanticorps spécifiques des myosites dans le sérum

### IV. Biopsie musculaire :

- Infiltrat inflammatoire T endomysial entourant et envahissant des fibres musculaires non nécrotiques (tunnellisation myocytaire)
- Lymphocytes T CD8+ entourant mais sans envahissement, des fibres musculaires non nécrotiques OU expression myocytaire diffuse du complexe MHC-I
- Atrophie périfasciculaire
- Dépôts du complexe d'attaque membranaire MAC dans les capillaires musculaires, OU réduction de la densité capillaire, OU inclusions tubulo-réticulaires dans les cellules endothéliales en microscopie électronique, OU expression du MHC-I par les fibres périfasciculaires
- Infiltrat inflammatoire T périvasculaire, périmysial
- Infiltrats inflammatoires dispersés T CD8+ entourant mais sans envahissement, des fibres musculaires non nécrotiques
- Nécrose musculaire prédominante sur le plan histologique. Les cellules inflammatoires sont rares sans infiltrat périmysial ou périvasculaire net. Des dépôts du complexe d'attaque membranaire MAC dans les capillaires musculaires ou des capillaires en tuyau de pipe en microscopie électronique sont possibles, en règle sans inclusions tubuloréticulaires dans les cellules endothéliales.
- Vacuoles bordées, fibres rouges déchiquetées (ragged red fibers RRR), fibres cytochrome oxydase négatives, suggérant une myosite à inclusions.
- Dépôts du complexe d'attaque membranaire MAC dans le sarcolemme de fibres musculaires non-nécrotiques, et autres éléments en faveur d'une dystrophie musculaire en immunopathologie.

**Myosite à inclusions** : voir critères définis par Griggs et al.

### **Polymyosite**

#### Polymyosite certaine

1. Tous les critères cliniques à l'exception du rash cutané
2. Élévation des enzymes musculaires CPK
3. Critères de biopsie musculaire incluant a, et excluant c,d,h,i

#### Polymyosite probable

1. Tous les critères cliniques à l'exception du rash cutané
2. Élévation des enzymes musculaires CPK
3. Autres critères paracliniques (1 des 3)
4. Critères de biopsie musculaire incluant b, et excluant c,d,g,h,i

### **Dermatomyosite**

#### Dermatomyosite certaine

1. Tous les critères cliniques
2. Critères de biopsie musculaire incluant c

#### Dermatomyosite probable

1. Tous les critères cliniques
2. Critères de biopsie musculaire incluant d ou e, ou élévation des enzymes musculaires CPK, ou autres critères paracliniques (1 des 3)

#### Dermatomyosite amyopathique

1. rash typique de DM : érythème liliacé héliotrope des paupières, signe de la manucure, papules de Gottron
2. biopsie cutanée objectivant une réduction de la densité capillaire, des dépôts de MAC dans les artérioles et capillaires de la jonction dermoépidermique
3. pas de déficit moteur musculaire
4. taux normaux de CPK
5. ÉMG Normal
6. biopsie musculaire, si elle est faite, montrant l'absence de critères caractéristiques de DM certaine ou probable.

#### Dermatomyosite possible sine dermatitis

1. Tous les critères cliniques à l'exception du rash cutané
2. Élévation des enzymes musculaires CPK
3. Autres critères paracliniques (1 des 3)
4. Critères de biopsie musculaire incluant c ou d

### **Myosite non-spécifique**

1. Tous les critères cliniques à l'exception du rash cutané
2. Élévation des enzymes musculaires CPK
3. Autres critères paracliniques (1 des 3)
4. Critères de biopsie musculaire incluant e ou f, et excluant les autres critères

### **Myopathie nécrosante dysimmunitaire**

1. Tous les critères cliniques à l'exception du rash cutané
2. Élévation des enzymes musculaires CPK
3. Autres critères paracliniques (1 des 3)
4. Critères de biopsie musculaire incluant g, et excluant les autres critères

## TESTS D'ÉVALUATION

### QCM :

- 1) La dermatomyosite
  - B. Correspond à une atteinte primitive des capillaires
  - C. Est responsable d'une atrophie périfasciculaire
  - D. Comporte un infiltrat inflammatoire périvasculaire
  - E. Correspond à une atteinte primitive des fibres musculaires
  - F. Comporte un infiltrat inflammatoire dans les régions endomysiales périneurotiques.

- 2) Au cours de la polymyosite ou dermatomyosite le déficit musculaire :
  - A. Est bilatéral
  - B. Est asymétrique
  - C. Est sélectif
  - D. Prédomine sur les muscles proximaux
  - E. Est responsable d'une diminution de la force de flexion du cou

### QROC:

- 1) Citer les signes dermatologiques très évocateurs d'une dermatomyosite.

- 1-
- 2-
- 3-
- 4-

- 2) Citer la complication musculaire fréquente au cours de la myosite de l'enfant.

- 3) Citer la manifestation clinique digestive qui constitue un facteur pronostique au cours de la dermatomyosite.

QCM1 : A, B, C

QCM2 : A, D

QROC1 :

- érythème orbital en lunettes  
- les papules de Gottron  
- l'érythème périunguéal  
- érythème en bande  
QROC2 : Calcinose sous cutanée  
QROC3 : Dysphagie

RÉPONSES



**DCEM3**

# **MÉDECINE INTERNE**

## **LES VASCULARITES**

# LES VASCULARITES : CLASSIFICATION & DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

## Les objectifs éducationnels

1. Définir les vascularites
2. Décrire les principales lésions anatomopathologiques élémentaires observées dans les vascularites primitives.
3. Décrire les principaux mécanismes pathologiques des vascularites primitives
4. Classer les vascularites primitives en se basant sur la nomenclature de Chapel Hill.
5. Mener un interrogatoire précis en recherchant les arguments anamnestiques pertinents (pour le diagnostic) chez un patient suspect de vascularite.
6. Reconnaître les principales manifestations cliniques qui orientent vers le diagnostic de vascularites.
7. Sélectionner les examens complémentaires les plus pertinents en terme de rentabilité diagnostique et d'innocuité pour confirmer le diagnostic des vascularites
8. Evaluer le pronostic immédiat et à long terme des vascularites en se basant sur les manifestations cliniques et paracliniques.
9. Rechercher les principales infections responsables de vascularites
10. Eliminer les principaux diagnostics différentiels des vascularites.
11. Décrire les principes thérapeutiques des vascularites primitives.

## Cours complémentaires

- La maladie de Horton
- La maladie de Takayasu
- La panartérite noueuse
- La polyangeite microscopique
- La maladie de Wegener
- La maladie de Churg et Strauss
- Le purpura rhumatoïde.

## I. INTRODUCTION

Les vascularites constituent un champ immense de la pathologie systémique. Elles sont définies par une inflammation intéressant les tuniques et/ou le pourtour des vaisseaux de tous calibres depuis les veinules, les capillaires, les artérioles jusqu'aux artères de moyen et de gros calibre.

Les vasculopathies non inflammatoires (vasculopathie sénile, amylose, déficit Vit C..) et la maladie de Behçet ne seront pas traitées dans ce chapitre.

Les vascularites représentent un groupe hétérogène d'affection regroupant des entités nosologiques variables allant de l'atteinte cutanée isolée à la maladie poly viscérale systémique menaçant le pronostic vital.

Les vascularites peuvent être :

- primitives et dans ce cas la vascularite et ses consé-

quences sont la première et principale manifestation de la maladie.

- ou secondaires faisant partie des manifestations systémiques d'une autre affection (infection, néoplasie, maladie auto-immune) ou en rapport avec une prise médicamenteuse.

Nous allons focaliser sur les vascularites systémiques primitives.

Le pronostic est variable selon la vascularite en cause et dépend essentiellement de l'existence ou non de certaines atteintes viscérales graves : rénales, cardiaques, pulmonaires, digestives ou neurologiques.

Le traitement se base essentiellement sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs et vise à éviter la survenue de complications et à induire autant que possible une rémission durable et même aboutir à une guérison complète.

## II. ANATOMOPATHOLOGIE DES

## VASCULARITES SYSTEMIQUES PRIMITIVES

Trois éléments anatomopathologiques permettent le diagnostic de vascularite :

- la nécrose fibrinoïde (qui est inconstante),
- l'inflammation vasculaire et/ou péri vasculaire (pouvant aboutir à la formation de granulome)
- et l'évolution vers une cicatrice fibreuse.

α La nécrose fibrinoïde est une modification de la substance fondamentale observée au contact de l'infiltrat qui entoure les zones de nécrose. Elle correspond à des zones de destruction du tissu conjonctif qui prend une structure filamenteuse et les affinités tinctoriales de la fibrine d'où son nom. Sa composition est en fait plus complexe contenant de la fibrine, des immunoglobulines, du complément, des débris plaquettaires et diverses protéines plasmatiques.

On distingue

1. Les vascularites nécrosantes où on retrouve une nécrose fibrinoïde de la média qui s'accompagne d'une inflammation endothéliale et d'une réaction inflammatoire adventitielle avec infiltrats cellulaires
2. Les vascularites non nécrosantes caractérisées
  - par des infiltrats de cellules géantes avec ou sans destruction plus ou moins étendue de la limitante élastique interne et une leucocytoclasie dont font partie la maladie de Horton et la maladie de Takayasu.
  - Ou par une leucocytoclasie, sans nécrose fibrinoïde ni infiltrat de cellules géantes.

Les aspects histologiques, la nature, le calibre et le siège du vaisseau concerné varient en fonction du type de vascularite en cause.

## III. PATHOGENIE :

La pathogénie des vascularites n'est que partiellement connue. Certains mécanismes physiopathologiques ont été identifiés, mais leur implication varie selon le type de la vascularite :

### 1. LES COMPLEXES IMMUNS

Les complexes immuns circulants se déposent le long de la membrane basale suite à une augmentation locale de la perméabilité de la paroi vasculaire, et activent le complément entraînant un afflux local de polynucléaires qui libèrent leurs enzymes lysosomiales et occasionnent une nécrose de la paroi vasculaire.

C'est le cas du purpura rhumatoïde, des cryoglobulinémies en particulier.

**2. LES ANTICORPS ANTI CYTOPLASME DES POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES (ANCA).** Leur rôle pathogène est désormais établi.

Ils sont formellement impliqués dans la polyangéite microscopique (PAM), la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA anciennement nommée maladie de Churg et Strauss) et la granulomatose avec polyangéite (GPA anciennement connue sous le nom de maladie de Wegener).

Les ANCA constituent une famille d'auto anticorps di-

rigés contre des antigènes du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (PNN), cellules clés du processus inflammatoire au cours des vascularites. L'interaction des ANCA avec les PNN favorise leur activation et leur dégranulation, facilite leur adhésion aux cellules endothéliales et la lyse de ces dernières. Les deux aspects principaux sont définis par :

- une fluorescence cytoplasmique (cANCA) diffuse, finement granuleuse. L'antigène reconnu par les cANCA est la protéinase 3 (PR3). Ils sont caractéristiques de la GPA.
- ou une fluorescence purement péri nucléaire (pANCA) ou nucléaire. La spécificité majoritaire des pANCA est la myéloperoxydase (MPO).

L'aspect péri nucléaire est un artéfact lié à l'utilisation d'alcool qui induit la redistribution et l'adhésion au noyau de la myéloperoxydase. Les pANCA sont plus spécifiques de la PAM et de la GEPA.

Les cytokines pro inflammatoires dont la production est provoquée par l'inflammation occasionnée par l'action des complexes immuns ou des ANCA, jouent plusieurs rôles dans la physiopathologie des vascularites :

- \* Ils entraînent une translocation de la PR3 vers la membrane cellulaire des cellules endothéliales facilitant la fixation des ANCA et donc l'activation des polynucléaires qui libèrent des médiateurs toxiques au voisinage de la cellule endothéliale.

- \* Ils induisent l'expression des molécules d'adhésion permettant ainsi l'interaction entre les polynucléaires et la cellule endothéliale.

- \* Ils développent certaines manifestations cliniques et essentiellement de la fièvre, un amaigrissement, une altération de l'état général ...

- \* Ils possèdent une action vasoactive, prothrombotique et fibrosante

- \* Ils prolongent la demi-vie des leucocytes présents dans les sites inflammatoires

## IV. CLASSIFICATION DES VASCULARITES :

La classification des vascularites se heurte à plusieurs difficultés :

- \* Les étiologies non ou partiellement identifiées
- \* Les formes de chevauchement
- \* Les formes initialement incomplètes
- \* L'intrication des mécanismes physiopathologiques, des caractéristiques histologiques et des manifestations cliniques des différentes vascularites

Plusieurs classifications des vascularites ont été proposées en fonction :

- \* de la variété des vaisseaux intéressés
- \* des étiologies: primitives ou secondaires
- \* des mécanismes physiopathologiques

Ces classifications ne sont pas établies pour porter le diagnostic à l'échelle individuelle mais pour homogénéiser les groupes de patients inclus dans les travaux scientifiques et permettre des études comparatives des différentes séries.

Il n'existe pas de classification universellement reconnue des vascularites systémiques, toutefois deux classifications sont communément employées :

### IV.1. LES CRITÈRES DE CLASSIFICATION DE L'ACR

Des critères de classification imparfaits mais pratiques ont été établis par l'ACR concernant individuellement différents types de vascularites et basés sur des études statistiques. Ces critères de classification comportent certaines imperfections puisqu'ils ne prennent pas en compte les ANCA et parfois des lésions anatomopathologiques caractéristiques ou fort évocatrices d'une forme particulière et surtout ne différencient pas entre polyangéite microscopique et panartérite noueuse.

## IV.2. LA CLASSIFICATION DU CONSENSUS DE CHAPPELL HILL

C'est la classification qui paraît jusque là la plus pratique et la plus utilisée depuis son élaboration en 1994 à Chappell Hill. Elle a été révisée en 2012. Elle a permis de clarifier la terminologie.

Basée sur des données anatomopathologiques et cliniques, cette classification révisée distingue six groupes principaux de vascularite selon la taille des vaisseaux atteints (Fig. 1):

**1.** les vascularites des gros vaisseaux ou « large vessel vasculitis » (LVV), touchant principalement l'aorte et ses branches. Elles incluent l'artérite à cellules géantes (anciennement la maladie de Horton) et la maladie de Takayasu (cf les cours correspondants).

**2.** les vascularites des vaisseaux de moyen calibre ou « medium vessel vasculitis » (MVV) touchant principalement les artères de type musculaire. Elles incluent :

### - La panartérite noueuse (PAN) :

Il s'agit d'une vascularite nécrosante qui atteint typiquement les adultes âgés de 40 à 60 ans. Auparavant associée à une infection par le virus de l'hépatite B dans la moitié des cas, désormais cette association se voit dans moins de 20% des cas du fait de la diminution de l'incidence des hépatites B. L'incidence de cette vascularite est devenue très rare voire exceptionnelle.

Sur le plan clinique, les signes généraux avec fièvre et amaigrissement sont présents dans la majorité des cas, les manifestations musculaires dans 50%, articulaires ou cutanées dans 50%, neurologiques avec neuropathie périphérique dans 70% à 80%, digestives dans 40% et cardiaques dans 25% des cas. L'atteinte rénale est fréquente (40% des cas), marquée par une hypertension artérielle réno-vasculaire et une insuffisance rénale d'apparition brutale, lorsque se constitue un infarctus, ou d'installation plus progressive, secondaire aux lésions d'ischémie.

### - La maladie de Kawasaki :

Il s'agit d'une vascularite associée à un syndrome lympho-cutanéomuqueux. Elle survient habituellement chez le nourrisson et l'enfant. L'atteinte des artères coronaires est fréquente.

Elle se manifeste par un syndrome cutanéomuqueux dans un contexte fébrile : une conjonctivite, des lèvres injectées ou fissurées, une angine, une pharyngite, un exanthème du tronc, un œdème des extrémités, un érythème palmoplantaire et un rash polymorphe associés à des adénopathies cervicales.

**3.** les vascularites des petits vaisseaux ou « small vessel

vasculitis » (SVV). Ce groupe est subdivisé en 2 sous-groupes :

### a. Les vascularites associées aux ANCA ou ANCA-associated vasculitis (AAV):

Ces vascularites se ressemblent sur le plan anatomopathologique, clinique et immunologique avec cependant quelques caractéristiques qui permettent de les différencier (tableau 1). Elles regroupent :

#### - La polyangéite microscopique (PAM) :

Autrefois considérée à tort comme une forme clinique de la PAN, la PAM constitue actuellement une pathologie systémique à part entière définie comme une vascularite nécrosante avec peu ou pas de dépôts immuns, affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Elle peut atteindre les artères de moyen calibre. Une glomérulonéphrite nécrosante et une capillarite pulmonaire sont fréquemment observées à l'origine d'un syndrome pneumorénal.

La PAM atteint les deux sexes, avec une prépondérance féminine chez les sujets de 60 ans. Les signes cutanés, l'asthénie, la fièvre et les signes articulaires sont très fréquents. L'atteinte rénale est quasi-constante, atteignant 80 à 100% des cas selon les séries sous forme d'une glomérulonéphrite nécrosante. Une atteinte pulmonaire avec hémorragie intra alvéolaire, ainsi qu'une atteinte digestive, musculaire ou une neuropathie périphérique sont notées dans 25 à 50% des cas.

Des pANCA avec fluorescence périnucléaire et spécificité antitymopéroxydase sont présents dans 30 à 80% des cas.

#### - La Granulomatose avec angéite (GPA):

Auparavant appelée maladie de Wegener, la GPA est définie comme une granulomatose de l'appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre (capillaires, veinules, artérioles). La glomérulonéphrite nécrosante est fréquente.

Au plan anatomopathologique, cette maladie est caractérisée par 3 lésions élémentaires : l'angéite nécrosante, le granulome à cellule géante et la nécrose non caséuse.

La GPA atteint surtout l'adulte entre 40 et 50 ans et reste exceptionnelle avant l'âge de 15 ans. L'atteinte de l'arbre respiratoire est présente dans environ 90% des cas et constitue souvent un mode de révélation de la maladie. L'atteinte oto-rhino laryngée se révèle par une otite séreuse, une surdité, une rhinorrhée, une sinusite, une sténose sous glottique, ou une épiscclérite. Environ 80% des patients ayant une GPA développent une glomérulonéphrite nécrosante au cours de l'évolution et qui peut être révélatrice dans 20% des cas.

Les cANCA de spécificité antigénique anti-PR3 sont souvent associés (environ 60% des cas).

#### - La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) :

Auparavant connue sous le nom de maladie de Churg et Strauss, la GEPA est définie comme une granulomatose avec une infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire associée à une vascularite des vaisseaux

de petit et moyen calibre.

En contraste avec la PAM, l'atteinte pulmonaire, associant des crises d'asthme sévères et la présence d'infiltrats pulmonaires, caractérise la GEPA de même qu'une rhinite allergique sévère

La caractéristique biologique retrouvée chez presque tous les patients atteints d'EGPA est une hyper éosinophilie importante. Des pANCA de spécificité anti-myélopéroxydase (MPO) sont présents dans 50 à 70% des cas

Au plan anatomopathologique, l'inflammation de la paroi vasculaire est caractérisée par une nécrose fibrinoïde et une infiltration cellulaire polymorphe avec une prédominance d'éosinophiles.

**Tableau 1 : La comparaison des AAV sur le plan anatomopathologique, clinique et immunologique**

Caractéristiques		PAM	GPA	GEPA
Anatomopathologie	Présence d'une nécrose caséuse	+++	+++	+++
	Présence de dépôts immuns	+/-	+/-	+/-
	Présence de granulome	-	+++	++
	Eosinophilie tissulaire	-	-	++
Clinique	Age de survenue	60 ans	40-50 ans	30-50 ans
	Atteinte pulmonaire	Capillarite pulmonaire : tableau d'hémorragie alvéolaire	Infiltrats pulmonaires labiles	Asthme tardif révélateur cortico-dépendant ou résistant
	Atteinte ORL	-	+++ Rhinite, sinusite, otite destructrices chroniques	++ Rhinite allergique sévère
	Atteinte rénale	Glomérulonéphrite nécro-sante 80-100% fréquemment révélatrice	Glomérulonéphrite nécro-sante 80%	De même type plus rare
	Atteinte neurologique	Neuropathie périphérique		
Immunologie	ANCA	p-ANCA anti-MPO 30-80%	c-ANCA anti-PR3 60%	p-ANCA anti-MPO 50-70%

## b. Les vascularites à complexes immuns ou Immune

### complex SVV :

Les différences anatomopathologiques que représente ce groupe avec les AAV sont représentées dans le tableau 2. Sur le plan clinique, ces vascularites sont caractérisées par la fréquence de la glomérulonéphrite. Ces vascularites regroupent :

- **La vascularite à IgA (anciennement connue sous le nom de purpura rhumatoïde d'Henoch-Schönlein) :** c'est une vascularite qui touche principalement l'enfant. Le tableau clinique habituel est un purpura vasculaire associé à des arthralgies, des douleurs abdominales et une glomérulonéphrite. Le taux des IgA sériques est le plus souvent élevé. L'examen anatomopathologique de la peau met en évidence des dépôts d'IgA au niveau vasculaire. Ces dépôts sont également retrouvés au niveau des artérioles et des glomérules rénaux à l'examen anatomopathologique du rein. Le pronostic est le plus souvent bon chez l'enfant. Chez l'adulte, l'atteinte rénale et digestive sont des signes de gravité.

- **La vascularite cryoglobulinémique :** c'est une vascularite avec présence de dépôts de cryoglobuline au niveau des vaisseaux de petit calibre. Elle est caractérisée par la présence d'une cryoglobuline sérique. Sur le plan clinique, elle se manifeste par un syndrome de Raynaud, une néphropathie glomérulaire et une neuropathie périphérique sensitivo-motrice.

- **La vascularite urticarienne hypocomplémentémique ou vascularite à anti-C1q :** nouvellement incluse dans le groupe des vascularites, elle se caractérise par un urticaire, une hypocomplémentémie et la présence d'anticorps anti-C1q sériques. Une glomérulonéphrite, une arthrite, une atteinte pulmonaire obstructive et une inflammation oculaire sont fréquents.

**Tableau 2 : Différences anatomopathologiques entre les AAV et les vascularites à complexes immuns :**

AAV		Vascularite à complexes immuns
Nécrose fibrinoïde	++++	+/-
Les dépôts immuns	+/-	Modérés à sévères (Ig et des fractions de complément)
Le type et la taille des vaisseaux atteints	Les artères, les artérioles, les capillaires et les veinules	Les artérioles, les capillaires et les veinules

c. **La vascularite à anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG)** anciennement connue sous le nom de maladie de Good Pasture, elle se caractérise par une atteinte des capillaires glomérulaires et/ou pulmonaires avec dépôts d'anti-MBG au niveau de la membrane. Elle se manifeste essentiellement par un syndrome pneumo-rénal.

4. Les vascularites pouvant atteindre des vaisseaux de taille variable « Variable Vessel Vasculitis (VVV) : ce sont

des vascularites qui touchent des vaisseaux de n'importe quel type (artères, veines ou capillaires) et quel qu'en soit la taille. Elles incluent la maladie de Behçet (cf cours maladie de Behçet) et le syndrome de Cogan qui touche essentiellement l'adulte jeune et se manifeste initialement par des signes oculaires surtout une kératite interstitielle bilatérale. Après un délai de 2 ans maximum, des signes cochléo-vestibulaires (proches de ceux de la maladie de Ménière) apparaissent avec une prédominance de la surdité.

**5.** Les vascularites isolées à un organe ou « single organ vasculitis » (SOV) : ce sont des vascularites qui atteignent un seul organe, sans qu'il n'y ait aucun signe témoignant d'une expression limitée d'une vascularite systémique. Ces vascularites incluent la vascularite cutanée leucocytoclasique, la vascularite du système nerveux central et l'aortite isolée. La AAV limitée aux reins est considérée comme une forme clinique d'une vascularite systémique. Si au cours de l'évolution d'une SOV, des signes en rapport avec l'atteinte d'un autre organe apparaissent, il faut redéfinir la vascularite.

**6.** Les vascularites associées à des maladies systémiques ou « vasculitis associated with systemic disease » (comme la vascularite lupique ou la vascularite rhumatoïde...) et les vascularites probablement secondaires ou « vasculitis associated with probable etiology » incluant la vascularite associée au virus de l'hépatite B; la vascularite cryoglobulinémique associée au virus de l'hépatite C; l'aortite syphilitique; la vascularite à immuns complexes de la maladie sérique; la vascularite induite par des médicaments; la vascularite induite par des drogues; la vascularite associée aux cancers.

La taille du vaisseau n'étant pas toujours discriminante, il existe un chevauchement entre certaines formes (Fig. 2).

## IV. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic positif des vascularites repose sur un ensemble d'arguments anamnestiques, cliniques et paracliniques. La très grande variété clinique et anatomique des vascularites impose une grande rigueur dans la démarche diagnostique.

### IV.1 L'INTERROGATOIRE

L'interrogatoire reste un temps capital ; c'est souvent lui qui oriente vers une vascularite secondaire infectieuse, médicamenteuse, voire néoplasique.

L'âge (pas de maladie de Horton avant 50 ans en règle, penser à la maladie de Kawasaki chez l'enfant...), la profession exercée, actuelle et passée, les voyages effectués, les vaccinations, les habitudes sexuelles, le tabagisme, les prises de drogues sont importants à préciser.

L'anamnèse précisera également les antécédents pathologiques du patient et les traitements reçus.

Certains antécédents pertinents doivent être recherchés devant une suspicion de vascularite :

- **Antécédents médicaux** : diabète, arthrosclérose, maladie thromboembolique, connectivite, infections, hémopathies ...à l'origine de vasculopathies ou de vascularites secondaires

Sinusite, asthme, évoquant surtout GEPA et GPA.

- **Les prises médicamenteuses**, l'utilisation de certains produits chimiques ou de certaines drogues (cocaïne, amphétamines) (cf. annexe I)

- **Le passé transfusionnel** : à la recherche d'une éventuelle contamination par le virus de l'hépatite B ou C, le VIH, l'HTLV1, le paludisme, la syphilis.

- **Une exploration invasive récente et particulièrement** une angiographie faisant évoquer une maladie des embolies de cholestérol

- **Les habitudes sexuelles** à la recherche de certaines maladies sexuellement transmissibles et en particulier l'infection par le HBV et le HIV.

- **Les voyages « exotiques »** : Blastomycose, histoplasmosse, coccidioidomycose, paludisme pouvant être responsable de vascularite

### - Les conditions socioprofessionnelles:

- mineurs, égoutiers : leptospirose (histoplasmosse aux USA)
- chasseurs, fermiers : Lyme, brucellose, anthrax, intoxication atropinique
- ouvriers d'usine : chlorure de polyvinyle
- vétérinaires : rage

## IV.2 EXAMEN PHYSIQUE

Les vascularites systémiques se traduisent par un groupement de manifestations cliniques qui devront faire l'objet d'une étude à la fois

- analytique pour préciser, pour un organe donné quels sont les symptômes élémentaires évoquant une vascularite (tableau 3).

- et globale synthétique qui regroupera l'ensemble des organes touchés, et les symptômes en syndromes dont certains sont hautement évocateurs d'une vascularite donnée (tableau 4).

L'examen physique doit être orienté mais complet. Il s'acharnera à rechercher des signes évocateurs de certains types de vascularite (tableau 1) et en particulier :

- **cutanés** : un purpura vasculaire, un livédo, une urticaire, des ulcérations cutanées, une gangrène, des aphtes...

- **oculaires** : une rougeur oculaire, une sclérite, une épisclérite, une baisse de l'acuité visuelle, une uvéite, une vascularite rétinienne, ...

- **ORL** : une sinusite, une rhinite, une otite, une déformation nasale, une polyposé nasale, une surdité ...

- **cardio-vasculaires** : une hypertension artérielle, des signes d'insuffisance cardiaque, un frottement péricardique, un infarctus du myocarde...

- **rénaux** : des oedèmes des membres inférieurs, une hématurie ou une protéinurie au labstix,

- **neurologiques** : anomalies pouvant évoquer une neuropathie périphérique (très fréquente au cours des vascularites et en particulier la PAN et les AAV), un déficit moteur ou sensitif évoquant une atteinte du SNC...



- **pulmonaires** : une dyspnée avec polypnée, des hémoptysies ou parfois un syndrome de détresse respiratoire évoluant en particulier une alvéolite hémorragique (particulièrement au cours de la PAM et de la GPA), un asthme (GEPA).
- **digestifs** : une hémorragie digestive, une perforation intestinale, une colite inflammatoire, des ulcérations...
- **hépatiques spléniques et pancréatiques** : une hépatite, un infarctus splénique, un infarctus hépatique, un infarctus pancréatique, une pancréatite aiguë ...

**Tableau 3 : Etude analytique des principales lésions élémentaires de chaque organe au cours des vascularites**

Organe	Peau	ORL	Poumons	SNC SN périphérique	Rein
Type de lésion	Urticaire Erythème Nodule Purpura Aphtes Ulcération Gangrène	Ulcération Polypes Surdité	Asthme Nodules Infiltrats Hémorragie alvéolaire	Mononévrite Multinévrite Polynévrite AVC Convulsions Infarctus	Protéinurie Hématurie Leucocyturie I. rénale GNRP GN IgA GNPD GNSF GEM G. endo, extracapillaire Rein vasculaire Colique néphrétique
Organe	Coeur	Tube digestif		Foie, rate, pancréas	Oeil
Type de lésion	Insuffisance cardiaque HTA Péricardite Infarctus Anévrisme coronarien	Hémorragie digestive Perforation Colite inflammatoire Ulcérations		Hémorragie digestive Perforation Colite inflammatoire Ulcérations	Episclérite Sclérite Scléromalacie Angéite rétinienne, nodules dysauriques Thrombose vasculaire rétinienne Iritis / uvéite

**Tableau 4 : Analyse synthétique des principaux groupements lésionnels caractéristiques des principales vascularites**

Vascularite à IgA	PAN	PAM	GEPA	GPA	Vascularite cryoglobulinémique
SG Peau (purpura) Tube digestif Rein (GN) IgA Articulations	SG Multinévrite HTA Insuffisance cardiaque Peau (livedo, nodules, ulcérations, gangrène distale) Rein (insuffisance rénale) Tube digestif (infarctus)	SG Peau (purpura) Rein (GNRP) Poumons (hémorragie alvéolaire)	SG Poumons (asthme, opacités pulmonaires) Multinévrite ORL (polypose)	SG ORL Oeil (sclérite) Poumons (nodules, opacités) Rein (GNRP)	SG Foie (VHB) cytolysé Rein (GNRP) Multinévrite Peau (purpura, trisymptôme)

SG = signes généraux ; GNRP = glomérulonéphrite rapidement progressive

### IV.3 EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

**IV.3.1 Les examens biologiques:** Les examens biologiques apportent des arguments d'inégales valeurs pour le diagnostic étiologique d'une vascularite :

#### IV.3.1.1 Examens d'orientation

- **Le bilan inflammatoire** : il comprend la mesure de la VS et de la CRP, de la fibrinémie, de l'haptoglobine, des alpha-2 globulines.

- **La numération formule sanguine** apporte également des renseignements à la fois diagnostiques et pronostiques :  
- une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles doit faire rechercher une atteinte viscérale associée lorsque

le patient semble ne présenter que des manifestations dermatologiques (purpura, urticaire, papules, nodules)

- une hyper éosinophilie oriente vers une GEPA ou une PAN.

- **L'électrophorèse des protides** peut apporter divers renseignements :

- l'existence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale évocatrice de purpura hyperglobulinémique avec ou sans syndrome de Sjögren,

- ou une hypergammaglobulinémie monoclonale dans le cadre d'une cryoglobulinémie surtout de type I.

- Un pic monoclonal orientera vers une vascularite associée à un myélome ou une hémopathie lymphoïde.

- **Le dosage pondéral des immunoglobulines** cherchera une élévation élective des IgA, évocatrice d'une vascularite à IgA.

#### **IV.3.1.2 Examens diagnostiques**

##### **- Complexes immuns et complément**

- \* Une hypocomplémentémie portant sur le CH50 et surtout le C4, voire le C3, constitue un bon argument en faveur d'une cryoglobulinémie, mais elle peut résulter également d'un déficit partiel ou total.

- \* Un facteur rhumatoïde positif oriente vers une polyarthrite rhumatoïde ou un syndrome de Gougerot Sjögren

##### **- Les sérologies des hépatites virales B et C**

- \* L'hépatite virale B est souvent associée à la PAN

- \* L'hépatite virale C est souvent associée à une vascularite cryoglobulinémique.

- **Les différentes autres sérologies** qui peuvent être utiles au diagnostic : Parvovirus B19, rétrovirus (VIH, HTLV1) selon le contexte clinique ...

- **Rechercher une éventuelle infection bactérienne** : Streptocoque, Rickettsioses, ou une endocardite d'Osler

- **La recherche des ANCA** peut être d'un grand apport dans le diagnostic de certaines vascularites primitives. La cinétique de l'évolution des cANCA est parallèle à celle de l'évolution de la maladie conférant de ces anticorps une valeur non seulement diagnostic mais aussi pronostic permettant le suivi de la maladie et la détection des rechutes.

- Les anticorps antinucléaires sont utiles dans le diagnostic de certaines vascularites secondaires aux connectivites.

#### **IV.3.2 Les données des examens anatomopathologiques**

**La biopsie cutanée**: examen peu invasif, de pratique simple et courante. Elle doit être suffisamment profonde pour inclure le derme profond et le tissu adipeux sous cutané. Typiquement, elle met en évidence une vascularite leucocytoclasique mais ne permet pas en général le diagnostic étiologique de la vascularite en cause à l'exception des cas où on met en évidence des dépôts d'IgA en faveur d'une vascularite à IgA.

**La biopsie de l'artère temporale** : Il s'agit d'un prélèvement relativement facile techniquement, réalisable le plus souvent sous anesthésie locale. S'agissant d'une atteinte segmentaire, le fragment biopsié doit être suffisamment long pour intéresser une zone atteinte. Elle permet de mettre en évidence une artérite gigantomégaclaire avec fragmentation de la limitante élastique interne entrant dans le cadre de l'artérite de Horton.

**La biopsie neuromusculaire** : peut mettre en évi-

dence des lésions musculaires et/ou des lésions neurologiques, et vasculaires :

- \* Les lésions musculaires observées sont habituellement des lésions indirectes : il s'agit le plus souvent de lésions d'atrophie neurogène secondaires à l'atteinte des vasa nervorum.

- \* Au niveau des nerfs périphériques, on détecte des infiltrats inflammatoires péri vasculaires. Les cellules inflammatoires sont associées à une ischémie du nerf.

- \* Au niveau des vaisseaux des lésions de vascularites dont la nature oriente le diagnostic étiologique.

**La biopsie rénale** : Elle permet de mettre en évidence :

- \* Des lésions vasculaires : L'atteinte peut porter sur les artères arquées et la partie proximale des artères interlobulaires, plus rarement sur les branches de division de l'artère rénale. (Cet aspect se voit au cours de la PAN)

- \* Des lésions glomérulaires : On peut observer une néphropathie glomérulaire à croissants extracapillaires (compatible avec une PAM, une GPA...) ou à dépôt mésangiaux d'IgA (en cas de vascularite à IgA), ...

#### **IV.3.2.1 Les données de l'imagerie**

- **La radiographie et la tomodensitométrie thoracique** peuvent montrer :

- \* des opacités labiles, ayant tendance à régresser spontanément ou sous traitement (GEPA), ou à s'excaver

- \* des opacités alvéolaires déclives et bilatérales (évoquant une hémorragie alvéolaire, fréquente au cours de la PAM et de la GPA)

- \* des opacités interstitielles, réticulées, réticulonodulaires ...

- **La tomodensitométrie et au mieux une imagerie par résonance magnétique cérébrale** permet de mettre en évidence :

- \* Un accident vasculaire cérébral ischémique

- \* Une hémorragie intracérébrale ou sous durale

- \* Une thrombose des sinus cérébraux

- \* Exceptionnellement, des pseudotumeurs intracérébrales ou une hydrocéphalie ont été décrits

- \* L'IRM peut montrer de nombreux hypersignaux en T2 localisés dans la substance blanche sous corticale, non spécifiques mais fort évocateurs de vascularites cérébrales.

- \* Une pseudotumeur retro-orbitaire (GPA)

- **L'artériographie, angioscanner ou mieux une angio-IRM** : utiles surtout au cours :

- \* de la PAN mettant en évidence des microanévrismes et des sténoses multiples. On les observe au niveau des reins où ils siègent sur les artères interlobulaires et arquées mais on peut les rencontrer dans tous les viscères abdominaux. La biopsie rénale au cours de la PAN ne peut être faite qu'après avoir pratiqué une artériographie montrant l'absence de microanévrismes.

- \* de la maladie de Takayasu où l'angiographie permet de visualiser l'extension et le type d'atteinte vasculaire. L'angioscanner permet de détecter les anomalies plus précocement en montrant un épaississement circonferentiel de la paroi.

- \* de l'artérite de Horton où il est parfois utile de pratiquer une artériographie à la recherche d'éventuelle at-

teinte des gros troncs artériels et/ou aortiques.

## V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

De nombreuses affections peuvent simuler une vascularite, notamment les maladies rhumatologiques systémiques, comme le lupus érythémateux. D'autres maladies doivent être systématiquement recherchées compte tenu d'une présentation analogue et de conséquences thérapeutiques très différentes :

- dysplasie fibromusculaire
- athéro-embolies de microcristaux de cholestérol,
- myxome de l'oreillette emboligène,
- endocardite infectieuse,
- certains cancers (notamment la granulomatose lymphomatoïde),
- les mycoses systémiques avec embolies systémiques et anévrysmes mycotiques,
- les bactériémies,
- l'ergotisme (essentiellement les artères musculaires de moyen et petit calibre),
- les thrombopénies et autres maladies associées à un purpura,
- la fibrose radique,
- la neurofibromatose,
- la coarctation congénitale de l'aorte.

Sur le plan pratique, il est primordial d'éliminer le diagnostic d'infections profondes avant de conclure à une vascularite primitive et d'éliminer une complication infectieuse associée avant de mettre en route un traitement immunosuppresseur qui pourrait induire une floraison de l'infection sous jacente mettant en jeu le pronostic vital.

## VI. LES PRINCIPES THERAPEUTIQUES

Pour les AAV et la PAN, la décision thérapeutique dépend du score pronostique Five Factor Score (FFS). En cas de FFS nul, on traite seulement par une corticothérapie. Par contre, un FFS $\geq$ 1 indique l'association d'un immunosup-

presseur.

Pour la vascularite cryoglobulinémique, la corticothérapie est indiquée en cas de vascularite symptomatique. En cas de vascularite à IgA, le traitement est le plus souvent symptomatique. Un traitement à base de corticothérapie avec ou sans immunosuppresseurs est indiqué en cas d'atteinte sévère (rénale ou digestive).

## CONCLUSION

Les vascularites constituent un groupe hétérogène regroupant des entités anatomo-cliniques diverses avec des rapports nosologiques complexes ayant en commun une inflammation de la paroi vasculaire.

Plusieurs classifications des vascularites ont été proposées, mais les deux les plus pertinentes et par conséquent les plus utilisées sont représentées par les critères de classification de l'ACR et la nomenclature du consensus de Chapel Hill.

Le diagnostic des vascularites repose sur la recherche de certains antécédents et signes fonctionnels pertinents, sur un examen clinique complet et sur une panoplie d'examens complémentaires bien orientés.

Le traitement des vascularites primitives n'est pas codifié, il se discute au cas par cas et repose globalement sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs.

Le pronostic dépend du terrain et du type de la vascularite.

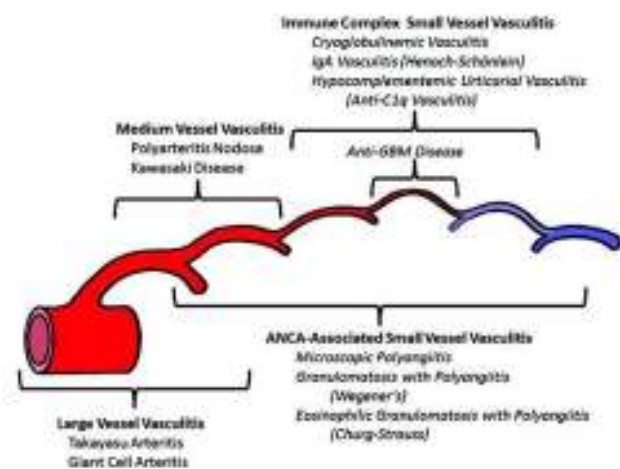
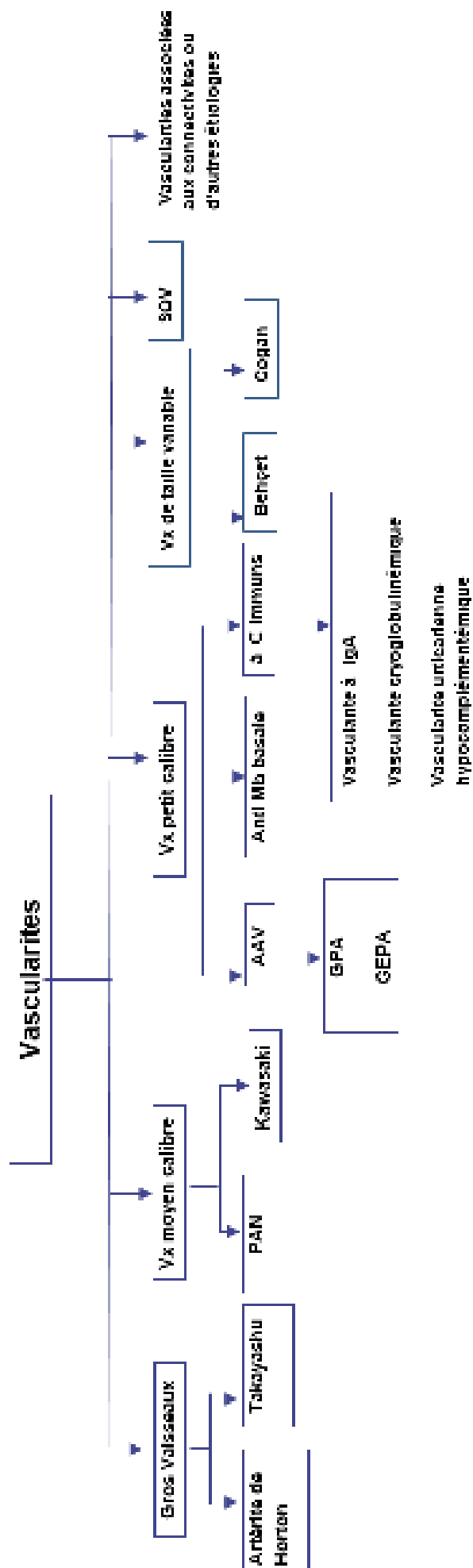


Fig. 1 et Fig. 2 :  
Classification des vascularites primitives selon la taille  
des vaisseaux (Nomenclature de Chapell Hill)

## TESTS D'AUTO-EVALUATION

**QUESTION 1 :** Identifier parmi les propositions suivantes les vascularites à ANCA

- A. La panartérite noueuse
- B. La maladie de Horton
- C. La granulomatose de Wegener
- D. La polyangéite microscopique
- E. La maladie de Kawasaki

**QUESTION 2 :** La classification de l'ACR ne prend pas en compte :

- A. La taille des vaisseaux atteints
- B. Les caractéristiques épidémiologiques de la vascularite (age, sexe ...)
- C. La présence des anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
- D. La différence entre PAN et PAM
- E. Les résultats des études statistiques

**QUESTION 3 :** Les pANCA anti MPO sont fréquemment retrouvés au cours :

- A. La panartérite noueuse
- B. La granulomatose de Churg et Strauss
- C. La maladie de Wegener
- D. Le Syndrome de Goodpasture
- E. La polyangéite microscopique

**QROC 1:** Citer les 2 principales classifications des vascularites

**QROC 2:** Enumérer 6 antécédents pertinents à rechercher à l'interrogatoire d'un patient suspect de vascularite

**QROC 3:** Citer les 3 sous groupes des vascularites des petits vaisseaux

**QROC 4:** Enumérer les deux vascularites granulomateuses des gros vaisseaux

### RÉPONSES

- QCM1  
Réponses : C, D  
QCM2  
Réponses : A, C, D  
QCM3  
Réponses : B, E  
QROC 1  
- Classification de Chapel Hill  
- Classification de l'ACR  
QROC 2  
1. Antécédents d'asthme  
2. Antécédents de rhinite chronique  
3. Prise médicamenteuse  
4. Antécédents d'hépatite virale  
5. Antécédents de transfusion sanguine  
6. Notion d'exposition professionnelle à un toxique  
QROC 3  
- les vascularites pauci-immunes à ANCA  
- les vascularites à anticorps anti membrane basale  
- les vascularites à complexes immuns  
QROC 4  
- La maladie de Horton  
- La maladie de Takayasu

# ANNEXES

## ANNEXE I

### LISTE DES PRINCIPAUX MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES D'INDUIRE DES VASCULARITES

#### Médicaments souvent incriminés

- Sulfamides
- Beta-lactamines
- Pyrazolés
- Indométacine
- Hydantoïnes
- Thio-uraciles

#### Médicaments moins souvent incriminés

- Acebutolol
- Acide acétylsalicylique
- Acide étacrinique
- Acide méfénamique
- Alclofenac
- Allopurinol
- Alpha-methyldopa
- Amitriptylline
- Brome
- Busulfan
- Carbamazepine
- Chloramphenicol
- Chlorpropamide
- Chlorthalidone
- Cimetidine
- Cinnarizine
- Clindamycine
- Colchicine
- Cotrimoxazole
- Cromogluccate de sodium
- Dextran
- Diphenhydramine
- Erythromycine
- Fenbufene
- Fenubutone
- Furosemide
- G-CSF
- Gentamycine
- GM-CSF
- Griseofulvine
- Guanethidine
- Héparine
- Hydralazine
- Indium 113

- Interféron bêta
- Iodures de potassium
- Iproniazide
- Isobrufene
- Isotretinoïne
- Levamisole
- Maprotiline
- Melphalan
- Methimazole
- Minocycline
- Naprotiline
- Naproxène
- Penicillamine
- Phénacétine
- Phénothiazines
- Pipérazine
- Piroxicam
- Procainamide
- Quinidine
- Sels d'Or
- Spironolactone
- Streptokinase
- Sulindac
- Terbutaline
- Tétracycline
- TNF s.R
- Trazodone
- Triméthadione
- Vaccin antigrippe
- Vaccin HBV
- Vancomycine

#### Produits chimiques (non médicamenteux)

- Herbicides
- Insecticides
- Hydrocarbonés
- Dérivés du pétrole



# VASCULARITES : CLASSIFICATIONS ET PRINCIPALES ENTITES ANATOMO – CLINIQUES

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Classer les vascularites primitives en se basant sur la nomenclature de Chapel Hill de 2012.
2. Décrire les principales caractéristiques cliniques et biologiques des entités suivantes :
  - Périartérite noueuse
  - Maladie de Kawasaki
  - Granulomatose avec polyangéite
  - Granulomatose avec éosinophilie et polyangéite
  - Polyangéite microscopique
  - Vascularite à Ig A
  - Cryoglobulinémies mixtes essentielles.

## 1. INTRODUCTION :

**Les V systémiques regroupent des entités hétérogènes de par leur étiopathogénie, leur expression clinique et leur pronostic. Ces différences ont été à l'origine de plusieurs classifications. Les plus couramment utilisés sont basées essentiellement sur le calibre des vaisseaux atteints. Cette approche est forcément schématique. Certaines V touchant préférentiellement un calibre donné de vaisseau peuvent de façon plus rare atteindre un vaisseau de taille différente habituellement de plus petite taille.**

**Les classifications les plus utilisées, bien qu'elles soient imparfaites, sont :**

- Les critères de classification de l'American College of Rheumatology (ACR)
- La nomenclature de la conférence de consensus de Chapel Hill (CCCH) qui vient d'être mise à jour récemment.

## 2. CLASSIFICATIONS ET NOMENCLATURE :

### 2.1. LES CRITÈRES DE CLASSIFICATION DE L'ACR (1990) :

Le groupe d'experts de l'ACR ont établi des critères de classification de 7 V. primitives. Ces critères avaient pour objectif de différencier une V. d'une autre dans le but d'homogénéiser les groupes de patients dans les études épidémiologiques et les essais thérapeutiques. Ces critères ne sont donc pas un outil diagnostique à l'échelle individuelle.

### 2.2. LA NOMENCLATURE DE LA CONFERENCE DE CONSENSUS DE CHAPEL HILL (CCCH) 2012 :

Un panel d'experts multidisciplinaires (internistes, rhumatologues, néphrologues, immunologistes et anatomo-pathologistes...) s'est réuni à Chapel Hill en Caroline du Nord dans un double but :

1. établir une nomenclature universelle et précise pour un certain nombre de V
2. définir ces V.

Ces définitions étaient basées essentiellement sur des caractéristiques histologiques, à savoir :

- le calibre des vaisseaux atteints
- la présence de granulome et/ou de nécrose fibrinoïde
- la nature de l'infiltrat inflammatoire

Pour certaines V, des données immunologiques ont été prises en compte : la présence d'immuns complexes, des ANCA, de dépôts d'immunoglobulines A ou de cryoglobulinémie.

La première nomenclature a été révisée et complétée en 2012. Au total, près d'une trentaine d'entités réparties en 6 groupes ont été incluses (voire encadré) :

## 3. PRINCIPALES ENTITES ANATOMO CLINIQUES

### 3.1. LES VASCULARITES DES VAISSEAUX DE GROS CALIBRE

Artérite gigantocellulaire et Artérite de Takayasu : voir M.A.E correspondants.

### 3.2. LES VASCULARITES DES VAISSEAUX DE MOYEN CALIBRE

#### 3.2.1. LA PÉRIARTÉRITE NOUEUSE (PAN) :

C'est la plus classique des V. systémiques, mais elle est devenue de plus en plus rare. Une infection par le virus de l'hépatite B était souvent retrouvée. Cette association est désormais de plus en plus rare en raison des mesures de sécurité transfusionnelle et de la vaccination spécifique. La PAN touche l'adulte entre 40 et 60 ans. Le tableau associe signes généraux, des manifestations cutanées (purpura, nodules, livedo, ulcérations), une atteinte neurologique périphérique à type de mono- ou multinévrite, des arthros myalgies, une atteinte rénale.

Fait important, il n'y a pas d'atteinte glomérulaire au cours de la PAN. L'atteinte rénale est de type vasculaire (infarctus rénaux) associant HTA sévère, protéinurie minime et une insuffisance rénale d'installation rapide. La biopsie rénale non seulement n'a pas d'intérêt, mais est dangereuse du fait de l'existence potentielle de microanévrismes.

En cas de PAN associée au virus de l'hépatite B, le traitement conventionnel par corticoïdes et immunosuppresseur en stimule la réplication virale et aggrave le pronostic de l'hépatopathie. C'est pourquoi l'association d'antiviraux est nécessaire

### 3.2.2. LA MALADIE DE KAWASAKI :

C'est une maladie du nourrisson et du jeune enfant. Décrite initialement au Japon, puis rapportée de part le monde. Son étiologie est inconnue, mais un agent infectieux a été suspecté.

Le tableau clinique réalise **un syndrome lympho-cutanéomuqueux**, associant dans un contexte fébrile, une conjonctivite, une angine, une pharyngite, un exanthème du tronc, un œdème des mains et des pieds avec un érythème des paumes et des plantes et des adénopathies cervicales.

Le risque majeur est celui de complications cardio-vasculaires dues en particulier aux anévrysmes coronaires multiples. Dans les formes sans cardite, l'évolution est habituellement favorable sous aspirine. Les immunoglobulines polyvalentes ont prouvé leur efficacité sur l'atteinte coronaire.

## 3.3. LES VASCULARITES ASSOCIÉES AUX ANCA

### 3.3.1. LA POLYANGÉITE MICROSCOPIQUE OU MICRO-POLYANGÉITE MPA

La PAM, autrefois considérée à tort comme une forme clinique de la PAN, constitue actuellement une pathologie à part entière. La PAM constitue une des causes les plus fréquentes du syndrome pneumorénal.

- L'atteinte rénale est quasi-constante, atteignant 80 à 100 % des cas selon les séries sous forme d'une glomérulonéphrite nécrisante.
- L'atteinte pulmonaire avec hémorragie intra alvéolaire est le témoin de la capillarite pulmonaire. Elle se traduit par une hémoptysie, une dyspnée et une anémie.
- D'autres manifestations peuvent se voir : arthromusculaires, digestives, oculaires (épisléríte) ou une neuropathie périphérique...

Les ANCA sont souvent positifs de type pANCA et de spécificité antimyélopéroxydase.

Au plan anatomopathologique, une vascularite nécrosante avec peu ou pas de dépôts immuns, affectant les petits vaisseaux (artérioles, capillaires et veinules) sans cellules géantes ni granulomes vasculaires ou péri vasculaires.

Le traitement est guidé par le FFS.

### 3.3.2. LA GRANULOMATOSE AVEC POLYANGÉITE : GPA (EX MALADIE DE WEGENER)

C'est une V systémique qui a un tropisme préférentiel pour les voies aériennes supérieures, les poumons et les reins. Le début est généralement marqué par des symp-

tômes naso-sinusiens dont l'évolution récidivante, le caractère résistant aux antibiotiques, mais sensible à une corticothérapie doivent attirer l'attention.

• **L'atteinte ORL** : Il peut s'agir d'une rhinite chronique, une sinusite, une otite séreuse ou une sténose sous glottique.... Le scanner peut montrer une destruction ostéo cartilagineuse responsable de perforation septale ou d'ensellure acquise (« nez en marmite »).

• **L'atteinte pulmonaire** : se traduit volontiers par une toux, une dyspnée, des douleurs thoraciques et des crachats hémoptoïques. L'imagerie montre des infiltrats multiples parfois nodulaires pouvant évoluer vers l'excavation. Parfois elle est responsable d'une hémorragie alvéolaire qui se manifeste par une hémoptysie, une dyspnée, une anémie, des opacités diffuses alvéolaires et un liquide hémorragique au lavage broncho-alvéolaire.

• **L'atteinte rénale** : Elle peut réaliser une glomérulonéphrite nécrisante rapidement progressive. L'atteinte rénale peut être révélatrice et se traduire initialement par une hématurie microscopique isolée.

• **D'autres manifestations peuvent se voir** : oculaires (pseudotumeur inflammatoire de l'orbite, conjonctivite, scléríte, uvéite...) cutanées, neurologiques (neuropathies périphériques ++ et centrales), urologiques...

La présence d'ANCA sans être spécifique est très évocatrice. Il s'agit le plus souvent de cANCA ayant une spécificité antigénique anti - peroxydase 3 (anti - PR 3).

Sur le plan anatomopathologique, cette V. associe :

- des lésions des V nécrisantes de petits vaisseaux (artérioles et veinules) de la grande et de la petite circulation.
- des lésions de granulome nécrisant à cellules géantes extravasculaires se traduisant par la formation d'abcès amicrobiens.

Le pronostic a été transformé par l'utilisation des corticoïdes et du cyclophosphamide en 1re intention. Les rechutes sont fréquentes, d'où la nécessité d'un traitement d'entretien. La durée optimale n'est pas établie, mais ne saurait être inférieure à 2 ans. Le cotrimoxazole (1600mg/320mg par jour de Bactrim® forte) réduit significativement le taux de rechutes chez les patients en rémission. La seconde indication du cotrimoxazole, à la dose de 400 mg/80 mg par jour, est la prévention des infections à *Pneumocystis jirovecii*, notamment en cas de lymphopénie (CD4+ < 250/mm3).

### 3.3.3. LA GRANULOMATOSE ÉOSINOPHILE AVEC POLYANGÉITE :

EGPA pour eosinophilic granulomatosis with polyangeitis (ex syndrome de Churg et Strauss)

Elle survient préférentiellement sur terrain atopique et chez les asthmatiques.

Le tableau clinique associe un asthme à des manifestations systémiques extra pulmonaires. Habituellement l'asthme précède les manifestations systémiques. Les circonstances déclenchantes les plus fréquemment retenues sont une désensibilisation, une vaccination, des prises médicamenteuses (antagonistes des récepteurs des leucotriènes). Schématiquement la maladie évolue en 3 phases :

- Apparition d'un asthme sévère de survenue tardive rapidement corticodépendant chez un sujet présentant

un terrain atopique (rhinite allergique, polyposse nasale...).

- Seconde phase : Elle se caractérise par une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire se traduisant notamment par des opacités alvéolaires pulmonaires non systématisées uni- ou bilatérales. Cette phase peut durer plusieurs années.
- Troisième phase : Elle correspond à la V. systémique (manifestations neurologiques, cutanées, digestive, cardiaque...). L'atteinte rénale est plus rare qu'au cours des autres V associées aux ANCA.

L'asthme, l'hyperéosinophilie et la V. peuvent aussi apparaître simultanément.

Les ANCA peuvent être positifs. Il s'agit de pANCA avec spécificité antigénique contre la myéloperoxydase (anti-MPO). Les ANCA sont plus rares dans les formes avec atteinte myocardique.

Au plan anatomopathologique, 3 critères histologiques permettent d'en faire le diagnostic : une infiltration tissulaire par des éosinophiles, une vascularite nécrosante et des granulomes extravasculaires.

Le tableau ci-dessous résume les principales caractéristiques des V associées aux ANCA.

#### Principales caractéristiques des V associées aux ANCA

V.	GPA	MPA	EGPA
ANCA positifs (%)	80-90 %	70 %	50 %
Spécificité	PR3>>MPO	MPO>PR3	MPO>PR3
Histologie	V nécrosante granulomateuse	V nécrosante sans granulome	V nécrosante, granulome, infiltrats éosinophiliques
Atteinte ORL	+++ (rhinite, sinusite chronique, sténose sous glottique...)	0	++ (polyposse nasale, rhinite allergique)
Atteinte oculaire	pseudotumeur de l'orbite, sclérite, épisclérite, uvéite	très rare	très rare
Asthme	0	0	+++
Poumon	+++ nodules, infiltrats, excavations, hémorragie alvéolaire	++ hémorragie alvéolaire	+++ asthme, infiltrat labile hémorragie alvéolaire
nerf périphérique	+ (10 %)	++(58 %)	+++ (78 %)
Atteinte glomérulaire	+++ (GN nécrosante Granulomes)	+++ (GN nécrosante)	+ (GN nécrosante)
Éosinophilie	modérée, rare	Absente	Quasi-constante
Atteinte cardiaque	+	+	++ (ANCA souvent absent)

### 3.4. LES V À COMPLEXES IMMUNS

**3.4.1. V À DÉPÔT D'ANTICORPS ANTI MEMBRANE BASALE GLOMÉRULAIRE** (Syndrome de Good Pasture) : voir MAE DCEM2

#### 3.4.2. LES V. DES CRYOGLOBULINÉMIES :

Les cryoglobulinémies sont des immunoglobulines formant un précipité à froid

(< 37°) réversibles au réchauffement. C'est pourquoi les conditions de prélèvement sont très importantes (doit être acheminé laboratoire à 37 °C ou prélèvement au laboratoire si possible).

3 types sont décrits :

- **les cryoglobulinémies de type I** sont monoclonales, plus souvent IgM, et sont associées à une hémopathie lymphoïde, un myélome ou une gammopathie monoclonale dite de signification indéterminée
- **les cryoglobulinémies de types II et III** sont des cryoglobulinémies mixtes, car composées d'immunoglobulines polyclonales associées à une immunoglobuline monoclonale (type 2) ou immunoglobuline polyclonale (type 3).

La majorité des cryoglobulinémies mixtes (types II et III) s'observent au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et plus rarement dans les maladies auto-immunes et certaines hémopathies lymphoïdes B.

Les manifestations cliniques sont de 2 ordres :

- **les signes vasculaires obstructifs des extrémités** : liés à une obstruction transitoire ou définitive des vaisseaux en rapport avec la précipitation de la cryoglobuline. Un acrosyndrome est fréquent. Plus rarement peuvent survenir des lésions ischémiques voire des ulcères de jambes ou et gangrènes des extrémités.
- **les signes de V** : ils sont l'apanage des cryoglobulines mixtes. Ils comportent principalement des manifestations cutanées (très fréquentes), articulaires, rénales (glomérulonéphrite proliférative endocapillaire, segmentaire et focale ou diffuse), neurologiques (poly et multinévrites sensitivo-motrices).

Sur le plan biologique, la VS est paradoxalement normale (alors qu'il existe une dysglobulinémie à taux élevé). Il peut exister à l'électrophorèse des protéines sériques un aspect d'hypogammaglobulinémie. Le complément (CH50, C4) est abaissé. Le facteur rhumatoïde peut être positif.

#### 3.4.3. V À IGA (PURPURA DE HENOC - SCHÖNLEIN OU PURPURA RHUMATOÏDE) :

C'est une V. des petits vaisseaux liée à des dépôts d'Ig A. Elle survient volontiers chez l'enfant, elle est plus rare et plus sévère chez l'adulte. Le tableau clinique comporte 4 types de manifestations :

- Les manifestations cutanées : se traduisent surtout par un purpura vasculaire. La présence de dépôts d'IgA en immunofluorescence directe au sein des lésions, sans être spécifique, est très évocatrice.
- Les manifestations articulaires : arthralgies ou arthrites non destructrices des membres.
- les manifestations abdominales : fréquentes parfois d'allure pseudo-chirurgicale. La localisation digestive de la V peut être source de complications graves : hémorragie digestive, invagination intestinale, perforation.

- les manifestations rénales : inconstantes, elles dominent le pronostic et doivent être systématiquement recherchées. L'hématurie, souvent macroscopique, peut être isolée. La biopsie rénale montre une grande variété de lésions avec des dépôts mésangiaux d'IgA (similaires à la maladie de Berger). Les Ig A sériques sont volontiers augmentées.

Le traitement est essentiellement symptomatique (repos, antalgiques...). Pour les formes digestives sévères et rénales, une corticothérapie orale et parfois du cyclophosphamide sont nécessaires.

### 3.5. AUTRES V :

#### 3.5.1. V. MÉDICAMENTEUSES :

Il s'agit rarement de V. systémiques, mais plutôt d'atteinte cutanée. De nombreux médicaments ont été incriminés. Les médicaments le plus souvent en cause sont les sulfamides antibactériens et antidiabétiques, les bêta - lactamines, les tétracyclines, les diurétiques thiazidiques, l'allopurinol, les AINS...

Les antithyroïdiens de synthèse (méthimazole, propylthio-uracile, benzythio-uracile) peuvent être à l'origine de V. systémiques avec présence d'ANCA.

**3.5.2. LES VASCULARITES CUTANÉES LEUCOCYTOCLASIQUES** sont définies par la présence d'un infiltrat à polynucléaires neutrophiles dont le noyau est éclaté

(voir mini module précédent). Elles se traduisent par un purpura vasculaire, des lésions urticariennes, voire nécrotiques. Cette histologie n'a rien de spécifique. De nombreuses étiologies peuvent être en cause (infection, néoplasies, iatrogénie médicamenteuse, maladies systémiques...)

#### 3.5.3. ANGÉITE DE BUERGER OU THROMBANGÉITE OBLITÉRANTE

C'est une artériopathie distale non athéromateuse, oblitérante, segmentaire des artères et des veines, de petit et de moyen calibre des membres supérieurs et inférieurs survenant chez l'homme jeune tabagique. Sa place nosologique dans le cadre des V. est actuellement controversée. Elle ne figure plus dans la nouvelle classification des V.

Les symptômes sont dus à l'occlusion vasculaire qui se traduit par :

- une artériopathie distale des extrémités. La claudication intermittente de la plante du pied est un signe précoce et évocateur de la maladie. De même un phénomène de Raynaud en dehors de la saison froide chez un homme doit faire évoquer le diagnostic.
- des thromboses veineuses superficielles migratrices et récidivantes (« phlébites saltantes ») parfois inaugurales.

L'arrêt total du tabac est la clé de voûte du traitement.

### Vascularites - Classification Chapel Hill - 2012

#### 1. V. des vaisseaux Gros calibre

- Artérite de Takayasu
- Artérite gigante - cellulaire

#### 2. V. des vaisseaux moyen calibre

- Périartérite noueuse (PAN)
- Maladie de Kawasaki

#### 3. V. des vaisseaux de petit calibre

- V. associées aux ANCA (V pauci-immunes) :
  - Micropolyangite [Microvasculitis Polyangitis] : MPA
  - Granulomatose avec polyangite - GPA (maladie de Wegener)
  - Granulomatose éosinophilique avec polyangite (Eosinophilic Granulomatosis with Polyangitis) : EGPA (Churg Strauss)
- V à complexes immuns :
  - V à dépôt d'anticorps anti membrane basale glomérulaire (Syndrome de Good Pasture)
  - V Cryoglobulinémique
  - V à IgA (purpura de Henoch-Schönlein)
  - V urticarienne hypocomplémentémique (V avec anticorps anti-C1c)

#### 4. V. pouvant atteindre des vaisseaux de taille variable

- Maladie de Behçet
- Syndrome de Churg

#### 5. V. isolées d'un organe

- Angéite leucocytoclasique cutanée
- Artérite cutanée
- V. du système nerveux central
- Arthrite isolée
- Autres

#### 6. V. associées à des maladies systémiques

- Vitiligo
- V rhumatoïde
- V sarcroïdique
- Autres

#### 7. V d'étiologie connue

- V cryoglobulinémique associée à l'hépatite C
- V associée à l'hépatite B
- Arthrite associée à la syphilis
- V à complexes immuns d'origine médicamenteuse
- V médicamenteuse associée aux ANCA
- V associée aux cancers
- Autres

## TESTS D'ÉVALUATION

QUESTIONS A CHOIX DE RÉPONSE (type association)

Instructions : Après chaque proposition identifiée par un chiffre, noter la lettre identifiant le complément qui lui correspond. (Chaque proposition peut être utilisée zéro, une ou deux fois).

**QUESTION 1 :** Compléments :

A - GPA (ex maladie de Wegener)

B - EGPA (ex syndrome de Churg Strauss)

Propositions :

\_\_\_\_\_ : 1 - est fréquemment associé aux cANCA

\_\_\_\_\_ : 2 - survient volontiers chez l'asthmatique corticodépendant

\_\_\_\_\_ : 3 - comporte des lésions histologiques granulomateuses

\_\_\_\_\_ : 4 - comporte fréquemment des manifestations ORL

\_\_\_\_\_ : 5 - touche les petits vaisseaux

**QUESTION 2 :** Compléments :

A - La maladie de Kawasaki

B - Le purpura de Henoch Shönlein

Propositions :

\_\_\_\_\_ : 1 - survient volontiers à l'âge pédiatrique

\_\_\_\_\_ : 2 - touche avec prédilection les coronaires

\_\_\_\_\_ : 3 - s'accompagne de dépôts d'IgA

\_\_\_\_\_ : 4 - comporte fréquemment une hématurie microscopique

\_\_\_\_\_ : 5 - s'associe à des adénopathies cervicales

**QUESTION 3 :** Compléments :

A - les c ANCA

B - les p ANCA

Propositions :

\_\_\_\_\_ : 1 - sont détectés par immunofluorescence indirecte

\_\_\_\_\_ : 2 - ont une spécificité anti PR3

\_\_\_\_\_ : 3 - ont une spécificité anti MPO

\_\_\_\_\_ : 4 - leur taux dépendent de l'évolutivité de la maladie

\_\_\_\_\_ : 5 - sont pathognomoniques des vascularites systémiques

**QUESTION 4 :** Compléments :

A - Athérosclérose

B - Vascularite systémique

Propositions :

\_\_\_\_\_ : 1 - responsable de thromboses artérielles

\_\_\_\_\_ : 2 - responsable de neuropathies périphériques

\_\_\_\_\_ : 3 - responsable d'une hypertension artérielle systémique

\_\_\_\_\_ : 4 - responsable d'une hypertension artérielle pulmonaire

\_\_\_\_\_ : 5 - responsable de nécroses cutanées

**QUESTION 5 :** Compléments :

A - Endocardite infectieuse

B - Polyangéite microscopique (MPA)

Propositions :

\_\_\_\_\_ : 1 - responsable de microanévrismes artériels

\_\_\_\_\_ : 2 - responsable d'une néphropathie glomérulaire

\_\_\_\_\_ : 3 - responsable d'une capillarite pulmonaire

\_\_\_\_\_ : 4 - responsable d'un purpura vasculaire

\_\_\_\_\_ : 5 - rechute volontiers

**QUESTION 6** : Compléments :

A - Embolie de cholestérol

B - Vascularite systémique

Propositions :

\_\_\_\_ : 1 - se manifeste parfois par l'abolition d'un pouls périphérique

\_\_\_\_ : 2 - s'accompagne d'un livédo

\_\_\_\_ : 3 - peut être responsable d'une insuffisance rénale

\_\_\_\_ : 4 - les ANCA sont volontiers positifs

\_\_\_\_ : 5 - l'héparine en constitue un facteur déclenchant potentiel

**QUESTION 7** : Compléments :

A - Thrombo-angéite oblitérante de Buerger

B - Maladie de Behcet

Propositions :

\_\_\_\_ : 1 - survient volontiers chez l'homme

\_\_\_\_ : 2 - s'associe à une intoxication tabagisme

\_\_\_\_ : 3 - se manifeste par des thromboses veineuses superficielles

\_\_\_\_ : 4 - se manifeste par une artériopathie distale

\_\_\_\_ : 5 - s'accompagne de lésions artérielles anévrysmales

**QUESTION 8** : Compléments :

A - Vascularite systémique

B - Cardiopathie emboligène

Propositions :

\_\_\_\_ : 1 - responsable d'une ischémie aiguë des orteils

\_\_\_\_ : 2 - se traduit par des lésions de livédo

\_\_\_\_ : 3 - se manifeste par une asymétrie de la pression artérielle

\_\_\_\_ : 4 - responsable de l'abolition de pouls périphériques

\_\_\_\_ : 5 - se traduit par des nodules sous-cutanés

**QUESTION 9** : Compléments :

A - Tuberculose pulmonaire

B - GPA (ex maladie de Wegener)

Propositions :

\_\_\_\_ : 1 - se manifeste par des hémoptysies

\_\_\_\_ : 2 - se traduit par des excavations pulmonaires radiologiques

\_\_\_\_ : 3 - se complique d'une amylose rénale

\_\_\_\_ : 4 - ne se traduit pas des lésions histologiques granulomateuses

\_\_\_\_ : 5 - se manifeste par des hémorragies intra alvéolaire



# MALADIE DE TAKAYASU

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir la maladie de Takayasu (MT).
2. Expliquer l'étiopathogénie de la maladie de Takayasu.
3. Classer la maladie de Takayasu au sein des vascularites systémiques en se basant sur ses caractéristiques anatomopathologiques.
4. Reconnaître à partir de l'anamnèse et de l'examen clinique les signes révélateurs de la maladie de Takayasu.
5. Reconnaître les signes cliniques de la MT et expliquer leurs mécanismes physiopathologiques.
6. Poser l'indication des différents examens d'imagerie médicale en tenant compte de leur innocuité et de leur rentabilité diagnostique.
7. Citer les éléments du diagnostic positif.
8. Citer les principaux diagnostics différentiels.
9. Élaborer un schéma de surveillance en se basant sur les facteurs pronostiques et les signes d'activité de la maladie.
10. Connaître les principes du traitement (moyens thérapeutiques et indications).

## Activités d'apprentissage

- B Hassine L, la maladie de Takayasu en Tunisie : profil clinique et épidémiologique. Étude multicentrique. Thèse de Doctorat en Médecine. Tunis 1996
- Tazi Z. et al. La maladie de Takayasu au Maroc. Rev Med Interne 2002 ;23 : 9.
- AM Piette, O. Blétry. Maladie de Takayasu. Dans MF Kahn et al. Maladies et syndromes systémiques. Flammarion 2000.
- Vanoli M et al. Takayasu's arteritis : a changing disease. Journal of Nephrology. 2001 ; 14:497-505.
- Angeli E et al. The role of radiology in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. Journal of Nephrology. 2001 ; 14:514-524.
- Nastri MV et al. Gadolinium-enhanced three-dimensional MR Angiography of Takayasu's arteritis. Radiographics 2005 ; 24 : 773-786.

## 1 - INTRODUCTION - DÉFINITION

La maladie (ou artérite) de Takayasu (MT) est une artériopathie inflammatoire chronique, non spécifique, d'étiologie inconnue, qui affecte les vaisseaux de gros calibre avec une prédilection pour l'aorte, ses principales branches, mais également les artères pulmonaires et les artères coronaires.

Elle est responsable de la constitution de sténoses, d'occlusions et plus rarement d'anévrismes.

Plusieurs éponymes ont été utilisés : en effet, jusque dans les années 50, on pensait que l'artérite était limitée à la crosse aortique et à ses branches, d'où les appellations initiales de « maladie des femmes sans pouls » ou de « syndrome de la crosse aortique ». Par

la suite, il a été démontré que l'aorte abdominale et ses branches étaient souvent atteintes et que la maladie pouvait aussi toucher les artères pulmonaires et coronaires. Le nom d'artérite de Takayasu (AT) a été retenu à la suite d'une conférence de consensus sur la nomenclature des vascularites (Chapel Hill – 1993).

Elle est classée parmi les artérites granulomateuses à cellules géantes ou les vascularites des vaisseaux de gros calibre.

Cette maladie est caractérisée par un grand polymorphisme clinique. Son diagnostic repose sur des arguments histologiques et à défaut, radio-cliniques.

## 2 – ÉPIDÉMIOLOGIE

### 2-1 RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE - FRÉQUENCE

La MT est ubiquitaire, mais elle prédomine dans certaines régions : Asie sud-est, Mexique.

Sa fréquence en Tunisie n'est pas connue ; néanmoins, les données d'une étude multicentrique suggèrent que cette vascularite ne serait pas rare en Tunisie et qu'elle occuperait probablement la seconde place après la maladie de Behçet.

La disparité de la provenance géographique s'accompagne de différences sémiologiques.

### 2-2 SEXE – AGE

- C'est une maladie de la femme jeune : la prédominance féminine est retrouvée dans toutes les séries ; le sex-ratio dans la série tunisienne est de 1/6
- Elle est plus fréquente chez l'adulte jeune et l'enfant. L'âge de début est difficile à déterminer. L'âge au moment du diagnostic est autour de 30 ans (29±9 ans dans la série tunisienne).

## 3 - ETIOPATHOGENIE

L'étiologie de l'artérite de Takayasu est inconnue, la multiplicité des hypothèses justifie le terme d'aorto-artérite non spécifique.

### 3-1 HYPOTHÈSE GÉNÉTIQUE

Deux types d'arguments plaident en faveur d'une prédisposition génétique à la maladie :

- L'existence de cas familiaux
- La fréquence de certains haplotypes du système HLA chez les patients atteints de MT. Ces haplotypes sont différents selon la population considérée :
  - HLA B-52 et B-39 au Japon
  - HLA B-51 et B-52 en Inde
  - HLA B-52 et A-31 en Thaïlande

### 3-2 HYPOTHESE INFECTIEUSE

- La tuberculose a été longtemps incriminée, mais la plupart des études récentes ne retrouvent pas une incidence significativement plus élevée de la tuberculose ou des tests tuberculiniques positifs chez les malades par rapport à la population générale et cette hypothèse est actuellement abandonnée.
- D'autres hypothèses infectieuses ont été évoquées, mais n'ont jamais été confirmées : Infections streptococciques, syphilis, rickettsiose...

### 3 – 3 HYPOTHESE IMMUNITAIRE

En faveur de cette hypothèse, l'association possible de la MT à d'autres maladies auto-immunes.

- **Anomalies de l'immunité humorale** : Récemment, des anticorps anti-cellules endothéliales ont été mis en évidence, mais ces anticorps ne sont pas spécifiques et leur rôle n'est pas encore élucidé
- **Anomalies de l'immunité cellulaire** : Le nombre de CD4 est augmenté et celui des CD8 est diminué. Les cellules de la paroi aortique sont essentiellement des LT NK et des LT cytotoxiques

## 3 – 4 ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE

Certaines études ont mis en évidence l'existence d'un état d'hypercoagulabilité chez les malades ayant une MT.

### 3 – 5 RÔLE DE L'ENDOTHELIN 1 :

Une élévation des taux d'endothéline 1 (puissant vasoconstricteur) a été retrouvée par certains auteurs.

### 3 – 6 RÔLE DES HORMONES :

Malgré la nette prédominance féminine observée au cours de cette maladie, le rôle étiopathogénique des hormones n'est pas clair.

## 4 - ANATOMOPATHOLOGIE

La MT est une panartérite segmentaire à prédominance médio-adventitielle.

### 4 – 1 ÉTUDE MACROSCOPIQUE :

- Les lésions sont segmentaires et souvent multifocales
- La sclérose adventitielle se traduit par un épaississement considérable de l'adventice
- Les sténoses sont plus fréquentes que les ectasies, mais l'association des sténoses et des ectasies est très évocatrice de la maladie
- Siège : crosse aortique et troncs supra-aortiques, aorte thoraco-abdominale et branches, artères pulmonaires et artères coronaires.

### 4 – 2 ÉTUDE MICROSCOPIQUE :

- A la phase active, il existe un infiltrat inflammatoire granulomateux (à cellules géantes puis lympho-plasmocytaire) qui débute et prédomine au niveau de l'adventice et de la média. Cette inflammation s'étend rarement vers l'intima.
- À la phase tardive, les lésions inflammatoires sont remplacées par du tissu scléreux. Des lésions athéromateuses peuvent secondairement apparaître.
- Ces deux types de lésions (inflammation et sclérose) peuvent s'associer lors des poussées de la maladie.
- L'évolution se fait le plus souvent sur le mode sténosant, la sclérose entraînant un rétrécissement de la lumière artérielle. Plus rarement, des ectasies artérielles se constituent, résultant de la destruction rapide des éléments musculo-élastiques.

## 5 - ÉTUDE CLINIQUE

La maladie de Takayasu évolue classiquement en deux phases séparées par une période asymptomatique.

- **La phase précoce préocclusive** (« prepulseless disease ») est marquée par des manifestations systémiques non spécifiques et un syndrome inflammatoire. Elle rétrocede habituellement en quelques semaines. Cette phase peut passer inaperçue et il est rare que le diagnostic soit fait à ce stade.
- **La phase tardive occlusive** (« pulseless disease ») au cours de laquelle prédomine la symptomatologie isché-

mique. À ce stade, l'évolution est entrecoupée de poussées aiguës durant 1 à 2 semaines où signes généraux et syndrome inflammatoire apparaissent de nouveau.

## 5 – 1 SIGNES RÉVÉLATEURS :

La présence d'un ou plusieurs des signes suivants doit faire évoquer le diagnostic de MT :

- Signes généraux (fièvre, asthénie ou amaigrissement)
- Signes d'insuffisance circulatoire (claudication d'une extrémité, asymétrie tensionnelle, anomalie d'un pouls périphérique, souffle vasculaire).
- Une hypertension artérielle.
- Un accident vasculaire cérébral.

## 5 - 2- SIGNES CLINIQUES

### A - MANIFESTATIONS EXTRA VASCULAIRES

#### - Signes généraux

Ils sont fréquents. Une fièvre est notée dans 44 % à 81 % des cas, elle peut être isolée ou associée à une altération modérée de l'état général.

#### - Signes arthro musculaires

Ils ne sont pas spécifiques, à type de myalgies, arthralgies et arthrites.

Les arthrites réalisent une oligoarthritis ou une polyarthrite qui simule parfois un rhumatisme articulaire aigu. Toute atteinte articulaire inexpliquée survenant chez une femme jeune impose un examen vasculaire soigneux à la recherche d'anomalies des axes vasculaires et/ou d'une hypertension artérielle.

#### - Signes cutanés

Leur fréquence est estimée entre 3 et 28 %.

À la phase systémique, il s'agit principalement d'un érythème noueux.

À la phase vasculaire, les lésions les plus caractéristiques sont des nodules sous-cutanés des jambes, parfois ulcérés, et dont l'examen histologique montre souvent une vascularite granulomateuse avec cellules géantes.

Des lésions de pyoderma gangrenosum peuvent s'associer à une MT.

### B - LES MANIFESTATIONS VASCULAIRES PÉRIPHÉRIQUES

Ce sont les signes cardinaux de la maladie :

- Claudication intermittente artérielle d'un membre (plus fréquente aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs). La claudication des mâchoires est rare.
- Diminution ou abolition d'un pouls périphérique
- Souffles sur les trajets vasculaires; ces souffles résultent de la sténose artérielle.
- Asymétrie tensionnelle
- Phénomène de Raynaud : les troubles vasomoteurs sont dus à l'occlusion de la portion distale de l'artère sous-clavière et de l'artère axillaire.

### C- SIGNES OCULAIRES

L'examen ophtalmologique peut révéler deux types de lésions

- Une rétinopathie hypertensive
- Une rétinopathie ischémique qui représente un facteur pronostique et qui peut évoluer vers la cécité. Elle est classée en 4 stades, de gravité croissante, étroitement

liés à l'atteinte des artères à destination encéphalique (carotides et vertébrales).

## D - L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

- C'est une complication fréquente de la MT, elle est retrouvée dans 40 à 76 % des cas (22 % dans la série tunisienne). Elle peut être révélatrice. C'est l'un des principaux facteurs de mauvais pronostic au cours de la MT.

- Le diagnostic repose sur la mesure de la pression artérielle aux membres inférieurs si les pouls distaux aux membres supérieurs sont abolis. En cas d'atteinte de l'aorte abdominale et des artères iliaques, le recours à la mesure sanglante de la pression artérielle s'impose.

- Les mécanismes de l'HTA sont nombreux :

- **HTA rénovasculaire** : c'est la plus fréquente et sa démonstration a des conséquences thérapeutiques (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion contre indiqués, angioplastie percutanée)

- **Sténose de l'aorte sus-rénale**

- **D'autres mécanismes peuvent être discutés**, quand il n'existe pas de lésion de l'aorte ni des artères rénales :

- o Hyposensibilité des barorécepteurs du sinus carotidien aux changements de position probablement secondaire à une induration de la paroi artérielle
- o Diminution de la compliance aortique et augmentation des résistances périphériques
- o Diminution du flux sanguin cérébral (ischémie du tronc cérébral)
- o Corticothérapie.

## E -MANIFESTATIONS CARDIAQUES

### - L'insuffisance aortique

Elle est due à une dilatation de l'anneau aortique ou de l'aorte ascendante.

Elle représente l'un des facteurs pronostiques. Elle peut être inaugurale.

### - L'insuffisance mitrale

Elle est plus rare. Elle est souvent fonctionnelle, secondaire à une hypertrophie ventriculaire gauche.

### - L'atteinte coronarienne :

Elle peut être latente ou se manifester par un angor ou un infarctus du myocarde.

Le siège des lésions est le plus souvent ostial ou proximal ce qui rend nécessaire un geste de revascularisation (endoluminale ou chirurgicale).

### - La myocardite

Une myocardite spécifique, à cellules géantes, peut s'observer au cours de la MT.

### - L'insuffisance cardiaque

Ses trois principales causes sont : les lésions coronaires, l'HTA, et les valvulopathies aortiques ou mitrales. Il s'agit principalement d'une insuffisance cardiaque gauche, l'insuffisance cardiaque droite est rare.

## F - MANIFESTATIONS ARTÉRIELLES PULMONAIRES

La fréquence de l'atteinte de l'artère pulmonaire est sous-estimée, car elle est souvent asymptomatique.

Son expression clinique comporte essentiellement la dyspnée, l'hypertension artérielle pulmonaire et les hémoptysies.

## G - SIGNES NEUROLOGIQUES

Ces manifestations sont le plus souvent tardives. Elles traduisent une atteinte des artères carotides et moins fréquemment des artères vertébrales.

Les signes sont variables : céphalées, vertiges, syncope, amaurose. Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques sont rares en raison de la constitution très progressive des sténoses et du développement d'une circulation de suppléance.

## H - MANIFESTATIONS DIGESTIVES

Bien que les vaisseaux cœliaques et mésentériques soient souvent atteints, les manifestations digestives (claudication intestinale) sont rares et en raison du développement d'une bonne circulation de suppléance en cas d'atteinte des artères digestives.

## 6 - BIOLOGIE

Il n'y a aucun test biologique spécifique de la MT.

- o Classiquement, le syndrome inflammatoire est quasi-constant lors de la phase systémique. L'élévation de la VS est souvent utilisée comme marqueur d'activité de la MT, mais plus du tiers des malades avec une maladie active peuvent avoir une VS normale.
- o Les facteurs antinucléaires sont le plus souvent absents (présents dans 1,4 à 6 % des cas)
- o La recherche d'ANCA est habituellement négative
- o Les anticorps antiaorte et anticellules endothéliales peuvent être positifs, mais leur recherche n'est pas courante et ils ne sont pas spécifiques.

## 7 - IMAGERIE

### 7-1. ANGIOGRAPHIE

L'angiographie reste l'examen de référence. Une angiographie complète est recommandée lors de l'évaluation initiale de la MT en raison de la fréquence des lésions multiples et du caractère asymptomatique de certaines d'entre elles.

Elle permet :

- De visualiser le siège des lésions artérielles : les artères les plus souvent atteintes sont l'aorte, les artères sous-clavières post-vertébrales, les carotides primitives et les artères rénales.
- De préciser le type d'atteinte vasculaire (sténoses, ectasies, et plus rarement anévrysmes)
- La mesure sanglante de la pression artérielle

L'angiographie peut être soit conventionnelle, soit numérisée, par voie veineuse ou artérielle. Quelle que soit la méthode utilisée, c'est un examen invasif et qui ne renseigne pas sur l'épaisseur de la paroi artérielle et ne permet donc pas de détecter la maladie à sa phase précoce (préocclusive).

### 7-2. ÉCHOGRAPHIE DOPPLER

C'est une méthode non invasive qui permet le dépistage et le suivi de la MT.

Elle permet

- D'étudier la paroi et d'apprécier son épaississement et l'existence d'éventuelles lésions athéromateuses.

La détection de l'épaississement de la paroi est importante dans le bilan pré chirurgical, puisque ce signe peut être présent alors que les anomalies de la lumière vasculaire ne sont pas encore visibles sur l'artériographie.

- De visualiser les sténoses et les occlusions

Elle est particulièrement sensible pour le diagnostic des lésions carotidiennes, mais aussi pour les sous-clavières et l'aorte abdominale.

Cependant cette technique ne peut pas être utilisée pour l'aorte thoracique ou les artères pulmonaires. Elle est, de plus, opérateur et machine-dépendante.

### 7-3. TOMODENSITOMÉTRIE

Le scanner spiralé avec injection intraveineuse de produit de contraste permet de visualiser la lumière vasculaire et de préciser, sur les coupes transversales, l'épaississement de la paroi artérielle. Il permet ainsi de détecter les anomalies plus précocement que l'angiographie. La sensibilité et la spécificité de cet examen se sont améliorées depuis l'introduction du scanner multi-Barrette (high-resolution multidetector-row CT).

### 7-4. IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM)

Cet examen non invasif (pas d'injection de produit néphrotoxique, pas de rayonnements ionisants) est de plus en plus utilisé dans l'évaluation et le suivi des lésions vasculaires au cours de la MT. Il renseigne à la fois sur la paroi de l'artère et sa lumière. Il est comparable à l'angiographie pour le diagnostic de sténoses ou de dilatations de l'aorte, mais il est moins performant pour le diagnostic des lésions des troncs supra-aortiques et des branches distales de l'aorte. Cependant, cet examen est onéreux et n'est pas facilement disponible.

Au total, les nouvelles techniques d'imagerie médicale permettent actuellement un diagnostic précoce (au stade de l'épaississement artériel et en l'absence d'anomalies luminales). Elles contribuent également à l'évaluation de l'activité de la maladie.

## 8 - CLASSIFICATION TOPOGRAPHIQUE :

La classification la plus récente est celle de Numano qui classe la MT en 6 types :

- Type I : atteinte limitée aux branches de la crosse aortique
- Type IIa : lésions de l'aorte ascendante et/ou de la crosse aortique (± ses branches)
- Type IIb : Atteinte de l'aorte descendante ± aorte ascendante ou crosse aortique et ses branches. Aorte abdominale non atteinte
- Type III : Atteinte de l'aorte thoracique descendante et de l'aorte abdominale ± artères rénales. Pas d'atteinte de l'aorte ascendante ni de la crosse aortique ni de ses branches.
- Type IV : Atteinte de l'aorte abdominale ± artères rénales
- Type V : Atteinte combinée des différents types (type généralisé)

L'atteinte des artères coronaires et des artères pulmonaires doit être indiquée respectivement par c (+) et p (+).

## 9 – DIAGNOSTIC

### 9-1. DIAGNOSTIC POSITIF

Il n'y a aucun marqueur spécifique de la MT. Le diagnostic de la MT repose sur un ensemble de critères histologiques, cliniques, biologiques et d'imagerie.

- **Maladie de TAKAYASU prouvée histologiquement :** une biopsie artérielle mettant en évidence une artérite granulomateuse de l'aorte ou de ses branches et débutant avant l'âge de 55 ans est considérée par BLETRY comme une certitude diagnostic. L'existence d'un infiltrat inflammatoire au niveau de la média et de l'adventice est également très évocateur du diagnostic.

- **Maladie de TAKAYASU sans preuve histologique**  
Quand une étude histologique ne peut être obtenue ou quand elle est insuffisante, le diagnostic de la MT repose sur un ensemble de critères cliniques et d'imagerie. Plusieurs types de critères diagnostiques ont été proposés, parmi lesquels :

- **Critères de l'American College of Rheumatology (ACR) (1990)**

- Âge au début de la maladie  $\leq 40$  ans
- Claudication vasculaire des extrémités
- Diminution d'au moins un pouls brachial
- Différence de pression artérielle systolique  $> 10$  mm Hg entre les deux bras.
- Souffle audible sur une sous-clavière ou sur l'aorte abdominale.
- Anomalie (s) artériographique (s) : rétrécissement ou occlusion sur l'aorte ou ses branches ou sur les artères proximales des membres, anomalies habituellement focales et segmentaires non liées à l'artériosclérose ou à une dysplasie.

La présence d'au moins 3 critères permet le diagnostic avec une sensibilité de 90,5 % et une spécificité de 97,8 %.

- **Critères de BLETRY (1995) :** En présence d'une lésion macroscopique de l'aorte ou de ses branches, le diagnostic de MT est retenu s'il existe au moins trois des critères suivants :
  - Sexe féminin
  - Sténose ou occlusion de la sous-clavière post-vértébrale
  - Âge  $< 40$  ans lors du premier symptôme vasculaire
  - VS  $> 20$  mm (1re heure)
  - Ectasie de l'aorte descendante
  - Absence de facteur de risque vasculaire

### 9-2. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- À la phase systémique de la MT, beaucoup de diagnostics peuvent être évoqués, notamment le rhumatisme articulaire aigu (affection encore fréquente en Tunisie), la sarcoidose...
- A la phase vasculaire, le diagnostic se pose essentiellement avec :
  1. L'athérosclérose : mais classiquement, il n'existe pas de facteurs de risque vasculaire au cours de la MT
  2. La maladie de Horton, surtout si le patient a plus de 50 ans, car les lésions histologiques sont très proches de celles de la MT
  3. Les dysplasies fibromusculaires qui sont également observées chez des sujets jeunes avec une prédo-

minance féminine. Mais les lésions angiographiques sont différentes de celles de la MT, il n'existe pas de syndrome inflammatoire biologique et les lésions histologiques sont très différentes

4. Les dysplasies artérielles des dystrophies conjonctives (syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers Danlos...) entraînent habituellement des dilatations artérielles plutôt que des sténoses
5. Les artérites radiales, en particulier sur les coronaires (après radiothérapie médiastinale).

## 10 - MALADIE DE TAKAYASU ET MALADIES ASSOCIÉES :

### 10-1 MALADIE DE CROHN :

### 10-2 GLOMÉRULONÉPHRITES :

Il s'agit le plus souvent d'une glomérulonéphrite proliférative mésangiale, plus rarement d'une glomérulonéphrite membrano proliférative, d'une glomérulonéphrite segmentaire et focale ou d'une amylose.

### 10-3 AUTRES MALADIES :

- Rectocolite ulcéro hémorragique.
- Spondylarthrite ankylosante.
- Syndrome de Reiter
- Polyarthrite rhumatoïde
- Arthrite chronique juvénile
- Maladie de Still
- Lupus érythémateux systémique
- Sarcoidose

## 11 - FORMES CLINIQUES

### 11-1. MT ET GROSSESSE :

Cette situation est fréquente puisque la MT touche préférentiellement la femme en période d'activité génitale et qu'elle ne semble pas diminuer la fertilité.

- **Influence de la grossesse sur la maladie :** Il ne semble pas que la grossesse entraîne une poussée de la maladie, mais lorsqu'une corticothérapie préalable est instituée, il est recommandé de la poursuivre pendant la grossesse.

- **Influence de la maladie sur la grossesse :**

Il existe un risque d'avortements et de pré-éclampsie.

- **Risque fœtal :**

Le risque de retard de croissance intra-utérin est proportionnel au risque d'HTA chez la mère et au retard thérapeutique.

### 11-2. MT CHEZ L'ENFANT :

Les signes systémiques sont plus fréquents, l'aorte thoracique et abdominale sont les localisations préférentielles; les anévrismes sont également plus fréquents. Tout cela est à l'origine d'une mortalité plus élevée chez l'enfant.



## 12 - TRAITEMENT

### 12-1. TRAITEMENT MÉDICAL

**A - LES CORTICOÏDES :** En présence de signes d'activité de la maladie, ils sont utilisés en première intention. À la posologie de 1 mg/kg/j pendant 1 à 3 mois, ils peuvent entraîner une amélioration chez 60 % des patients.

**B - LES IMMUNOSUPPRESSEURS :** Ils sont également utilisés dans les formes actives, lorsque les corticoides sont inefficaces ou s'il existe une corticodépendance. Les immunosuppresseurs ayant fait preuve de leur efficacité dans la MT sont :

1. Le méthotrexate : à la dose moyenne de 17mg/semaine, il entraîne une rémission chez 80 % des malades
2. Le cyclophosphamide à la dose moyenne de 2 mg/kg/j, mais ses effets indésirables à long terme (risque de cystite, de néoplasies et d'infertilité) en limitent la prescription
3. L'azathioprine.

### C - LES ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES ET LES ANTICOAGULANTS :

Leur intérêt n'a pas été évalué. L'utilisation des antiagrégants plaquettaires paraît cependant licite en raison d'un état d'hypercoagulabilité caractérisé par une augmentation des marqueurs d'activité plaquettaire.

### D - AUTRES TRAITEMENTS :

Pour l'insuffisance coronaire, l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle pour laquelle l'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion est limitée par le risque de sténose bilatérale des artères rénales.

### 12-2. ANGIOPLASTIE PERCUTANÉE :

L'angioplastie endoluminale percutanée est une technique de revascularisation moins invasive et moins coûteuse que la chirurgie. Elle est particulièrement indiquée dans la MT en raison de la fréquence des lésions sténotiques et de la possibilité d'apparition de nouvelles lésions artérielles au cours de l'évolution de la maladie. Ses principales indications concernent les sténoses courtes des artères rénales et de l'aorte abdominale. Elle est également utilisée en cas de sténoses des artères coronaires, sous-clavières, mésentériques et du tronc cœliaque.

### 12-3. TRAITEMENT CHIRURGICAL

C'est un traitement lourd dont les indications doivent être bien pesées.

- Ses indications formelles sont :
  - o L'insuffisance aortique sévère,
  - o Les lésions anévrismales de l'aorte ou de ses branches
  - o L'hypertension artérielle rénovasculaire
  - o Et les sténoses coronaires serrées lorsqu'une angioplastie n'est pas réalisable
  - o Les sténoses serrées et symptomatiques de l'artère pulmonaire,

- En cas de sténose serrée des artères carotides primitives et/ou vertébrales, l'indication doit être prudente et réservée aux :
  - o Atteintes sévères (sténose >70 %) d'au moins 3 des 4 axes à destination encéphalique
  - o Atteintes rétinienues
- L'indication de revascularisation d'un membre est rare (l'ischémie d'effort étant rare du fait de l'importance de la circulation collatérale). Toutefois, en cas de lésions sous-clavières bilatérales, la nécessité de contrôles tensionnels peut justifier une chirurgie limitée.

## 13 - ÉVOLUTION - PRONOSTIC

- L'évolution de la maladie de Takayasu est imprévisible : elle se fait par poussées au cours desquelles la maladie est active, entrecoupées de rémissions de durée variable.
- Des critères d'activité ont été proposés : l'apparition ou l'aggravation récente d'au moins deux des critères suivants témoigne de l'activité de la maladie :
  - o Symptômes systémiques non attribuables à d'autres maladies : fièvre, polyarthralgies, myalgies
  - o Signes d'ischémie ou d'inflammation vasculaire : claudication d'un membre, disparition d'un pouls, souffle ou douleur vasculaire
  - o Anomalies angiographiques (y compris l'épaississement artériel)
  - o Élévation de la VSIl faut néanmoins souligner l'absence de corrélation anatomoclinique ; ainsi, des signes histologiques d'activité existent chez 40 % des patients asymptomatiques.

- Quatre facteurs sont de mauvais pronostic :
  - 1 La rétinopathie ischémique (stades 2,3 et 4)
  - 2 L'HTA sévère
  - 3 L'insuffisance aortique sévère
  - 4 Un anévrysme de diamètre 2 fois > à la normale

La mortalité à 5 ans varie entre 2 et 35 % ; en Tunisie, elle est de 9,5 % à 4 ans

En comparant les anciennes séries aux nouvelles, il semble y avoir une amélioration du pronostic de la maladie ; ceci pourrait être dû à l'utilisation d'une thérapeutique médicale plus agressive et aux progrès de la chirurgie vasculaire et de la réanimation. Mais l'amélioration de la survie n'est pas toujours accompagnée d'une amélioration de la qualité de vie et près de la moitié des patients sont partiellement ou sévèrement handicapés.

## CONCLUSION :

La MT est une vascularite caractérisée par une aorto-artérite granulomateuse non spécifique ayant un polymorphisme clinique déroutant. En l'absence de signes cliniques et biologiques spécifiques, le diagnostic peut être difficile. Sa prise en charge a bénéficié des progrès de l'imagerie, des gestes de revascularisation et de la réanimation. Tous ces éléments ont permis une nette amélioration du pronostic.



# ANNEXES

## LA MALADIE DE TAKAYASU EN TUNISIE : PROFIL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE. ÉTUDE MULTICENTRIQUE.

L. B Hassine - Thèse de Doctorat en Médecine.

### Conclusion :

L'artérite de Takayasu est une affection ubiquitaire, mais avec d'importantes variations géographiques et raciales. Des différences significatives portant sur l'incidence de la maladie et sur son expression anatomoclinique ont été signalées par de nombreux auteurs.

**Approcher la prévalence de cette affection dans nos contrées et en dégager les particularités**, tels étaient les deux principaux objectifs que nous nous sommes fixés en entamant ce travail.

Le diagnostic a été porté sur des arguments histologiques chez 16 malades. En l'absence de preuve histologique, nous avons fait appel aux critères diagnostiques proposés par BLETRY. Sur les 78 dossiers initialement colligés, nous avons ainsi pu inclure formellement 63 cas hospitalisés dans 8 Services de Médecine Interne et 4 Services de Cardiologie, entre 1976 et 1996.

L'analyse rétrospective des dossiers de ces 63 malades suivis en moyenne pendant 4 ans nous permet de tirer les conclusions suivantes :

L'artérite de Takayasu apparaît comme l'une des artériopathies inflammatoires les plus **fréquentes** chez le sujet jeune dans notre pays. Nous ne pouvons toutefois avancer d'estimation chiffrée de la prévalence à partir d'une étude rétrospective comme la nôtre.

La **prédominance féminine** (85,7 % des cas) est tout aussi marquée dans notre étude que dans celles de la littérature (de 54,6 % à 96,6 %). Il en est de même pour le **jeune âge** des malades : 29 ans en moyenne lors du diagnostic ce qui rejoint les 28 à 31 ans des autres séries.

Les **délais diagnostiques**, 22 mois en moyenne, sont quelque peu retardés par rapport à ceux des autres séries (10 à 18 mois). L'artérite de Takayasu devrait être plus largement connue et plus couramment recherchée.

Notre étude confirme la **fréquence des manifestations systémiques** : 44 % des malades ont des signes généraux et 28,5 % ont des signes articulaires. Dans les autres séries, la fréquence des signes généraux est de 78 à 81 % ; celle des signes articulaires est de 53 à 56 %.

Comme dans la quasi-totalité des autres séries, le diagnostic est toujours fait au stade de lésion artérielle (« **phase occlusive** »).

Les **signes ischémiques** d'insuffisance circulatoire sont au premier plan, l'abolition ou la diminution du pouls radial sont notées dans 87 % des cas. L'image classique de « la femme sans pouls » correspond ainsi parfaitement à notre concitoyenne ayant une artérite de Takayasu.

L'artérite de Takayasu en Tunisie serait-elle **moins grave** qu'en Extrême Orient ou au Mexique ?

Trois manifestations graves de part leur signification pronostique sont en effet relativement rares chez nous.

- **La rétinopathie ischémique** a été notée chez 8 % de nos malades, bien en deçà des chiffres avancés par les études japonaises (37 %) ou indiennes (52,3 %).
- **L'hypertension artérielle** constatée chez 22 % des malades alors qu'elle est observée chez 40 % des malades en France et 76 % des cas en Inde.
- **L'insuffisance aortique** est notée chez 2 malades alors qu'elle touche 5 à 23,9 % des malades ailleurs.

Certes, dans ce genre d'études rétrospectives, s'étalant sur une vingtaine d'années, il est inévitable que les explorations soient incomplètes chez un certain nombre de malades. Les chiffres que nous avons trouvés sont des estimations minimales. Ce biais ne peut toutefois expliquer à lui seul les faibles taux relatifs notés.

**La fertilité et l'avenir obstétrical** de ces jeunes femmes ayant une artérite de Takayasu semblent préservés. C'est l'hypertension artérielle qui domine le pronostic maternel et fœtal. Ainsi les 2 accouchements prématurés, les 3 avortements spontanés qui ont émaillé le cours évolutif des 19 grossesses notées chez nos malades, étaient secondaires à une hypertension artérielle maternelle mal contrôlée.

**Sur le plan lésionnel**, nous retrouvons comme d'autres la grande fréquence de l'atteinte radiologique des troncs supra-aortiques (97 %) avec une prédilection pour la sous-clavière (94 %) plus volontiers gauche que droite.

- L'aorte et les artères rénales sont toutefois moins fréquemment touchées que dans les autres séries. Ainsi, l'atteinte radiologique de l'aorte ascendante est notée dans 2 % des cas, celle de l'aorte descendante dans 20 % des cas. Les artères rénales sont atteintes dans 30 % des cas.
- L'atteinte des artères pulmonaires est observée chez 4 des 5 patients ayant eu une angiographie pulmonaire.
- Dans tous les cas, les lésions étaient sténosantes (100 %). Cette fréquence rejoint celle retrouvée par les autres études (78 à 98,4 %) ; les ectasies sont plus rares (17 %).

Des liens étiologiques entre **tuberculose et artérite de Takayasu** ont été suggérés par de nombreuses études. Les travaux français, comportant une forte proportion de Maghrébins, avaient en particulier noté que 39 % des Maghrébins et des Antillais avaient des antécédents tuberculeux au moment du diagnostic de l'artérite de Takayasu. C'est pourquoi le taux de 14 % « seulement » de maladie tuberculeuse chez nos malades peut surprendre dans un pays de forte endémicité tuberculeuse comme le nôtre.

La conception de l'artérite de Takayasu comme une aorto-artérite non spécifique relevant de facteurs étiologiques non univoques se trouve ainsi indirectement confortée.

## TESTS D'ÉVALUATION

**I)** la maladie de Takayasu peut être révélée par un ou plusieurs des signes suivants :

- A- une fièvre
  - B- une claudication artérielle d'un membre
  - C- une uvéite
  - D- des signes neurosensoriels
  - E- une hypertension artérielle
- 

**II)** Parmi les éléments suivants, un ou plusieurs constituent des critères de l'ACR pour le diagnostic de la maladie de Takayasu :

- A) âge du début de la maladie >40 ans
  - B) claudication vasculaire des extrémités
  - C) diminution d'un pouls brachial
  - D) différence de pression artérielle systolique >30 mm Hg entre les deux bras
  - E) souffle audible sur une sous clavière ou sur l'aorte abdominale
- 

**III)** Citez 3 diagnostics différentiels de la maladie de Takayasu

---

---

---

# L'ARTERITE A CELLULES GEANTES

## Prérequis

Vascularites : classifications et principales entités anatomo-cliniques.  
Cours de médecine interne. DCEM 3.

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant doit être capable de :

- 1- Définir l'artérite à cellules géantes.
- 2- Expliquer l'étiopathogénie de l'artérite à cellules géantes.
- 3- Reconnaître les différentes manifestations cliniques de la maladie.
- 4- Décrire les lésions anatomo-pathologiques compatibles avec le diagnostic de l'artérite à cellules géantes.
- 5- Poser le diagnostic positif de l'artérite à cellules géantes en se basant sur les critères de classification de l'ACR.
- 6- Citer les principaux diagnostics différentiels.
- 7- Établir les modalités thérapeutiques de l'artérite à cellules géantes, selon la forme clinique.

## Activités d'apprentissage

### Théorique :

- M. Samson. De la physiopathologie de l'artérite à cellules géantes aux nouvelles cibles thérapeutiques. La Revue de médecine interne. 2017 ; 38 : 670-8.
- A. Mahr. Épidémiologie et histoire naturelle de l'artérite à cellules géantes (Horton). La Revue de médecine interne. 2017 ; 38 : 663-9.
- Pouchot J, Arlet JB. Maladie de Horton. EMC - Angéiologie 2014;9(1):1-11 [Article 19-1810].
  - Desblache J. Maladie de Horton. Pseudopolyarthrite rhizomélitique. EMC - Traité de Médecine Akos 2012;7(2):1-7 [Article 5-0365].
  - Marie I. Maladie de Horton et pseudopolyarthrite rhizomélitique : critères diagnostiques. Rev Med Interne. 2013 ; 34 : 403-11.
  - Sailer et al. Traitement de la maladie de Horton. Rev Med Interne. 2013 ; 34 : 431-7.

### Pratique :

- Interprétation des résultats d'une biopsie d'une artère temporale.

## 1. DÉFINITION-INTRODUCTION:

L'artérite à cellules géantes (ACG) ou maladie de Horton (MH) ou est la vascularite la plus fréquente chez le sujet âgé. Il s'agit d'une panartérite inflammatoire subaigüe, touchant avec prédilection les artères de gros calibre prédominant au territoire céphalique, essentiellement les branches de la carotide externe et particulièrement l'artère temporale superficielle.

Il s'agit d'une pathologie rare, touchant essentiellement le sujet âgé et de présentation clinique polymorphe. Elle sera évoquée devant des céphalalgies associées à des signes généraux survenant chez un sujet âgé et confirmée par la pratique d'une biopsie de l'artère temporale

(BAT). Son pronostic est en général bon. Néanmoins, des séquelles vasculaires irréversibles à type de cécité sont possibles imposant un traitement en urgence basé sur la corticothérapie avant même le résultat de la BAT.

## 2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

L'artérite à cellules géantes est la plus fréquente des vascularites systémiques de l'adulte, se caractérisant par une survenue tardive au cours de la vie, par définition toujours à partir de l'âge de 50 ans et communément à partir de l'âge de 70 ans.

L'incidence de l'artérite à cellules géantes augmente avec l'âge, atteint son maximum pour la tranche d'âge

de 70 à 80 ans et elle est environ 2 à 3 fois supérieure chez les femmes que chez les hommes.

Sa distribution géographique obéit à un gradient de fréquence qui décroît du nord vers le sud. La maladie de Horton a une plus forte prédilection pour les populations de descendance européenne et notamment les populations nordiques. Sa survenue est plus rare dans les populations asiatiques, du Moyen-Orient et les sujets noirs. Sa prévalence varie de 1,8 à 23,3 /100.000 habitants dans la population de plus de 50 ans et serait de 9,4/100.000 chez les sujets de plus de 55 ans en France. Elle serait sous estimée puisqu'une ACG est découverte à l'autopsie dans 1,7 % des cas.

### 3. ETIOPATHOGENIE :

La physiopathologie de l'ACG n'est pas complètement élucidée bien que les principaux acteurs cellulaires et cytokiniques impliqués dans cette vascularite aient été identifiés.

Une augmentation significative de la prévalence des allèles HLA-DRB1\*04 est exprimée chez 60 % des patients présentant une ACG. D'autres allèles HLA de classe I et II, ainsi que certains polymorphismes des gènes de l'interleukine (IL)-10, de l'IL-17, du vascular endothelial growth factor (VEGF), du tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et de l'interleukine-6 (IL-6) ont été associés à un risque accru de survenue d'une ACG.

Au cours de l'ACG, les cellules dendritiques sont activées et produisent des cytokines et des chémokines qui vont conduire au recrutement des lymphocytes T (LT). Les LT CD4+, normalement absents des artères des sujets sains, sont recrutés dans la paroi artérielle en infiltrant l'adventice via les vasa vasorum. L'environnement cytokinique local, riche en IL-12, IL-18, IL-23, IL-6 et IL-1 $\beta$  va favoriser la polarisation lymphocytaire Th1 et Th17 aboutissant ainsi à la production de grandes quantités de cytokines et notamment d'IL-17 et d'IFN- $\gamma$ . Ce dernier induit la production par les cellules musculaires lisses de chémokines (CCL2) conduisant au recrutement des monocytes qui se différencient ensuite en macrophages puis fusionnent sous l'effet de l'IFN- $\gamma$  pour former des cellules géantes multinucléées.

Les LTCD8+ infiltrant également la paroi artérielle et produisent des molécules cytotoxiques et des cytokines pro-inflammatoires (IL-17 et IFN- $\gamma$ ) jouant ainsi probablement un rôle dans la destruction de la paroi vasculaire et dans l'amplification de la réponse inflammatoire. Si les signes généraux de l'ACG (asthénie, fièvre, amaigrissement) sont la conséquence de la production d'IL-1 $\beta$  et d'IL-6 par les macrophages, les signes ischémiques sont la conséquence du remodelage de la paroi vasculaire qui conduit à la sténose puis à l'occlusion des artères touchées.

Activés par l'IFN- $\gamma$ , les macrophages situés dans la média vont synthétiser des métalloprotéases qui sont des enzymes protéolytiques capables de digérer les composants de la matrice extracellulaire et sont à l'origine de la destruction de la média. Ces macrophages acti-

vés et les cellules géantes vont également produire des facteurs de croissance, notamment le platelet-derived growth factor (PDGF) qui est un des principaux facteurs de croissance conduisant à la prolifération des cellules musculaires lisses et à leur migration dans l'intima, à l'origine de l'hyperplasie intima engendrant ainsi la sténose puis l'occlusion de la lumière vasculaire

## 4. ÉTUDE CLINIQUE :

### 4-1- MODE DE DEBUT

L'artérite à cellules géantes s'installe en général de façon progressive. La symptomatologie est non spécifique, banale, source d'un retard diagnostique de quelques mois en moyenne.

Il peut s'agir le plus souvent de céphalées de siège variable, d'une fièvre et altération de l'état général ou de manifestations rhumatismales à type d'arthralgies des ceintures.

Le début peut être parfois brutal, comportant des algies violentes siégeant au niveau de l'extrémité céphalique ou des complications oculaires graves pouvant engendrer une cécité irréversible.

La survenue de ces manifestations chez un sujet âgé doit faire évoquer le diagnostic de maladie de Horton.

### 4-2- MANIFESTATIONS CLINIQUES

Classiquement, la symptomatologie de la maladie de Horton réunit des signes généraux, rhumatologiques et vasculaires. On passera en revue les différentes manifestations qui peuvent survenir à un moment ou un autre de l'évolution de la MH.

#### 4-2-1 SIGNES GÉNÉRAUX

- La fièvre est observée dans presque la moitié des cas, le plus souvent faite d'un simple fébricule modéré autour de 38°C, parfois par des clochers fébriles ou d'une fièvre élevée en plateau. Cette fièvre peut être nue et isolée, correspondant à des formes fébriles pures de la maladie. La maladie de Horton constitue l'une des étiologies d'une fièvre au long cours chez le sujet âgé. Par conséquent, toute fièvre au long cours chez un sujet âgé doit faire évoquer ce diagnostic.

- L'amaigrissement est progressif, d'importance variable, modéré dans 1/3 des cas mais peut-être majeur et au premier plan. Survenant chez un sujet âgé, il fait évoquer le diagnostic d'une néoplasie.

- L'asthénie est fréquente et la survenue de sueurs nocturnes est possible.

#### 4-2-2 MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES

Elles sont inconstantes observées dans 50% des cas, réalisant un tableau de Pseudopolyarthrite Rhizomélique (PPR). Il s'agit d'un syndrome algique myoarticulaire fait de douleurs touchant la ceinture scapulaire à type de douleurs scapulaires bilatérales, parfois asymétriques, permanentes, invalidantes, limitant les mouvements actifs de la vie quotidienne avec une impossibilité de se

peigner, de lever les bras....

Il peut s'agir également de cervicalgies responsables de douleurs irradiant aux bras ou d'atteinte de la ceinture pelvienne avec irradiation des douleurs vers les cuisses. Ces douleurs sont de type inflammatoire, intenses, pouvant être responsables d'une impotence fonctionnelle maximale au réveil avec un dérouillage matinal long.

Les articulations sont limitées par la raideur alors que la palpation et la mobilisation des articulations peut réveiller ces douleurs. A l'examen clinique, il n'y a pas de signe fluxionnaire. Les autres localisations articulaires possibles concernent les genoux et les chevilles.

Beaucoup plus rarement, on peut observer une monoarthrite surtout des genoux ou des poignets, une oligo ou une polyarthrite chronique séronégative mimant parfois une polyarthrite rhumatoïde.

### 4-2-3 SIGNES VASCULAIRES ISCHÉMIQUES CÉPHALIQUES

#### 1- Céphalalgies

Il s'agit de douleurs de l'extrémité céphalique ou céphalalgies, signe le plus constant observé dans 80% des cas. Elles sont souvent révélatrices et évocatrices de la maladie.

La manifestation la plus typique est constituée par les céphalées de siège typiquement temporale, fronto-temporale ou diffuses. Elles peuvent être révélatrices, uni ou bilatérales, permanentes, d'intensité variable, parfois pulsatiles et lancinantes avec des paroxysmes spontanés, voire même insomniantes et non calmées par les antalgiques.

Elles s'associent à des paresthésies du cuir chevelu majorées au toucher et par le contact (oreiller, foulard,...) et peut se manifester par des douleurs lorsque le patient se coiffe (signe du peigne).

Les douleurs peuvent toucher d'autres territoires. Elles peuvent être de siège cervico-occipitale responsable d'un torticolis fébrile, traduisant une atteinte des artères occipitales.

Les douleurs massétériens, favorisées par la mastication et disparaissant à son arrêt, définissent la claudication intermittente de la mâchoire conséquence de la sténose de l'artère faciale ou de ses branches.

Dans certains cas, la topographie des douleurs est atypique et trompeuse, faite de claudication intermittente de la langue, d'un trismus, une douleur faciale isolée, d'otalgies ou d'algies rétro-orbitaires ...

La survenue d'une nécrose du cuir chevelu ou de la langue est possible mais exceptionnelle.

La palpation des artères temporales peut révéler dans 40% des cas un cordon saillant, tortueux avec une diminution voire abolition des pouls et surtout un réveil des douleurs à la palpation. Une infiltration inflammatoire de la peau en regard est exceptionnelle.

#### 2- Manifestations ophtalmologiques

Elles s'observent chez 20 à 30% des malades et constituent le risque évolutif majeur de la maladie. L'atteinte oculaire peut dans 1 à 4 % des cas être la manifestation initiale de la maladie. Elle est généralement précédée des manifestations habituelles de l'artérite temporale,

survenant souvent après une période +/- longue de MH non diagnostiquée. Elles peuvent se manifester par une amaurose transitoire d'origine ischémique, d'installation parfois brutale avec le risque rapide de bilatéralisation et de cécité définitive, représentant ainsi une urgence thérapeutique imposant une corticothérapie dès que le diagnostic est suspecté.

Elles peuvent être précédées par des signes prémonitoires d'alerte à type de diplopie transitoire, limitation douloureuse des mouvements oculaires, de paralysie oculo-motrice, d'hallucinations visuelles, de ptosis ou de myosis.

Les troubles de l'oculomotricité sont le plus souvent liés à des atteintes des branches musculaires de l'artère ophtalmique, les lésions ischémiques siégeant plus souvent sur les muscles que sur les nerfs oculomoteurs. On distingue essentiellement trois types de complications oculaires ayant comme traduction clinique la cécité irréversible. Il s'agit de la neuropathie ischémique antérieure aiguë ou pseudo-papillite hémorragique par atteinte des artères ciliées postérieures, la neuropathie optique rétrobulbaire aiguë secondaire à une ischémie de la portion postérieure du nerf optique associant une cécité à un fond d'œil d'aspect normal et l'occlusion de l'artère centrale de la rétine.

La survenue de ces manifestations ophtalmologiques après la mise en route du traitement corticoïde est rare.

### 4-2-4- ATTEINTE DES AUTRES TRONCS ARTÉRIELS

Dans 10% des cas environ, l'artérite inflammatoire ne se limite pas au territoire céphalique et peut toucher d'autres artères de l'organisme. Il peut s'agir essentiellement de la crosse de l'aorte, des vaisseaux de la base du crâne, des membres supérieurs et inférieurs.

- L'atteinte aortique, le plus souvent celle du segment thoracique est sous-estimée (20-40%) et est le plus souvent infraclinique ou peut s'accompagner d'une insuffisance valvulaire aortique, d'une dilatation fusiforme ou anévrysmale voire d'une dissection.

- La sténose des artères sous-clavières et axillaires sera responsable d'une claudication intermittente d'un bras, d'un phénomène de Raynaud, d'une tension artérielle imprenable ou d'une abolition d'un pouls radial.

- Une insuffisance coronarienne est possible par extension de la vascularite.

- La sténose des artères à destination cérébrale détermine une sémilogie déficitaire variée faite d'une insuffisance vertébro-basilaire, de syndromes focaux ou d'accident vasculaire cérébral. Tout accident vasculaire cérébral ou ischémique transitoire associé à un syndrome inflammatoire chez un patient âgé doit faire évoquer une maladie de Horton.

- Les vaisseaux des membres inférieurs sont touchés beaucoup plus rarement pouvant se manifester par tous les différents stades d'artérite.

- D'autres vaisseaux peuvent être atteints de façon exceptionnelle notamment les vaisseaux splénique, mésentérique, rénaux...

#### 4-2-5- AUTRES MANIFESTATIONS

##### - Manifestations respiratoires

Elles sont observées dans 4% des cas, parfois révélatrices, dont la manifestation la plus classique est une toux sèche, rebelle, irritative et cortico-sensible.

Il peut s'agir également d'une pleurésie récidivante cortico-sensible ou exceptionnellement d'une atteinte spécifique des artères pulmonaires obstructives ou anévrysmales.

La radiographie thoracique peut montrer des opacités pulmonaires réticulonodulaires au niveau des bases et sommets.

- Les manifestations hépatiques sont cliniquement asymptomatiques, pouvant se traduire sur le plan biologique par une cholestase anictérique modérée ou une élévation des transaminases lors des phases actives de la maladie.

##### - Manifestations psychiatriques

Elles peuvent être variées dans leur expression et leur gravité. Il peut s'agir d'un syndrome dépressif, d'un tableau de démence ou de confusion mentale survenant chez un sujet âgé altéré. Ces manifestations sont améliorées par les corticoïdes.

##### - Neuropathies périphériques

Des neuropathies périphériques de divers type ont été rapportées. Il s'agit le plus souvent de mononeuropathies (médian, radial, péronéal, sciatique), de mononeuropathies multiples ou de polyneuropathies.

## 5. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

### 5-1- SIGNES BIOLOGIQUES

- En pratique, il n'existe pas de marqueur biologique sensible ou spécifique de la MH et les anomalies biologiques classiques observées au cours des autres maladies auto-immunes (anticorps anti nucléaires, facteur rhumatoïde, ANCA, auto-Ac) ne sont d'aucune aide diagnostic.

- La présence d'un syndrome inflammatoire biologique est l'une des caractéristiques de l'artérite à cellules géantes.

L'élévation importante de la vitesse de sédimentation est le signe le plus important et constant de la maladie. Elle est souvent supérieure à 50 mm à la première heure et peut atteindre 100 mm. Elle peut être normale dans 2 à 5% des cas. Elle est accompagnée d'une augmentation du taux des protéines de l'inflammation : C-Réactive Protéine (CRP) et fibrinogène, qui sont considérés comme les meilleurs marqueurs d'activité de la maladie.

- La numération formule sanguine peut révéler une anémie inflammatoire parfois très marquée, une thrombocytose ou une hyperleucocytose neutrophile modérée. Une hyper- 2 globulinémie est habituelle alors qu'une hypergammaglobulinémie est plus rare.

- Des anomalies biologiques hépatiques à type d'élévation des phosphatases alcalines et des Gamma GT ou de cytolyse hépatique peuvent s'observer.

### 5-2- IMAGERIE

#### 5-2-1 ECHO-DOPPLER DES ARTÈRES TEMPORALES

L'échographie Doppler couleur des artères temporales

constitue un des moyens diagnostiques de la MH permettant de mettre en évidence des anomalies du flux ainsi que l'analyse de la paroi vasculaire en localisant des zones malades et en visualisant un halo hypoéchogène péri-artériel évocateur de la maladie observé dans 70% cas.

#### 5-2-2 TOMODENSITOMÉTRIE DE L'AORTE THORACIQUE OU ABDOMINALE

L'atteinte de l'aorte ou aortite à sa phase initiale, avant toute dilatation anévrysmale, peut être documentée par angio-TDM. Elle permet d'évaluer la paroi et la lumière des artères en objectivant un épaississement circonferentiel, homogène, hypodense de la paroi vasculaire (supérieur à 3 mm à la phase active de la maladie) dans plus de 60 % des cas ainsi que d'éventuels sténoses ou anévrysmes.

#### 5-2-3 LA TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITRONS COUPLÉE AU SCANNER (TEP-SCAN)

La TEP-scan montre un hypermétabolisme franc avec fixation du 18FDG le long des parois de l'aorte. Cet examen a l'avantage de permettre un bilan artériel plus complet, notamment des branches issues de la crosse de l'aorte et de suivre les lésions de vascularite/aortite.

### 5-3- ANATOMOPATHOLOGIE

En pratique, seule l'étude anatomopathologique de la biopsie de l'artère temporale apporte des arguments de certitude au diagnostic. Elle est réalisée sous anesthésie locale et peut être guidée par la palpation et éventuellement par l'écho-doppler.

Les anomalies anatomopathologiques associent typiquement une destruction des cellules musculaires lisses de la média, un infiltrat inflammatoire touchant les tuniques artérielles prédominant au niveau de la média fait de cellules polymorphes : lymphocytes, histiocytes, polynucléaires neutrophiles et plasmocytes. Il s'y associe une destruction de la limitante élastique interne ainsi qu'une réaction inflammatoire histiocyttaire à son contact et la présence inconstante de cellules géantes. Il n'existe pas de fibrose adventicielle alors qu'une thrombose de la lumière artérielle est fréquente.

Le caractère segmentaire et plurifocale des lésions peut être responsable de faux négatifs, la sensibilité diagnostique d'une BAT unilatérale serait de 75% et atteint 100% si elle est faite de façon bilatérale. Le prélèvement doit être de 3 cm de long environ et analysé en totalité par le pathologiste.

## 6. FORMES CLINIQUES :

Comme aucun test paraclinique spécifique n'est disponible, le diagnostic d'artérite à cellules géantes repose sur un faisceau d'arguments évocateurs et surtout sur l'élimination des autres diagnostics possibles.

Les experts de l'American College of Rheumatology ont proposé en 1990 des critères de classification diagnostique de la maladie de Horton au nombre de 5 :

- 1- Début des symptômes après 50 ans
- 2- Douleurs nouvellement installées de l'extrémité



céphalique ou douleurs de l'extrémité céphalique d'un type nouveau (pour les patients aux antécédents de céphalées)

3- Sensibilité de l'artère temporale à la palpation ou diminution du pouls temporal (non due à une artériosclérose)

4- Vitesse de sédimentation supérieure à 50 mm à la première heure

5- Vascularite sur une biopsie artérielle caractérisée par un infiltrat à prédominance de cellules mononucléées ou de type granulomateux (habituellement avec des cellules géantes multinucléées).

L'association de trois ou plus des 5 critères permet de classer le tableau clinique en maladie de Horton avec une sensibilité de 93,5 % et une spécificité de 91,2 %.

## 7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Lorsque la présentation est classique, le diagnostic ne pose pas en général de difficulté.

- Une fièvre prolongée ou une altération de l'état général associée à un syndrome inflammatoire en l'absence d'une biopsie caractéristique ou avant sa réalisation, font discuter de nombreux diagnostics notamment des pathologies infectieuses et tumorales. On évoquera en particulier une endocardite infectieuse avec manifestations ostéoarticulaires, une tuberculose ou une affection néoplasique (cancers viscéraux et hémopathies). Néanmoins, les céphalées peuvent être en rapport avec des métastases cérébrales, des tuberculomes cérébraux ou des localisations mycotiques.

- Une maladie de Takayasu est évoquée en cas d'atteinte des vaisseaux de l'arc aortique. Le diagnostic différentiel avec la maladie de Takayasu repose sur des bases cliniques, radiologiques et biologiques. La maladie de Takayasu concerne la femme jeune de la trentaine en moyenne, les signes temporaux sont absents, l'aspect angiographique est caractéristique avec des atteintes multiples se traduisant par une succession de sténoses et d'ectasies. L'atteinte anatomopathologique est différente, caractérisée par une inflammation respectant la partie interne de la média, l'absence de destruction de la limitante élastique interne et une importante fibrose adventicielle.

- La maladie athéromateuse

Le diagnostic se pose devant un sujet âgé présentant des signes généraux avant la pratique de la BAT. L'aspect angiographique de l'athérome est constitué de longs segments de sténoses artérielles effilées alternant avec des zones de calibre normal ou parfois augmenté.

- La découverte d'une vascularite sur une biopsie d'artère temporale superficielle est possible au cours des vascularites systémiques (polyangéite granulomateuse : maladie de Wegener, micropolyangéite, périartérite noueuse) et ainsi se présenter avec des signes céphaliques évoquant une MH. La présence de nécrose fibrinoïde peut s'observer dans la maladie de Horton mais doit faire évoquer ces vascularites. Le tableau clinique, anatomo-pathologique et immunologique permet de les distinguer.

## 8. EVOLUTION :

La MH est responsable d'une surmortalité modérée au cours des trois premiers mois de traitement et lors de l'instauration de la corticothérapie par le risque de survenue d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux et d'accidents thrombotiques.

Néanmoins, la survie globale des patients ayant une MH traitée est identique à celle de la population générale.

Les complications précoces de la maladie sont avant tout fonctionnelles liées au risque de cécité et de séquelles des accidents vasculaires, alors que le pronostic vital peut être menacé tardivement par les complications d'une aortite avec le risque d'anévrisme, de rupture ou de dissection.

La survenue de rechutes de la maladie parfois nombreuses rend difficile la gestion du traitement.

## 9. TRAITEMENT :

### 9-1- BUT

- Le but du traitement est de diminuer les symptômes afin de contrôler la maladie et de prévenir la survenue des complications ischémiques notamment oculaires.

### 9-2- MOYENS

- La corticothérapie

C'est le seul traitement permettant de supprimer la symptomatologie et de diminuer le risque de cécité. Son action est rapide et spectaculaire. Elle doit être prescrite précocement et ne pas être retardée par la recherche d'une preuve diagnostique histologique. Il s'agit d'un véritable test thérapeutique en raison de la grande sensibilité des symptômes articulaires et des céphalées qui peuvent disparaître dans les 72 heures suivant l'introduction du traitement.

- Méthotrexate

Il est proposé dans les formes de cortico-dépendance ou de cortico-résistance.

L'utilisation du méthotrexate à la dose de 7,5 à 10 mg/semaine permet la diminution de la dose cumulée de corticoïdes et du risque de rechute.

- Anti-agrégants plaquettaires

L'adjonction d'un traitement antiagrégant plaquettaire (Acide acétyl-salicylique) à la dose de 175 mg/j est recommandée surtout au début du traitement dans le but de réduire les complications ischémiques initiales.

### 9-3- INDICATIONS

La MH nécessite une corticothérapie par voie orale à la posologie de 0,7 mg/kg/jour d'équivalent de prednisone pendant la phase d'attaque, jusqu'à normalisation de la CRP qui est le plus souvent obtenue en quatre semaines. Une diminution progressive, de l'ordre de 10 % tous les 10 jours doit être ensuite réalisée permettant d'obtenir la dose minimale efficace vers le 6ème mois de traitement. Cette corticothérapie est en général poursuivie pendant au moins 24 mois.

Lors de la diminution des doses de corticoïdes, plus d'un

tiers des patients peuvent présenter des signes de rechute, motivant le plus souvent l'augmentation des doses et contribuer ainsi à prolonger la durée de la corticothérapie et donc le risque de survenue d'effets indésirables cortico-induits.

Dans certaines formes graves (ophtalmologiques, syndrome de menace vasculaire coronarien, cérébral), des boli intraveineux de méthylprednisolone à la dose de 1gr/j pendant 3j de suite peuvent être prescrits à la phase initiale du traitement.

## 10. CONCLUSION :

Le pic d'incidence entre 70 et 80 ans, la prédominance féminine et la survenue préférentielle dans les pays nordiques sont des caractéristiques épidémiologiques bien établies de l'ACG.

Le diagnostic doit être évoqué en cas de céphalalgies associées à des arthromyalgies fébriles des ceintures survenant chez un sujet âgé, motivant la pratique systématique d'une BAT.

La bonne connaissance des différentes manifestations cliniques de la MH conduit à un diagnostic précoce et la mise en route rapide d'un traitement corticoïde permettant une diminution nette de la survenue de complications notamment oculaires.

## TESTS D'ÉVALUATION

### Question n°1 : Cas clinique

Une femme de 75 ans hypertendue et diabétique consulte pour une baisse récente de l'acuité visuelle de l'œil gauche avec des céphalées récentes rebelles aux antalgiques. L'examen physique trouve une patiente fébrile dont l'état général est altéré et des pouls temporaux faibles. L'examen ophtalmologique conclut à une neuropathie optique rétrobulbaire aiguë.

Le diagnostic d'artérite à cellules géantes est suspecté.

1. Relevez dans cette observation les éléments cliniques en faveur du diagnostic d'artérite à cellules géantes.
2. Quel serait votre attitude thérapeutique ? Médicament à prescrire (nom, dose).  
Quelle est son indication ?

### Question n°2 :

Les signes vasculaires de la maladie de Horton se traduisent par :

- A. Une hyperesthésie du cuir chevelu
- B. Une HTA
- C. Des douleurs massétériennes
- D. Des céphalées chroniques
- E. Une abolition des pouls temporaux

### Question n°3 :

La maladie de Horton se caractérise sur le plan histologique par :

- A. La présence de cellules géantes
- B. Une inflammation de la média
- C. Un infiltrat à éosinophiles
- D. Une fragmentation de la limitante élastique interne

### Question n°4 :

La MH se manifeste biologiquement par :

- A. une positivité des anticorps antinucléaires
- B. Une augmentation du taux de fibrinogène
- C. Une augmentation de la CRP
- D. Une augmentation du taux des phosphatases alcalines
- E. Un test de Waaler Rose positif

### Question n°1

1. Âge, baisse récente de l'acuité visuelle, céphalées rebelles aux antalgiques, pouls temporaux faibles.  
2. L'atteinte oculaire est une urgence thérapeutique, boli de solumédrol en urgence, relais par Prednisone

Question n°2 : A, C, E  
Question n°3 : A, B, D  
Question n°4 : B, C, D

0,7 à 1 mg/kg/j puis diminution progressive des doses avec durée de 24 mois.

# LA MALADIE DE BEHÇET

## Prérequis

Documents de base : faculté de Médecine de Tunis (FMT) :

- Les uvéites
- La maladie veineuse thromboembolique
- Sémiologie Neurologique
- Corticoïdes et immuno-modulateurs

## Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant doit être capable de :

- 1- Définir la maladie de Behçet
- 2- Décrire les particularités épidémiologiques de la maladie de Behçet en fonction de l'âge, du genre et de la distribution géographique
- 3- Expliquer succinctement l'étiopathogénie de la maladie de Behçet par les facteurs étiologiques impliqués et les mécanismes physiopathologiques engendrés
- 4- Reconnaître les principales manifestations cliniques par l'anamnèse, l'examen physique et les examens complémentaires nécessaires pour les rechercher et les confirmer
- 5- Etablir le diagnostic de maladie de Behçet sur des arguments cliniques et en s'aidant des critères de classification
- 6- Discuter les principaux diagnostics différentiels à évoquer selon la présentation clinique
- 7- Reconnaître les principales indications thérapeutiques en fonction de la présentation clinique
- 8- Prévoir l'évolution et le pronostic de la maladie de Behçet selon la forme clinique

## Activités d'apprentissage

- Réalisation et interprétation d'un test pathergique
- Ponction lombaire avec mesure de la pression du liquide céphalo-rachidien

## I. INTRODUCTION

- La maladie de Behçet (MB) est une affection inflammatoire, systémique, dysimmunitaire, chronique et évoluant par poussées.
- Le substratum anatomique commun à la plupart des lésions de la maladie de Behçet est une vascularite qui a des propriétés singulières parmi les autres vascularites systémiques puisqu'elle peut atteindre tous les vaisseaux quels qu'en soient le type et le calibre.
- Elle est caractérisée cliniquement par des accès récidivants d'aphtes buccaux et génitaux, de lésions cutanées évocatrices (pseudo-folliculites, hypersensibilité aux points de piqures...), d'arthrites, d'atteintes oculaires (uvéites et de vascularites rétinienne), d'atteintes neurologiques centrales, de manifestations vasculaires (thrombophlébites, thromboses et/ou anévrismes artériels), et de lésions intestinales.
- Il n'existe aucun signe pathognomonique de la MB. Ainsi, le diagnostic se base sur des critères cliniques de classification

- La physiopathologie de la MB demeure en grande partie obscure. Il est bien établi qu'elle implique des facteurs infectieux et des anomalies de l'immunité à la fois innée et adaptative, sur un terrain génétiquement bien déterminé.
- Le pronostic est influencé par les atteintes oculaires, neurologiques et vasculaires. L'évolution se fait par poussées imprévisibles; cependant, la sévérité de la maladie de Behçet diminue généralement avec le temps.
- Le choix du traitement de la maladie de Behçet dépend de la présentation clinique, du siège et de la nature des lésions et de la sévérité des atteintes systémiques. Ainsi, **un traitement adapté devrait être individualisé pour chaque patient.**

## II. ÉPIDÉMIOLOGIE

### 1. LA DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE

- La maladie de Behçet prédomine nettement dans les régions délimitées par l'ancienne route du commerce de la soie (fig 1), là où justement la prévalence de l'ha-

plotype HLA B51 est la plus élevée dans le monde. Cette fréquence élevée de la MB dans ces territoires a fait naître l'hypothèse que l'agent étiologique de la MB a été véhiculé par cette ancienne route de marchands.

- Ainsi, elle est surtout observée en Turquie, dans les pays des deux rives de la Méditerranée, au Moyen et en Extrême Orient en particulier en Asie de l'Est (Japon, Corée...).

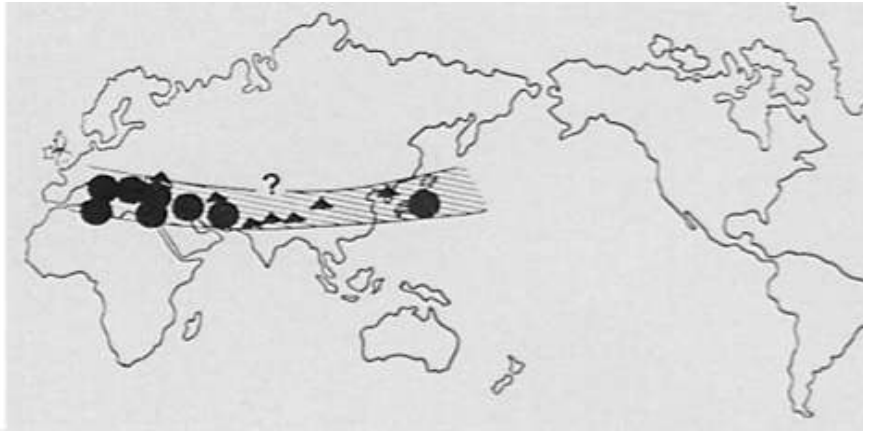


Fig 1 : Distribution géographique des plus grandes prévalences de la MB

**2. PRÉVALENCE** (nombre de cas /1000000 habitants)  
Elle est variable selon les pays et les régions dans un même pays.  
La plus élevée au monde est observée en Turquie: de 110 (Istanbul) à 420 cas (Nord du pays)

Plus on s'éloigne de la Turquie vers l'Est ou vers l'Ouest plus la prévalence diminue. Ainsi, elle a été estimée à

- 80 cas en Iran, et 13-20 cas au Japon et en Corée
- 10-15 cas en Egypte et en Tunisie.
- 4-7 cas en Europe du sud (y compris France) et max à 5 cas en Europe du nord.
- 0.5 à 2 cas en Angleterre et aux Etats-Unis.

### 3. AGE :

- C'est une affection de l'adulte jeune avec un pic de fréquence entre 20 et 30 ans. Elle est rare avant 16 ans et exceptionnelle après 60 ans.
- les formes des sujets jeunes (<25 ans) sont plus sévères que les formes d'apparition tardive.

### 4. GENRE :

- Globalement, il existe une prédominance masculine avec un sex ratio H/F : 2-3/1  
Cependant, elle est de degré variable selon les pays et les ethnies. Ainsi :  
+ Au Japon et en Corée, la MB est plus fréquente chez les femmes: (1H/2F)  
+ Au Moyen-Orient, elle est plus fréquente chez les hommes, avec un sex ratio de 2-3H/1F

- Les hommes et les femmes seraient prédisposés à des manifestations différentes de la MB.  
La forme féminine de la maladie est caractérisée par un âge de survenu tardif et une expression clinique moins sévère.

## III. ETIOPATHOGÉNIE

Comme dans beaucoup d'autres maladies inflammatoires et / ou auto-immunes, la MB est censée être déclenchée par des facteurs environnementaux, (en l'occurrence infectieux), à l'origine de troubles immunologiques, chez des individus génétiquement prédisposés.

Très sommairement :

**Plusieurs agents infectieux** (bactéries, virus) ont été étudiés mais c'est le streptocoque, en particulier sanguis, qui a été le plus incriminé dans le déclenchement, l'entretien et les poussées de la MB.

**Une réponse immunitaire anormale de lymphocytes T** auto-réactives en particulier de type Th17 et surtout Th1 est engendrée après la prise en charge du facteur déclenchant par les cellules présentatrices d'antigène,

**Il y a augmentation anormale de la production de certaines interleukines par ces lymphocytes T** notamment d'IL-1, de TNF- $\alpha$ , d'interféron- $\gamma$ , d'IL-8 et d'IL-18,... engendrant en particulier une activation des neutrophiles et des cellules endothéliales.

**Il y a augmentation de la perméabilité de l'endothélium vasculaire**, suite à une hyperexpression de la molécule d'adhésion entre ces cellules épithéliales [ICAM-1 = InterCellular Adhesion Molecule-1].

**Ce qui peut contribuer à la migration des neutrophiles aux tissus extravasculaires.** Ces neutrophiles activés sont en partie responsables des lésions observées au niveau des tissus.

Les avancées des études étiopathogéniques permettent une meilleure compréhension du mécanisme de la MB et ainsi au développement de traitements d'appoint ciblés et par conséquent plus efficaces

**Au plan génétique, HLA-B51 demeure le principal facteur génétique de susceptibilité.** Des études génomiques récentes ont confirmé cette donnée et ont permis de mettre en évidence de nouveaux autres gènes de susceptibilité à la maladie



La figure 2 résume sommairement la pathogénèse de la maladie de Behçet

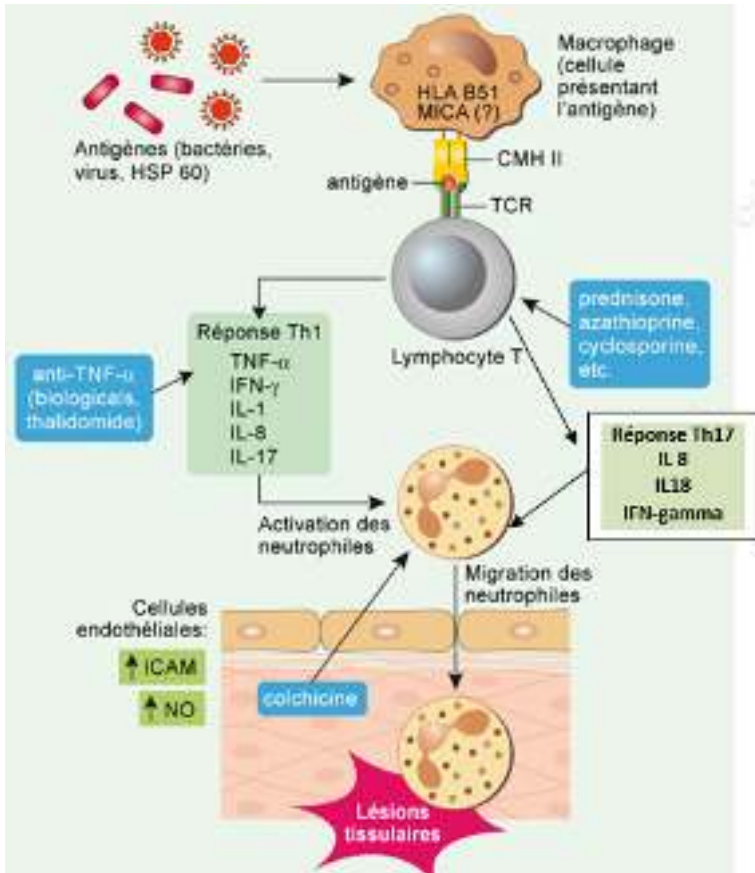


Fig 2: résumé sommaire de la pathogénie de la maladie de Behçet avec les cibles des traitements

#### IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

- Toutes les atteintes spécifiques des différents organes cités ci-dessous, peuvent se manifester chez tout patient à un moment ou à un autre de l'évolution. Chaque manifestation peut se présenter de façon isolée ou en association avec une atteinte d'un ou de plusieurs autres organes

#### 1. MANIFESTATIONS CUTANÉES ET MUQUEUSES:

- **LES APHTES BUCCAUX RÉCIDIVANTS :** (figure 3 )  
**Ils sont observés dans 97 à 100%** des cas Tunisiens et révèlent la maladie dans 80% des cas.  
 Ils peuvent donc être absents soit au début soit tout au long de la maladie.  
**Ils peuvent siéger** sur les gencives, la langue, les muqueuses labiales et buccales.  
**La lésion typique** est une ulcération ronde, taillée à pic bien délimitée par un bord érythémateux et avec une surface couverte d'une pseudomembrane blanche-jaunâtre, correspondant à de la fibrine.  
**Ces ulcérationes sont récidivantes.**



Fig 3 : Les aphtes buccaux



### • LES APHTES GÉNITAUX (fig 4)

Ils se voient dans environ 80% des cas et révèlent la maladie dans seulement 5% des cas.

Ils siègent sur le scrotum et le pénis chez les hommes, et sur la vulve chez les femmes.

Ils sont douloureux et, en général, plus étendus et plus profonds que les ulcères buccaux.

Ils laissent des cicatrices indélébiles dans 80% des cas permettant un diagnostic rétrospectif.



Fig 4: Aphte génital



Cicatrice d'aphte génital Génital

### • LES ULCÉRATIONS CUTANÉES

Elles sont rares très rares mais **très spécifiques de la MB**. Elles Siègent au niveau des aisselles, du cou, de la poitrine, des plis (ex: l'aine), ...

D'autres manifestations cutanées sont très évocatrices de la maladie de Behçet :

#### - La pseudo-folliculite nécrotique:

Elle siège surtout sur la peau des membres inférieurs sur le dos et les fesses. Il s'agit d'une papule qui se recouvre en 2 – 3 jours d'une vésicule qui devient une pustule puis d'une croûte qui se détache sans laisser de trace. Le contenu des vésicules est stérile.



Cette pustule n'est pas centrée par un poil ce qui permet de la différencier d'une folliculite

#### - Hypersensibilité cutanée aux points agressions de la peau.

Il s'agit d'une réaction d'hyperréactivité locale à type de pseudo-folliculite faisant suite à un traumatisme cutané avec effraction dermique ; qu'il s'agisse d'injections, d'éraflures superficielles, de piqure en particulier des prélèvements veineux.

#### - Le Test pathergique.

Il révèle l'hypersensibilité au point de piqure

Il consiste en une piqûre avec une aiguille stérile G21 avec une rotation de 360° à la face antérieure de l'avant bras en sous cutané. Ce test reproduit la pseudo folliculite. La lecture se fait après 48 heures et si une papule apparaît et a un diamètre supérieur à 2 mm, le test est considéré positif.

#### - Les nodosités sous-cutanées

Les thrombophlébites superficielles elles se présentent comme une induration cutanée douloureuse rouge violacée d'évolution torpide.

L'érythème noueux : nodosités dermo-hypodermiques évoluant par poussée. Elles sont au début « rouges » érythémateuses puis leur coloration évolue selon la biligénie locale. Elles sont douloureuses. Leur particularité dans la maladie de Behçet et qu'elle sont diffuses, peuvent siéger au niveau des membres supérieures et inférieures, ainsi qu'au niveau des fesses et du tronc...

## 2. LES MANIFESTATIONS OCULAIRES:

- Leur fréquence est de 50-70% des cas
- Sont les premiers signes révélateurs de la maladie dans environ 10% -20% des cas.
- Tous les segments de l'œil peuvent être atteints (fig 5).

Mais les atteintes les plus fréquentes sont :

- L'uveite postérieure
- La Panuveite

- L'uveite est « non granulomateuse »

### Classification des uvéites

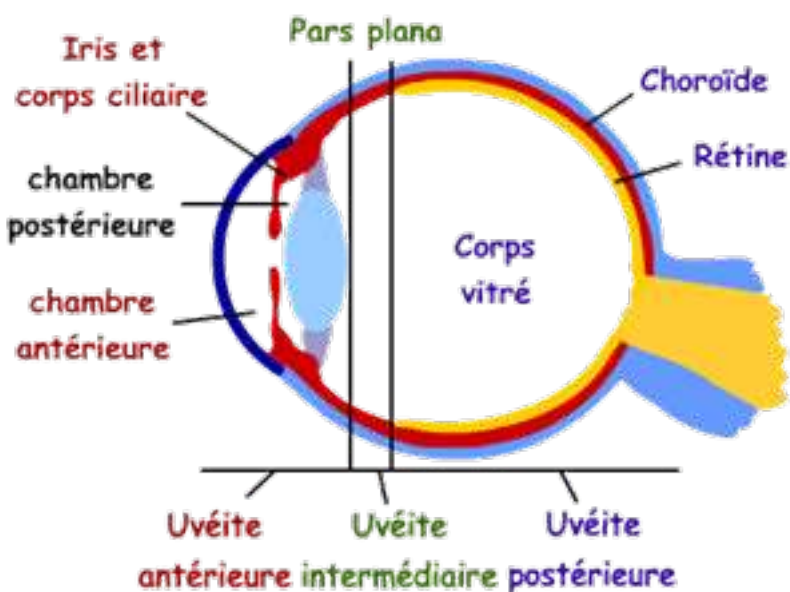


fig 5 : classification des uvéites

### Au plan clinique :

Les patients ayant des lésions oculaires ont des symptômes variables, incluant une rougeur oculaire, une photophobie, une diminution de l'acuité visuelle, une vision trouble, des douleurs oculaires, ...qui doivent les amener à consulter un ophtalmologiste dans les plus brefs délais

#### - L'uvéite antérieure (atteinte du segment antérieur)

Elle est rarement isolée (10% des cas).

Elle se traduit cliniquement par une baisse de l'acuité visuelle, une rougeur oculaire surtout périkeratique, une photophobie et un larmoiement.

Elle est en rapport avec une irido-cyclite aiguë qui peut n'être visible qu'à l'examen à la lampe à fente sous forme d'un effet tyndall. Ce dernier est un indicateur de l'activité de la maladie. Il a un intérêt diagnostique, pronostic et évolutif

Parfois un aspect d'hypopion très caractéristique de la maladie de Behçet (épanchement purulent, aseptique dans la chambre antérieure de l'œil) peut être observé (Fig. 6).



#### Effet Tyndall :

présence de protéines et cellules inflammatoires circulant dans l'humeur aqueuse.

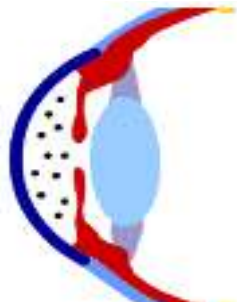


Fig 6 : Hypopion

#### - L'uvéite intermédiaire : la Hyalite

C'est l'inflammation du vitré. Elle est fréquente et d'intensité variable.

Dans les hyalites denses, la visibilité du fond d'œil est compromise

Le Tyndall vitréen évalue la sévérité de l'inflammation

#### - L'uvéite Postérieure: l'atteinte chorio-rétinienne

Elle constitue le problème oculaire le plus sérieux. Elle manifeste en général par une diminution de l'acuité visuelle, sans douleur ni rougeur

→ L'atteinte rétinienne constitue la lésion principale.

- Elle se voit dans 30 à 40% des cas et est rarement isolées (6% des cas).

Durant la phase aiguë, l'examen ophtalmologique peut révéler :

- Des lésions vascularites artérielles et veineuses
  - Des lésions d'ischémies, de nécroses rétiniennes, de chorio-rétinites
  - Des hémorragies et exsudats,
  - Un œdème maculaire
  - Un œdème papillaire parfois important et bilatéral.
- Dans ce cas il convient de pratiquer une angio-IRM cérébrale à la recherche d'une thrombophlébite cérébrale responsable d'une hypertension intracrânienne ou d'une neuropathie inflammatoire.

→ Les vascularites rétiniennes sont fréquentes. Elles touchent plus souvent les veines, que les artères et les capillaires rétiniens.

#### L'angiographie à la fluorescéine

Cet examen est très important dans le diagnostic précoce, le suivi et la surveillance au cours de la maladie de Behçet. Elle peut mettre en évidence des atteintes infra-cliniques

Elle confirme la vascularite en montrant des zones de fuite (liées à une augmentation de la perméabilité), des dilatations capillaires ainsi que des zones d'obstruction.

→ Des complications graves émaillent souvent l'évolution et sont à l'origine de cécité irréversible dans environ 20% des cas :

- Atrophie rétinienne
- Glaucome néovasculaire
- Décollement rétinien
- Sclérose vasculaire
- Atrophie optique

### 3. LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES :

Différents types de manifestations neurologiques peuvent se voir au cours de la maladie de Behçet. On distingue :

- les manifestations en rapport avec la maladie de Behçet elle-même et
- celles secondaires aux complications infectieuses ou thérapeutiques.

Celles en rapport avec la maladie de Behçet intéressent beaucoup plus fréquemment le système nerveux central (SNC) que périphérique (SNP).

L'atteinte du système nerveux central est divisée en deux formes majeures :

- **l'une attribuée à une atteinte directe du parenchyme**, elle est qualifiée de **Neurobehçet**, en rapport avec une vascularite des vaisseaux de petits calibres avec une prédominance veineuse.

- **l'autre est attribuée à une atteinte des gros vaisseaux cérébraux**: AngioBehçet cérébral Elle dominée par les thromboses veineuses cérébrales.

- **L'atteinte parenchymateuse et des méninges**: Neuro-Behçet :

L'atteinte du SNC survient chez 10-25% des patients atteints d'une maladie de Behçet.

Elle est la cause d'une morbidité importante et entraîne un risque de mortalité de 5-10%. L'atteinte neurologique peut revêtir diverses formes :

- Isolées : Méningite, encéphalite ou myélite
- Associées chez un même patient: Méningo-encéphalite ou Méningo-encéphalo-myélite

#### o Une méningite aseptique

Elle se présente en général sous la forme d'un tableau de céphalées fébriles, **souvent subaigüe** associées à un syndrome inflammatoire biologique.

Le diagnostic peut être fait par la ponction lombaire qui montre en général une pleiocytose lymphocytaire et une hyperprotéinorrhachie

#### o Une atteinte parenchymateuse:

L'installation est soit aiguë en quelques jours soit progressive en quelques semaines. Elle intéresse :

- avec prédilection dans le tronc cérébral et le diencéphale avec les ganglions de la base, mais aussi
- la substance blanche péri-ventriculaire
- le cervelet
- et la moelle épinière (myélite).

Cliniquement selon la topographie des lésions on observe :

- souvent un syndrome pyramidal uni ou bilatéral,
- un syndrome cérébelleux et/ou vestibulaire
- des troubles du comportement
- des convulsions
- à un stade avancé un tableau de démence peut s'observer

#### - Atteintes des gros vaisseaux cérébraux : AngioBehçet cérébral :

- Les thromboses veineuses cérébrales et surtout des sinus cérébraux en sont l'atteinte la plus fréquente. Elles se manifestent par un tableau d'hypertension intracrânienne avec céphalées et œdème papillaire. A la ponction lombaire, le liquide céphalorachidien est hypertendu.

- Les thromboses artérielles et les anévrysmes cérébraux sont très rares mais graves à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques parfois mortels.

- Les manifestations psychiatriques sont fréquentes (20%) et diverses.

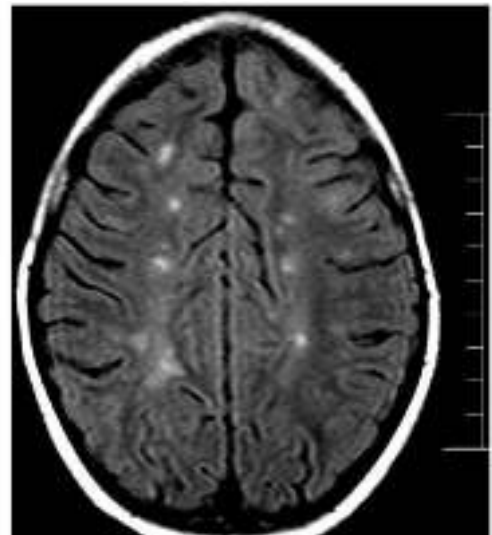
- Atteintes du système nerveux périphérique : la neuropathie périphérique est rare. A signaler qu'elle peut être due à la colchicine.

#### - Au plan imagerie : (fig 7)

- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et plus précisément l'**angio-IRM** cérébrale et médullaire est la pierre angulaire de l'exploration des atteintes neurologiques au cours de la Maladie de Behçet aussi bien parenchymateuses que vasculaires cérébrales.

- Les lésions parenchymateuses apparaissent en hyposignaux T1 et Hypersignaux T2 et sont mieux visibles sur les séquences flairs

Fig 7: IRM cérébrale séquence flair



hypersignaux péri-ventriculaires



Hypersignal au niveau du tronc cérébral



Angio-IRM cérébrale :  
Thrombose du sinus veineux latéral



#### 4. LES MANIFESTATIONS VASCULAIRES = L'ANGIO-BEHÇET :

L'Angiobehçet est plus fréquent dans les pays méditerranéens (30%). L'atteinte vasculaire de la maladie de Behçet peut se manifester par 3 types : des thromboses veineuses, des anévrismes artériels et/ou des thromboses artérielles.

\* **L'atteinte veineuse** est la manifestation la plus fréquente (75% des Angio-Behçet). Il peut s'agir de

o thromboses veineuses profondes (TVP) sont caractérisées par leur installation lente progressive et insidieuse. La localisation la plus fréquente est celle des membres inférieurs mais d'autres localisations moins typiques et plus graves sont fréquemment rapportées : thromboses des veines cave supérieure et cave inférieure, des sinus cérébraux et des veines sus-hépatiques (réalisant le syndrome de Budd-Chiari). Elle en rapport avec une lésion de l'endothélium. Le thrombus formé est très adhérent à la paroi ce qui explique la rareté de son extension.

o thromboses veineuses superficielles sont subaiguës, migratrices et se manifestent par des nodosités bleuâtres torpides.

\* **L'atteinte artérielle** est rare (3-5%) et peut se manifester à la fois par des anévrismes artériels et des thromboses artérielles.

o Les anévrismes des artères pulmonaires sont les plus fréquents mais toutes les autres artères peuvent être intéressées (en particulier les artères abdominales, fémorales...). Ces anévrismes peuvent se thromboser, se fissurer ou même se rompre engageant ainsi le pronostic vital.

o Les thromboses artérielles peuvent aussi intéresser toutes les artères mais elles siègent préférentiellement aux artères abdominales et fémorales. Elles peuvent se traduire par des signes d'ischémie aiguë ou subaiguë et être responsables entre autres d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques.

- L'atteinte artérielle est caractérisée par :  
o son association fréquente aux TVP,  
o l'atteinte simultanée de plusieurs artères,  
o l'association concomitante d'anévrismes et de thromboses,  
o son déclenchement de l'atteinte artérielle par des gestes invasifs (artériographie, gazométrie artérielle, pontage artériel...).

\* **L'atteinte cardiaque** est rare dans la maladie de Behçet. Elle peut se caractériser par une péricardite, une myocardite, une vascularite coronarienne, des troubles du rythme cardiaque ou une atteinte valvulaire.

**La manifestation cardiaque la plus fréquente étant la thrombose intra-cardiaque.**

#### 5. LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES :

o Au plan clinique, les symptômes sont dominés par les douleurs abdominales, la diarrhée chronique et les signes d'hémorragie digestive.

o L'endoscopie digestive peut révéler une inflammation muqueuse segmentaire et des ulcérations aphthoïdes touchant le plus souvent l'iléon, le caecum et le colon ascendant pouvant occasionner des perforations intestinales.

#### 6. L'ATTEINTE ARTICULAIRE:

o Elle est fréquente. Il s'agit d'arthralgies et/ou d'arthrites qui peuvent se manifester sous diverses formes : monoarthrite, oligoarthrite ou polyarthrite touchant surtout les grosses articulations (genoux, poignets, chevilles, coudes).

o Une sacro-iléite peut être observée.

o L'atteinte articulaire est souvent récidivante et asymétrique, exceptionnellement destructrices.

#### 7. LES SIGNES GÉNÉRAUX

• **une asthénie physique** est relativement fréquente parfois importante

• **Un amaigrissement** peut exister chez certains malades.

• **20% des patients présentent une fièvre.**

Elle est le plus souvent prolongée  
Il faut toujours éliminer une infection surtout en cas de traitement par des immunosuppresseurs

En dehors des infections, la fièvre est fortement associée aux atteintes

Vasculaires, dominées par les TVP toute localisation confondue

Neurologiques qu'il faut chercher systématiquement

La fièvre peut néanmoins rester prolongée non expliquée

Enfin, elle peut évoluer de façon périodique

#### V. LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

Il n'existe aucun signe biologique ni radiologique spécifique ou pathognomonique de la maladie de Behçet.

- Le syndrome inflammatoire biologique est inconstant ; L'hyperleucocytose est rare

- L'antigène HLA B51 peut se voir dans 60 à 80% des cas selon l'origine ethnique, mais il ne s'agit pas d'un test diagnostique mais d'un simple marqueur de la maladie.

#### VI. DIAGNOSTIC POSITIF : CRITÈRES DE CLASSIFICATION

En l'absence de test diagnostique spécifique, le diagnostic de la maladie de Behçet repose sur des arguments cliniques.

Plusieurs critères de classification ont été élaborés.

Les plus récentes et les plus spécifiques et sensibles ont été validés par la société internationale de la maladie de Behçet et sont désormais les plus utilisées actuellement

## CRITERES INTERNATIONAUX DU DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE BEHCET

Aphtes buccaux récidivants	2
Lésions cutanées (pseudofolliculites, érythème noueux, thrombose veineuse superficielle)	1
Atteinte vasculaire (thrombose artérielle ou veineuse profonde, anévrisme)	1
Aphtes génitaux récidivants	2
Atteinte oculaire	2
Atteinte du système nerveux centrale	1
Test pathergique positif	1

*Le diagnostic est retenu si le score est de 4 points ou plus*

### VII. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS :

Selon la présentation clinique initiale de la maladie de Behçet, certains diagnostics différentiels peuvent se discuter :

- **L'association d'une aphtose buccale et génitale à une diarrhée chronique glairo-sanglante** évoque une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (surtout la maladie de Crohn). La similitude des lésions observées à l'endoscopie majore la difficulté de distinguer entre ces deux pathologies et parfois le diagnostic ne peut être établi que grâce à l'apport de l'examen anatomopathologique d'une biopsie intestinale

- **L'association d'une uvéite à une méningite aseptique fait évoquer les autres étiologies d'uvéo-méningite** en particulier la sarcoidose

### VIII. EVOLUTION - PRONOSTIC :

L'évolution au cours de la maladie de Behçet est imprévisible. Elle peut être favorable aboutissant à une rémission clinique de longue durée. Ailleurs, elle peut se faire par poussées de nature et durée variables, pouvant engendrer des complications avec ou sans séquelles.

**Les complications infectieuses sont fréquentes** notamment chez les patients traités par corticothérapie au long cours et/ou immunosuppresseurs.

**Le pronostic fonctionnel** est mis en jeu par l'atteinte oculaire, qui constitue l'une des principales causes de cécité chez les sujets jeunes, et par l'atteinte du système nerveux central qui peut engendrer des déficits moteurs ou des troubles mentaux (essentiellement une démence).

**Le pronostic vital** est mis en jeu par :

- 1 Les thromboses artérielles en particulier de localisation cérébrale ou pulmonaire
- 2 Les anévrysmes artériels de localisation cérébrale,

pulmonaire ou aortique qui peuvent se rompre et entraîner une hémorragie à ces niveaux

3 Les thromboses des veines caves supérieure/inférieure

4 Les atteintes neurologiques parenchymateuses

5 L'entérobehçet : risque de perforation intestinale et d'hémorragie digestive.

## IX. TRAITEMENT :

### A. LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES :

1 - La colchicine est utilisée en raison de ses propriétés inhibitrices de l'activité chimiotactique des polynucléaires neutrophiles à la dose de 1 mg par jour

2- Les mydriatiques et les cycloplégiques en collyre oculaire

3- Les antalgiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens

4- Les corticoïdes locaux en pommade, en collyre ou en injection sous conjonctivales

5- Les corticoïdes par voie générale

- Per os à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j selon les indications,
- ou en boli IV de méthylprédnisolone (1g dans 250 ml de sérum glucosé 5 pour cent)

6- Les immunosuppresseurs :

- Le cyclophosphamide en IV (endoxan): 0,5 à 1g/m<sup>2</sup> surface corporelle en boli mensuels
- L'azathioprine (Imurel : 2,5 mg/kg/j per os
- La cyclosporine : 5 à 7 mg/kg/j per os

7- Les agents biologiques en particulier,

- L'Interféron 2 alpha,
- les anti-TNF  $\alpha$  du fait de leur implication dans la pathogénie de la maladie

8. Autres traitements :

- La Pénicilline-retard (implication du streptocoque S dans pathogénie de la maladie
- La Thalidomide
- La Dapsone

## LES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

Les indications thérapeutiques au cours de la maladie de Behçet se discutent en fonction de la présentation clinique. Ainsi, Elles doivent être personnalisées pour chaque patient

**1- Les manifestations cutanéomuqueuses** sont traitées par de la Colchicine. En l'absence d'amélioration une corticothérapie à faible dose est justifiée. En cas d'échec un traitement par de la Thalidomide, de la Dapsone ou de l'azathioprine (Imurel, Imuran) peut être efficace.

La Pénicilline permet dans de nombreux cas de prévenir les poussées d'aphtoses, surtout chez les patients qui font des infections ORL streptococciques à répétitions.

**2- Les manifestations articulaires** sont traitées par des anti-inflammatoires non stéroïdiens et en cas d'échec, par des corticoïdes à faible dose per os

### **3 -L'atteinte oculaire**

- L'uvéite antérieure est traitée par des corticoïdes en collyre. Un collyre mydriatique et cycloplégique est indiqué afin de prévenir les synéchies irido-cristalliniennes.

- L'uvéite postérieure et la vascularite rétinienne justifient en cas de poussée aiguë une corticothérapie en bolus intraveineux de méthylprédnisolone suivis d'une corticothérapie per os à la dose de 1 mg/kg/j associée à un immunosuppresseur par de l'azathioprine (Imurel). En l'absence d'amélioration, un traitement par cyclophosphamide en bolus intraveineux mensuels, de la ciclosporine ou du méthotrexate peut être proposé. En cas de résistance l'utilisation des agents biologiques tels que l'INF alpha 2a ou surtout un anti TNF est indiqué. L'Infliximab (un anti-TNF a prouvé une efficacité remarquable et rapide.

**4 - Le Neurobehçet** est traité par une corticothérapie en bolus intraveineux puis per os à la dose de 1 mg/kg/j associée à l'azathioprine per os, ou au cyclophosphamide en bolus intraveineux mensuels. La ciclosporine est contre-indiquée (car elle peut entraîner des lésions neurologiques.

**5 - Les thromboses veineuses profondes** : le traitement anticoagulant (héparines et antivitamine K) est associée à une corticothérapie à la dose de 0,5 mg/kg/j.

Un traitement immunosuppresseur peut être indiqué en cas d'atteinte des gros troncs (ex : thrombose cave, thrombose cérébrale, thrombus intracardiaque).

L'arrêt relativement rapide des anticoagulants est préconisé par plusieurs auteurs étant donné le risque moindre d'extension du thrombus et le risque d'hémorragie par fissuration ou rupture d'anévrismes assez fréquemment associés

**Ainsi l'anticoagulation ne doit pas être utilisée pour une longue période quelque soit sa localisation**

**6- Les anévrismes et les thromboses** artérielles sont traités par une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j associée à un immunosuppresseur.

**7- L'atteinte digestive** nécessite aussi une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j associée à la salazopirine sinon à un autre immunosuppresseur

## CONCLUSION

La maladie de Behçet (MB) est une affection inflammatoire, systémique, Elle est caractérisée cliniquement par des accès récidivants d'aphtes buccaux et génitaux, de lésions cutanées, d'arthrites, d'atteintes oculaires, d'atteintes neurologiques centrales, de manifestations vasculaires, et de lésions intestinales.

Il n'existe aucun examen pathognomonique de la MB. Ainsi, le diagnostic se base sur des critères cliniques de classification

Le substratum anatomique commun à la plupart des lésions de la maladie de Behçet est une vascularite qui peut atteindre tous les vaisseaux quels qu'en soient le type et le calibre.

La physiopathologie de la MB demeure en grande partie obscure. Elle implique des facteurs infectieux et des anomalies de l'immunité, sur un terrain génétiquement bien déterminé.

Le pronostic est influencé par les atteintes oculaires, neurologiques et vasculaires. L'évolution se fait par poussées imprévisibles. Le choix du traitement de la maladie de Behçet dépend de la présentation clinique, du siège et de la nature des lésions et de la sévérité des atteintes systémiques. Il fait appel aux anti-inflammatoires, à la colchicine, aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs et/ou biothérapies.



**DCEM3**

# **MÉDECINE INTERNE**

## **LES GRANDS SYNDROMES ET AUTRES PATHOLOGIES SYSTÉMIQUES**

# LES ACROSYNDROMES VASCULAIRES

## Prérequis

Avant d'entamer ce cours, l'étudiant doit connaître :

- la microcirculation (anatomie, physiologie)
- la sémiologie et pathologie des différentes affections citées dans le présent cours pouvant être à l'origine d'un ASV.

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Reconnaître un phénomène de Raynaud, une acrocyanose, une érythrealgie.
2. Définir l'enquête étiologique d'un phénomène de Raynaud en se basant essentiellement sur la clinique.
3. Demander le bilan minimal au cours d'un phénomène de Raynaud suspect d'être secondaire.
4. Connaître les principales causes des phénomènes de Raynaud.
5. Connaître les moyens thérapeutiques des phénomènes de Raynaud.

## Activités d'apprentissage

- Étudier le présent document de base
- Consulter des dossiers de patients présentant un ASV
- Pratiquer le test au froid et la manœuvre d'Allen
- Assister au déroulement d'une capillaroscopie

## Activités complémentaires

- K. BOUSLAMA & al. Le phénomène de Raynaud : étude multicentrique de 124 cas. La Tunisie Médicale 1996 ; 74 (n° 5) : 223-228.
- M.A. Pistorius & al. Bilan étiologique minimale du phénomène de Raynaud : un consensus d'experts. Journal des maladies vasculaires 2012 ; 37 : 207-212
- Peter F. & al. Current medical and surgical management of Raynaud's syndrome. Journal of Vascular Surgery 2013; 57 : 1710-6

**Les acrosyndromes vasculaires (ASV) sont très fréquents. Ils s'inscrivent le plus souvent dans le cadre de la médecine générale. Reconnaître un ASV, ne doit pas soulever de problèmes. La difficulté réside dans la recherche d'une étiologie, dont vont dépendre le pronostic et la prise en charge thérapeutique.**

## 1-INTRODUCTION :

On regroupe sous le nom d'acrosyndromes l'ensemble des syndromes ayant une expression clinique distale essentiellement au niveau de la main et/ou du pied. Le terme d'ASV désigne l'ensemble des perturbations réversibles de la vasomotricité des extrémités (surtout la main) correspondant à des modifications de couleur et/ou de chaleur des téguments, fréquemment par des douleurs, parfois par des troubles trophiques. Les ASV sont fréquents (prévalence globale > 10 %), mais leur expression clinique, leur mécanisme et leur signification pronostique sont très différents selon la nature du trouble vasomoteur.

## 2-CLASSIFICATION :

Il est commode de distinguer essentiellement :

- les ASV paroxystiques : **le phénomène** de Raynaud et **l'érythromélgie** ou **érythromalgie**.
- les acrosyndromes permanents : **l'acrocyanose**, **l'acrorhigose**, **le livédo**, **l'acrodynie**, et **les engelures**. (Annexe 1)

### 3- PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD (PR) :

Le PR est un acrosyndrome vasculaire paroxystique, touchant les extrémités. Il est le plus fréquent des ASV et sa prévalence est estimée à 5 - 20 % de la population. Il peut être en apparence primitif et désigné alors sous le terme de **maladie de Raynaud**, définie comme une hypersensibilité exagérée au froid. Quand il survient isolément, sans cause apparente, l'enquête étiologique est négative et l'évolution spontanée est bénigne ; il est alors considéré comme **idiopathique**. Le **PR primitif** regroupe ainsi la maladie de Raynaud et le PR idiopathique. Plus souvent, il est secondaire ; le trouble vasomoteur n'est alors qu'un symptôme parmi d'autres, justifiant le terme de syndrome de Raynaud et les étiologies sont multiples rendant compte parfois de l'imprécision des classifications nosologiques et de la complexité physiopathologique. Outre la nécessité de savoir le reconnaître, l'intérêt réside essentiellement dans l'enquête étiologique en vue d'un traitement adapté. Le diagnostic de maladie de Raynaud ne doit être qu'un diagnostic d'élimination.

#### 3-1- PHYSIOPATHOLOGIE :

La physiopathologie du trouble vasomoteur n'est pas univoque. La diminution du flux sanguin artériel digital est l'élément déterminant de la physiopathologie des PR et qui peut découler :

- D'une oblitération vasculaire proximale
- De l'hyperviscosité sanguine
- D'une hyperactivité des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques
- D'une hyperactivation des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> des cellules musculaires lisses des vaisseaux digitaux par augmentation des taux plasmatiques et plaquettaires de la sérotonine.
- D'une augmentation de la concentration plasmatique basale d'endothéline, qui un puissant vasoconstricteur libéré par l'endothélium vasculaire
- Une altération de la vasodilatation NO dépendante
- D'une diminution importante du gene related peptide calcitonine (CGRP), neuropeptide essentiellement libéré par les terminaisons nerveuses périvasculaires, ayant une action vasodilatatrice puissante et dont le déficit est plus marqué au cours du syndrome de Raynaud secondaire à une maladie systémique.
- Des lésions intimes de la paroi vasculaire des artères digitales.

#### 3-2- SIGNES CLINIQUES :

Le diagnostic du PR est exclusivement clinique : il s'agit d'accès ischémiques des mains (parfois également des pieds, du nez, des lèvres, de la langue voire des oreilles), favorisés par l'exposition au froid, le simple changement de température, le stress, la contrariété ou l'émotion. Le PR évolue habituellement de façon stéréotypée en

trois phases successives.

**A- PHASE SYNCOPALE** : caractérisée par une décoloration des doigts qui deviennent exsangues, anesthésiés, froids et blancs. Elle est liée à une vasoconstriction digitale et à l'occlusion des sphincters précapillaires. La durée de cette phase est variable de quelques minutes à plus d'une heure.

**B- PHASE CYANIQUE OU ASPHYXIQUE** : les zones pâles deviennent pendant quelques minutes bleutées et s'accompagnent de dysesthésies, de sensation de picotements et d'un engourdissement. Sa durée est de 15 à 30 minutes. La cyanose traduit une stagnation sanguine dans le lit veinulaire, une stase capillaire et une ouverture des anastomoses artérioveineuses.

**C- PHASE HYPERHÉMIQUE OU ÉRYTHERMALGIQUE** : la circulation se rétablit après réouverture des sphincters précapillaires. Les doigts deviennent chauds, érythémateux, douloureux et tuméfiés. Cette phase de dilatation dure cinq à quinze minutes.

Tous les doigts ne sont pas nécessairement intéressés par la crise : le PR peut prédominer sur un seul doigt voire toucher une seule phalange.

Les phases d'asphyxie (cyanose) et d'hyperhémie (rougeur) sont inconstantes. L'aspect sémiologique des crises peut être donc atypique et se traduit par :

- Une forme **syncopale pure** se limitant à une phase de pâleur, observée dans 30 à 40 % des cas.
- Une forme hyperthermalgique, la moins bien tolérée avec une vasodilatation active très douloureuse survenant immédiatement après la phase syncopale
- Une forme **cyanique pure**
- Une forme **pie** : caractérisée par la survenue simultanée de phases syncopales et cyaniques sur des doigts différents.

En pratique la seule notion, retrouvée à l'interrogatoire, de décoloration paroxystique des doigts provoquée par le froid, permet le diagnostic de PR.

**Le test au froid**, pratiqué lors de l'examen clinique, permet de reproduire la crise dans 85 à 95 % des cas. Il a pour but d'objectiver l'hypersensibilité vasculaire au froid et d'en estimer l'importance quantitative.

**La manœuvre d'Allen** consiste en une compression des artères radiales et cubitales aux poignets avec des mouvements actifs d'ouverture et de fermeture de la main, qui devient blanche et exsangue. On décomprime ensuite l'une des deux artères et on observe la recoloration. Si celle-ci est hétérogène ou tardive, il existe une artérite distale ou un spasme artériolaire. La perméabilité des artères cubitales et radiales est alors testée séparément et le niveau lésionnel peut ainsi être défini.

#### 3-3-EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

Les données cliniques suffisent, dans la plupart des cas, à affirmer le diagnostic. L'intérêt des examens paracliniques est essentiellement étiologique.

**A. LA CAPILLAROSCOPIE PÉRIUNGUÉALE** : Il s'agit d'un examen réalisé en routine, permettant de visualiser directement la microcirculation cutanée au niveau du lit unguéal. Elle consiste à observer les capillaires à travers

la surface cutanée par l'intermédiaire d'un microscope adapté ou capillaroscope. Celui-ci est muni d'un éclairage et d'un dispositif permettant de prendre des photographies. On observe in vivo les capillaires du derme papillaire avec un agrandissement allant de 30 à 100 par l'intermédiaire d'une goutte d'huile à immersion. L'aspect normal du lit capillaire périunguéal consiste en la superposition sur plusieurs rangées de boucles capillaires ayant la forme « d'épingles à cheveux » disposées de façon parallèle, régulière et en nombre supérieur à 10 ou 12/mm<sup>2</sup>. Normalement, il n'y a pas d'œdème ou d'hémorragie péri-capillaire. Les signes pathologiques pour le diagnostic des maladies de système sont la rarefaction capillaire et l'aspect anormal des capillaires avec des **mégacapillaires** (très dilatés, parfois visibles l'œil nu).

## B. LES AUTRES EXAMENS PARA CLINIQUES :

- Certains examens découleront des différentes orientations étiologiques (les radiographies du thorax et des mains, l'échodoppler artérielle, artériographie, NFS, VS, fibrinogène, EPP, AAN, LWR, Ag HbS, cryoglobulinémie, agglutinines froides...).
- D'autres examens de pratique moins courante permettent d'explorer la microcirculation telles la vélocimétrie Doppler au laser ou la pléthysmographie digitale...

## 3-4-ÉTIOLOGIES :

La relative rareté des formes secondaires, comparées au grand nombre des formes primitives, d'autre part, la diversité des causes possibles à cet acrosyndrome exclut de les rechercher toutes systématiquement. L'interrogatoire et l'examen clinique permettent bien souvent, sinon de reconnaître la cause du trouble vasomoteur, du moins d'identifier les seuls patients qui justifient réellement le recours aux examens paracliniques.

### A. PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD PRIMAIRE :

L'enquête étiologique doit être capable de distinguer les phénomènes de Raynaud primaires qui justifient tout au plus un traitement symptomatique et les phénomènes de Raynaud secondaires qui peuvent en revanche mériter un complément d'investigations.

Les Critères diagnostiques permettent d'orienter vers un phénomène de Raynaud primaire et sont résumés dans l'annexe 2.

La maladie de Raynaud ou le phénomène de Raynaud idiopathique est un phénomène de Raynaud primaire répandant à des critères diagnostiques d'Allen et Brown (Annexe 3).

La maladie de Raynaud touche surtout les femmes (60 à 80 %), volontiers jeunes de 20 à 40 ans. La capillaroscopie est normale en dehors des crises ou parfois association d'anses fines, de fond pâle, de phénomène d'extinction au froid.

### B. PR SECONDAIRES:

Rassemblés sous la dénomination de Syndromes de Raynaud, ils sont de causes multiples. L'enquête étiologique doit être capable de distinguer d'emblée les PR primaires qui justifient tout au plus un traitement symptomatique et les PR secondaires ou suspects de l'être ou

de le devenir, qui peuvent en revanche mériter un complément d'investigations (Annexe 4).

#### b.1. Causes médicamenteuses :

Devant un PR, l'interrogatoire doit toujours s'enquérir de la notion de prise médicamenteuse. En effet, certains médicaments sont responsables d'un Syndrome de Raynaud typique :

- Les dérivés de l'ergot de seigle
- Les bêtabloquants : systémique ou en collyre, le PR touche 0,5 à 6 % des gens traités, quel que soit le bêtabloquant. L'apparition est en règle rapide au bout de 4 à 12 mois de traitement.
- La clonidine : le PR est révélé lors d'exposition au froid et apparaît en règle générale au bout de 18 mois de traitement.
- Les antimitotiques : il s'agit de la bléomycine et de la vinblastine, le délai d'apparition du PR est très variable et régressant après l'arrêt de la chimiothérapie.
- Autres médicaments : contraceptifs oraux, salazopyrine, amantadine, bromocriptine, cyclosporine, interféron alpha...

**b.2. Les étiologies cardiaques :** l'hypertension artérielle pulmonaire, le rétrécissement mitral, le myxome de l'oreillette gauche, l'endocardite infectieuse peuvent être responsables de thromboses et de micro-embolies touchant les artéioles et seront alors à l'origine du PR.

#### b.3. PR d'origine professionnelle :

Les étiologies professionnelles se regroupent en quatre chapitres :

- Syndrome de Raynaud induit par les vibrations : essentiellement marteau pneumatique, scie tronçonneuse, conducteurs d'engins lourds dentistes (par vibration de la roulette), violonistes, guitaristes.
- Microtraumatismes mécaniques englobant les professions où les extrémités des doigts sont soumises à des microtraumatismes fréquents : marteleur, dactylos, pianistes... Certaines activités sportives telles que le karaté, le volley-ball ou le Motocross peuvent être également responsables de lésions traumatiques de cette nature.
- PR et froid : l'azote liquide utilisé pour la cryothérapie (dermatologues, chirurgiens) ou utilisé en tant que conservateur (inséminateurs artificiels) est responsable d'un PR intense dû à une atteinte brutale des glomus artérioveineux par le froid avec vasoconstriction réflexe.
- PR d'origine toxique :
  - Le polychlorure de polyvinyle (PVC) : nécessaire à la fabrication des plastiques. Les altérations capillaires, semblables à celles retrouvées dans la sclérodermie généralisées se voient souvent dès le début de l'intoxication, d'où l'intérêt de la capillaroscopie dans le dépistage chez les ouvriers exposés au PVC.
  - Dérivés nitrés : les sujets exposés à une imprégnation importante et prolongée par les dérivés nitrés : ouvriers d'usines d'explosifs, préparateurs de produits pharmaceutiques. L'apparition des symptômes est particulière, car survenant essentiellement durant les congés ; c'est un syndrome de privation en dérivés

nitrés qui sont des vasodilatateurs puissants. Le traitement repose sur la prise de dérivés nitrés pendant les jours de repos.

- Les solvants pétroliers : responsables de lésions sclérodermiformes qui sont en règle précédées par des PR.
- Autres toxiques : dérivés chlorés de l'éthylène, huiles frelatées, méthacrylate de Méthyle, oxyde de carbone, arsenic...

**b.4. Connectivites :** Les connectivites et surtout la sclérodermie systémique occupent le premier rang des étiologies.

- La sclérodermie : Le PR est présent dans plus de 95 % des cas de sclérodermie systémique. D'ailleurs, le PR fait partie d'une entité clinique typique de la sclérodermie : le CREST syndrome associant : PR, calcinose, hypo mobilité œsophagienne, sclérodactylie et tégangiectasies. Le PR peut être le symptôme initial de la maladie précédant de plusieurs années les autres manifestations. Sur le plan évolutif, importance et rapidité d'apparition de troubles trophiques ; le PR secondaire à une sclérodermie est responsable en quelques mois (6 à 8 mois) d'évolution, d'une acro-ostéolyse vasculaire débutante à la face palmaire de la houppe des phalanges donnant une image de crayon taillé à la radiographie. À la capillaroscopie le tableau observé est celui de dystrophie capillaire ectasique, tableau caractérisé par la présence de **méga capillaires** nombreux, une réduction du nombre des anses capillaires, un flou épais devenant de plus en plus nacré, œdème diffus et des hémorragies multiples
- Connectivite mixte (Syndrome de Sharp) : associant un PR, des manifestations articulaires, des doigts boudinés, des anomalies du transit œsophagien et une myosite. La fréquence du Syndrome de Raynaud est très élevée (85 à 100 %). Le diagnostic est posé devant la présence d'anticorps anti-RNP à titre élevé. Les images capillaroscopiques sont très comparables à celles observées au cours de la sclérodermie.
- Le lupus érythémateux systémique : le PR est un signe classique observé dans moins de 20 % des cas, en particulier en cas de présence d'anticoagulant circulant.
- La dermatomyosite et polymyosite : il s'intègre parfois dans une variante dite syndrome des anti-synthétases associant une pneumopathie interstitielle, une polyarthrite, une hyperkératose fissuraire palmaire ou main de mécanicien, un Raynaud et des anticorps anti-synthétases de type anti-JO1.,
- Le syndrome de Gougerot Sjögren : peut faire partie d'une sclérodermie ou être isolé.
- La polyarthrite rhumatoïde : le PR n'est pas une manifestation habituelle, il s'agit plus souvent de nécrose digitale par vascularite.

**b.5 Les vascularites :** représentent 5 à 8 % des PR secondaires. Elles sont responsables d'une oblitération artérielle locale. Les principales causes sont :

- La maladie de Buerger : Il s'agit d'une artérite distale des membres qui atteint le sujet jeune, gros fumeur. Le PR peut être la première manifestation de la maladie. À l'examen clinique, les pouls périphériques sont présents. L'artériographie visualise des oblitérations artérielles distales bilatérales en queue de radis avec

circulation collatérale.

- Les maladies de Horton et de Takayasu, provoquant un PR avec parfois une ischémie des mains par atteinte humérale ou axillaire le plus souvent.
- La périartérite noueuse (PAN) : Représentant à peu près 17 % des PR secondaires. À la capillaroscopie : existence de dystrophies capillaires avec plages hémorragiques et œdème. La biopsie pulpaire montre une nécrose fibrinoïde des parois vasculaires, une infiltration leucocytaire de la média, des thromboses et des microanévrismes.
- Les cryoglobulinémies : elles sont responsables de PR, déclenché par le froid. Souvent associé à un purpura, le diagnostic repose principalement sur les données biologiques.

**b.6. Les athéromes :** par atteinte proximale avec retentissement en aval avec abolition des pouls ou par maladie des embols de cholestérol pourvoyeuse d'ischémie distale avec parfois PR, les pouls sont conservés.

**b.7. Les troubles de la rhéologie sanguine sont responsables d'une hyperviscosité sanguine induisant l'apparition d'un Raynaud cliniquement atypique, avec thromboses vasculaires :**

- Les dysglobulinémies
- Les agglutinines froides : Il s'agit là d'une cause exceptionnelle. Elles peuvent être symptomatiques d'une hémopathie maligne ou être idiopathiques : maladie des agglutinines froides.
- Les syndromes myéloprolifératifs : polyglobulies, les thrombocythémies...

**b.8. Les compressions :** Le syndrome du défilé thoracobrachial : regroupant le syndrome du défilé scalénaire, côte cervicale, syndrome d'hyperabduction. Ces affections sont responsables de compressions de l'axe axillo-sous-clavier pouvant se compliquer à partir de lésions intimes ou d'anévrismes artériels post sténotiques, d'embolies périphériques avec troubles trophiques et d'acrosyndromes liés à l'irritation du sympathique péri-artériel, parfois de thromboses veineuses et de signes de souffrance du plexus brachial. Le PR est ici souvent positionnel ou déclenché par le port d'un objet lourd unilatéral ou franchement asymétrique, le pouls peut s'abolir selon la position du membre.

**b.9. Causes rares :** d'autres affections médicales sont responsables de 2 % des PR secondaires. Parmi ces causes :

- Le syndrome de Raynaud paranéoplasique : un PR, plus souvent une nécrose digitale, peuvent être le premier signe d'une néoplasie profonde. Le mécanisme physiopathologique reste encore mal connu. Plusieurs hypothèses sont évoquées : la responsabilité de complexes immuns circulants avec réaction immunologique à l'Ag tumoral, sécrétion de substances vasoconstrictrices, envahissement des sympathiques, vascularite, hyperviscosité, cryoglobulinémie, anticoagulant circulant, diminution des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, endocardite marastique...
- Les affections métaboliques :
  - \*Les endocrinopathies : l'hypothyroïdie est la cause

endocrinienne la plus fréquente de PR. Celui-ci est également décrit au cours de l'acromégalie et du phéochromocytome.

\*Les porphyries responsables de neuropathies sensitives avec paralysie aréflexique asymétrique et paresthésies des extrémités.

\*L'hypertriglycéridémie sans athérome peut être responsable d'un Syndrome de Raynaud probablement lié à l'hyperviscosité plasmatique et la baisse du flux sanguin qui peut favoriser des microthromboses des artérioles digitales.

- Les causes infectieuses :

\*L'Hépatite B : le PR est l'une des manifestations vasculaires dues au virus B. Il est contemporain ou précède une hépatite cytolitique et régresse avec elle. Il peut être suffisamment sévère pour entraîner des nécroses digitales. La responsabilité de complexes immuns circulants est très probable. La recherche de marqueurs de virus B doit faire partie de l'enquête biologique en présence d'un PR récent et sévère.

\* Le diabète, l'insuffisance rénale chronique, l'anorexie mentale, la cocaïne, le POEMS syndrome, l'hyperoxalurie primaire et la lèpre lépromateuse sont volontiers responsables de nécroses digitales que de PR.

### 3-5- DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE AU COURS D'UN PR :

L'examen clinique est une étape primordiale dans l'enquête étiologique de tout PR.

**A. L'INTERROGATOIRE** doit s'enquérir du sexe, de l'âge de début, de la profession, des médicaments consommés, du siège uni ou bilatéral et de l'atteinte du pouce. L'âge d'apparition est important. Le diagnostic de maladie de Raynaud est, en effet, d'autant plus vraisemblable que le trouble vasomoteur est apparu dès le jeune âge, chez une femme plutôt que chez un homme, surtout s'il existe un contexte familial. À l'inverse un PR apparu après 35 ans est généralement secondaire. Le PR est rarement observé chez l'enfant jeune. S'il s'agit d'un adolescent et surtout si les phénomènes se répètent, il faut craindre la survenue d'une connectivite. Si le PR atteint un homme, éventualité beaucoup plus rare, c'est volontiers vers une artériopathie que l'on s'oriente.

Si le PR est unilatéral, il est toujours secondaire et doit faire rechercher une pathologie locorégionale, l'atteinte du pouce évoque un PR secondaire. Toutes les fois que le PR se présente avec une phase tronquée, une étiologie doit être recherchée, et il s'agit le plus souvent d'une connectivite.

**B. L'EXAMEN PHYSIQUE** apportera une particulière attention à l'examen de la peau, la palpation des poulx. Il recherchera des signes évocateurs d'une atteinte viscérale orientant d'emblée vers une cause secondaire. L'existence de signes ischémiques permanents, suggère fortement un Raynaud secondaire.

### C. LE BILAN MINIMAL :

À l'issue de l'examen physique minutieux et de l'interrogatoire complet, deux situations se présentent :

- Le PR apparaît secondaire, relié à une étiologie identifiée, la stratégie des examens complémentaires est

orientée d'emblée.

- Le PR ne répond pas à une étiologie particulière et apparaît primaire et auquel cas, il est raisonnable de prescrire 2 examens simples : une capillaroscopie et une recherche des AAN.

La présence d'AAN à titre élevé oriente d'emblée vers une affection dysimmunitaire.

La capillaroscopie peut mettre en évidence des anomalies précoces et de bonne valeur diagnostique dans la sclérodermie. Une capillaroscopie normale exclut pratiquement le diagnostic de sclérodermie et apporte un argument supplémentaire en faveur d'un PR primitif. La capillaroscopie permet également de distinguer les formes cutanées (capillaroscopie normale) des formes systémiques de la sclérodermie systémique.

La radiographie thoracique et la radiographie des mains ne sont pas demandées de façon systématique. Elles peuvent montrer respectivement une fibrose des bases pulmonaires et une calcinose sous-cutanée associée ou non à une résorption des houpes phalangiennes. Ces anomalies radiologiques sont généralement associées à d'autres signes cliniques de la sclérodermie.

## 3-6- TRAITEMENT

### A. LE TRAITEMENT MÉDICAL :

#### Les moyens thérapeutiques :

- **Mesures générales** : Il s'agit de protéger le corps et les mains du froid, en s'habillant chaudement et en portant des gants lors de toute exposition au froid. Le tabac est déconseillé. Les bêtabloquants et les dérivés de l'ergot de seigle, susceptibles d'induire d'authentiques troubles vasomoteurs des extrémités, sont proscrits.

- **Les médicaments classiques** : plusieurs substances médicamenteuses ont été initialement utilisées avec une certaine réussite : guanéthidine (Ismeline), méthylidopa, réserpine (Serpasil), alphabloquants (prazosine), kétansérine, norfédofuryl (Praxilène), griséofulvine, entre autres. Depuis, il a été reproché à ces essais d'être non contrôlés et à ces succès d'être trop ponctuels. L'intérêt de ces médicaments serait donc réduit.

- **Les inhibiteurs calciques** : l'efficacité des antagonistes du calcium a été démontrée par des études contrôlées. La Nifédipine (Adalate ®, 10 - 30 mg/j), réduit la fréquence et la sévérité des crises de PR, mais peut être responsable d'effets indésirables tels que des œdèmes des membres inférieurs, des palpitations et une tachycardie. Il en est de même pour la nifédipine (Loxen®, 20 -50 mg/j), l'amlodipine (Amlor®, 10 mg/j) et le diltiazem (Tildiem®, 30 - 120 mg/j).

- **Les inhibiteurs des récepteurs  $\alpha_1$**  : Prazosine (Alpress ® 1 mg/j) diminuerait le nombre de crises.

- **Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine** : Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion : le Captopril (Lopril®, 12.5-25 mg/j) et l'Enalapril (Renitec ® 20 mg/j) amélioreraient les symptômes vasculaires. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine : Le Losartan (Cozaar®, 12.5-50 mg/j) a montré une réduction de la fréquence et la sévérité des symptômes.

- **Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** : le Fluoxetine (Prozac®, 20-40 mg/j) serait meilleurs que la nifédipine pour la diminution de la fréquence et la sévérité des crises.

- **Les inhibiteurs de la phosphodiesterase V** : Sildenafil



(Viagra®, 50 à 200 mg/j) et le Tadalafi l (Cialis ®, 20 mg) diminueraient de façon significative la durée et la fréquence des crises et amélioreraient la capillaroscopie.

- **Les prostaglandines** : les prostaglandines et la prostacycline sont des agents vasodilatateurs et antiagrégants, synthétisés en particulier par les cellules sanguines et les cellules endothéliales. Ils entraînent une amélioration clinique (diminution de la sévérité et de la durée des crises, guérison des ulcérations digitales), thermographique et pléthysmographique. Lorsque le PR est sévère, a fortiori s'il est compliqué de troubles trophiques, les prostaglandines peuvent trouver leur indication. C'est le cas de l'Epoprostenol (Flolan® 1-2 ng/kg/min IV) qui diminue la sévérité des symptômes essentiellement chez les patients ayant une sclérodermie ou une HTAP. L'Iloprost (Ilomedine ® 0.5-2 ng/kg/min en IV) est efficace dans les ulcères et améliore les symptômes de PR.
- **L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'endothéline 1** : Bosentan (Tracleer ®, 62.5 mg à 125 m/j) diminue la fréquence des ulcères essentiellement chez les patients ayant une sclérodermie systémique.

**Les indications thérapeutiques** : discutées selon le mode évolutif et la cause du PR.

- **Suivant la gravité du PR :**

- \* PR peu évolutif : les mesures générales peuvent suffire à bien améliorer l'état des patients.
- \* PR invalidant : crises trop fréquentes ou trop sévères ; les mesures de protection contre le froid restent indispensables. La préférence actuelle va aux anticalciques. Si le traitement diminue le nombre de crises et est bien supporté, il est poursuivi, sinon une autre substance médicamenteuse lui est substituée telle que les antagonistes des récepteurs  $\alpha$  ou les inhibiteurs du système rénine-angiotensine ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.
- \* PR grave : les crises sont très sévères par leur intensité et leur fréquence. Des ulcérations cutanées digitales ne cicatrisent pas du fait de lésions artérielles fixées et d'une ischémie permanente qui complique des PR secondaires graves. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase V et si échec les perfusions de prostacycline ou les des antagonistes des récepteurs de l'endothéline 1 sont proposées.

- **Suivant l'étiologie du PR :**

Maladie de Raynaud : le bon sens veut que le traitement ne soit pas plus dangereux que la maladie elle-même. Il s'agit d'une protection contre le froid, des extrémités et aussi du corps. Si le PR devient réellement invalidant, seuls des médicaments anodins peuvent être essayés. Les anticalciques sont le recours le plus souvent conseillé. PR secondaires : le traitement est fonction de l'étiologie : suppression du médicament responsable, traitement de fond d'une connectivite, arrêt du tabagisme au cours de la maladie de Buerger, reclassement professionnel en cas d'utilisation d'engins vibrants...

**B. LE TRAITEMENT CHIRURGICAL :**

- \* Une chirurgie à visée étiologique lorsqu'il existe à la base du Raynaud une cause locorégionale accessible à un acte chirurgical : côte cervicale, compression du défilé costo-claviculaire...
- \* Une chirurgie à visée physiopathologique dans le cas

essentiellement du PR idiopathique, et lorsque le Raynaud s'accompagne de lésions des artères distales entraînant un état permanent d'ischémie, la sympathectomie aura alors comme objectif de diminuer le tonus vasoconstricteur et de s'opposer ainsi aux crises d'ischémie paroxystique dues au collapsus artériolaire.

## 4- L'ERYTHERMALGIE

C'est un ASV rare, touchant plus souvent les pieds que les mains, caractérisé par des accès paroxystiques durant lesquels les extrémités sont rouges, chaudes et très douloureuses. Ces accès sont déclenchés par la chaleur et calmés par le froid ou la prise d'aspirine et s'observent à tous les âges.

L'érythermalgie est habituellement un diagnostic d'interrogatoire. Aucun autre examen complémentaire n'est nécessaire au diagnostic positif, en revanche un hémogramme et une recherche d'AAN doivent être systématiques dans une intention étiologique.

Ces érythermalgies sont primitives ou, plus souvent secondaires à un syndrome myéloprolifératif. Dans 85 % des cas, l'érythermalgie précède le syndrome myéloprolifératif. Quelques observations d'érythermalgies d'origine médicamenteuse ont été rapportées (inhibiteurs calciques, bromocriptine, fluoro-uracile et doxorubicine). Le diagnostic d'érythermalgie est parfois difficile nécessitant le recours à des critères diagnostiques. Le diagnostic est retenu en présence obligatoire de 3 critères majeurs et d'au moins 2 critères mineurs (Annexe 5).

## 5- L'ACROCYANOSE

Il s'agit d'un ASV fréquent de l'adolescente et de la femme jeune. Quatre signes cliniques sont nécessaires et suffisants pour affirmer le diagnostic : cyanose permanente et indolore des extrémités, hypothermie locale, moiteur permanente, infiltration des téguments. En pratique, un seul examen complémentaire est utile, mais non indispensable : la capillaroscopie qui visualise la stase capillaro-veinulaire avec accentuation de la teinte du fond qui est sombre et violacée. Le traitement est avant tout préventif : protection contre le froid.

## 6-AUTRES ACROSYNDROMES VASCULAIRES :

### 6.1. L'ACRORIGHOSE

C'est une hypothermie cutanée subjective, symétrique et permanente des extrémités, sans pâleur ni cyanose. Elle constitue un terrain favorable à l'éclosion d'autres acrosyndromes. Le sujet, généralement une femme jeune, se plaint de sensation de doigts morts, de mains, de pieds, parfois même de jambes glacées.

### 6.2. ACROCHOLOSE

Il s'agit d'une sensation de chaleur des extrémités surtout aux membres inférieurs. C'est un ASV primaire, mais pouvant être aggravé par une insuffisance veineuse chronique, un diabète ou un traitement par inhibiteur

calcique. Elle peut être une forme de début de l'érythromalgie.

**6.3. L'ÉRYTHROSE PALMO-PLANTAIRE :** ou la maladie des paumes rouges de Lane. Elle est caractérisée par une coloration rouge, permanente, des éminences thénar et hypothénar et de la pulpe digitale, sans douleur ni trouble trophique. Elle est la conséquence d'une dysplasie capillaire dont la position devient parallèle à la peau. Elle atteint également les pieds.

**6.4. L'ACRODYNIE :** rare actuellement, elle atteint l'enfant et associe extrémités froides, violacées, tuméfiées, douloureuses, desquamantes et ulcérées, avec HTA et troubles neurologiques. Sa pathogénie est discutée : intoxication mercurielle ?

**6.5. LES ENGELURES :** lésions érythrocyaniques des extrémités, surviennent lors d'une exposition prolongée au froid humide modéré. Apanage de la femme jeune, elles apparaissent à tout âge, dans les deux sexes, chez des sujets dont le poids est souvent inférieur à la normale, en automne ou en hiver. Les lésions s'accom-

pagnent d'une sensation de cuisson et de prurit. Dans les cas les plus sévères, des phlyctènes, des fissures douloureuses, voire des ulcérations peuvent apparaître. Les localisations les plus caractéristiques sont la face dorsale des premières phalanges des doigts et surtout les orteils. Elles sont presque toujours primaires, associées à l'acrocyanose, mais dans certains cas peuvent accompagner ou précéder une vascularite ou un LES, pouvant justifier la recherche d'AAN ou d'une biopsie en cas de doute. Peu de médicaments ont fait l'objet d'études contrôlées, à part les inhibiteurs calciques.

## CONCLUSION :

Un ASV est défini par l'existence d'un trouble vasomoteur des extrémités. Il peut évoluer d'une façon autonome et primitive ou s'intégrer à une maladie plus générale dont il ne constitue qu'un des éléments. Son traitement sera déterminé en fonction de son type, de son retentissement fonctionnel et de son étiologie.

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : CLASSIFICATIONS DES ACROSYNDROMES VASCULAIRES SELON L'ÉVOLUTION ET LE MÉCANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE

	Permanents	Paroxystiques
Vasoconstriction	Acrocyanose Livedo Acrorehgose	Raynaud
Vasodilatation	Achrocholose (syndrome de Lane)	Erythermalgies (Erythromélgies)

## ANNEXE 2 : LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES D'UN PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD PRIMAIRE

Crises de pâleur ou de cyanose des doigts
Pouls périphériques normaux
Absence de cicatrices digitales, d'ulcération ou de gangrène
Capillaroscopie normale
Absence d'anticorps antinucléaires
VS < 20

## ANNEXE 3 : LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA MALADIE DE RAYNAUD D'ALLEN ET BROWN

Sexe féminin
Début < 30 ans et recul évolutif suffisant (> 2 ans)
Antécédents familiaux
Crise de pâleur ou de cyanose des doigts typique au froid ou l'émotion
Atteinte bilatérale épargnant les pouces
Présence de pouls
Absence de cicatrices digitales, d'ulcérations ou de gangrène
Absence d'une affection causale en particulier l'absence d'un facteur professionnel, médicamenteux ou toxique

## ANNEXE 4 : PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD IAIRE ET IIAIRE

Caractéristiques	Phénomène de Raynaud primaire	Syndrome de Raynaud
Sexe	Féminin	Femme et homme
Bilatéralité	± symétriques	± asymétriques
Déclenché par le froid	Couramment	Rarement

## ANNEXE 5 : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DES ÉRYTHERMALGIES

<b>Critères majeurs</b>	Évolution de l'affection par crises paroxystiques Douleurs typiques (brûlures, morsures, broiement) siégeant aux extrémités Rougeur des territoires concernés durant la crise
<b>Critères mineurs</b>	Déclenchement des crises par la chaleur et/ou l'exercice et/ou l'orthostatisme Soulagement des douleurs par le froid et/ou le repos et/ou l'élévation du membre atteint Augmentation de la chaleur locale pendant la crise Sensibilité des symptômes à l'aspirine

# LES AMYLOSES

## Prérequis

- Lésions de la substance intercellulaire : l'amylose – cours d'anatomopathologie – Thème 16
- Syndrome néphrotique – cours néphrologie – DCE M2

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir les amyloses
- 2- Préciser les caractéristiques physicochimiques communes aux différents types d'amyloses.
- 3- Connaître les principales protéines amyloïdes et les moyens de leur caractérisation.
- 4- Énumérer les principaux organes touchés, les conséquences cliniques qui en découlent et les examens complémentaires pour dépister ou confirmer l'atteinte de l'organe en question.
- 5- Évoquer précocement le diagnostic d'amylose devant une atteinte multisystémique, un contexte de maladie connue amyloïdogène ou certaines localisations évocatrices.
- 6- Connaître les principales variétés d'amyloses, leurs circonstances étiologiques et les organes les plus fréquemment atteints dans chaque variété.
- 7- Confirmer par l'histologie un diagnostic d'amylose suspecté sur les signes cliniques ou biologiques.
- 8- Citer les sites des prélèvements histologiques à proposer en première intention.
- 9- Proposer une thérapeutique adaptée à chaque variété d'amylose.

## Activités d'apprentissage

- 1- Assister à une biopsie des glandes salivaires accessoires.
- 2- Assister à une ponction-biopsie de la graisse sous-cutanée abdominale.

## INTRODUCTION

Les amyloses sont la voie finale d'un désordre du métabolisme protéique aboutissant au dépôt extracellulaire anormal de protéines dont les caractéristiques communes, physicochimiques permettent de définir la maladie, et dont les caractères particuliers, mis en évidence par l'étude immunohistochimique et génétique permettent d'individualiser plusieurs types : essentiellement l'amylose AL, l'amylose AA, les amyloses héréditaires, l'amylose des hémodyalisés (amyloses A  $\beta$  2M) et l'amylose sénile. Le dépôt amyloïde peut être limité à un seul organe (amylose localisée) ou affecter simultanément plusieurs organes (amylose généralisée). Les conséquences cliniques intéressent essentiellement et globalement le rein, le cœur, la peau, le système nerveux périphérique et autonome, le tube digestif, le foie et la rate expliquant l'extrême polymor-

phisme clinique. Le diagnostic au début peut être difficile, puisqu'il s'agit d'une symptomatologie d'emprunt non spécifique, en retard sur l'atteinte anatomique.

L'amylose systémique a un pronostic particulièrement sombre. Elle est presque toujours fatale lorsqu'elle affecte des organes essentiels comme le rein, le cœur ou le système nerveux périphérique.

Les mécanismes précis de la formation des protéines fibrillaires amyloïdes, leur dépôt ainsi que leur persistance sont inconnus et il n'existe pas à l'heure actuelle de thérapie efficace qui peut arrêter l'installation du dépôt amyloïde ou qui peut contribuer à sa résolution. Dans notre pays où l'amylose AA est la plus fréquente, le traitement est avant tout préventif par la prise en charge précoce et adéquate des infections chroniques essentiellement la tuberculose.

## 1- DÉFINITION :

Les amyloses (\*) sont définies par le dépôt extracellulaire de protéines ayant en commun des affinités tinctoriales, un aspect fibrillaire en microscopie électronique, et une conformation spatiale dite bêta-plissée.

## 2- CARACTÉRISTIQUES DE LA SUBSTANCE AMYLOÏDE :

### 2.1 ASPECT MACROSCOPIQUE :

Les viscères atteints sont plus fermes que normalement, roses ou gris, souvent hypertrophiés en particulier le foie, la rate et le cœur. Les reins peuvent être après une longue évolution, petits et pâles. Les nerfs peuvent être épaissis et nodulaires.

### 2.2 MICROSCOPIE OPTIQUE :

L'amylose se présente comme une substance extracellulaire homogène et amorphe. Son identification fait appel à des techniques spéciales dont la plus spécifique est la coloration par le **rouge Congo** : en lumière polarisée, la protéine amyloïde colorée par le rouge Congo apparaît vert jaune.

### 2.3 MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE :

Les dépôts amyloïdes ont une **structure fibrillaire**. Les fibrilles amyloïdes sont caractéristiques par leur diamètre de 10 à 15 nm, et sont de longueur variable.

### 2.4 ÉTUDE BIOPHYSIQUE :

Les fibrilles sont formées de chaînes polypeptidiques antiparallèles disposées selon une conformation en **feuillets bêta plissés** perpendiculaires au grand axe de la fibrille. Cette structure tridimensionnelle des fibrilles amyloïdes rend compte de certaines propriétés de l'amylose : biréfringence caractéristique avec la coloration par le rouge Congo, résistance des dépôts amyloïdes au processus de dégradation protéique, fixation de molécules variées.

### 2.5 STRUCTURE BIOCHIMIQUE :

L'amylose est composée de deux groupes de molécules : d'une part de protéines qui forment les fibrilles, spécifiques d'un type d'amylose, **les protéines amyloïdes** et d'autres parts des **composants communs** à tous les types d'amylose, principalement le composant amyloïde P, les glycosaminoglycanes et l'apolipoprotéine E. La propriété du composant P d'entrer dans la composition de toutes les amyloses est exploitée en pratique dans le diagnostic d'extension des amyloses (voir chapitre diagnostic d'extension). De nombreuses protéines amyloïdes ont été caractérisées et sont actuellement à la base de la classification biochimico-clinique des amyloses. Les plus importantes sont :

- **les chaînes légères d'immunoglobulines** associées à l'amylose immunoglobulinique, ou amylose AL (amyloid light chain), auparavant dénommée amylose primitive/primaire.

- **la protéine AA**, associée à l'amylose AA (amyloid associated) auparavant appelée amylose secondaire. Elle dérive d'une protéine plasmatique, la protéine SAA (serum amyloid associated) qui appartient au groupe des acute phase protein. La protéine AA est en cause dans l'amylose de l'inflammation (infections et maladies inflammatoires chroniques, tumeurs) et dans l'amylose de la fièvre méditerranéenne familiale.

- **La TTR (transthyrétine)** associée à l'amylose sénile et à des formes héréditaires.

- **La protéine Aβ2 M** associée à l'amylose des insuffisants rénaux chroniques traités par hémodialyse. Les fibrilles amyloïdes sont formées de bêta 2 microglobuline (B2M).

D'autres protéines amyloïdes ont été identifiées et sont pour la plupart responsables d'amyloses localisées telles que la protéine Aβ en cause dans la maladie d'Alzheimer ou la protéine Apr Psc en cause dans les encéphalopathies spongiformes.

## 3- MANIFESTATIONS CLINIQUES :

### 3.1 AMYLOSE RÉNALE :

La localisation rénale de l'amylose est la localisation clinique la plus importante de la maladie. Elle se rencontre dans 90 % des amyloses AA et 50 % des amyloses AL. Il s'agit essentiellement d'une atteinte glomérulaire, mais d'autres parties du néphron peuvent être envahies, principalement les vaisseaux et l'interstitium. Les néphropathies glomérulaires amyloïdes représentent 14 % des néphropathies glomérulaires biopsiées. Les signes cliniques initiaux sont une protéinurie non sélective, en général isolée, sans hématurie ni leucocyturie et dont l'intensité s'accroît avec installation d'un syndrome néphrotique qui peut être intense, source de thromboses et de dénutrition. L'évolution se fait ensuite vers l'insuffisance rénale dans des délais variables selon la variété d'amylose. Deux caractéristiques classiques sont la persistance d'une protéinurie importante voire d'un syndrome néphrotique alors que l'insuffisance rénale est très avancée et la thrombose des veines rénales. L'hypertension artérielle est rare (10,5 % des patients dans la série tunisienne). Il peut exister exceptionnellement des signes d'atteinte tubulaire : acidose tubulaire syndrome de Fanconi, diabète insipide néphrogénique.

### 3.2. AMYLOSE CARDIAQUE

C'est la manifestation la plus grave des amyloses. Elle siège essentiellement dans le myocarde et en particulier dans le tissu de conduction. L'atteinte des vaisseaux coronariens est fréquente, prédominant sur les petits vaisseaux. Il s'agit initialement d'une insuffisance cardiaque globale sans cardiomégalie : c'est une cardiomyopathie restrictive. Les troubles de conduction (bloc de branche et bloc auriculo-ventriculaire) et les troubles du rythme peuvent être à l'origine de mort subite. L'angor est rare. L'électrocardiogramme révèle un microvoltage caractéristique dans la moitié des cas, avec des aspects de pseudonécrose dans les précordiales droites dans les deux tiers des cas. Les autres signes sont la déviation axiale gauche et les troubles de la conduction et du rythme. L'échocardiographie Doppler pose l'essentiel

(\*) La nature de la substance qui forme les dépôts extracellulaires a été initialement prise pour un composé polysaccharidique. (amidon - like) d'où l'origine du nom amylose.

du diagnostic d'amylose cardiaque en montrant un aspect hyperéchogène « granité et brillant » du myocarde. Les autres signes sont ceux d'une cardiomyopathie restrictive : hypertrophie concentrique sans dilatation des ventricules. D'autres techniques d'exploration de l'amylose cardiaque sont de pratique moins courante : la scintigraphie aux pyrophosphates de technétium 99, l'exploration hémodynamique et la biopsie endomyocardique.

### 3.3. AMYLOSE RESPIRATOIRE

L'amylose du haut appareil respiratoire touche le nasopharynx et le larynx et se manifeste respectivement par des hémorragies et une raucité de la voix. L'atteinte trachéobronchique se manifeste par une toux, des hémoptysies et plus rarement des signes d'obstruction.

L'amylose parenchymateuse comporte une forme nodulaire généralement silencieuse qui pose le problème d'une opacité parenchymateuse et une forme diffuse qui réalise une pneumopathie interstitielle diffuse.

### 3.4. AMYLOSE HÉPATIQUE

Une hépatomégalie ferme et indolore est observée chez un quart des patients au moment du diagnostic. Les tests hépatiques sont peu modifiés et l'anomalie la plus fréquente est l'augmentation des phosphatases alcalines. Il n'existe pas de signes d'insuffisance hépatocellulaire ni d'hypertension portale. L'échographie révèle une infiltration non spécifique du foie. La biopsie hépatique doit être évitée en raison du risque hémorragique.

### 3.5. AMYLOSE SPLÉNIQUE :

Elle est très fréquente sur le plan histologique, mais une splénomégalie n'est observée que dans 1/3 des cas, presque toujours associée à une hépatomégalie.

### 3.6. AMYLOSE DU TUBE DIGESTIF

Les différents segments peuvent être atteints. La macroglossie s'observe quasi exclusivement au cours de l'amylose AL. Elle peut être volumineuse gênant l'alimentation, la parole voire la respiration. L'atteinte des gencives est aussi possible. L'atteinte des glandes salivaires peut être à l'origine d'un syndrome sec ou d'une hypertrophie des glandes. Même en l'absence de syndrome sec clinique, les glandes salivaires accessoires constituent un site de choix pour les prélèvements diagnostiques. Les signes cliniques de l'atteinte œsophagienne et gastrique sont non spécifiques. L'atteinte du grêle se traduit par une diarrhée, signe le plus fréquent ou une constipation, une malabsorption, des hémorragies et des troubles occlusifs.

### 3.7. AMYLOSE DU SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE

La neuropathie amyloïde s'observe dans l'amylose AL et dans certaines amyloses héréditaires. Elle débute généralement aux membres inférieurs par des symptômes sensitifs : paresthésies engourdissement, douleurs. L'examen objective une atteinte sensitive touchant essentiellement la sensibilité douloureuse et thermique et moins la sensibilité tactile. Des troubles trophiques avec maux perforants plantaires peuvent s'observer. L'atteinte du système nerveux autonome est fréquente et sévère responsable de gastro-parésie, troubles de la

motricité digestive, impuissance sexuelle, parésie vésicale et d'une hypotension artérielle orthostatique. L'atteinte motrice apparaît secondairement et s'accompagne d'amyotrophie.

Le syndrome du canal carpien, lié à une compression du nerf médian par les dépôts amyloïdes s'observe dans les amyloses AL, ATTR et  $\beta 2$  M.

### 3.8. AMYLOSE CUTANÉE

La fréquence des lésions histologiques fait de la peau un site privilégié pour le diagnostic, par biopsie ou par ponction-aspiration de la graisse sous-cutanée. Les lésions cutanées siègent surtout sur la face, le tronc et les racines des membres. Il peut s'agir d'un purpura, le plus fréquent en particulier aux paupières (Purpura Péri-orbitaire Post Proctoscopique), de papules, de nodules, de tumeurs, de plaques, de bulles ou d'aspects sclérodermiformes.

### 3.9. AMYLOSE OSSEUSE ET ARTICULAIRE

La polyarthrite amyloïde, bilatérale et symétrique touche essentiellement les genoux, les poignets, les mains et les épaules où, du fait des dépôts para-articulaires, réalise un aspect particulier en épaulettes.

L'atteinte osseuse est rare et se manifeste par des fractures des os longs, des tassements vertébraux et des signes compressifs.

### 3.10. AMYLOSE ET TROUBLES DE LA COAGULATION

Les manifestations hémorragiques observées dans 15 à 50 % des malades sont dues à l'infiltration constante des vaisseaux par l'amylose et à divers désordres acquis de la coagulation dont le plus fréquent est le déficit acquis en facteur X par adsorption par la substance amyloïde.

## 4- DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'amylose comprend trois étapes : la mise en évidence de l'amylose, sa caractérisation biochimique et la détermination de son extension.

### 4.1. DIAGNOSTIC D'AMYLOSE :

Le diagnostic d'amylose est histologique. Lorsqu'il est suspecté, la biopsie à visée diagnostique doit être la moins invasive possible. Cette stratégie est sous-tendue par la présence fréquente de dépôts d'amylose silencieux dans des tissus facilement accessibles à trois techniques : la biopsie rectale, l'aspiration de la graisse sous-cutanée abdominale et la biopsie des glandes salivaires accessoires. Lorsque ces trois techniques simples ne font pas la preuve de l'amylose, un prélèvement direct de l'organe atteint doit être effectué (ex. : biopsie rénale, biopsie nerveuse, bronchique...).

### 4.2. DIAGNOSTIC DE VARIÉTÉ

Peu de signes sont spécifiques d'une des trois grandes variétés d'amylose généralisée AL, AA ou ATTR. Mais la combinaison des signes et le contexte clinique général permettent dans la majorité des cas d'évoquer un diagnostic de variété.



• Ainsi, on retient en faveur d'une amylose AL :

- 1) quelques signes spécifiques de cette variété : macroglossie, purpura ecchymotique en lunettes, déficit en facteur de la coagulation
- 2) l'existence d'une prolifération lymphoplasmocytaire le plus souvent un myélome
- 3) la présence d'une immunoglobuline ou de chaînes légères monoclonales dans le sang ou l'urine.

• L'élément le plus en faveur d'une amylose AA est l'existence d'une maladie susceptible d'entraîner cette complication telle qu'une infection chronique, une maladie inflammatoire évoluant depuis plusieurs années ou plus rarement un cancer.

• Des antécédents familiaux doivent être recherchés systématiquement chez tout malade atteint d'amylose, principalement lorsqu'il existe une neuropathie périphérique.

La caractérisation de la protéine amyloïde peut se faire par des techniques histologiques complémentaires :

- technique de WRIGHT : qui consiste à oxyder la substance amyloïde par le permanganate de potassium préalablement à la coloration par le rouge Congo. On distingue les dépôts amyloïdes dont la biréfringence disparaît, dits sensibles au permanganate (amylose AA, amylose A $\beta$  2M) de ceux qui sont résistants (amylose AL, amylose ATTR)
- L'immunohistochimie permet d'étudier la fixation sur les dépôts d'anticorps dirigés contre la majorité des protéines amyloïdes connues.

### 4.3. DIAGNOSTIC DE L'EXTENSION

L'examen clinique reste l'élément clé de cette démarche à la recherche des différents signes cliniques précédemment décrits. Des examens complémentaires simples peuvent être proposés systématiquement, d'autres sont à discuter en fonction du contexte clinique. La propriété du composant amyloïde P d'entrée dans la composition de toutes les variétés d'amylose a été utilisée pour visualiser et quantifier les dépôts amyloïdes grâce à l'injection intraveineuse de composant P marqué à l'iode. Cette technique est peu répandue, car elle utilise un dérivé plasmatique humain.

## 5- LES DIFFÉRENTES MALADIES AMYLOÏDES

### 5.1 L'AMYLOSE AL

L'amylose AL est une des complications les plus sévères des proliférations plasmocytaires monoclonales, le plus souvent un myélome beaucoup plus rarement une autre maladie du lymphocyte B. L'âge moyen de début est de 60 ans.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont la cardiomyopathie, l'atteinte rénale, les signes cutanés en particulier le purpura, la macroglossie, l'atteinte du tube digestif, l'atteinte osseuse et articulaire, l'atteinte du système nerveux périphérique, le syndrome du canal carpien et les troubles de la coagulation.

L'amylose AL est une maladie grave. La médiane de survie est de 4 à 15 mois, les facteurs pronostiques essentiels étant l'atteinte cardiaque et l'hypotension orthostatique.

### 5.2. AMYLOSE AA

Elle est associée à des infections chroniques, à des maladies inflammatoires chroniques et, plus rarement à des tumeurs (voir tableau). Cette amylose secondaire touche avec prédilection le rein, le foie, la rate, le tube digestif et moins souvent le cœur.

L'atteinte rénale, souvent révélatrice est la plus commune. Le délai d'apparition des signes cliniques de l'amylose est en principe de plus de dix ans par rapport au début de la maladie causale.

Le pronostic est sévère puisque 50 % des malades ayant des signes cliniques décèdent en 2 à 4 ans. Le degré d'insuffisance rénale est, avec la maîtrise de la maladie sous-jacente, le facteur pronostique le plus net dans l'amylose AA.

**Tableau : Maladies associées à l'amylose AA**

#### Infections chroniques

Tuberculose +++  
Lèpre  
Syphilis  
Suppuration à pyogènes : bronchique, pulmonaire, osseuse, rénale, escarre de décubitus, ulcère de jambe  
Mucoviscidose

#### Maladies inflammatoires

Polyarthrite rhumatoïde ++  
Arthrite chronique juvénile ++  
Spondylarthrite ankylosante

#### Autres :

Maladie de Still de l'adulte  
Entérocolopathie inflammatoire  
Maladie de Whipple  
Maladie de Behçet  
Maladie de Takayasu

#### Maladies malignes

Cancer : rein, bronche  
Lymphome

### 5.3. AMYLOSES HEREDITAIRES

Il faut distinguer la maladie périodique, où l'amylose est de type AA et de transmission autosomique récessive des autres formes d'amyloses héréditaires qui sont de transmission autosomique dominante.

La maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale comporte deux sortes de signes : survenue dès l'enfance d'accès inflammatoires paroxystiques des sévères avec de la fièvre, une inflammation péritonéale, pleurale, articulaire, cutanée et une amylose de type AA qui conditionne le pronostic de cette affection. La maladie périodique touche principalement les sujets du pourtour méditerranéen, notamment les Juifs sépharades, les Arméniens et les Arabes du Moyen-Orient. La prévalence de l'amylose dans les diverses populations est variable. Le gène de la maladie périodique a été récemment localisé sur le bras court du chromosome 16. Les amyloses héréditaires autosomiques dominantes sont très variées sur le plan clinique et biochimique, puisque de nombreuses protéines sont impliquées (voir Annexe)

La neuropathie périphérique est au premier plan, parfois associée à une atteinte cardiaque, oculaire, rénale et digestive.

#### 5.4. L'AMYLOSE A BETA 2 MICROGLOBULINE (SS2 M)

C'est une complication de l'insuffisance rénale chronique traitée par dialyse chronique après un délai moyen de huit à dix ans. Elle se manifeste au début par un syndrome du canal carpien et secondairement par des douleurs à prédominance articulaire et périarticulaire avec évolution vers une atteinte osseuse érosive.

#### 5.5. L'AMYLOSE SÉNILE

Cette atteinte est bien connue des anatomopathologistes puisque le processus amyloïde est une des conséquences du vieillissement, mais habituellement de façon localisée et sans traduction clinique. Cependant, il faut individualiser l'atteinte cardiaque en rapport avec une amylose ATTR, correspondant à une transthyrétine non mutée, et qui se traduit par une cardiopathie amyloïde typique avec souvent fibrillation auriculaire. Elle doit être distinguée de l'amylose AL puisque son évolution est beaucoup moins péjorative.

### 6- TRAITEMENT DE L'AMYLOSE

Il vise à réduire la disponibilité en précurseur de la protéine amyloïde et à traiter symptomatiquement les organes atteints.

Dans l'amylose AL, le traitement a pour but de réduire voire de supprimer le clone plasmocytaire pourvoyeur de chaînes légères monoclonales amylogènes.

Le traitement le plus utilisé est l'association melphalan-prednisone, traitement de référence du myélome multiple. Cependant l'effet de ce traitement reste modeste en termes de survie.

Dans l'amylose AA, le traitement de la cause de l'inflammation chronique sous-jacente est essentiel. Dans les infections, cet objectif peut être atteint par le traitement anti-infectieux médical et parfois chirurgical. Lorsqu'une maladie inflammatoire chronique se complique d'Amylose AA, on peut proposer un traitement plus agressif de l'inflammation faisant appel à des médicaments cyto-

toxiques (ex. : chlorambucil) avec des résultats satisfaisants dans l'arthrite chronique juvénile et la polyarthrite rhumatoïde.

La colchicine prévient les accès paroxystiques et l'amylose de la maladie périodique. Son mécanisme d'action reste inconnu. Dans la maladie périodique, elle semble également capable de faire régresser les signes cliniques d'atteinte rénale. En revanche, la colchicine est généralement sans effets sur l'amylose AA des maladies inflammatoires chroniques.

Dans l'amylose ATTR héréditaire, la transplantation hépatique est actuellement le seul traitement qui permet d'envisager une disparition de la TTR mutée du sang circulant avec en conséquence l'arrêt de la formation de l'amylose et éventuellement sa régression.

### 7 - CONCLUSION

Le clinicien doit savoir évoquer le diagnostic d'amylose essentiellement sur trois types d'arguments :

- le contexte clinique ou biologique avec notion d'une maladie connue amyloïdogène (amylose AA), l'existence d'une gammopathie monoclonale ou la suspicion d'une maladie familiale ou encore le traitement par hémodialyse
- certaines associations symptomatiques, par exemple la constatation d'une atteinte rénale et cardiaque, et d'une neuropathie périphérique avec hypotension orthostatique.
- Enfin, certaines localisations qui bien que rares sont elles-mêmes suggestives de l'atteinte amyloïde, par exemple la macroglossie, ou le purpura vasculaire de la face et du tronc.

De toute façon, le diagnostic évoqué cliniquement ne peut dans tous les cas qu'être confirmé par une biopsie systématique ou guidée par la clinique.

Les traitements actuels restent décevants. L'espoir repose maintenant sur la découverte de molécules capables, in vivo, d'empêcher la formation de fibrilles amyloïdes ou de favoriser leur dissolution.

# ANNEXES

## ÉPIDÉMIOLOGIE

L'épidémiologie des différentes variétés d'amylose est mal connue. En Tunisie, une étude rétrospective a permis de colliger 420 cas d'amylose rénale prouvée histologiquement entre avril 1975 et décembre 1988. Le typage de l'amylose effectué dans 326 cas a révélé un type AA dans 87,42 % et un type non AA dans 12,58 % des cas.

Une étiologie a été retrouvée chez 334 patients. Il s'agissait d'une infection chronique chez 227 patients (68 %) dont 124 avaient une tuberculose. 37 patients (11 %) avaient une maladie périodique et 34 (10,17 %) avaient un rhumatisme inflammatoire chronique.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Mécanismes généraux de l'amylose.

La formation des dépôts amyloïdes est multifactorielle. Certains éléments se rapportent à des variations quantitatives de la protéine amyloïde, essentiellement une augmentation de sa production, ou qualitatives, essentiellement héréditaires : polymorphismes ou mutations. Tous ces facteurs tendent à modifier la conformation spatiale de la protéine vers une structure dite  $\beta$ -plissée. À ce titre, les amyloses qui sont définies sur le plan histologique comme des maladies de surcharge extracellulaire sont aussi des maladies du repliement des protéines. Plusieurs molécules communes à la plupart des variétés d'amylose, appelées ici composants communs, et qui appartiennent à la matrice extracellulaire interviennent également. Ils interagissent avec la protéine amyloïde en favorisant les changements de conformation amylogènes et en la protégeant de la dégradation enzymatique.

### *Classification bioclinique (et géographique) des principales amyloses héréditaires.*

#### **Amylose ATTR**

- Neuropathie amyloïde portugaise (+ cardiopathie)
- Neuropathie amyloïde suisse (+ cardiopathie)
- Neuropathie amyloïde du Maryland, États-Unis (+ canal Carrpien)
- Cardioneuropathie des Indiens Appalaches
- Cardiomyopathie (Danemark)

#### **Amylose A Apo AI (aolippoprotéine AI)**

- Neuropathie de l'Iowa, États-Unis

#### **Amylose A Gel (gelsoline)**

- Neuropathie avec dystrophie cornéenne grillagée (Finlande)

#### **Amylose ACys (cystine C)**

- Angiopathie cérébrale hémorragique (Hollande)

#### **Amylose AA**

- Muckle et Wells (+ surdité, poussées d'urticaire)
- Fièvre méditerranéenne familiale (maladie périodique)

#### **Amylose AL**

- Amylose familiale AL

#### **Amylose A Lys (lysozyme)**

#### **Amylose A Fib (fibrinogène)**

- Amylose rénale

## TESTS D'ÉVALUATION

Inscrire dans l'espace réponse la (les) lettre (s) correspondant à la (les) proposition (s) exacte (s)

### Question 1 – les dépôts amyloïdes

- A- Sont intracellulaires
- B- Différent par leurs affinités tinctoriales
- C- Ont une conformation spatiale bêta-plissée
- D- Ont une affinité tinctoriales pour le rouge Congo
- E- Peuvent être limités à un seul organe

### Question 2 – Les protéines amyloïdes :

- A- Sont à la base de la classification des amyloses
- B- Sont spécifiques d'un type d'amylose
- C- Possèdent des composants communs à toutes les amyloses
- D- Peuvent être identifiées grâce à l'immunohistochimie.
- E- Dérivent de précurseurs sériques

### Question 3 – Dans l'amylose AL :

- A- Il faut rechercher une gammapathie monoclonale
- B- Un syndrome du canal carpien peut être le signe révélateur
- C- Les troubles de la coagulation sont en rapport avec le déficit en facteur X
- D- Le pronostic est conditionné par l'atteinte digestive.
- E- Le purpura vasculaire siège typiquement aux avant-bras

### Question 4 – L'amylose AA :

- A- Peut compliquer l'évolution d'une fièvre méditerranéenne familiale
- B- La neuropathie périphérique sensitivo-motrice est au premier plan
- C- L'atteinte digestive peut se manifester par une malabsorption
- D- L'hématurie microscopique et l'hypertension artérielle sont fréquentes
- E- Peut compliquer une polyarthrite rhumatoïde

### Question 5 – Dans la néphropathie amyloïde

- A- L'infiltration des parois vasculaires des artères interlobulaires est la plus caractéristique
- B- La thrombose des veines rénales est une complication classique
- C- La protéinurie diminue lorsque l'insuffisance rénale s'installe
- D- Les signes d'atteinte tubulaires sont fréquents
- E- N'influence pas le pronostic global de la maladie amyloïde

### Question 6 – Dans l'amylose AL :

- A- La protéine amyloïde est constituée de chaînes lourdes d'immunoglobulines
- B- Il faut pratiquer une immunoélectrophorèse des protéines dans le sang et les urines
- C- L'électrocardiogramme peut montrer un bloc auriculo-ventriculaire
- D- La macroglossie et le purpura ecchymotique en lunettes sont spécifiques
- E- La colchicine peut ralentir l'évolution de la néphropathie amyloïde

### Question 7 – Dans l'amylose

- A- La transthyrétine constitue la protéine amyloïde des amyloses des hémodyalisés
- B- L'atteinte cardiaque se manifeste par une cardiomyopathie dilatée
- C- L'atteinte rénale, cardiaque et du système nerveux périphérique constituent les localisations cliniques les plus importantes
- D- La biopsie des glandes salivaires accessoires ne doit être pratiquée qu'en présence d'un syndrome sec
- E- Le traitement a pour but d'augmenter la disponibilité en précurseur des protéines amyloïdes

### CAS CLINIQUE (D'après Gilles Gâteau, service de médecine interne, Hôtel-Dieu, Paris)

Une femme de 45 ans, sans antécédent particulier, est hospitalisée pour un syndrome néphrotique révélé par des œdèmes de constitution progressive. L'examen clinique est normal, en dehors des œdèmes. La pression artérielle est à 130/75 pour une fréquence cardiaque à 76/min. La protéinurie des 24 heures est à 3 g sans hématurie, la créatinémie à 72  $\mu\text{mol/l}$ . L'albuminémie est à 17 g/l avec une hypogammaglobulinémie à 5 g/l. La radio thoracique, l'ECG et l'échographie abdominale sont normaux. La ponction-biopsie rénale par voie transcutanée montre une amylose essentiellement glomérulaire.

### QUESTION 1 : Quelles variétés d'amylose évoquez-vous ?

### QUESTION 2 : Quels examens complémentaires demandez-vous pour orienter le diagnostic étiologique ?

**QUESTION 3 :** Il n'y a pas de composant monoclonal décelé dans le sang ni dans l'urine et l'étude immunohistochimique des lésions d'amylose de la biopsie rénale (à partir de prélèvements congelés), ne montre aucune fixation de l'amylose par les anticorps suivants : anti-protéine AA et anti-chaînes légères d'immunoglobuline. Que faites-vous ?

**QUESTION 4 :** Ces examens sont normaux et l'enquête familiale ne montre aucun antécédent de maladie rénale ni d'amylose. Quelle est la tentation à laquelle il ne faut pas céder ?

## RÉPONSES

### QCM :

- 1/C – D – E
- 2/A – B – D – E
- 3/A – B – C
- 4/A – C – E
- 5/B
- 6/B – C – D
- 7/C

### Cas Clinique : QUESTION 1 :

- amylose AL, forme la plus fréquente
- amylose héréditaire à forme rénale
- une amylose AA est très improbable en l'absence de maladie inflammatoire sous-jacente.

### QUESTION 4 :

- Considérer qu'il s'agit par argument de fréquence une amylose AL et proposer un traitement de cette variété

### QUESTION 3 :

- une étude immunohistochimique de la biopsie rénale
- une recherche de composant monoclonal dans le sang et l'urine

### QUESTION 2 :

- une nouvelle recherche de composant monoclonal dans le sang et l'urine
- un myélogramme à la recherche d'un excès de plasmocytes
- une nouvelle enquête familiale

# LA MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE

## Prérequis

Avant d'entamer ce cours, l'étudiant doit connaître:

- la physiologie de l'hémostase
- le traitement anticoagulant

## Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant doit être capable de :

1. Décrire les mécanismes de formation d'une thrombose veineuse et en déduire les facteurs favorisants
2. Demander des examens complémentaires pour poser le diagnostic positif d'une phlébite des membres inférieurs et d'une embolie pulmonaire en fonction du degré de probabilité clinique
3. Discuter les diagnostics différentiels devant une phlébite des membres inférieurs
4. Elaborer une démarche étiologique d'une thrombose veineuse en se basant sur les données fournies par l'anamnèse, l'examen clinique et les examens complémentaires
5. Indiquer les modalités d'un traitement à visée curative et préventive en précisant la molécule, la dose, la durée et les effets indésirables

## Activités d'apprentissage

- Etudier le présent document de base
- Consulter des dossiers de patients présentant une maladie veineuse thromboembolique

## Pour en savoir plus

- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JR, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016 Feb;149(2):315-52
- LORCERIE B & al. Etiologies des thromboses veineuses. In Diagnostics difficiles en Médecine Interne, volume 3. Ed MALOINE.

La maladie veineuse thrombo-embolique est une pathologie fréquente à laquelle tout praticien, qu'il soit généraliste ou spécialiste, est fréquemment confronté. Le rôle du médecin généraliste est déterminant aussi bien dans le diagnostic précoce ainsi que dans la prévention des accidents thrombo-emboliques par la connaissance des facteurs de risque.

## I- INTRODUCTION

La thrombose veineuse ou thrombophlébite est la coagulation de sang dans une lumière veineuse. Le thrombus est le caillot sanguin qui résulte de la thrombose. La maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) est une pathologie fréquente et grave. La thrombose veineuse profonde (TVP) est la manifestation la plus fréquente de la

MVTE. Elle est souvent multifactorielle. Les deux complications majeures sont l'embolie pulmonaire (EP) et le syndrome post-thrombotique. La démarche diagnostique repose sur l'évaluation de la probabilité clinique associée à la réalisation d'examens complémentaires. L'examen de confirmation diagnostique de référence actuel est l'échographie-doppler veineux. Les traitements anticoagulants à dose curative constituent la pierre angulaire de la prise en charge thérapeutique. La gravité potentielle de la TVP impose non seulement un diagnostic et un traitement précoces mais aussi la connaissance des circonstances à risque thrombogène en vue d'un traitement prophylactique.



## II- MÉCANISMES DE FORMATION D'UNE TVP

C'est au pathologiste berlinois Rudolph Virchow au milieu du XIXe siècle que revient le mérite d'avoir décrit les principaux mécanismes impliqués dans la survenue des thromboses dans une triade qui porte désormais son nom et qui reste d'actualité. Les éléments de cette triade agissent souvent en conjonction (fig 1).

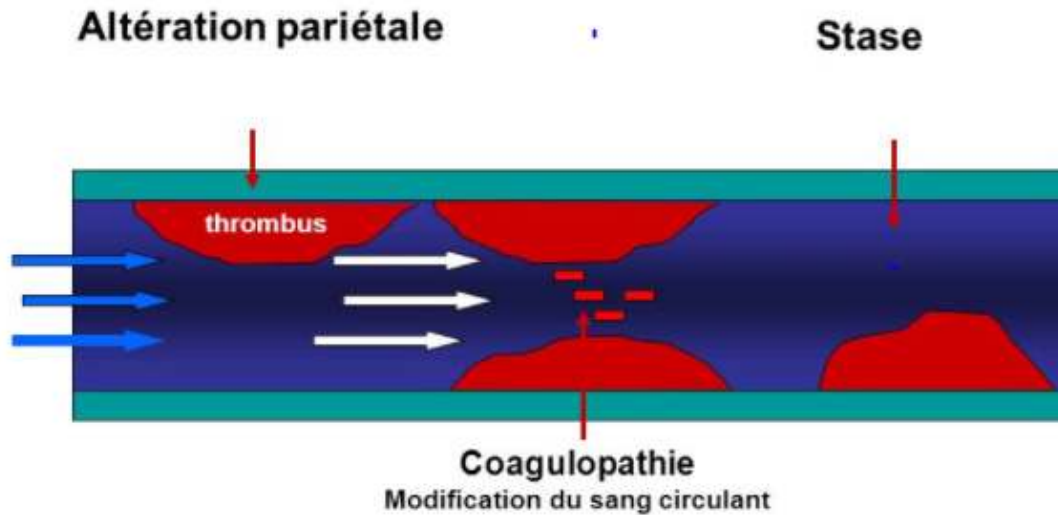


Fig 1 : Triade de Virchow

**2-1. STASE :** ralentissement de l'écoulement sanguin  
Les thrombus veineux sont constitués essentiellement de fibrine de globules rouges avec un contenu en plaquettes et leucocytes variables. Ils se développent préférentiellement au niveau des valvules veineuses, région où la stase est importante en raison de flux rotatoires de faible vélocité.

**2-2. LÉSION ENDOTHÉLIALE :** altération de la paroi du vaisseau  
La stase induit une hypoxie locale qui génère des lésions endothéliales favorisant l'adhérence de plaquettes et de leucocytes conduisant à la thrombose.

**2-3. ANOMALIES DE L'HÉMOSTASE :** état de thrombophilie  
La coagulation est une succession de réactions enzymatiques permettant une activation de zymogènes (facteur XII, XI, IX, et II) qui vont aboutir à la génération de la thrombine. La thrombine va activer le fibrinogène circulant pour former un réseau de fibrine insoluble qui participera, avec les globules rouges et les plaquettes, à la formation de thrombus. Les facteurs V activé (a) et VIIIa contribuent à amplifier la génération de thrombine, cette dernière exerce un feed back positif sur sa propre génération. Cependant, la thrombine exerce un contrôle indirect sur ce feed back puisqu'elle active le système PC-PS-Thrombomoduline qui inactive les facteurs Va et VIIIa (Annexe 1).

\* La coagulation est contrôlée par des inhibiteurs :  
- l'antithrombine (anciennement dénommée antithrombine III), le second cofacteur de l'héparine,  
- le système thrombomoduline-protéine C - protéine S  
Un déficit héréditaire en inhibiteur de la coagulation peut

être la cause ou du moins constituer un facteur de risque de thrombose.

### L'antithrombine

Elle est le principal inhibiteur physiologique de la coagulation. C'est une glycoprotéine synthétisée par le foie. Elle agit essentiellement sur la thrombine mais aussi sur le facteur X activé (Xa) et les facteurs IXa, XIa et XII a. L'antithrombine est aussi le cofacteur de l'héparine: sa présence est donc indispensable pour son activité anticoagulante.

### La protéine C

La protéine C est un inhibiteur physiologique de la coagulation, vitamine K dépendant, synthétisé par le foie. Elle circule dans le sang sous forme inactive. Elle est activée par le complexe thrombine-thrombomoduline. La protéine C activée, inactive les facteurs V et VIII activés. Cette inactivation est accélérée par la présence de calcium et de phospholipides, et potentialisée par la présence d'un cofacteur : la protéine S.

### La protéine S

La protéine S est une glycoprotéine, vitamine K dépendante, synthétisée dans le foie. Elle a une activité de cofacteur de la protéine C activée. Elle favorise sa fixation aux phospholipides et est donc nécessaire à l'expression de l'activité anticoagulante de la protéine C activée, augmentant ainsi le taux d'inactivation des facteurs Va et VIIIa dans la cascade de la coagulation. Dans le plasma, elle existe sous deux formes: libre (seule forme active) et liée à la C4b binding protéine (C4bBP), protéine qui augmente en cas d'inflammation.

## 2-4. PROGRESSION DU THROMBUS INITIAL

Une fois le thrombus formé, sa progression s'effectue ensuite vers le centre de la lumière par strates successives (fig 2). Des couches de fibrine et de globules rouges sont successivement apposées, séparées par de minces dépôts de plaquettes formant les lignes de Zahn, qui témoignent de la progression par strates successives du thrombus rouge. Quand la lumière veineuse est complètement occluse, l'absence de flux aboutit à la progression rapide du thrombus vers l'amont et l'aval. Initialement, le thrombus n'adhère pas à la paroi vasculaire et son extrémité supérieure peut même flotter librement dans la lumière veineuse et pouvant être responsable d'embolie pulmonaire. Par la suite l'évolution se fait vers la rétraction et l'épaississement de la paroi veineuse et à la destruction du jeu des valvules responsables de la survenue de la maladie veineuse post-thrombotique par incontinence valvulaire.

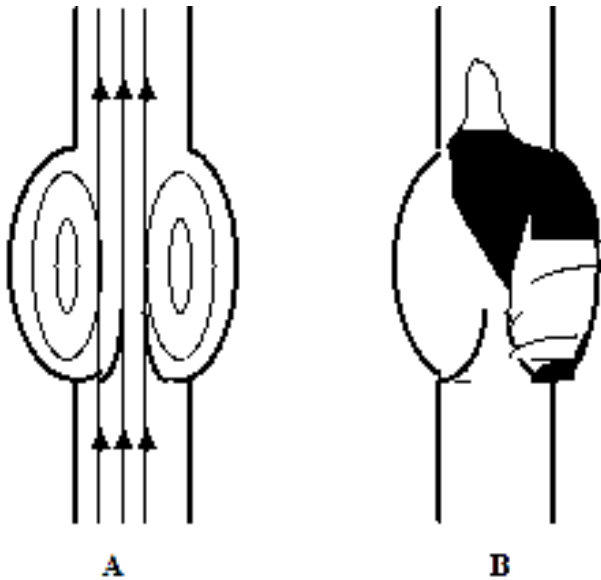


Fig.2. A. Schéma du flux circulatoire d'une valvule veineuse  
B. Progression du thrombus par strates successives

### III- ÉTUDE CLINIQUE

Les signes cliniques sont polymorphes et manquent à la fois de sensibilité (ils peuvent être absents) et de spécificité (présents, ils peuvent faire évoquer une autre pathologie). Ils ont une valeur d'orientation incontestable, mais la réalisation d'un test diagnostique est obligatoire.

#### A-TYPE DE DESCRIPTION: TABLEAU CLASSIQUE D'UNE PHLÉBITE DES MEMBRES INFÉRIEURS

##### 1-1 Diagnostic clinique

###### a- Signes locaux

Douleur à la palpation du mollet et surtout à la dorsiflexion du pied (signe de Homans) présent dans 60% des cas).

Oedème ferme, prenant peu ou pas le godet, limité au mollet ou remontant à la cuisse. Le siège de l'oedème est conditionné par celui de la thrombose, l'oedème peut être localisé au mollet (phlébite surale), à la jambe (poplité) ou remontant jusqu'au pli de l'aîne (fémoro-iliaque). L'oedème est d'intensité variable, souvent discret et ne se traduisant que par une diminution du ballotement du mollet.

Signes inflammatoires avec augmentation de la chaleur locale et dilatation veineuse superficielle.

Chacun de ces signes peut être isolé. Lorsqu'ils sont associés, leur valeur diagnostique est majorée.

###### b- Signes généraux

Fièvre : du simple fébricule à une vraie hyperthermie.

Pouls : le pouls s'accélère mais beaucoup plus que ne voudrait la température, sa fréquence croît de jour en jour réalisant le « pouls grimpaient de Mahler ».

##### 1-2 Diagnostic paraclinique

Une fois évoqué par le clinicien, le diagnostic de TVP doit être prouvé. Tout retard ou toute erreur diagnostique expose à des complications emboliques (diagnostic par défaut) et des complications iatrogéniques (diagnostic par excès).

**a- Dosage des D-dimères :** Les D-dimères sont issus de la dégradation de la fibrine liée à la vie physiologique

d'un thrombus récent. La spécificité de ce test est mauvaise car une élévation des D-dimères est aussi retrouvée lors de l'inflammation, de cancer, de traumatisme, de grossesse, de période post-opératoire, d'âge avancé, d'une infection et de l'insuffisance rénale. A l'inverse, un test négatif permet d'exclure une TVP avec un risque d'erreur inférieure à 5% par le test ELISA.

**b-Echo-doppler veineux :** Il s'agit d'un examen anodin, répétitif et réalisable au lit du malade. L'échographie-doppler veineux des membres inférieurs est l'examen de référence pour diagnostiquer une TVP, si ces conditions sont présentes : l'appareillage doit être de bonne technicité (haute résolution et sonde adaptée) et l'opérateur doit être expérimenté.

Elle permet une exploration de la veine cave inférieure aux veines distales du mollet. Elle a une sensibilité et une spécificité proches de 100 % pour les thromboses veineuses profondes proximales. Ses performances sont moindres au niveau sural pour diagnostiquer les TVP distales. Les signes échographiques directs en faveur d'une TVP sont une incompressibilité de la veine thrombosée, un thrombus endoluminal hypoéchogène (si TVP récente), l'absence de flux veineux, une augmentation du diamètre veineux à la phase aiguë, un épaississement de la paroi veineuse. Les signes indirects sont la perte de la modulation respiratoire du flux, l'absence de modification du calibre veineux lors de la manœuvre de Valsalva, une petite augmentation du flux veineux après compression musculaire au niveau du mollet, un flux augmenté dans les veines superficielles et la présence de collatérales profondes. Cependant, l'incompressibilité de la veine reste un des critères diagnostiques essentiels de la TVP.

**c- Phlébographie :** considérée comme l'examen de référence, la phlébographie est de moins en moins pratiquée. Les limites de la phlébographie sont la nécessité d'une injection iodée, une variabilité inter observateur, un coût élevé et la difficulté voire l'impossibilité d'explorer certaines veines (fémorale profonde, pelvienne, jumelles).

### B-FORMES CLINIQUES

#### 1- FORMES SYMPTOMATIQUES

##### 1-1- Phlébite bleue

Le caractère très obstructif de la TVP peut être responsable d'un ralentissement artériel avec une ischémie du membre (extrémité froide, une cyanose avec abolition des pouls). C'est une urgence vasculaire qui outre le traitement anticoagulant, elle nécessite une prise en charge dans un centre spécialisé en vue d'une thrombectomie ou d'une aponévrotomie de décharge peut s'imposer.

##### 1-2- Formes asymptomatiques

La TVP peut être révélée par une embolie pulmonaire dans un nombre non négligeable de cas.

#### 2- FORMES TOPOGRAPHIQUES

##### 2- 1- TV Distales :

Elles sont localisées au niveau des veines surales, peu emboligènes et ne laissant généralement pas de séquelles locales.

##### 2-2- TV Superficielle (TVS)

En dehors des TVS survenant sur veines variqueuses, les TVS méritent la même attention que les TVP isolées. L'association TVS et TVP est fréquente. Les risques emboligènes et étiologiques des TVS extensives sont voisins de ceux des TVP isolées.

### 2-3- TV Pelviennes

Elles surviennent dans un contexte de chirurgie abdomino-pelvienne, de grossesse, de post-partum. Les signes cliniques, lorsqu'ils sont présents, sont pelviens (douleur utéro-vaginale, troubles urinaires) ou généraux (fièvre). Le diagnostic est difficile car les veines thrombosées sont ovariennes, utérines, hypogastriques et pouvant s'étendre au réseau iliaque. L'efficacité de l'héparine sur les signes cliniques est le meilleur test diagnostique.

### 2-4- Thrombose de la veine cave inférieure

Elle peut être le siège de l'extension d'un thrombus iliaque ou d'un thrombus veineux rénal. Les signes cliniques peuvent être bilatéraux, notamment l'œdème étendu jusqu'aux cuisses. Une circulation collatérale superficielle peut être observée au niveau abdominal.

### 2-5 Thrombose de la veine cave supérieure

Elle se manifeste par un syndrome cave supérieur se traduisant par un œdème du visage en pèlerine avec une circulation veineuse collatérale thoracique.

### 2-6 TV des membres supérieurs

Le tableau est habituellement évocateur avec des douleurs et un œdème du membre supérieur, dans un deuxième temps apparaît une circulation collatérale du moignon de l'épaule et de la face antérieure du thorax. Les étiologies sont dominées par les thromboses sur cathéter, la pathologie néoplasique et les anomalies de l'hémostase.

## 3- FORMES SELON LE TERRAIN

### 3-1- TV du sujet âgé

La TVP du sujet âgé est grave et multifactorielle mais l'étiologie néoplasique reste la principale cause.

### 3-2- TV de l'enfant

La TVP est exceptionnelle chez l'enfant (en raison du taux élevé de l'alpha 2 macroglobuline qui confère un rôle protecteur par son action anti-thrombotique), sa survenue impose une enquête étiologique soignée.

## III- DIAGNOSTIC

### A- DIAGNOSTIC POSITIF

#### 1- FACE A UNE SUSPICION CLINIQUE DE TVP

En l'absence de signes cliniques suffisamment sensibles et spécifiques pour affirmer ou infirmer le diagnostic de TVP, la démarche diagnostique repose dans un premier temps sur l'estimation de la probabilité clinique. Celle-ci permettra de guider la réalisation des examens complémentaires. Parmi les scores de probabilité clinique développés, le score de Wells est le plus utilisé (Annexe 2). Si le score est inférieur ou égal à 1, la probabilité de TV-Pest faible (prévalence de TVP 5 %), si le score est compris entre 1 et 2, la probabilité de TVP est modérée (prévalence 17 %) et si le score est supérieur ou égal à 3, la probabi-

lité de TVP est élevée (prévalence 53 %). Une probabilité faible ou intermédiaire conduit en premier lieu à la réalisation de DD qui, négatifs, permettront d'exclure le diagnostic. Au contraire, une probabilité élevée doit conduire à la réalisation dans les plus brefs délais de l'échographie-doppler veineux.

### 2- CONTEXTE DE TVP ASYMPTOMATIQUE (EP)

L'écho doppler n'offre une sensibilité que de 50%.

### 3- RECIDIVE DE TVP

Il est parfois difficile de différencier entre une récurrence de TVP ou une TV ancienne avec une aggravation récente du syndrome post-phlébitique.

### B-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Aucuns signes cliniques de TVP, même le classique signe de Homans, n'est pas spécifique. La douleur peut faire évoquer une sciatgie tronquée, un hématome... L'œdème peut traduire une compression veineuse par une adénopathie ou une tumeur pelvienne, la présence d'un kyste synovial (de Baker), un lymphoedème ou un syndrome post-thrombotique. Les signes inflammatoires sont observés au cours d'un érysipèle, d'une lymphangite ou d'une cellulite inflammatoire. Une dilatation des veines superficielles peut accompagner une insuffisance veineuse chronique ou une compression veineuse. Il est dès lors évident qu'au-delà des différents diagnostics susceptibles d'être évoqués, toute suspicion doit être affirmée ou infirmée par les examens complémentaires appropriés.

### C-DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Une fois le diagnostic positif posé, une enquête étiologique adaptée et orientée sera entamée. Elle ne doit en aucun cas retarder la prise en charge thérapeutique adéquate. Le diagnostic étiologique de TV s'appuie toujours sur une analyse soignée du contexte clinique s'efforçant à rechercher les facteurs de risque et les associations pathologiques (immuno-hématologiques chez les sujets jeunes et néoplasiques au-delà de 50 ans). En effet, Les facteurs de risque thrombo-emboliques sont multiples et peuvent être intriqués. Le terme de thrombophilie est aujourd'hui préféré à celui d'hypercoagulabilité. Nous les distinguerons en acquis ou en constitutionnels, définissant ainsi la thrombophilie acquise ou constitutionnelle.

### 1. LE TERRAIN

L'âge : une liaison positive indiscutable existe entre fréquence de la MVTE et âge. Le risque double à chaque décennie après 40 ans.

Les antécédents de TV, l'obésité ainsi que les antécédents d'insuffisance veineuse et de varices des membres inférieurs sont également des facteurs de risque.

L'immobilisation et l'alitement est un facteur de risque indéniable, mais ne doit en aucun cas dispenser d'une recherche étiologique.

Les voyages aériens prolongés

Au cours de entérocolopathies inflammatoires chroniques, en particulier la maladie de Crohn, il a été récemment montré l'existence d'un état préthrombotique.

### 2. THROMBOPHILIE ACQUISE

## 2-1 Les causes chirurgicales

Certaines circonstances chirurgicales sont à haut risque thrombogène. L'âge supérieur à 40 ans, l'alitement de plus de 5 jours, les antécédents de MVTE, la chirurgie orthopédique et carcinologique sont les facteurs de risque les plus importants.

## 2-2 Les causes médicales

### a- La pathologie cancéreuse

L'association clinique existant entre la thrombose et le cancer est incontestable. La triade de Virchow constitue toujours un point de départ de l'approche du développement de la thrombose dans le cancer. La MVTE peut révéler un cancer occulte ou survenir à n'importe quel moment de l'évolution d'un cancer connu. Le potentiel thrombogène serait différent selon le cancer considéré. Les cancers du pancréas et de l'estomac semblent venir en tête des néoplasies révélées par une MVTE. La notion d'une TV de siège insolite et surtout d'une TV superficielle récidivante doit faire suspecter une néoplasie sous-jacente. Le dépistage en absence de point d'appel, comprend habituellement un dosage des PSA (antigènes spécifiques de prostate) chez l'homme, un examen gynécologique, un frottis cervico-vaginal, une mammographie et une échographie pelvienne chez la femme. Une radiographie du thorax est effectuée dans les deux sexes. Les autres examens ne sont pas systématiques, mais indiqués en fonction de la clinique. Une surveillance clinique répétée sur au moins 1 an est indispensable.

### b- La pathologie cardiovasculaire

L'incidence des TVP augmente au décours de l'infarctus du myocarde non anticoagulé et dans l'insuffisance cardiaque congestive. Au décours de l'accident vasculaire cérébral constitué, le risque de TVP est élevé particulièrement dans le membre hémiplégique.

### c- Les maladies systémiques

La plupart des maladies systémiques surtout lors des poussées peuvent s'accompagner de TV.

Le lupus érythémateux systémique : La survenue de TV est fréquente, et particulièrement la première année suivant le diagnostic. Le risque semble essentiellement lié à la présence d'anticorps anti-phospholipides (APL) et d'anticoagulants circulants lupiques.

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) se définit par des manifestations cliniques (thromboses veineuses et / ou artérielles, fausses couches à répétition) associées à des APL persistants dans le temps. Il s'agit principalement de l'apparition d'un des APL est responsable de thromboses. Les APL peuvent s'exprimer soit sous forme d'antithrombinase (ou anticoagulant circulant de type lupique) qui allonge le TCA, soit sous forme d'anticardiolipine soit sous forme d'antiglycoprotéine.

Dans la maladie de Behçet, les TV sont fréquentes et parfois révélatrices. L'association à une aphtose buccale ou bipolaire devrait faire évoquer la maladie.

Dans la maladie de Léo Buerger, les TV sont classiques, souvent associées à une atteinte artérielle avec troubles trophiques chez des sujets jeunes et tabagiques.

### d- Le syndrome inflammatoire

Au cours des syndromes inflammatoires, la thrombocytose, l'hyperfibrinémie et l'augmentation des facteurs V et VIII sont des facteurs thrombogènes.

### e- Les affections hématologiques

Au cours des syndromes myéloprolifératifs, on observe une incidence très élevée de TVP. Devant un syndrome de Budd Chiari, on doit rechercher tout particulièrement une hémoglobinurie paroxystique nocturne (syndrome de Marchiafava-Micheli) et un syndrome myéloprolifératif. Les affections s'accompagnant d'une augmentation de la viscosité (polyglobulie, drépanocytose, paraprotéine, déshydratation...) peuvent se compliquer de MVTE.

### f- Les syndromes néphrotiques

Un taux d'albuminémie inférieur à 20 gr/l expose au risque de TV en particulier des veines rénales.

### g- La grossesse

À âge égal, la grossesse multiplie par 5 le risque de TVP, qui survient dans 80% des cas après la 28e semaine et surtout en post-partum.

### h- L'hyperhomocystéinémie

Une hyperhomocystéinémie modérée, pouvant être liée à un déficit en vitamines B6, B12 et acide folique, est un facteur de risque pour le développement de TV mais également d'athérosclérose précoce.

## 2-3 LES MÉDICAMENTS

### a- Thromboses et thrombopénies à l'héparine

La survenue d'une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est un phénomène rare, mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Le risque majeur est la survenue de thrombose. Le risque de survenue d'une TIH ne dépend ni de la voie d'administration, ni de la dose administrée, ni du type d'héparine utilisée, ni de l'âge du patient. La fréquence serait moindre avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) qu'avec l'héparine non fractionnée. La survenue d'une TIH impose impérativement l'arrêt du traitement.

### b- Thromboses et œstrogénostatifs

Les œstrogènes de synthèse multiplient le risque thrombotique par 3 à 4. Les œstrogénostatifs sont contre-indiqués en cas d'antécédents de TVP et d'anomalies congénitales de l'hémostase.

### c- Thromboses et chimiothérapies anti-cancéreuses

Le rôle thrombogène des chimiothérapies serait lié à une augmentation du taux de fibrinogène.

## 2-4 THROMBOSES ET SYNDROME DE COCKETT

Le syndrome de Cockett est dû à une compression de la veine iliaque primitive gauche par l'artère iliaque primitive droite. Il est à évoquer devant un œdème du membre inférieur gauche, volontiers récidivant.

## 3. THROMBOPHILIE CONSTITUTIONNELLE

Une thrombophilie constitutionnelle doit être recherchée devant :

- une TV survenant avant 40 ans, d'allure primitive, récidivante, à topographie inhabituelle,
- des TV superficielles surtout récidivantes
- des antécédents familiaux de thromboses.

### 3-1 Les déficits en anti-thrombine

Ils sont incontestablement associés à un risque de TV élevé. Plus de 50% des sujets porteurs d'un déficit ont eu un épisode thrombotique avant 30 ans. Le dosage d'AT doit être réalisé avant la mise sous héparine.

### 3-2 Les déficits en protéine C et S

Ils sont plus fréquents que le déficit en AT. L'expression clinique des déficits en PS est légèrement moins forte que celle des déficits en AT, alors que celle des déficits en PC est assez variable d'une famille à une autre. Le dosage des protéines S et C doit être réalisé avant la mise sous AVK. Un déficit en PC (plus rarement en PS) peut être révélé par l'apparition de nécroses cutanées dans les premiers jours d'un traitement AVK. Le mécanisme invoqué est un déséquilibre entre le taux bas de PC, premier facteur abaissé par les AVK et les taux encore normaux des autres facteurs de coagulation, ce qui favoriserait l'apparition de thromboses dans la microcirculation. Cette complication peut être prévenue par l'introduction progressive du traitement AVK lorsque le déficit est connu.

### 3-2 Résistance à l'action de la protéine C activée (RPCa)

Il s'agit d'une nouvelle et fréquente cause de thrombophilie familiale, identifiée par Dahlbäck en 1993. Dans le plasma normal, l'apport exogène de PCa, entraîne normalement un allongement du temps de céphaline activée (TCa). En cas d'une RPCa, le TCa demeure inchangé. C'est l'anomalie constitutionnelle responsable de thrombose la plus fréquente. La RPCa est due à une mutation du facteur V ou facteur leiden (arginine 506—→glutamine) qui empêche son activation physiologique par la PCa (Annexe 1).

En 1996, une mutation du gène du G20210A du gène de la prothrombine été identifiée et elle serait responsable de thrombose.

La transmission des déficits en AT, PS, PC ainsi que la RPCa s'effectue sur le mode autosomique dominant, et explique l'existence d'une thrombophilie familiale souvent retrouvée. La confirmation de l'origine congénitale de ces anomalies passe obligatoirement par une enquête familiale. Ce qui les différencie des déficits acquis (qualitatifs ou quantitatifs) rapportés au cours de l'insuffisance hépatique, des coagulations intravasculaires disséminées...

## IV- EVOLUTION

**A. RECHUTE OU EXTENSION :** en rapport avec un sous dosage ou une résistance à l'héparinothérapie (déficit en AT ou TIH).

### B. EMBOLIE PULMONAIRE :

Le tableau clinique est souvent trompeur. Les signes fonctionnels et physiques ne sont pas spécifiques de l'EP. La réalisation d'une radiographie thoracique, d'un électrogramme cardiaque (ECG) et d'une gazométrie doit faire partie du bilan initial de toute TVP à titre de point de repère dans l'optique de survenue d'une EP.

L'EP se manifeste par une dyspnée, une douleur thoracique et une syncope.

La dyspnée peut être soudaine ou d'apparition progressive sur plusieurs semaines ou d'aggravation récente. Les autres symptômes sont des précordialgies, une toux

ou une hémoptysie noirâtre.

L'examen clinique recherche une tachypnée, une tachycardie, des signes de TVP. Une fièvre est également possible.

La radiographie du thorax est surtout utile pour éliminer une autre cause de dyspnée. Elle peut être normale ou mettre en évidence des anomalies non spécifiques (atélectasies en bande, épanchement pleural, élévation d'une coupole diaphragmatique, hyperclarté d'un champ pulmonaire).

La gazométrie artérielle retrouve habituellement une hypoxémie et une hypocapnie (effet shunt).

L'ECG peut être normal. Il peut montrer une tachycardie sinusale ou inconstamment des signes de souffrance du ventricule droit: une inversion des ondes T de V1 à V4, un aspect S1 – Q3 (onde S en D1 et Q en D3), un bloc de branche droit complet ou incomplet.

Une stratification clinique initiale de tout épisode embolique pulmonaire est essentielle à la stratégie diagnostique puis thérapeutique. Le patient est à haut risque de mortalité précoce, s'il est en état de choc ou en hypotension artérielle persistant (Annexe 3).

En dehors de cette situation, il faudrait appliquer les scores de probabilité cliniques de Genève modifié et de Wells (Annexe 4).

La stratégie diagnostique de l'EP est schématisée par l'annexe 5.

Une fois le diagnostic confirmé, une évaluation du pronostic est indispensable. Elle se base sur des arguments (Annexe 6 et 7) :

- Cliniques : Score ISEPs
- Les données de l'échographie cardiaque : le degré de retentissement sur les cavités droites
- Biologiques : l'élévation de BNP et des troponines

**C. RECIDIVE:** le caractère récidivant d'une TVP impose la recherche d'une cause sous jacente. Volontiers une thrombophilie chez un sujet jeune et une pathologie néoplasique chez le sujet âgé.

### D. MALADIE POST-PHLEBITIQUE :

Elle est la complication fonctionnelle la plus redoutable après la TVP. Elle est due à une destruction des valvules et une altération de la paroi veineuse. Le membre inférieur est le siège d'une douleur et d'un œdème qui s'accroissent à l'orthostatisme. Ils s'y associent au cours de l'évolution des troubles trophiques à type d'hyperkératose cutanée, de dermite ocre, de dépigmentation. L'ulcère veineux de jambe est la complication la plus redoutée, elle correspond à l'ouverture spontanée à la peau d'une ectasie superficielle souvent thrombosée.

## V- TRAITEMENT

### A. TRAITEMENT D'UNE TVP A LA PHASE AIGUË

Le but du traitement de la TVP est d'éviter l'extension du caillot, réduire le risque d'EP, réduire les symptômes, prévenir le syndrome post-thrombotique et la récurrence de la TVP. L'anticoagulation est la pierre angulaire du traitement de la TVP

#### 1- TRAITEMENT ANTICOAGULANT

##### 1-1 L'HÉPARINOTHÉRAPIE



Elle doit être initialisée par un bolus intraveineux d'héparine (100 UI/Kg) suivie par un traitement intraveineux soit en continu par 24 heures par pousse seringue, soit en discontinue toutes les 4 heures ou alors par de la calciparine en sous-cutanée toutes les 8 heures avec une posologie adaptée au poids du patient (500 UI/Kg/j) puis en fonction du temps de Céphaline Activée. Quel que soit le mode d'administration du traitement héparinique, l'important étant d'obtenir le plus rapidement possible une efficacité biologique. La posologie est adaptée selon le TCA (1,5 à 2,5 fois le témoin pour une hypocoagulabilité efficace). La prévention de la TIH passe obligatoirement par une surveillance de la numération des plaquettes avant traitement, et tous les 2 à 3 jours à partir du 5ème jour du traitement ainsi qu'un raccourcissement de la durée du traitement héparinique.

## 1-2 LES HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE (HBPM)

Elles sont administrées en une ou deux injections quotidiennes par voie sous-cutanée. Elles sont actuellement devenues le traitement de référence des TVP. La dose est simplement adaptée au poids et ne nécessite ensuite pas de contrôle selon l'activité anti-Xa, ça augmente l'efficacité et la sécurité si on le fait, mais inutile à faire en pratique courante. Les HBPM présentent également un risque inférieur de survenue de TIH, mais le contrôle bi-hebdomadaire de la numération des plaquettes durant le traitement demeure la règle. La facilité d'utilisation des HBPM permet d'envisager un traitement ambulatoire de la TVP, ou une hospitalisation très réduite de 48 heures.

## 1-3 LES ANTICOAGULANTS ORAUX:

Le relais précoce par un anticoagulant oral (dès le premier jour) contribue d'une part à éviter la survenue d'une TIH, et d'autre part à diminuer la durée d'hospitalisation. Les antivitamines K zone thérapeutique doit être comprise entre 2 et 3 pour l'INR (international normalized ratio), c'est à dire le temps de prothrombine (temps de Quick) corrigé. L'expression du taux de prothrombine sous forme d'INR favorise la reproductibilité d'un laboratoire à un autre et accroît ainsi la sécurité du traitement.

Les anticoagulants oraux directs (AODs) actuellement disponibles ont un effet pharmacologique prévisible avec une relation dose effet lisible et une large fenêtre thérapeutique. Ils ont peu d'interactions médicamenteuses connues (antirétroviraux VIH et antifongiques) et pas d'interaction alimentaire significative. Ils ciblent spécifiquement un seul facteur de la coagulation : facteur Xa pour le rivaroxaban, l'apixaban et l'édoxaban et le Facteur IIa pour le dabigatran. Les AODs ne nécessitent pas d'adaptation de doses, donc de suivi d'hémostase spécifique. Ils présentent donc un avantage certain chez les patients avec des INR difficiles à équilibrer qui ne présentent pas de contre-indication. Leur utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère. Des mesures de la créatininémie devront donc être réalisées avant le début de traitement et au cours du suivi. Leur profil permet une amélioration de la balance bénéfice/risque quel que soit le type d'AOD.

## 2- AUTRES MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES

### 2-1 L'INTERRUPTION PARTIELLE DE LA VEINE CAVE INFÉRIEURE

Elle permet par la mise en place d'un filtre cave une prévention des migrations emboliques. Les indications principales sont les échecs et les contre-indications du traitement anticoagulant.

## 2-2 UNE THROMBECTOMIE VEINEUSE

Elle devient impérative en cas de phlébite bleue avec une ischémie aigue.

## 2-3 THROMBOLYSE

Elle n'est indiquée qu'en cas d'EP avec état de choc, il faut toujours vérifier les contre-indications.

## 3- DURÉE DE TRAITEMENT

La durée du traitement anticoagulant varie de 3 à 6 mois ou plus en fonction de la topographie de la TVP et du contexte.

## 4- SITUATIONS PARTICULIÈRES

TVP ou EP associée à un cancer : Il est recommandé de traiter par HBPM à dose curative et non par des AVK.

## B- TRAITEMENT PREVENTIF

Il repose sur le lever précoce, une mobilisation rapide des patients et des règles d'hygiène veineuse simples, surélévation des membres, exercices respiratoires, contention élastique.

En fonction du risque de TVP qui doit être estimé individuellement, on peut prescrire un traitement anticoagulant à visée prophylactique. Les HBPM se sont également imposées dans cette indication comme le traitement le plus simple (une seule injection) et le plus efficace. Leur dose varie selon chaque héparine, et selon le degré de risque (modéré ou élevé) que l'on cherche à prévenir.

La prévention par HBPM permet d'éviter la survenue de TV en milieu chirurgical (post-opératoire ou lors d'une immobilisation prolongée). En milieu médical, la prévention est justifiée chez tout malade alité présentant des facteurs de risque associés : âge avancé, obésité importante, varices des membres inférieurs, antécédents de MVTE, déficit connu en inhibiteurs physiologiques de la coagulation.

En préventif, Une clearance de la créatininémie inférieure à 30 ml/mn n'est plus une contre-indication et il convient juste d'adapter les doses.

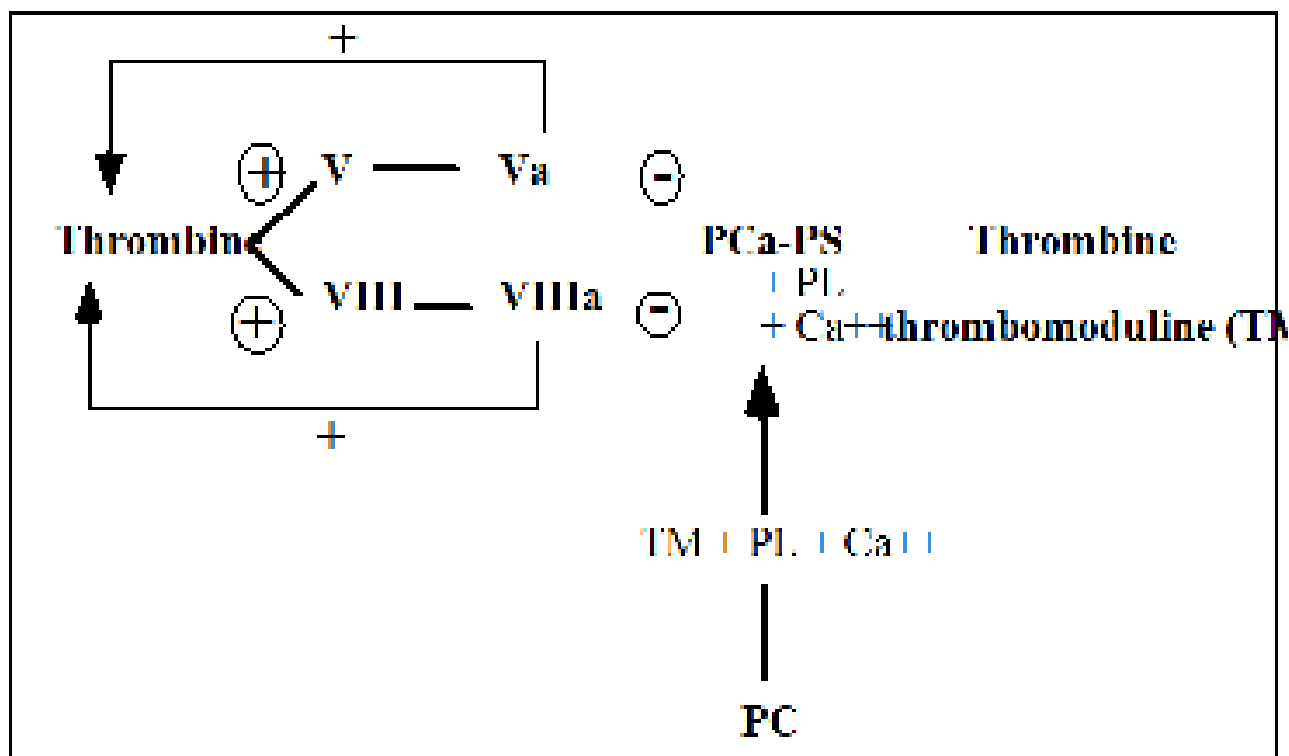
## VI- CONCLUSION

La MVTE reste fréquente et grave. Le diagnostic clinique est difficile en raison de l'absence de sensibilité et de spécificité des signes cliniques. L'examen complémentaire de première intention est l'écho doppler veineux. Le dosage des D-Dimères est une possibilité pour exclure une MVTE évolutive, s'il sont négatifs. La MVTE est souvent multifactorielle. Parfois, elle apparaît de façon inopinée chez un sujet jusque-là indemne et se discute alors le bilan étiologique à réaliser, en particulier lorsque la TV est récidivante ou de siège inhabituel. L'enquête étiologique est dominée par deux grands cadres : la recherche d'un cancer occulte et la recherche d'une anomalie de l'hémostase. Les HBPM sont devenues le traitement de référence. Le traitement anti vitamine K est débuté précocement.



## ANNEXES

ANNEXE 1 : FIGURE SIMPLIFIÉE DE L'HÉMOSTASE ET DES RÉGULATEURS



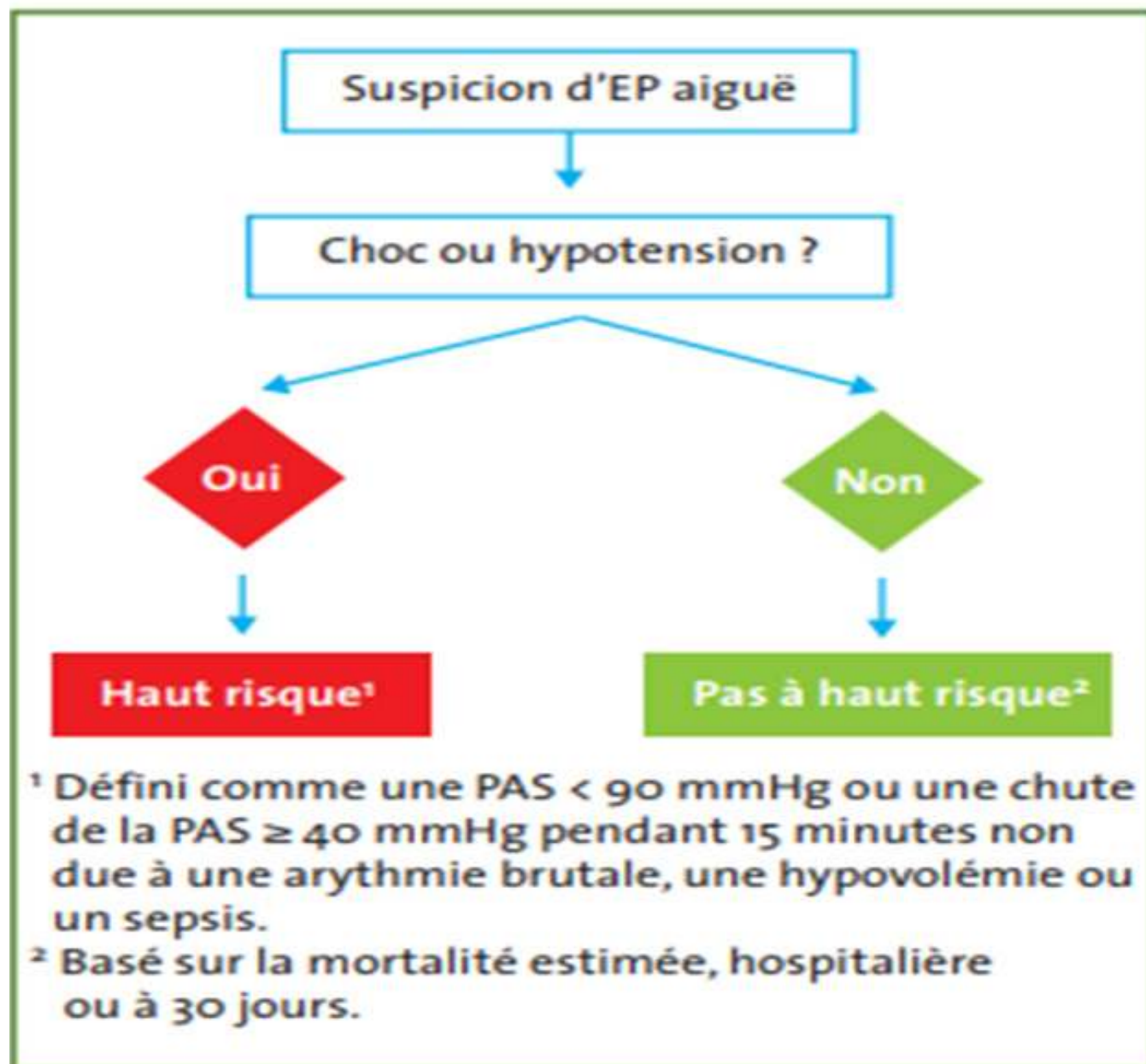
## Probabilité clinique de thrombose veineuse profonde selon le Score de Wells

Paramètres cliniques	scores
△ Cancer évolutif au cours des six derniers mois (traitement actif ou palliatif)	1
△ Paralysie, parésie ou immobilisation récente (par un plâtre) des membres inf.	1
△ Alitement récent de plus de 3 jours ou intervention chirurgicale importante dans les 4 dernières semaines	1
△ Douleur à la pression sur le trajet du système veineux profond	1
△ Edème de tout le membre inférieur	1
△ Gonflement du mollet de plus de 3 cm par rapport au membre sain (mesuré 10 cm sous la tubérosité tibiale)	1
△ Edème à godet (plus important au niveau du membre atteint)	1
△ Veines collatérales superficielles (non variqueuses)	1
△ Autre diagnostic aussi ou plus probable que celui d'une thrombophlébite profonde	-2

### Liste des diagnostics différentiels de la TPP (AIDE MÉMOIRE)

- a. Étirement et déchirure musculaire
- b. Lymphangite-obstruction lymphatique
- c. Insuffisance veineuse chronique-varicosité
- d. Kyste de Baker
- e. Cellulite
- f. Affections au genou
- g. Atteinte artérielle

**SCORE :**      \* Probabilité modérée à élevée : 2 ou plus  
                      \* Probabilité faible : ≤ à 1

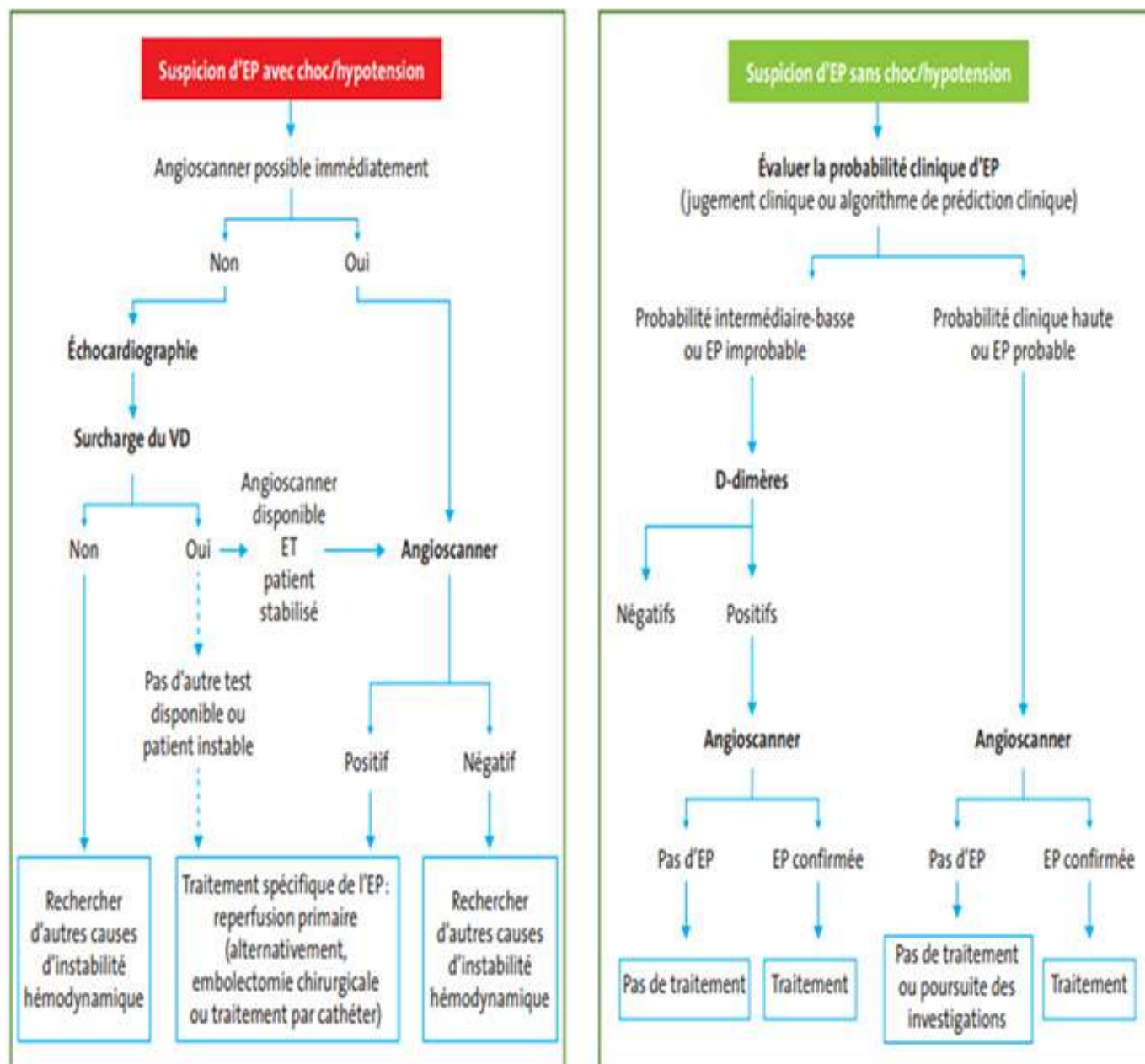


# ANNEXE 4 : SCORES DE PROBABILITÉ CLINIQUE DE L'EP

Critères	Quotation	
Algorithme de Wells	Version originale	Version simplifiée
Antécédent de MVTE	1,5	1
Fréquence cardiaque $\geq 100$ bpm	1,5	1
Intervention chirurgicale ou immobilisation dans le mois précédent	1,5	1
Hémoptysie	1	1
Cancer en évolution	1	1
Signes cliniques de TVP	3	1
Diagnostic différentiel moins probable que celui d'EP	3	1
Probabilité clinique de "Wells" =		
Score à trois niveaux		
Basse	0-1	Non disponible
Intermédiaire	2-6	Non disponible
Haute	$\geq 7$	Non disponible
Score à deux niveaux		
EP improbable	0-4	0-1
EP probable	$\geq 5$	$\geq 2$
Score de Genève révisé	Version originale	Version simplifiée
Antécédent de MVTE	3	1
Fréquence cardiaque 75-94 bpm	3	1
Fréquence cardiaque $\geq 95$ bpm	5	2
Intervention chirurgicale ou fracture dans le mois précédent	2	1
Hémoptysie	2	1
Cancer en évolution	2	1
Douleur unilatérale à un membre inférieur	3	1
Douleur à la palpation profonde d'un membre inférieur et œdème unilatéral	4	1
Âge $> 65$ ans	1	1
Probabilité clinique de "Genève" =		
Score à trois niveaux		
Basse	0-3	0-1
Intermédiaire	4-10	2-4
Haute	$\geq 11$	$\geq 5$
Score à deux niveaux		
EP improbable	0-5	0-2
EP probable	$\geq 6$	$\geq 3$



## ANNEXE 5 : STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE EN CAS DE SUSPICION D'EP



## ANNEXE 6: SCORES DE SÉVÉRITÉ DE L'EP (ISEP-ISEPS)

Paramètres	Version originale (ISEP)	Version simplifiée (ISEP-s)
Âge	Âge en années	Âge > 80 ans : 1
Sexe masculin	+ 10	–
Cancer	+ 30	1
Insuffisance cardiaque chronique	+ 10	1
Maladie pulmonaire chronique	+ 10	
Fréquence cardiaque $\geq 110$ bpm	+ 20	1
TA systolique < 100 mmHg	+ 30	1
Fréquence respiratoire > 30 respirations par minute	+ 20	–
Température < 36 °C	+ 20	–
Altération de l'état mental	+ 60	–
Saturation artérielle en oxyhémoglobine < 90 %	+ 20	1
<b>Stratification du risque de décès à un mois (% de risque selon les points)</b>		
	<b>Classe I</b> $\leq 65$ points : très bas (0-1,6 %) <b>Classe II</b> de 66-85 points : bas (1,7-3,5 %) <b>Classe III</b> : 86-105 points : modéré (3,2-7,1 %) <b>Classe IV</b> : 106-125 points : haut (4,0-11,4 %) <b>Classe V</b> : > 125 points : très haut (10,0-24,5 %)	<b>0 point</b> : 1,0 % <b><math>\geq 1</math> point</b> : 10,9 %



Risque de décès à un mois		Paramètres et scores			
		Choc ou hypotension	Classes ISEP III-V ou classe ISEP simplifiée > 1	Signes de dysfonction VD à l'imagerie	Biologie
Haut		+	(+)*	+	(+)*
Intermédiaire	Intermédiaire-haut	-	+	Les deux positifs	
	Intermédiaire-bas	-	+	0 ou 1 positif	
Bas		-	-	Évaluation optionnelle ; si elle est faite, les deux négatifs	

\* Aucun score ni aucun test biologique ne sont nécessaires : lorsqu'il y a choc/hypotension le risque est toujours élevé.

# LES SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir un syndrome paranéoplasique
- 2- Reconnaître les caractéristiques d'un syndrome paranéoplasique
- 3- Citer les différents syndromes paranéoplasiques endocriniens, neurologiques, rhumatologiques et cutanés.
- 4- Associer les principaux syndromes paranéoplasiques aux néoplasies respectives
- 5- Reconnaître les caractéristiques cliniques des principaux syndromes paranéoplasiques

## I- INTRODUCTION/DÉFINITION

**Les syndromes paranéoplasiques (SPN) sont définis par un ensemble de manifestations cliniques et/ou biologiques accompagnant une néoplasie, mais non induits directement par son extension locale ou métastatique ni par l'action d'une substance sécrétée physiologiquement par le tissu d'origine de la tumeur.**

**Le SPN peut précéder, parfois de plusieurs années, l'expression clinique ou radiologique de la tumeur, constituant ainsi un mode de révélation de celle-ci.**

**Le SPN doit logiquement disparaître lors de la guérison de la néoplasie. Sa persistance doit suggérer un traitement insuffisant, une récurrence ou une métastase.**

## II- LES SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES ENDOCRINIENS

Semblent être les plus fréquents, liés à la sécrétion et à la libération d'hormones ou de fractions actives d'hormones qui n'existent pas à l'état physiologique : Il s'agit d'une sécrétion ectopique. L'hormone produite peut être identique à l'hormone naturelle ou comporter des différences structurales biochimiques, tout en reproduisant la même action.

### II-1 : SYNDROME DE CUSHING PARANÉOPLASIQUE :

Le plus fréquent des SPN endocriniens. Le syndrome de Cushing est paranéoplasique dans 10 à 25 % cas, et est lié à la sécrétion ACTH, et plus rarement CRH.

Il peut compliquer :

- 1- Cancers poumon anaplastiques à petites cellules poumon ;
- 2- Tumeurs carcinoïdes ;
- 3- Tumeurs endocrines du pancréas ;
- 4- Cancer médullaire de la thyroïde ;
- 5- Phéochromocytome

**Sur le plan clinique**, il diffère de la maladie de Cushing par l'existence de plus :

- Hyperpigmentation
- Hirsutisme

- HTA
- Syndrome œdémateux voire anasarque
- Asthénie
- Amyotrophie

La dysmorphie cushingoïde n'a généralement pas le temps d'apparaître

**À la biologie**, on retrouve :

- Une alcalose métabolique ;
- Une intolérance glucides
- Cortisolémie et cortisol libre urinaire très élevés non freinables ni stimulables
- ACTH ↑↑ (>200 pg/ml)

### II-2 : SYNDROME DE SCHWARTZ BARTTER

Lié à une sécrétion inappropriée d'ADH et est souvent associé aux :

- 1- Cancer poumon à petites cellules ;
- 2- Tumeurs système nerveux central ;
- 3- Tumeurs digestives, génitales, thymomes.

Les manifestations cliniques liées à l'hyponatrémie peuvent varier d'une désorientation légère à un état comateux.

Sur le plan biologique, il réalise :

- Une hyponatrémie sévère ;
- Hypoosmolarité plasmatique ;
- Hyperosmolarité urinaire
- Hypernatriurèse.

### II-3 : ACROMÉGALIE PARANÉOPLASIQUE :

Liée à une sécrétion tumorale de GHRH, et constitue 1 % de l'ensemble des acromégalies. La sémiologie acromégale et sa traduction biologique est identique à celles de l'acromégalie par adénome hypophysaire.

Se voit principalement au cours des tumeurs bronchiques et carcinoïdes.

### II-4 : HYPOGLYCÉMIE PARANÉOPLASIQUE :

Cette hypoglycémie peut être en rapport avec :

- Excès de consommation tumorale de glucose ;
- Production tumorale d'insuline like Growth Factor ;
- Augmentation du nombre des récepteurs périphériques à l'insuline ;
- Production tumorale d'insuline.

## II-5 : HYPERCALCÉMIE PARANÉOPLASIQUE :

Elle réalise le même tableau clinique que les autres hypercalcémies et est due :

- Destruction osseuse directe par la tumeur ;
- Sécrétion PTHrp ;
- Accélération de la résorption osseuse par les cytokines (ex. : ostéoprotégine).

Se voit principalement au cours :

- 1- Sarcomes volumineux (2/3 cas) ;
- 2- Hépatocarcinome ;
- 3- Cancers surrénaliens.

## II-6 : PRODUCTION ECTOPIQUE DE GONADOTROPHINE PLACENTAIRE (HCG) :

Sera responsable d'une gynécomastie chez l'adulte et d'une puberté précoce chez l'enfant.

Se voit au cours :

- Cancer du poumon ;
- Hépatocarcinome/ Hépatoblastomes ;
- Tératomes médiastinaux ;
- Tumeurs carcinoïdes ;
- Tumeurs intracrâniennes.

## II-7 : HYPERTHYROÏDIE :

Conséquence de l'activité TSH-like de HCG produite en grande quantité ; peut compliquer une mole hydatiforme ou un choriocarcinome.

## III- LES SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES NEUROMUSCULAIRES

Les SPN neurologiques au sens strict sont présents dans environ 4-5 % des patients oncologiques. Ils peuvent atteindre aussi bien le cerveau/cervelet, la moelle, le système nerveux périphérique que les muscles, respectivement la jonction neuromusculaire. Les mécanismes auto-immuns jouent un rôle pathophysiologique important, tel qu'ils ont pu être mis en évidence lors de myasthénie grave et lors de syndrome de Lambert-Eaton.

### III-1 : ENCÉPHALITES

Souvent associée aux néoplasies anaplastiques à petites cellules pulmonaires et à moindre fréquence les autres cancers bronchiques et extrabronchiques : Adénocarcinome estomac, tumeurs gynécologiques et le lymphome de Hodgkin.

Sur le plan biologique, on note la présence d'anticorps anti-HU, qui sont un épitope commun à certaines tumeurs malignes et aux noyaux neuronaux ; la reconnaissance par le système immunitaire de certains antigènes HU d'origine tumorale pourrait favoriser le développement d'anticorps anti HU et entraîner l'atteinte SNC par réaction croisée.

Il peut s'agir d'une :

**1- ENCÉPHALITE LIMBIQUE** : se traduisant par des troubles du comportement, caractère et de la mémoire, comitialité, syndrome dépressif, hallucinations et anxiété ; évoluant vers une démence irréversible.

**2- ENCÉPHALITE DU TRONC** : se traduisant par des vertiges, nausées, vomissements, nystagmus, ataxie et parfois mouvements involontaires et paralysie des nerfs crâniens.

### 3- LEUCOENCÉPHALITE MULTIFOCAL PROGRESSIVE :

En rapport avec des lésions de la SB du SNC induites par un papovavirus, infection opportuniste survenant lors de pathologie lymphoproliférative. Elle se traduit sur le plan clinique par une faiblesse, détérioration intellectuelle, troubles de la personnalité, de la marche et dysarthrie. L'évolution est rapidement fatale.

## III-2 : ATTEINTES CÉRÉBELLEUSES :

### 1- LA DÉGÉNÉRESCENCE CÉRÉBELLEUSE CORTICALE :

Généralement au cours des cancers gynécologiques surtout ovariens, et caractérisée par la présence d'Ac anti cellules de purkinje=anti Yo dans le LCR.

Sur le plan clinique, le tableau est dominé par une ataxie cérébelleuse, une dysarthrie, un nystagmus, des troubles statiques et cinétiques ; s'y associe des signes extra cérébelleux : Opsoclonie et syndrome démentiel. L'évolution est irréversible.

### 2- SYNDROME OPSOCLONIE-MYOCLONIE- ATAXIE CÉRÉBELLEUSE :

Généralement au cours des neuroblastomes de l'enfant et plus rarement néoplasies gynécologiques et pulmonaires.

Sur le plan clinique, on objective des mouvements oculaires en saccades involontaires, arythmiques et multidirectionnels de grande amplitude associés à des mouvements myocloniques de la tête, tronc, membres et une ataxie cérébelleuse.

### III-3 : LES MYÉLITES :

Il peut s'agir de :

- Pseudo sclérose latérale amyotrophique (Lymphomes hodgkiniens ou LMNH, thymomes)
- Myélopathies nécrosantes aiguës ou subaiguës (Cancers poumons, rein, sein, ovaire, thyroïde et prostate, lymphomes) ; elle entraîne une paraplégie flasque massive associée à un déficit sensitif, manifestations sphinctériennes et respiratoires.

### III-4 : ATTEINTES DU SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE :

Constituent les SPN neurologiques les plus fréquents.

#### 1- NEUROPATHIE SENSITIVE SUBAIGUË DE DENNY BROWN

S'associe principalement aux **cancers pulmonaires à petites cellules** et parfois cancers sein, ovaire et tube digestif, lymphomes et myélome.

Sur le plan clinique, on objective des douleurs spontanées des membres, paresthésies et ataxie.

**2- LES AUTRES** : Neuropathies sensitivo-motrices aiguë ou subaiguë type pseudo -Guillain Barré (Hémoopathies malignes), la neuropathie sensitivo-motrice chronique de Wyburn Mason (Hémoopathies malignes) et la neuropathie dysautonomique.

### III-5 : ATTEINTES DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE :

**1- MYASTHÉNIE :** Réalise un tableau clinique typique avec positivité des ac anti R Aéthlcholine positifs dans 90 %.

**2- LE SYNDROME DE LAMBERT EATON :** Fait partie des SNP les plus fréquents. On estime qu'environ 1-2 % des patients souffrant de cancer bronchique à petites cellules en sont touchés, les hommes plus fréquemment que les femmes [16]. Son mécanisme pathophysiologique s'explique par l'inhibition présynaptique par des anticorps de la libération d'acétylcholine contrôlée par les canaux calciques. Le tableau clinique comporte une fatigue générale, des myalgies et une faiblesse musculaire, particulièrement des membres inférieurs, une ptose et une dysrégulation neurovégétative. Sur le plan biologique, on peut retrouver des Ac anti-VGCC (anti-voltage-gated calcium channel) dans 85 % cas.

## IV- LES SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES CUTANÉS

### IV-1 : SYNDROMES CLASSIQUEMENT PARANÉOPLASIQUES

#### A- ACANTHOSIS NIGRICANS:

Il est paranéoplasique dans 20 – 50 % cas, réalisant sur le plan sémiologique des plaques noirâtres mal limitées symétriques, rugueuses, hyperkératosiques, papillomatoses, touchant surtout les grands plis, le cou, les aréoles mammaires, la région génitale et l'ombilic.

Le caractère malin est suggéré par :

- Un début brutal ;
- Âge >40 ans ;
- Lésions sévères s'étendant rapidement avec pigmentation diffuse ;
- Présence d'un prurit, d'atteinte muqueuse, d'une kératose palmoplantaire.

Les néoplasies les plus fréquemment associées : Adénocarcinome digestif (Gastriques), œsophagien, colorectal, pancréatique, bronchique, prostatique et thyroïdien.

NB : L'acanthosis Nigricans peut être bénin : juvénile, Obésité, insulino-résistance.

#### B- SIGNE DE LESER TRELAT :

Il s'agit d'une efflorescence de verrues séborrhéiques, localisées surtout au tronc et aux extrémités. Un prurit ainsi qu'un acanthosis nigricans peuvent y être associés. Ce signe peut être paranéoplasique surtout d'un adénocarcinome gastrique, lymphome, ou d'une néoplasie sein ou des poumons.

#### C- AKROKÉRATOSE PARANÉOPLASIQUE DE BAZEX :

Les lésions évoluent en 3 stades :

- Éruptions limitées, extrémités des doigts, orteils, région péri unguéale, partie médiane de la pyramide nasale, partie médiane de la pyramide nasale, partie périphérique du pavillon des oreilles ;
- Envahissement des doigts et des oreilles qui se recouvrent de squames épaisses avec destruction progressive de l'ongle. Les lésions nasales s'étendent et débordent sur les joues et la lèvre supérieure ;

- Extension vers le cuir chevelu, le tronc, les coudes, bras, jambes et genoux.

Il est toujours associé à un épithélioma spinocellulaire des voies aérodigestives supérieures, pouvant être révélateur dans 2/3 cas.

#### D- ICTHYOSE ACQUISE :

Réalise une atteinte sèche rugueuse écailleuse diffuse ne respectant pas les plis. Associée principalement aux lymphomes :

#### E- SYNDROME CARCINOÏDE :

Les manifestations peuvent être paroxystiques (flush, avec succession de congestion cyanique et de pâleur des téguments prédominants au tronc et au visage, durant 30 min, pouvant être déclenché par le stress ou la palpation de la tumeur) ou permanentes (érythème et télangiectasies de la partie supérieure du tronc avec parfois état sclérodermiforme avec parfois bronchospasme, hépatomégalie, diarrhée).

Associé aux tumeurs carcinoïdes grêle, appendice, et du rectum.

Le diagnostic biologique se base sur une augmentation 5HIAA.

**F- AUTRES :** Erythema gyratum repens, Erythema necrolytique migrateur (Glucagonome), Hypertrichose lanugineuse acquise

### IV-2 : SYNDROMES OCCASIONNELLEMENT PARANÉOPLASIQUES :

**A- PRURIT :** Modéré touchant les zones pré tibiales, les cuisses, partie supérieure thorax, face, face extension membres supérieurs, parfois associés à une urticaire.

La topographie est parfois évocatrice de la néoplasie sous-jacente : vulvaire (col utérin), anal (recto sigmoïdien), narines (Tumeurs cérébrales= pathognomonique).

**B- SYNDROME DE SWEET :** Réalise cliniquement des plaques bien limitées, rouge foncé sur lesquelles se greffent des vésico-pustules amicrobiennes, bilatérales, asymétriques, non prurigineuses, d'évolution centrifuge, touchant la face d'extension des avant-bras, mains, doigts et cou. Une fièvre, des arthralgies voire des arthrites, une conjonctivite ou une aptose peuvent être notées.

S'associe principalement aux hémopathies malignes : Leucémie aiguë myéloïde++, Syndrome myélodysplasique et myéloprolifératif.

**C- AUTRES :** Érythème annulaire centrifuge, Érythrodermie, Érythème polymorphe, érythème noueux, Dermatoses bulleuses, pyoderma gangrenosum...

## V- SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES RÉNAUX :

- L'atteinte est surtout glomérulaire : Extramembraneuse (Néoplasie bronchique, digestive, gynécologique, urologique, cutanée), Proliférative extracapillaire (adénocarcinome prostatique, rénal gastrique)
- Parfois LGM, HSF, Amylose AA...

## VI- MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES PARANÉOPLASIQUES :

Les SPN hématologiques stricto sensu sont rares.

### VI-1 : ANOMALIES ÉRYTHROCYTAIRES :

Erythroblastopénie (Thymome), Neutopénies (Poumon), hyper éosinophilie (bronchique, mammaire, hépatocarcinome...)

### VI-2 : ANOMALIES HÉMOSTASES:

- Manifestations hémorragiques : des cas de thrombopénies associées aux syndromes lymphoprolifératifs, tumeurs solides (poumon, sein, rectum, testicule.)
- Thromboses+++ : Rechercher impérativement une néoplasie

## VII- MANIFESTATIONS RHUMATISMALES ET SYSTÉMIQUES PARANÉOPLASIQUES

### VII-1 : OSTEOARTHROPATHIE HYPERTROPHIANTE DE PIERRE MARIE

Associe sur le plan clinique :

- Un hippocratisme digital des mains et orteils ;
- Hypertrophie parties molles des extrémités distales pouvant s'étendre dans les formes sévères aux avant-bras, jambes et massif facial ;
- Polyarthrite des doigts, poignets, chevilles, genoux.

Aux radiographies, présence d'appositions périostées des phalanges, métacarpiens et métatarsiens.

Cette manifestation paranéoplasique est secondaire dans 90 % cas à une tumeur intra thoracique : Poumon, mésothéliome malin, médiastin

NB : N'est pas toujours paranéoplasique : Cardiopathie cyanogène, hépatopathies chroniques, entéropathie inflammatoire, M Basedow.

### VII-2 : OSTÉOMALACIE

Des tumeurs s'accompagnent de la sécrétion d'une ou plusieurs substances circulantes inhibant la réabsorption tubulaire des phosphates et empêchant la 1-hydroxylation de la vitamine D. L'ostéomalacie est révélée par des douleurs osseuses, une faiblesse musculaire à prédominance rhizomélitique, évoluant souvent depuis plusieurs années. Il existe une hypophosphatémie, une calcémie normale, une élévation des phosphatases alcalines, une hyperphosphaturie. La PTH, la 25 OH vitamine D sont normales, la (1-25) OH<sub>2</sub> vitamine D basse.

Les tumeurs responsables sont en majorité bénignes, d'origine vasculaire (hémangiopericytome), ou mésenchymateuse (fibrome, dermatofibrome, schwannome). Des cas liés à un ostéosarcome, un cancer de la prostate existent.

### VII-3 : RHUMATISMES INFLAMMATOIRES PARANÉOPLASIQUES :

**A-POLYARTHRITE ISOLÉE :** Rare. Certains éléments attirent l'attention sans avoir une valeur discriminative forte : un début de la polyarthrite tardif et rapide (après 50 ans), le sexe masculin, une altération de l'état gé-

ral avec fièvre, une atteinte oligo ou polyarticulaire symétrique ou asymétrique épargnant les poignets et les articulations des mains, non déformante, un syndrome inflammatoire franc, l'absence de nodules rhumatoïdes et du facteur rhumatoïde, l'absence de chondrolyse et d'érosion, et sur le plan thérapeutique, la résistance fréquente des symptômes articulaires aux différents traitements y compris la corticothérapie.

### B- POLYARTHRITE AIGÜE OEDÉMATEUSE BÉNIGNE DU SUJET ÂGÉ (RS3PE) PARANÉOPLASIQUE :

Quelques rares observations de cancers solides associés à un RS3PE sont rapportées. Il s'agit volontiers d'adénocarcinomes, chez des hommes âgés de plus de 70 ans. Aux signes du RS3PE se surajoutent parfois une fièvre, souvent une altération de l'état général.

### C- FASCITE PALMAIRE:

La fasciite palmaire se traduit par des troubles vasomoteurs et un œdème des mains, suivis par l'installation assez rapide, bilatérale d'un épaississement nodulaire de l'aponévrose palmaire, entraînant une rétraction des doigts. Une extension aux pieds est présente dans un quart des cas. Le derme est le siège d'une fibrose et d'un infiltrat de cellules inflammatoires. La polyarthrite touche les membres, avec atteinte des doigts, des poignets, des coudes, des genoux.

La néoplasie la plus fréquemment associée : Ovaire.

**D- AUTRES :** Pseudopolyarthrite rhizomélitique, vasculrite....

### VII-4 : SYNDROMES MUSCULAIRES PARANÉOPLASIQUES : DERMATOMYOSITE/ POLYMYOSITE :

Sauf exception, un cancer n'est pas associé aux formes de DM ou de PM du sujet jeune de moins de 40 ans. L'incidence de l'origine paranéoplasique augmente avec l'âge et est plus élevée pour la DM. Le cancer incriminé dans la DM ou PM est d'origine diverse. Dans les deux sexes, cancer pulmonaire, digestif (cancer de l'anus et du rectum), ORL naso-pharyngé, chez la femme, cancer ovarien, utérin ou mammaire et chez l'homme, cancer testiculaire ou prostatique. Plus rarement il s'agit d'un lymphome, d'une leucémie ou d'un mélanome. La traduction clinique de la DM paranéoplasique est proche de celle de la DM non paranéoplasique, à l'exception des lésions dermatologiques ulcéro-nécrotiques qui seraient plus fréquentes dans la forme paranéoplasique. Le syndrome cutané est souvent inaugural, l'atteinte musculaire retardée, mais d'aggravation rapide aboutissant à une impotence fonctionnelle sévère. Mais le risque d'un cancer existe aussi dans les formes décrites sous le nom de DM sans myosite ou DM amyopathique (sans atteinte musculaire). Le pronostic d'une DM ou d'une PM est plus sévère en présence d'un cancer. La fréquence et la gravité de cette association, surtout au cours d'une DM, impliquent une enquête comportant un examen clinique complet, incluant les touchers pelviens pour la recherche dans les deux sexes d'un cancer du rectum ou de l'anus et chez la femme d'un cancer de l'ovaire, une radiographie thoracique, une échographie abdominale et

pelvienne et chez la femme une mammographie, un dosage du CA-125 (pour l'ovaire), chez l'homme un dosage du PSA (pour la prostate) et – si doute au toucher rectal – une échographie prostatique. Les explorations digestives sont à discuter au cas par cas, de même que le scanner thoracoabdominal pelvien.

## VIII- LA FIÈVRE :

Les cancers représentent 25 % des fièvres nues prolongées. Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens sont efficaces et peuvent constituer une épreuve thérapeutique.

## IX- CONCLUSION :

Les syndromes paranéoplasiques regroupent ainsi un large éventail de symptômes et syndromes dont la connaissance pourrait être d'un grand intérêt diagnostique et pronostic.



# LA SARCOÏDOSE

## Intérêt du sujet

La sarcoidose est une affection relativement fréquente de l'adulte jeune. Son évolution est général spontanément favorable mais peut dans un certain nombre de cas occasionner des complications respiratoires ou extra-respiratoires. Sa relative bénignité doit la faire rapidement différencier d'autres affections parfois graves ou malignes de présentation radioclinique similaire (tuberculose ou lymphome).

## Prérequis

- La séméiologie radiologique pulmonaire
- Traité des maladies systémiques. L.Guillevin, 6ème édition (2015)
- D. Valeyre et coll. Sarcoidose. MF. Kahn et coll. Maladies systémiques, Flammarion Ed. (2000)
- Wallaert B. Sarcoidose systémique. Abrégé de médecine interne. Devulder B et coll. Masson Ed (2003).
- Traité de médecine. P. Godeau et coll. Flammarion Ed (1996)
- Statement on sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:736-55

## Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant doit être capable de:

1. Définir la sarcoidose
2. Décrire le granulome sarcoïde en précisant ses localisations en particulier dans l'appareil respiratoire.
3. Reconnaître les différentes circonstances de découverte de la sarcoidose.
4. Décrire les manifestations cliniques et paracliniques observées au cours de l'atteinte médiastino-pulmonaire
5. Décrire les différents types radiologiques de la sarcoidose médiastino -pulmonaire.
6. Décrire les principales manifestations extrathoraciques.
7. Indiquer les différentes investigations appropriées en cas de sarcoidose et savoir interpréter leurs résultats.
8. Poser le diagnostic positif sur des arguments cliniques et paracliniques
9. Reconnaître les principaux diagnostics différentiels radiologiques et histologiques de la sarcoidose en fonction de sa forme clinique.
10. Poser les indications de la corticothérapie au cours de la sarcoidose.
11. Préciser les règles hygiéno-diététiques nécessaires en cas de sarcoidose.

## Activités d'apprentissage

- Etudier ce document de base.
- Analyser des dossiers de malades au cours du stage hospitalier.

## 1- INTRODUCTION

La sarcoidose ou maladie de Besnier-Boeck-Schaumann (communément dénommée BBS) est une granulomatose systémique d'étiologie inconnue, ayant une prédilection pour l'appareil respiratoire et caracté-

sée histologiquement par la présence de granulomes épithélioïdes et géo-antigéniques sans nécrose caseuse aussi bien au niveau thoracique et extra thoracique.

## 2- ETIOPATHOGENIE

Elle est très fréquente dans les pays Européens (particulièrement dans les pays nordiques) et aux USA.

L'incidence maximale s'observe entre 20 et 40 ans ; il existe un deuxième pic d'incidence chez la femme en période péri-ménopausique.

Les femmes sont plus touchées que les hommes, l'incidence étant la même dans les deux sexes avant 40 ans.

Elle est plus sévère chez les sujets de race noire et les asiatiques.

## 3- ÉTUDE CLINIQUE

### 3-1. ETIOLOGIES

L'étiologie de la sarcoïdose est actuellement inconnue mais elle est probablement multifactorielle associant une prédisposition génétique et une exposition à des facteurs environnementaux spécifiques.

- Facteurs génétiques

Leur rôle est suggéré par l'existence de formes familiales de la maladie.

- Agents environnementaux

De nombreux agents connus pour déclencher la formation de granulomes ont été incriminés. Parmi eux, les mycobactéries ont depuis toujours été suspectées d'être à l'origine de la réaction sarcoïdienne du fait des similitudes qui existent entre la sarcoïdose et certaines formes de tuberculose mais leur responsabilité n'a jamais été démontrée.

### 3-2. PATHOGÉNIE

\*Mécanismes immunitaires : La sarcoïdose est la conséquence d'une réponse immunitaire exagérée médiée par les monocytes/macrophages et les lymphocytes T, en réponse à des antigènes non encore identifiés. Cette réponse est caractérisée par la formation de granulomes aux sites des lésions. C'est surtout au niveau des poumons que ces phénomènes ont été étudiés, grâce à l'accessibilité de ces cellules par le LBA.

L'alvéolite est caractérisée par un afflux, au sein de l'alvéole et de l'interstitium pulmonaire, de lymphocytes T et de macrophages. Ces LT sont essentiellement constitués de LT CD4 activés, sécrétant de l'interleukine 2 et un facteur chimiotactique des monocytes MCP-1. Les macrophages sont également activés, comme le montre la production de radicaux libres de l'oxygène, la sécrétion de cytokines et en particulier d'interleukine 1 (facteur activant les lymphocytes) et de facteurs de croissance des fibroblastes.

Cet afflux de cellules immunocompétentes dans les sites sarcoïdiques se fait aux dépens de la périphérie et on observe dans le sang circulant une lymphopénie, une diminution des LT et du rapport CD4/CD8. Cet abaissement de l'immunité cellulaire explique la négativation des tests cutanés d'hypersensibilité retardée.

\*Formation des granulomes sarcoïdiques : Les interactions entre macrophages et LT sont essentielles dans le processus de formation des granulomes. Les macrophages phagocytent la substance étrangère responsable de leur attraction et se transforment progressivement

en cellules épithélioïdes. Parallèlement, les LT infiltrant ces regroupements cellulaires qui s'organisent alors en granulomes.

\* Conséquences et fonctions du granulome :

Le granulome sarcoïdique sécrète de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Il est également le siège d'une hydroxylation en **1α** de la vitamine D à l'origine d'une production anormale de **1α** 25 hydroxycalciférol responsable de l'hypercalciurie et de l'hypercalcémie.

## 4- ANATOMOPATHOLOGIE

Le granulome sarcoïde, qui représente la lésion de base de la sarcoïdose, est un granulome sans nécrose caséuse composé d'une couronne lymphocytaire entourant un follicule central constitué essentiellement de cellules épithélioïdes et de cellules géantes (granulome non caséifiant); mais il est à noter que cet aspect histologique n'est pas spécifique de la sarcoïdose.

Le granulome peut se localiser au niveau de tous les organes mais les atteintes intrathoraciques (ganglions, bronches et poumons) sont les plus fréquentes.

Dans l'appareil respiratoire, les granulomes se localisent préférentiellement dans les septapérilobulaires, dans les zones péri-bronchovasculaires et sous pleurales, dans la sous-muqueuse bronchique et dans l'adventice des veines et des artères pulmonaires.

L'évolution du granulome est en général régressive. Cependant, dans un certain nombre de cas, se développe une fibrose interstitielle diffuse.

## 5- FORMES CLINIQUES PARTICULIÈRES

### 5.1. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

**5.1.1. Découverte sur une radiographie thoracique fortuite chez un sujet asymptomatique :** cette modalité de découverte autrefois classique est actuellement plus rare du fait de l'abandon des contrôles radiographiques systématiques.

**5.1.2. Signes cliniques respiratoires,** à type de toux, dyspnée d'effort...

**5.1.3. Signes extrathoraciques:**

- Signes généraux: exemple : asthénie, fièvre
- Localisation extrathoracique spécifique: exemple : cutanée, oculaire, adénopathie périphérique
- Anomalies biologiques : exemple : hypercalcémie, cholestase

**5.1.4. Le syndrome de Löfgren est un mode de révélation très évocateur;** il associe un érythème noueux, des arthralgies, un fébricule et des adénopathies hilaires bilatérales à la radiographie thoracique; l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine est négative.

### 5.2. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Elles sont dominées par les manifestations thoraciques qui sont observées dans 80 à 90% des cas de sarcoïdose.

**5.2.1. Atteinte thoracique:**

Elle est essentiellement médiastinale et pulmonaire.

**a. Atteinte pulmonaire et ganglionnaire médiastinale:**

- Les manifestations cliniques de l'atteinte respiratoire :

La sarcoidose médiastino-pulmonaire est dans 2/3 des cas totalement asymptomatique. Dans le 1/3 des cas, elle se traduit par une dyspnée apparaissant surtout à l'effort, une toux sèche ou, plus rarement, des hémoptysies ou des douleurs thoraciques. L'auscultation est le plus souvent normale mais elle peut trouver des râles crépitants des bases.

- Les données de l'imagerie :

\*Radiographie du thorax : les manifestations thoraciques de la sarcoidose sont essentiellement radiographiques et se traduisent par des adénopathies et/ou une atteinte parenchymateuse.

- Les adénopathies apparaissent précocément. Elles sont hilaires et/ou médiastinales, le plus souvent latérotrachéales droites ou aortico-pulmonaires. Elles sont habituellement bilatérales et grossièrement symétriques, volumineuses mais non compressives, polycycliques. Rarement, ces adénopathies évoluent vers la calcification (aspect en «coquille d'œuf») au cours des formes anciennes.

- L'atteinte parenchymateuse pulmonaire réalise des aspects souvent variés:

- Le plus souvent : opacités micronodulaires ou réticulo-micro-nodulaires diffuses prédominant dans les régions supérieures et moyennes des poumons

- Plus rarement : opacités macronodulaires et aspect en verre dépoli.

- L'aspect de fibrose pulmonaire est observé quand la maladie est ancienne.

- Ces anomalies radiographiques sont classées en 5 types ou stades:

**Type 0:** radiographie thoracique normale

**Type I:** adénopathies isolées (aspect de « lymphome hilair bilatéral »), souvent asymptomatiques

**Type II:** association d'adénopathies hilaires et d'une atteinte parenchymateuse sans fibrose

**Type III:** atteinte pulmonaire isolée sans adénopathies

**Type IV:** fibrose pulmonaire.

Cette classification radiologique a un intérêt pronostique, les probabilités de résolution spontanée diminuent du type I au type IV (la résolution spontanée à 5 ans se voit dans 80% des cas dans le type I, dans les 2/3 des cas dans le type II et dans 1/3 des cas dans le type III). La symptomatologie respiratoire est d'autant plus fréquente que le stade est avancé. Néanmoins, une résolution ou une stabilité dans un stade donné sans passage au stade ultérieur est possible

\*Examen tomodensitométrique thoracique (TDM)

La TDM est plus sensible que la radiographie dans l'exploration des adénopathies médiastinales et l'étude du parenchyme pulmonaire (en particulier la TDM en haute résolution). Elle permet de :

- Préciser la fréquence de l'atteinte de groupes ganglionnaires peu ou non accessibles à la radiographie standard tels les groupes médiastinaux sous-carénaux, aorto-pulmonaires, para-œsophagiens...

- Mettre en évidence plus précocement l'atteinte parenchymateuse ; les images parenchymateuses les plus fréquentes et les plus évocatrices sont les micronodules diffus et les épaississements péri-bronchovasculaires. Ces lésions prédominent dans les zones péri-bronchiques et sous-pleurales.

## b. Atteinte bronchique

Elle est fréquente histologiquement mais le plus souvent asymptomatique. L'endoscopie bronchique est fondamentale dans l'exploration de la sarcoidose. Elle permet l'examen macroscopique des bronches, la réalisation de biopsies bronchiques et transbronchiques et du LBA.

L'aspect endoscopique de la muqueuse bronchique est variable :

- Aspect typique fait de granulations blanchâtres (éventualité rare)

- Epaississement de la muqueuse

- Aspect inflammatoire de la muqueuse

- Aspect normal de la muqueuse

La biopsie bronchique est d'un grand apport diagnostique car l'atteinte microscopique est fréquente.

## c. Atteinte pleurale:

Elle est rare, généralement exsudative et lymphocytaire. Son diagnostic repose sur l'histopathologie et l'exclusion d'une tuberculose. Elle est souvent associée à une atteinte pulmonaire floride.

## d. Atteinte cardiaque:

Les manifestations cardiaques peuvent être de deux types:

- Cœur pulmonaire chronique secondaire à des lésions parenchymateuses pulmonaires sévères (28% des sarcoidoses)

- Atteinte cardiaque spécifique, due à une infiltration granulomateuse du myocarde, plus rarement du péricarde et exceptionnellement de l'endocarde.

Cette localisation est grave (risque de mort subite et d'insuffisance cardiaque).

Les signes cliniques ne sont pas spécifiques (lipothymies, palpitations, insuffisance cardiaque...). Cette atteinte peut être révélée par une mort subite ce qui justifie sa recherche systématique au cours de la sarcoidose.

- L'électrocardiogramme est un examen clé à pratiquer lors du bilan initial et du suivi de toute sarcoidose. Il peut montrer des troubles de la conduction (les plus fréquents), des troubles du rythme et plus rarement des anomalies de la repolarisation. Le holter ECG sur 24 h est plus sensible et plus spécifique dans le dépistage d'une sarcoidose cardiaque asymptomatique.

- L'échocardiographie peut révéler une atteinte myocardique asymptomatique (épaississement septal, échos brillants) ou plus rarement un épanchement péricardique

- La scintigraphie de perfusion au thallium révèle des hypofixations localisées ou une hétérogénéité diffuse

- L'imagerie par résonance magnétique est également un examen utile dans l'exploration du myocarde

- Le diagnostic de sarcoidose cardiaque peut être retenu sur la biopsie myocardique ou sur la présence d'une preuve histologique de sarcoidose extra-cardiaque associée à l'un des signes suivants:

- o BAV de 2ème degré MOBIZ2,

- o BAV complet de 3ème degré,

- o Réponse au traitement corticoïdes et/ou immunosuppresseur aux cours d'une cardiomyopathie

- o Baisse inexpliquée de la FEVG  $\leftarrow$  40%

- o Un aspect évocateur de sarcoidose cardiaque à l'IRM, au PET scanner ou à la scintigraphie au Gallium

### 5.2.2. Atteinte extra thoracique

Parfois révélatrice, cette atteinte extra thoracique peut toucher tous les organes. Ces localisations présentent plusieurs intérêts : les unes, par leur accessibilité biopsique, permettent d'assurer le diagnostic (localisations cutanées et ganglionnaires périphériques), les autres par leur gravité imposent un traitement immédiat (uvéite postérieure, atteinte cardiaque, rénale, neurologique centrale, hypercalcémie)

#### a. Atteinte cutanée

Elle est parfois révélatrice. Il peut s'agir de :

- Atteinte non spécifique: Essentiellement à type d'érythème noueux (pouvant s'intégrer dans le cadre d'un syndrome de Löfgren)
- Atteinte spécifique: Elle doit être soigneusement recherchée car elle constitue un site de biopsie facilement accessible.

Les lésions spécifiques ont des aspects multiples mais certaines caractéristiques permettent d'évoquer le diagnostic: il s'agit de papules ou de nodules infiltrés, indolores, non prurigineux, de couleur rouge violacée ou brunâtre, laissant apparaître des granulations orangées à la vitropression. Leur topographie prédomine au niveau des extrémités, du visage et des cicatrices. On distingue :

- Lupus pernio: placards infiltrés, violacés et luisants qui siègent surtout aux extrémités (lobe des oreilles, nez et doigts)
- Sarcoides cutanés : papules pouvant être de petite taille (sarcoides à petits nodules : quelques millimètres) ou de grande taille (sarcoides à gros nodules : 1 à 2 cm).

#### b. Atteinte ophtalmologique

Parfois asymptomatique, elle doit être recherchée systématiquement.

Toutes les structures oculaires peuvent être touchées, mais il s'agit le plus souvent d'uvéite antérieure (iridocyclites essentiellement) bilatérale, récidivante et granulomateuse pourvoyeuse de complications surtout à type de synéchies. L'uvéite postérieure est plus rare et plus grave (risque de cécité si l'atteinte est proche de la macula). L'atteinte des glandes lacrymales est responsable d'une xérophtalmie à rechercher par la pratique du test de Schirmer.

#### c. Atteintes hématopoïétiques

- Toutes les aires ganglionnaires périphériques peuvent être intéressées. Elles sont facilement accessibles à la biopsie et doivent donc être recherchées systématiquement. Elles sont fermes, indolores, non inflammatoires et de taille variable. Des adénopathies abdominales peuvent également s'observer.
- Une splénomégalie est notée dans 10% des cas ; elle est rarement volumineuse à l'origine d'un hypersplénisme.

#### d. Atteinte hépatique

L'infiltration granulomateuse hépatique est habituellement cliniquement asymptomatique. Elle peut se traduire par une hépatomégalie et/ou une atteinte biologique (à type de cholestase).

#### e. Atteinte ostéo-articulaire

- L'atteinte osseuse est généralement indolore. Elle siège préférentiellement au niveau des extrémités (phalanges, métacarpes, métatarses).

Trois aspects radiologiques peuvent se voir : la forme ly-

tique à grandes bulles, la forme kystique et la forme-microgéoïdique.

- Les manifestations articulaires se réduisent le plus souvent à des arthralgies des grosses articulations. Les arthrites sont rares et sans signes radiologiques.
- L'atteinte musculaire se réduit le plus souvent à des myalgies.

#### f. Atteinte neurologique

Elle est rare. Les localisations neurologiques peuvent être multiples, diffuses et touchent par ordre décroissant de fréquence les méninges, le système nerveux central, les nerfs crâniens et le système nerveux périphérique. Elles peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel et parfois vital.

- L'atteinte méningée réalise une méningite chronique lymphocytaire
- L'atteinte du SNC (infiltration de l'encéphale, du tronc cérébral, du cervelet, voire de la moelle) est responsable de manifestations polymorphes.
- L'atteinte d'un ou de plusieurs nerfs crâniens : la plus classique est la paralysie périphérique du nerf facial. Le syndrome de Heerfordt associe une paralysie faciale périphérique, une fièvre, une uvéite antérieure et une hypertrophie parotidienne bilatérale.
- Les neuropathies périphériques peuvent être de tous types (neuropathie sensitivo-motrice symétrique, multiplicités, mononévrites).

#### g. Atteinte des glandes exocrines

Elle est fréquente mais souvent asymptomatique. Elle est à type de parotidomégalie et d'atteinte des glandes salivaires accessoires et lacrymales.

#### h. Autres atteintes rares

- Atteinte rénale : Elle est rare et le plus souvent secondaire à l'hypercalcémie et l'hypercalciurie (formation de lithiases calciques, de néphrocalcinose et risque d'insuffisance rénale) ou plus rarement à une atteinte spécifique à type de néphropathie granulomateuse interstitielle ou de néphropathie glomérulaire.
- Atteinte endocrinienne, le plus souvent secondaire à une infiltration de l'hypophyse et de l'hypothalamus, ce qui se traduit par une insuffisance hypophysaire et hypothalamique (essentiellement un diabète insipide).
- Atteinte digestive : à tous les niveaux du tractus digestif mais prédominant au niveau gastrique.

## 5.3. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### 5.3.1. Examens biologiques

Aucun des signes biologiques pouvant être observés au cours de la sarcoidose n'est constant ou spécifique à cette maladie.

- Anergie récente ou négativation de l'intra-dermo réaction à la tuberculine
- Sur l'hémogramme, l'anomalie la plus fréquente est une lymphopénie prédominant sur les lymphocytes T. Le rapport lymphocytes CD4+/CD8+ est normal ou abaissé.
- La vitesse de sédimentation est le plus souvent normale ou peu augmentée sauf en cas d'érythème noueux ou de polyarthrite
- Hypergamma-globulinémie polyclonale fréquente.
- La  $\beta_2$ -microglobuline élevée (marqueur d'activation lymphocytaire)

- L'hyperuricémie est fréquente
- Des perturbations du bilan phosphocalcique sont notées dans 30 à 60% des cas. L'hypercalciurie est l'anomalie la plus fréquente et l'hypercalcémie, généralement modérée, est plus rare. Ces anomalies sont dues à une sécrétion inappropriée et non freinable de la 1-alpha-hydroxylase par des macrophages activés au niveau des granulomes, ce qui entraîne une hydroxylation en 1 de la vitamine D et une production anormale de 1,25 hydroxy-calciférol dans les sites actifs de la maladie. Ceci est à l'origine d'une augmentation de l'absorption digestive du calcium parfois associée à une résorption osseuse accrue.
- Augmentation du taux sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 (ECA) dans 60% des cas. Cette enzyme est produite dans les granulomes par les macrophages activés et les cellules épithélioïdes. L'ECA est d'autant plus élevée que la sarcoidose est disséminée et active. Elle suit fidèlement l'évolution de la maladie et est utile en pratique pour suivre les patients traités. L'augmentation de l'ECA est très évocatrice mais non spécifique de la sarcoidose.

### 5.3.2. Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

- Les volumes pulmonaires peuvent être diminués à tous les stades, la baisse de la capacité vitale est l'anomalie la plus précoce et la plus fréquente.
- La capacité de transfert du monoxyde de carbone (DLCO) est abaissée chez 2/3 des patients, souvent de façon précoce.
- Les gaz du sang au repos sont souvent normaux aux stades précoces de la maladie. Une hypoxémie de repos apparaît à un stade avancé.
- Un trouble ventilatoire obstructif (baisse du rapport VEMS/CV) est rare (5% des patients). Il est en rapport avec la présence de granulomes endobronchiques, une distorsion bronchique majeure secondaire à une fibrose pulmonaire sévère ou une compression extrinsèque des bronches par des volumineux ganglions. L'existence d'un syndrome obstructif a une signification péjorative.

Ces anomalies fonctionnelles ne sont pas spécifiques, mais elles sont utiles pour la décision thérapeutique et la surveillance de l'évolution.

### 5.3.3. L'endoscopie bronchique

Elle permet l'examen macroscopique des bronches, la réalisation de biopsies bronchiques et transbronchiques et du LBA.

### 5.3.4. Le lavage broncho-alvéolaire (annexe II)

Cet examen peu invasif est d'une grande contribution au diagnostic. Il montre typiquement une hypercellularité (augmentation du nombre des cellules recueillies), avec augmentation du pourcentage des lymphocytes généralement supérieure à 20% (alvéolite lymphocytaire) et du rapport T-CD4/CD8 dans les formes actives et récentes de la maladie. La constatation, en dehors de toute infection, d'une augmentation des polynucléaires neutrophiles, suggère l'existence de lésions pulmonaires fibreuses. L'alvéolite lymphocytaire est précoce et peut être notée en l'absence d'anomalie radiographique. Elle témoigne de l'activité biologique de

la maladie mais elle n'est ni indispensable au diagnostic, ni spécifique à la sarcoidose et n'a pas de signification pronostique. Son intérêt dans le suivi de la maladie est donc limité.

### 5.3.5. L'examen histopathologique

Il faut privilégier les prélèvements facilement accessibles, peu invasifs et rentables. On peut hiérarchiser les prélèvements de la façon suivante :

- Lésions cutanées
- Glandes salivaires accessoires (rentabilité de 30 à 60%)
- Biopsies perendoscopiques bronchiques (60% de positivité) et éventuellement biopsies pulmonaires transbronchiques (80% de positivité)
- Adénopathie périphérique
- Biopsies orientées par la biologie (foie, rein)
- Eventuellement (si négativité de ces divers prélèvements), médiastinoscopie avec biopsie ganglionnaire (rentabilité de 100%)
- Exceptionnellement, biopsie pulmonaire sous vidéo-thoracoscopie chirurgicale.

Mais il est important à noter que le diagnostic histologique doit toujours être interprété en fonction du contexte, car une lésion granulomateuse n'est pas spécifique de la sarcoidose.

### 5.3.6. La scintigraphie au Gallium 67

Elle peut montrer une hyperfixation pulmonaire, ganglionnaire intrathoracique, oculaire, parotidienne et plus rarement dans d'autres sites. Le gallium 67 est capté par les macrophages alvéolaires activés et les protéines de l'inflammation. L'apport diagnostique de cet examen est faible.

### 5.3.7. Pet scanner

Le PET-scan est une technique prometteuse dans le diagnostic des atteintes sarcoïdiques montrant une hyperfixation des organes atteints. Cependant son coût reste élevé et la preuve histologique représente l'examen de référence.

## 6- DIAGNOSTIC

### 6.1. DIAGNOSTIC POSITIF

En l'absence de test diagnostique spécifique, le diagnostic de sarcoidose repose sur la conjonction de 3 critères :

- Un tableau clinique et paraclinique évocateur : Association de localisations intra- et extra-thoraciques multiples et suggestives, aspects radiographiques et/ou tomodensitométriques évocateurs, profil cytologique typique dans le LBA, anomalies du métabolisme phosphocalcique, élévation franche de l'ECA, négativation récente de l'IDR à la tuberculine.
- La mise en évidence de granulomes épithélioïdes et géo-antigéniques sans nécrose caséeuse au sein d'une ou de plusieurs localisations. Il faut noter que la preuve histopathologique n'est pas toujours obligatoire (cas du syndrome de Löfgren)
- L'exclusion de toute autre maladie granulomateuse.

### 6.2. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le principal diagnostic différentiel est la tuberculose, in-



fection encore endémique en Tunisie, ce qui impose la pratique de prélèvements bactériologiques au moindre doute.

### 6.2.1. Devant les anomalies radiologiques

#### a- Stade I

- lymphome Hodgkinien
- lymphome non Hodgkinien
- tuberculose ganglionnaire
- carcinome bronchique
- métastases ganglionnaires médiastinales

#### b- Stade III et IV

- tuberculose miliaire
- pneumoconiose
- lymphangite carcinomateuse
- atteinte pulmonaire de connectivité
- fibrose idiopathique.

### 6.2.2. Devant un granulome tuberculoïde sans nécrose caséuse

Le granulome n'est pas spécifique de la sarcoidose ; il doit faire discuter :

- certaines infections, en particulier la tuberculose et d'autres mycobactérioses comme la lèpre, mais aussi d'autres infections bactériennes (brucellose, etc.), parasitaires, fongiques ou virales
- certaines causes environnementales comme la béryllose, les pneumopathies d'hypersensibilité par inhalation d'allergènes organiques et les pneumopathies médicamenteuses (amiodarone, méthotrexate)
- certaines proliférations tumorales notamment les lymphomes
- certaines maladies auto-immunes (granulomatose de Wegener, syndrome de Churg et Strauss, cirrhose biliaire primitive)
- La maladie de Crohn.

## 7- EVOLUTION ET PRONOSTIC

### 7.1. EVOLUTION

- L'évolution est, dans la plupart des cas, spontanément favorable après une période d'évolution très variable, de plusieurs mois ou de plusieurs années.
- Mais d'autres modalités évolutives sont possibles :
  - o Stabilité (sans guérison) pendant une longue durée
  - o Succession de poussées itératives avec apparition de nouvelles localisations ou aggravation d'anciennes
  - o Développement à bas bruit d'une fibrose séquellaire (pulmonaire, cardiaque, etc)
  - o Succession de rechutes à l'arrêt du traitement

Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique et paraclinique régulière pour dépister à temps une évolution vers la fibrose ou l'apparition de nouvelles manifestations. Cette surveillance doit comporter :

- Un examen clinique incluant un examen ophtalmologique spécialisé
- Un ECG
- Une radiographie du thorax
- EFR et DLCO
- Un dosage de la calcémie et calciurie et un bilan hépatique
- Eventuellement dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et LBA

### 7.2. PRONOSTIC : (CF ANNEXE V)

Les critères pronostiques les plus fiables sont d'ordre épidémiologique, clinique, radiologique et fonctionnel. Les critères d'activité biologique n'ont pas de valeur pronostique.

## 8- TRAITEMENT

---La possibilité de résolution spontanée de certaines localisations explique l'**abstention thérapeutique** dans certains cas (notamment le type I asymptomatique et le syndrome de Lofgren)

---la **corticothérapie** par voie générale

\*Indications formelles :

- Les localisations extra-thoraciques sévères : uvéite postérieure, uvéite antérieure résistante aux traitements locaux, atteinte cardiaque, rénale, neurologique centrale, hypercalcémie, cholestase hépatique sévère
- L'altération importante des EFR
- L'atteinte pulmonaire disséminée évoluant depuis plus de 2 ans

\*Posologie initiale : 0,5 à 1 mg/kg/j

\* Remarques :

- L'action purement suspensive des corticoïdes explique la possibilité de rechute à l'arrêt du traitement
- Pas d'adjonction systématique de calcium et de vitamine D en raison du risque d'hypercalciurie et d'hypercalcémie. En cas d'ostéoporose, on utilisera des biphosphonates.
- La corticothérapie locale peut être utile (collyres ou injections sous-conjonctivales en cas d'uvéite antérieure avant de recourir à la corticothérapie générale si nécessaire, topiques pour les atteintes cutanées).
- Corticothérapie inhalée : indiquée en cas de toux sèche chronique.

---Autres traitements :

- **Immunosuppresseurs**: le plus utilisé est le méthotrexate à la posologie de 10 à 20 mg/semaine
- **Anti TNF** : Le TNF est impliqué dans la physiopathologie de la sarcoidose du fait de la forte production de TNF par les macrophages alvéolaires et du rôle de cette cytokine dans la formation et le développement du granulome épithélioïde. Les agents anti-TNF sont une alternative thérapeutique pour les sarcoidoses chroniques réfractaires.
- **Les antipaludéens de synthèse** (chloroquine et hydroxychloroquine) surtout en cas d'atteinte cutanée mais également pour l'hypercalcémie en cas d'inefficacité des corticoïdes
- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens** : pour l'atteinte articulaire et l'érythème noueux.

**Traitements symptomatiques** : ils peuvent être utiles compte tenu des multiples atteintes viscérales possibles : oxygénothérapie, anti arythmiques, antiépileptiques....

**Conseils hygiéno-diététiques** :

- Arrêt du tabac
- Eviter l'exposition aux polluants professionnels et domestiques
- Eviter les facteurs pouvant induire une hypercalcémie : exposition solaire, aliments riches en calcium et les médicaments comportant des dérivés de la vitamine D et calcium.



- La grossesse n'est pas contre-indiquée et s'accompagne souvent d'une régression des signes mais il existe un risque de rebond de la maladie dans le post-partum.
- L'activité sportive n'est pas contre-indiquée mais elle doit être précédée d'un bilan cardiaque à la recherche d'une atteinte cardiaque asymptomatique.

## 9- ONCLUSION

La sarcoidose est une maladie le plus souvent bénigne mais qui peut dans certains cas mettre en jeu le pronostic fonctionnel, voir vital. Son diagnostic repose sur la conjonction d'éléments parmi lesquels la mise en évidence de lésions granulomateuses est primordiale mais insuffisante. Son traitement doit être adapté à la gravité de l'atteinte. Elle impose dans tous les cas une surveillance régulière.

## ANNEXES

### ANNEXE I :

#### *Résultats de l'étude multicentrique nationale tunisienne sur la sarcoidose en médecine interne (Mars 2004).*

La sarcoidose est une granulomatose systémique d'origine inconnue. Sa fréquence en Tunisie n'est pas connue. Le but de cette étude est de déterminer les particularités épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de cette maladie telle qu'elle est vue en médecine interne.

#### PATIENTS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique menée sous l'égide de la société tunisienne de médecine interne. Sept services de médecine interne y ont participé. Dans la majorité des cas (44), le diagnostic a reposé sur des arguments histologiques. En l'absence de preuve histologique, le diagnostic a été retenu sur un ensemble d'arguments cliniques, paracliniques et évolutifs évocateurs ainsi que sur l'absence d'autre étiologie.

#### RESULTATS :

60 dossiers ont été retenus. Il s'agissait de 48 femmes et 12 hommes (sex-ratio à 0,25). L'âge moyen au moment du diagnostic était de  $48 \pm 11$  ans. 91,5 % des patients n'étaient pas tabagiques.

La maladie a été révélée par des signes cliniques respiratoires (dyspnée, toux) dans 30% des cas, des signes extra-respiratoires dans 90% des cas : signes généraux (38,3%), érythème noueux (25%), atteinte cutanée spécifique (18,3%), syndrome de Löfgren (16,7%), adénopathies superficielles (23,3%), atteinte oculaire (15%), poly arthralgies (15,3%), hypercalcémie (3,3%). Elle a été de découverte fortuite dans 2 cas (3,3%).

Une atteinte médiastino-pulmonaire a été notée dans 91,6% des cas. Il s'agissait d'un stade I dans 35,6% des cas, d'un stade II dans 28,8% des cas, d'un stade III dans 15,25% des cas et d'un stade IV dans 3,38% des cas. Aucune atteinte cardiaque formellement imputable à la sarcoidose n'a été notée.

Tous les patients avaient une atteinte extra-thoracique : signes généraux (48,3%), atteinte oculaire (46,7%), atteinte articulaire (45%), atteinte cutanée (43,3%), adénopathies périphériques (30%), adénopathies abdominales (21,7%), atteinte hépatosplénique (30%), atteinte des glandes exocrines (25%), atteinte neurologique (8,3%), atteinte ORL (53,3%), atteinte de la muqueuse buccale (1,7%), atteinte rénale (1,7%).

Au plan biologique, il existait une hypercalcémie dans 7,1% des cas et une hyper calciurie dans 10% des cas.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine, dosée chez 29 patients, était élevée dans 72% des cas.

Le lavage broncho-alvéolaire a montré une alvéolite lymphocytaire dans 63,7% des cas. Le rapport CD4/CD8, déterminé dans 10 cas, était élevé dans 8 cas. La recherche de BK était constamment négative.

Au plan thérapeutique, l'abstention thérapeutique a été adoptée dans 30% des cas. 53,3% des patients ont reçu une corticothérapie par voie générale (entre 0,5 et 1 mg/kg/j).

Neuf patients ont reçu un traitement antituberculeux d'épreuve avant que le diagnostic de sarcoidose n'ait été retenu. 12 patients ont été perdus de vue ; parmi eux, 7 avaient un syndrome de Löfgren. Chez les autres, le recul évolutif moyen était de  $133 \pm 139$  semaines. Quand elle a pu être précisée, l'évolution a été jugée favorable dans 54,9% des cas (régression totale dans 25,5% des cas, amélioration dans 29,4% des cas), stationnaire dans 19,6% des cas ; une aggravation a été notée dans 13,3% des cas. Un seul décès, dû à une atteinte hépatique grave imputable à la sarcoidose a été noté.

#### DISCUSSION

Cette série est caractérisée par la fréquence des manifestations extra-thoraciques, dominées par les signes cutanés et notamment l'érythème noueux, ce qui rejoint les données de la littérature européenne. La rareté des manifesta-

tions viscérales graves et l'évolution favorable dans la majorité des cas suggèrent que la sarcoïdose en Tunisie est une maladie relativement bénigne. Cette conclusion est néanmoins à nuancer en raison du faible recul évolutif dans cette étude.

## **ANNEXE II : Le LBA**

Le **LBA** est une technique qui permet une meilleure étude de la pathologie pulmonaire interstitielle; et en particulier de la sarcoïdose.

- Technique :

Instillation au cours de la fibroscopie bronchique de 330ml de sérum physiologique dans une bronche sous segmentaire, par fractions de 100 ml. Puis le recueil du liquide est effectué après chaque instillation, par simple siphonage utilisant initialement une légère aspiration qui ne doit pas dépasser 5 à 10cm d'eau.

- Effets secondaires et risques : quasiment nuls.

- Résultats :

- Sujet non-fumeur:

- o Le LBA recueille 15 à 25 \*10<sup>6</sup> cellules dont 90% environ sont des macrophages et 10% des lymphocytes. Les polynucléaires sont absents ou toujours inférieurs à 2%.

- o Etude des sous populations lymphocytaires : Répartition voisine de celle du sang périphérique :

- LT : 70%

- T4 : 40-50%

- T8 : 20-30%

- B : 5-10%

- Sujet fumeur :

- Augmentation du pourcentage des macrophages alvéolaires.

- Diminution du pourcentage des lymphocytes mais leur nombre absolu reste normal de même que la répartition des sous-populations.

- Augmentation modérée du taux des polynucléaires neutrophiles.

## **ANNEXE III : LA SCINTIGRAPHIE AU GALLIUM**

La fixation du Gallium 67 par les tissus inflammatoires, bien connue dans le cas des tumeurs, s'applique aussi aux lésions granulomateuses sarcoïdiennes. Ainsi, il ne s'agit nullement d'un indicateur spécifique de la sarcoïdose mais la scintigraphie au Gallium permet d'apprécier l'étendue territoriale des lésions granulomateuses.

La fixation du Gallium par le tissu pulmonaire a pu être mieux étudiée grâce à des méthodes semi-quantitatives permettant la définition d'un index ; celui-ci est augmenté dans 60% des sarcoïdoses. Les travaux montrent que l'index semble refléter l'intensité de l'alvéolite.

Il existe ainsi une faible corrélation entre l'index au Gallium et les données cliniques, radiologiques et physiologiques. Par contre, il existe une habituelle corrélation avec la lymphocytose alvéolaire.

## **ANNEXE IV : test de Kweim**

L'injection intradermique d'une suspension de rate ou de ganglion sarcoïdosique entraîne l'apparition chez un sujet sarcoïdosique au point d'injection, dans les 4 à 6 semaines qui suivent, d'une réaction nodulaire. La biopsie du nodule montre la formation d'un granulome à cellules épithéliales et géantes. Cependant :

- la sensibilité du test varie en fonction de la qualité de l'antigène utilisé.

- ce test est positif dans environ 2/3 des cas et surtout dans les sarcoïdoses récentes.

- le test est négatif en cas de corticothérapie antérieure

Ce test est actuellement abandonné.

## **ANNEXE V : CRITERES PRONOSTIQUES**

- Favorables :

- Erythème noueux

- Début récent

- Type I radiologique

- Antécédent familial de sarcoïdose favorable

- Défavorable

- Début après 40 ans

- Chronicité

- Types III et IV radiologiques

- Syndrome obstructif à l'EFR

- Localisations extra-respiratoires graves (cœur, système nerveux central)

- Race noire

- Dissémination

- Progression rapide

- Antécédent familial de sarcoïdose grave

## TESTS D'ÉVALUATION

### QCM n° 1 :

Parmi les éléments suivants, un ou plusieurs peut (peuvent) être une circonstance de découverte de la sarcoidose :

- A- Un érythème noueux
- B- Une hypercalcémie
- C- Une uvéite
- D- Des symptômes respiratoires
- E- Une hyperkaliémie

### QCM n° 2 :

Parmi les explorations suivantes, que demande-t-on pour renforcer le diagnostic de sarcoidose :

- A- Biopsie des glandes salivaires accessoires
- B- Dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- C- Bilan hormonal
- D- Lavage broncho alvéolaire
- E- Radiographie de thorax

### QROC :

Le lavage broncho-alvéolaire précise les caractéristiques cellulaires et biologiques de l'alvéolite observée au cours de la sarcoidose. Lesquels ?

# ÉRYTHÈME NOUEUX

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir l'érythème noueux
2. Poser le diagnostic positif d'un érythème noueux en se basant sur les caractéristiques cliniques et évolutives
3. Reconnaître les formes cliniques atypiques du fait de la présentation clinique, la topographie ou l'évolution
4. Éliminer les principaux diagnostics différentiels
5. Rechercher la cause de l'érythème noueux en se basant sur les données de l'anamnèse, de l'examen physique et des examens complémentaires appropriés

## Activités d'apprentissage

Lectures utiles :

- Érythème noueux : Quelle enquête étiologique ?

Tunisie Med 1998, 76, 31-37

Les auteurs proposent une démarche diagnostique étiologique à travers l'analyse d'une série multicentrique tunisienne de 96 cas

Footprints

- N Engl J Med 2004, 351 : 1438-43.

Dans la série « Clinical problem-solving », un clinicien est sollicité à expliciter sa démarche diagnostique au fur et à mesure que des données cliniques et para cliniques viennent enrichir la vignette initiale.

## INTRODUCTION

**L'érythème noueux est un syndrome fréquent. Le diagnostic positif est essentiellement clinique, généralement aisé dès l'examen clinique.**

**Il en est tout autrement pour le diagnostic étiologique qui peut être plus ardu en raison de la multiplicité des causes potentielles. Bien des cas restent toutefois idiopathiques. Ce qui souligne l'importance d'une démarche rationnelle intégrant l'épidémiologie, le terrain de survenue, les données cliniques et des examens complémentaires simples.**

### 1. DÉFINITION

L'érythème noueux (EN) est une dermo-hypodermite nodulaire aiguë non spécifique spontanément résolutive.

### 2. ÉPIDÉMIOLOGIE

C'est la forme clinique la plus fréquente des hypodermes nodulaires aiguës. Elle peut se voir à tout âge, mais atteint préférentiellement les adultes entre 20 et 40 ans.

Une prédominance féminine est classique (5 à 7 femmes pour 1 homme).

### 3. PATHOGÉNIE

L'EN est une réaction inflammatoire non spécifique, identique sur le plan clinique et histologique, quelle qu'en soit la cause.

Le mécanisme immunitaire est probablement une hypersensibilité retardée à des antigènes de nature diverse (microbiens ou non). L'EN serait le résultat de la formation de complexes immuns et de leur dépôt dans le tissu adipeux.

La localisation préférentielle (mais non exclusive) à la

face antérieure des jambes pourrait s'expliquer notamment par l'effet de la gravité sur le système veineux et l'absence de pompe musculaire sous-jacente pouvant améliorer la vidange du réseau veino lymphatique de retour.

## 4. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic positif de l'EN repose essentiellement sur l'examen clinique.

### • FORME TYPIQUE

#### 4..1. MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'EN dans sa forme typique a une évolution stéréotypée quelque en soit la cause. L'évolution se fait schématiquement en 3 phases :

- **Une phase prodromique** ou phase pré-éruptive qui dure 3 à 6 jours faite d'une symptomatologie non spécifique associant : une fièvre généralement modérée, des arthralgies de type inflammatoire des grosses articulations, souvent une infection rhinopharyngée et parfois des douleurs abdominales.
- **Une phase d'état** : il s'agit de la phase éruptive d'installation rapide en 1 à 2 jours, caractérisée par l'apparition de nodosités et de nouures et la persistance de la fièvre et des arthralgies qui s'accroissent lors des poussées éruptives.

*Sur le plan sémiologique (nodules et nouures sont des lésions élémentaires du même groupe qui se distinguent par leur taille : les nouures sont des nodules étalés de grande taille (plus de 4 cm)*

Ces nodules sont élevures plus ou moins saillantes inflammatoires profondément enfoncées dans la peau. Elles sont ovalaires ou arrondies, érythémateuses ou rouge violacé, fermes et infiltrées à la palpation. Elles sont de taille variable, peu mobiles par rapport aux plans profonds. Elles sont chaudes, et douloureuses spontanément et à la palpation. La douleur est exacerbée par l'orthostatisme. Leur nombre est variable (6 à 12 en moyenne).

Elles sont volontiers bilatérales siégeant préférentiellement au niveau des faces d'extension des jambes et des genoux, parfois aux cuisses ou aux avant-bras. L'étendue des lésions ne préjuge d'aucune étiologie et n'a pas de signification pronostique.

- **Une phase résolutive** caractéristique et très évocatrice. Chaque nouure évolue en une dizaine de jours en passant par les différentes teintes de la biligénie (comme une ecchymose), passant d'une teinte contusiforme bleuâtre puis verdâtre puis jaunâtre ou brunâtre avant de disparaître complètement sans laisser de séquelles, sans s'ulcérer ni se fistuliser. Plusieurs poussées peuvent se succéder sur quelques jours ou parfois quelques semaines, favorisées par l'orthostatisme donnant un aspect polymorphe avec des nouures d'âges différents.

**4..2. ANOMALIES BIOLOGIQUES** : un syndrome inflammatoire biologique ou une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles sont fréquents.

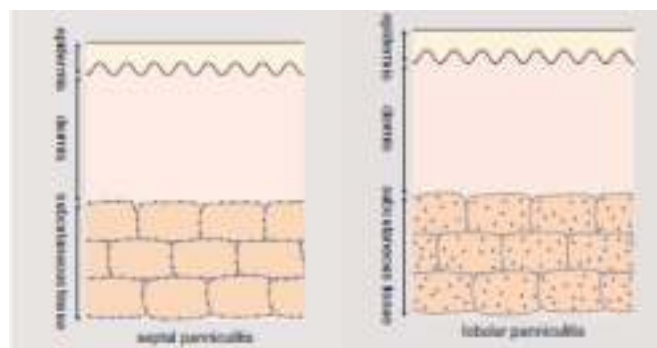
**4..3. EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE** : il n'est pas

nécessaire dans les formes typiques où le diagnostic repose sur les données de l'examen clinique et l'aspect évolutif. Exceptionnellement, en cas de difficultés pour le diagnostic positif on peut avoir recours à la biopsie d'une nouure.

Les lésions siègent dans le derme profond et l'hypoderme, réalisant l'aspect typique d'une hypodermite septale sans lésion de vascularite. Au niveau du derme profond, on retrouve une inflammation aiguë à prédominance périvasculaire. Au niveau de l'hypoderme, l'inflammation prédomine au niveau des septums inter lobulaires du tissu adipeux hypodermique, avec de l'œdème, de la fibrine et un afflux de macrophages mononucléés. La biopsie cutanée n'est d'aucun apport pour le diagnostic étiologique, car l'aspect histologique est le même, quelle que soit l'étiologie.

**Les hypodermes posent quelques problèmes nosologiques en raison des différences entre les terminologies française et anglo-saxonne.** L'hypoderme est constitué de tissu adipeux, de septums fibreux qui séparent les loges de tissus adipeux où siègent les vaisseaux. Selon l'atteinte inflammatoire primitive de l'un des trois composants anatomiques de l'hypoderme, il est possible de séparer les **hypodermes septales, avec ou sans vascularite**, des **hypodermes lobulaires** encore appelées **panniculites**. Dans la littérature anglo-saxonne, les panniculites désignent l'ensemble des affections atteignant le lobule adipeux, les septums interlobulaires et les vaisseaux (lobular panniculitis, septal panniculitis and vascular panniculitis)

*In Shimizu's Textbook of Dermatology*



### • FORMES CLINIQUES

#### 4..1. LES FORMES SYMPTOMATIQUES

- Formes frustes pauci nodulaires : l'éruption se limite à quelques éléments et la fièvre est souvent absente.
- Formes inflammatoires : faites d'éléments érythémateux très douloureux et confluent en placards siégeant préférentiellement au niveau des chevilles et s'étendant de façon concentrique.

#### 4..2. LES FORMES ÉVOLUTIVES

- Formes prolongées : l'évolution est prolongée sur plusieurs mois
- Formes récidivantes : avec rechutes fréquentes

## 5. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

**A. À UN STADE PRÉCOCE**, le diagnostic peut parfois se poser avec :

- **Un érysipèle** en cas de lésion unique très inflammatoire ou de lésions confluentes.
- **Une arthrite** si les nouures siègent en regard de la cheville ou du genou
- **Une thrombophlébite nodulaire superficielle** si les nouures sont proches du trajet d'une veine.
- **Les nodules sous-cutanés des vascularites** (surtout au cours de la périartérite noueuse) : ce sont des nodules sous-cutanés siégeant sur les trajets artériels et ayant tendance à la nécrose et à l'ulcération. D'autres signes dermatologiques tels qu'un purpura, un livedo, ou des ulcérations coexistent.

**B. DANS LES FORMES ATYPIQUES**, le diagnostic peut se poser avec les hypodermites lobulaires :

- **L'érythème induré de Bazin** (ou vascularite nodulaire de Montgomery) : il s'agit de nodules et de plaques mal limités, siégeant à la face postérieure des chevilles, volontiers chez la femme d'âge mûr. Leur évolution est plus longue que celle de l'EN, mais ils elles sont moins inflammatoires. Elles peuvent s'ulcérer laissant des cicatrices pigmentées et déprimées. Histologiquement, il existe une atteinte inflammatoire granulomateuse, septale et lobulaire et une atteinte des vaisseaux. L'érythème induré de Bazin est considéré parfois comme d'origine tuberculeuse.
- **La maladie de Weber Christian** : c'est une entité classique, mais qui regroupe diverses affections. On préfère de plus en plus le terme de panniculite lobulaire idiopathique.  
Les lésions siègent au niveau des zones riches en tissu adipeux : cuisses, fesses, abdomen. La biopsie trouve une panniculite neutrophilique.

## 6. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Le diagnostic étiologique présente des difficultés variables. Parfois l'étiologie est d'emblée ou rapidement évidente, soit que l'EN apparaisse au cours d'une poussée évolutive d'une affection connue, soit que les examens para cliniques permettent de révéler de façon formelle l'affection causale. Ailleurs, les explorations complémentaires peuvent être négatives et l'étiologie reste indéterminée nécessitant alors une surveillance périodique. L'enquête étiologique doit être adaptée à chaque pays. En effet les prévalences des diverses étiologies sont très différentes d'un pays à l'autre (voir Annexe1).

Outre ce paramètre épidémiologique fondamental, l'enquête étiologique rationnelle doit tenir compte : du terrain et du contexte clinique, du caractère potentiellement révélateur d'une affection systémique, de la rentabilité diagnostique des explorations para cliniques envisagées et enfin de leur coût.

### • DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ÉTIOLOGIQUE

Cette démarche comprend 3 étapes fondamentales : l'anamnèse, l'examen physique et des examens complémentaires orientés et appropriés.

#### 6.1. L'ANAMNÈSE

L'interrogatoire précisera :

- Les antécédents pathologiques à la recherche d'une affection déjà connue et susceptible de se manifester par un EN.
- La date des dernières règles et la prise de contraceptifs oraux chez la femme.
- Une prise médicamenteuse.
- Une vaccination récente
- Une infection ORL précédant la symptomatologie (angine, infection dentaire...)
- Un contact tuberculeux.
- Un contact avec certains animaux : notamment, chats (maladie de griffes du chat), oiseaux (ornithose, psittacose).
- Les signes fonctionnels pouvant orienter vers une étiologie particulière notamment la maladie de Behçet, la maladie de Takayasu, une rectocolite hémorragique (RCH) ou une maladie de Crohn.

#### 6.2. L'EXAMEN PHYSIQUE

L'examen physique doit être systématique et complet à la recherche de signes d'orientation vers une étiologie particulière.

#### 6.3. LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Les explorations sont orientées par les données de l'anamnèse et de l'examen physique. En l'absence d'orientation clinique, un bilan initial minimal peut être proposé :

- Numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, Protéine C réactive (CPP),
- Dosage des antistreptodornases (ASDOR) et des antistreptolysines (ASLO) à 2 reprises à 15 jours d'intervalle.
- Intra dermoréaction à la tuberculine
- Radiographie du thorax de face (pouvant apporter des arguments en faveur d'une tuberculose, d'une sarcoïdose ou suggérer un lymphome).

### • LES ÉTIOLOGIES

#### 6.1. LES CAUSES INFECTIEUSES (voir Annexe 2)

##### 6.1.1. Les infections bactériennes

- **L'infection streptococcique à streptocoque  $\beta$  hémolytique**

Elle représente une cause fréquente. Elle est évoquée devant une infection ORL précédant l'EN de quelques jours, des récurrences rythmées par des épisodes infectieux ORL. Le caractère très inflammatoire et confluent de l'EN, une desquamation à la phase résolutive serait des éléments d'orientation.

L'isolement du streptocoque  $\beta$  hémolytique au prélèvement de gorge est un argument en faveur, mais ne permet pas d'établir un lien de causalité certain en raison de la fréquence des porteurs sains. Le dosage des ASDOR et des ASLO, la recherche d'un foyer infectieux latent (examen buccodentaire et radiographie panoramique dentaire, examen des sinus) doivent être pratiqués en cas de suspicion d'une infection streptococcique.

- **La tuberculose**

L'EN est classiquement contemporain d'une primo-infection tuberculeuse. La radiographie du thorax permet de mettre en évidence le chancre d'inoculation pulmonaire avec l'adénopathie hilare satellite. La preuve bac-



tériologique n'est obtenue que dans 25 à 50 % des cas. Parfois, l'EN survient plus tardivement au cours de l'évolution de la maladie tuberculeuse. Il peut s'agir de formes extrapulmonaires. L'EN peut même être révélateur précédant le diagnostic de tuberculose.

• **Autres infections bactériennes** : la liste est longue (voir Annexe 2), plusieurs germes ont été incriminés : yersinia, chlamydiae, mycoplasme, brucella, salmonella....

#### 6.1.2. Autres :

Plus rarement, il peut s'agir d'infections virales (nombreux virus peuvent être en cause, l'EBV, le cytomégalo-virus, l'hépatite B et C, le parvovirus B19...), d'infections parasitaires (paludisme ....) ou mycosiques (histoplas-mose, blastomycose...)

### 6.2. LES MALADIES SYSTÉMIQUES :

#### 6.2.1. La sarcoidose

L'EN est un mode de révélation classique de la sarcoidose et peut s'intégrer dans le cadre d'un syndrome de Löfgren qui associe outre l'EN, des adénopathies médiastinales, une fièvre, des arthralgies et une anergie tuberculinique. (voir le MAE consacré à la sarcoidose).

#### 6.2.2. La maladie de Behçet

C'est une cause fréquente de l'EN en Tunisie. Il est classiquement plus fréquent chez la femme. Il convient de rechercher les autres manifestations cliniques évocatrices : aphtose buccale, aphtose génitale, pseudofolliculite, hypersensibilité aux points de piquûre... (voir le MAE consacré à la maladie de Behçet).

#### 6.2.3. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

L'EN est plus fréquent au cours de la maladie de Crohn qu'au cours de la RCH. L'EN survient généralement au cours d'une poussée associant des signes généraux, des signes digestifs (diarrhée généralement glairo-sanglante, douleurs abdominales, syndrome rectal fait de réctorragies, d'épreintes et ténésmes) et des signes extradiigestifs (arthralgies, uvéite, aphtose...). Il est exceptionnellement révélateur.

La survenue d'un EN chez un patient porteur connu d'une maladie de Behçet, d'une maladie de Crohn ou d'une RCH, en poussée évolutive ne doit a priori déclencher aucun examen à visée étiologique particulier. Toutefois, une association à une cause fréquente d'EN (streptococcie, médicament) est tout à fait possible.

#### 6.2.4. Autres

Bien plus rarement l'EN peut s'associer à d'autres affections systémiques : maladie de Takayasu, exceptionnellement un lupus érythémateux systémique....

### 6.3. LES CAUSES MÉDICAMENTEUSES

De nombreux médicaments ont été incriminés, mais leur imputabilité est souvent difficile à établir.

Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont les anti-inflammatoire non stéroïdiens, les Sulfamides, les Œstro-progestatifs.

### 6.4. LA GROSSESSE

Le rôle des œstrogènes semble prépondérant. L'EN apparaît au premier trimestre et disparaît avec la fin du deuxième trimestre. Il n'y a pas de retentissement fœtal. Les récides au cours des grossesses ultérieures ou lors de la prise d'œstro-progestatifs sont peu fréquentes.

### 6.5. LES PATHOLOGIES NÉOPLASIQUES

Elles s'accompagnent rarement d'un EN qui est exceptionnellement révélateur et n'a aucune spécificité :

- Les lymphomes malins hodgkiniens ou non hodgkiniens
- Les leucémies aiguës
- Les cancers solides

### 6.6. L'EN IDIOPATHIQUE

Il n'est pas rare qu'au terme de cette enquête, aucune étiologie ne soit identifiée. C'est même une situation fréquente : 20 à 50 % des séries. Même en l'absence de récide, un suivi doit être assuré. Au cours de cette période la surveillance s'attachera à diagnostiquer à temps les affections qui peuvent être révélées et précédées par un EN notamment les infections mycobactériennes, une maladie de Takayasu, un lymphome, une entérocolite inflammatoire, une sarcoidose.

## 7. TRAITEMENT

### • BUT DU TRAITEMENT :

Le but du traitement est de soulager la douleur, limiter l'évolutivité et l'extension des lésions et d'éviter les récides.

### • TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- Repos
- Antalgiques à la demande (Paracétamol à raison de 2 à 3 g/j, anti-inflammatoires non stéroïdiens)
- Colchicine 1 à 2 mg dans les formes très inflammatoires
- L'iode de potassium en préparation magistrale (600 à 900 mg/j) a

été proposé dans les formes chroniques. Il est contre-indiqué en cas d'affection thyroïdienne et en cas de grossesse. Il est de moins en moins utilisé en raison des dysthyroïdies qu'il occasionne.

### • TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE

Un traitement de l'étiologie sous-jacente est indispensable toutes les fois qu'une cause a été retrouvée.

## 8. CONCLUSION

L'EN est une hypodermite nodulaire aiguë ayant une symptomatologie clinique stéréotypée, quelle que soit la cause permettant ainsi un diagnostic positif généralement aisé.

La survenue d'un EN implique une enquête étiologique orientée selon le terrain, les données de l'anamnèse, de l'examen physique et des examens complémentaires appropriés en pensant surtout aux étiologies les plus fréquentes dans notre pays : les infections streptococciques, la tuberculose, la sarcoidose, la maladie de Behçet et les maladies inflammatoires chroniques de

l'intestin, sans perdre de vue les causes iatrogènes, médicamenteuses dont l'éviction suffit en général pour faire disparaître l'EN.  
Lorsqu'aucune étiologie n'est mise en évidence, il est primordial de reconduire l'enquête étiologique dans les

formes récidivantes.

Le traitement est essentiellement symptomatique à la phase aiguë, mais aussi étiologique afin d'éviter les récurrences ultérieures.

## INTRODUCTION

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : ÉTIOLOGIES DE L'EN SELON LES PAYS IN TUNISIE MED 1998, 76, 31

Auteurs (année)	Pays	n	Strepto	Sarcoïdose	Mycobactérie	Idiopathique
James (1961)	Angleterre	170	7	74	2	13,5
Lebacqz (1964)	Belgique	70	8,6	40	27	18,5
El Zawahry (1971)	Égypte	60	40	3	5	37
Hannuksela (1971)	Finlande	343	21	-	2	22
Beucler (1978)	France	74	16	22	0	55
Mahé (1984)	France	33	12,5	38	0	17
Atanes (1991)	Espagne	160	-	-	6,3	32,5
Juchet (1994)	France	45	11	42	2	24,5
Kourda (1994)	Tunisie	60	26,6	0	1,6	56,6
Siala (1984)	Tunisie	33	27,2	0	6	14,8
Sekkat (1994)	Tunisie	74	47,3	0	2,7	6
M'rad (1996)	Tunisie	96	29	0	6	45

## ANNEXE 2 : AGENTS INFECTIEUX AYANT ÉTÉ INCRIMINÉS À L'ORIGINE D'EN (LISTE NON EXHAUSTIVE) IN TUNISIE MED 1998, 76, 31-37

### BACTÉRIES

streptocoque hemolytique  
streptocoque faecium  
pneumocoque - gonocoque  
yersinia pseudotuberculosis, yersinia entérocolitica  
shigella - salmonella typhimurium  
brucella - méningocoque  
mycobacterium tuberculosis mycobacterium bovis ,  
mycobacterium fortuitum  
mycobactérium lèpre  
rickettsiaceae  
mycoplasme pneumoniae  
leptospira interrogans  
tréponème pallidum  
campylobacter jejuni, campylobacter  
fetus, campylobacter pylori campylobacter coli

### VIRUS

virus de l'oreillon - virus de la rougeole  
virus de la grippe - virus de l'hépatite A, B C  
EBV - HIV - CMV  
herpes virus- parvovirus

### CHAMPIGNONS

blastomyce dermatitidis  
coccidioides immitis  
trychophyton  
histoplasma capsulatum

### PARASITES

Plasmodium - trypanosoma cruzi  
toxoplasma gondii - giardia lamblia  
ascaris lumbricoides  
ecchinococcus granulosus  
helminthiase

## TESTS D'ÉVALUATION

### QUESTION 1 :

Enoncé : L'érythème noueux :

Propositions :

- A - s'accompagne d'une thrombose veineuse superficielle
- B - laisse parfois une cicatrice indélébile
- C - siège essentiellement sur la face d'extension des jambes
- D - passe successivement par les couleurs de la biligénie
- E - s'accompagne parfois de douleurs abdominales

### QUESTION 2 :

Enoncé : Les lésions histologiques de l'érythème noueux :

Propositions :

- A - sont variables selon l'étiologie
- B - intéressent l'épiderme, le derme et l'hypoderme.
- C - se traduisent par une inflammation des septums inter lobulaires.
- D - s'accompagne de thromboses des veinules.
- E - s'accompagne de lésions de vascularite.

### QUESTION 3 :

Enoncé : L'érythème noueux d'étiologie médicamenteuse :

Propositions :

- A - Peut être en rapport avec la prise d'œstroprogestatifs
- B - Nécessite habituellement un traitement corticoïde
- C - Laisse volontiers une cicatrice dépigmentée
- D - Une desquamation est fréquemment notée à la phase résolutive
- E - L'imputabilité est souvent évidente

### QUESTION 4 :

Citer 4 affections susceptibles de se manifester par un érythème noueux associé à un œil rouge.

### CAS CLINIQUE :

Érythème noueux et hypercalcémie : consulter sur le site de la STMI : <http://stmi.org.tn/docs/cascliniques.htm>

QUESTION 4 : Sarcoidose, Takayasu, Behcet, Entérococcite

QUESTION 3 : A

QUESTION 2 : C

QUESTION 1 : CDE

RÉPONSES

# SYNDROME INFLAMMATOIRE BIOLOGIQUE

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir le syndrome inflammatoire biologique
- 2- Reconnaître les différents marqueurs biologiques de l'inflammation
- 3- Mener l'enquête étiologique devant un syndrome inflammatoire biologique
- 4- Énumérer les différentes étiologies d'un syndrome inflammatoire biologique

**La réaction inflammatoire est une réaction de défense de l'organisme contre une agression exogène (infection, traumatisme...) ou endogène (immunologique...). Dans la majorité des cas, cette réaction inflammatoire est protectrice et facilite l'élimination de l'agent agresseur. Dans certains cas, cette réaction se prolonge et peut être à l'origine de complications (dénutrition, thrombose...)**

## 1. DÉFINITION

Le syndrome inflammatoire biologique (SIB) est défini couramment par une élévation de la vitesse de sédimentation associée à l'augmentation des protéines dites de l'inflammation avec des anomalies de l'électrophorèse des protéines sériques. Le diagnostic positif est facile, mais le diagnostic étiologique peut être difficile en l'absence de points d'appel cliniques. Une enquête étiologique est nécessaire devant tout SIB et le traitement est essentiellement étiologique.

## 2. LE DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic est affirmé devant l'augmentation du taux sanguin d'une ou plusieurs protéines de l'inflammation avec l'élévation de la VS.

### 2.1. LA VITESSE DE SÉDIMENTATION

La vitesse de sédimentation (VS) est définie par la hauteur de la colonne de plasma au-dessus du sédiment (fait de globules rouges) et elle est appréciée en millimètres/heure. Seule la mesure de la première heure est recommandée. Le seuil est variable selon les méthodes utilisées, l'âge et le sexe.

La formule de Miller : pour les femmes  $VS = (Age + 10) / 2$  et pour les hommes  $VS = Age / 2$

Elle s'élève en 3 à 4 jours et se normalise en 3 à 6 semaines après l'infection, elle s'élève aussi chez les malades ayant un cancer, une maladie auto-immune ou inflammatoire.

Toute augmentation de la VS ne traduit pas obligatoirement un SIB, il peut s'agir d'un autre état pathologique ou d'un état physiologique engendrant l'élévation de la

VS, il existe de très nombreux faux positifs et faux négatifs de la VS (annexe 1)

### 2.2. LES PROTÉINES DE L'INFLAMMATION

Pour faire le diagnostic de certitude d'une inflammation, on dispose de dosages fiables, sensibles et spécifiques, des protéines de l'inflammation. La plupart sont produits par le foie sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL1 et TNF alpha). Elles peuvent être classées selon leurs cinétiques d'apparition, en protéines de la phase aiguë (CRP) et celles de la phase subaiguë comme l'haptoglobine ou le fibrinogène (Annexe 2), le choix des protéines dosées se base sur certains critères :

- Une cinétique rapide
- Une augmentation significative du taux plasmatique
- Variation indépendante de l'étiologie du SIB
- Dépendance exclusive de la réaction inflammatoire
- Dosage précis et rapide

En pratique, on dose simultanément plusieurs protéines (de préférence, une avec une cinétique rapide et une autre à cinétique plus lente, exemple CRP et fibrinogène)

#### 2.2.1. LA C-RÉACTIVE PROTÉINE (CRP)

Elle a une cinétique très rapide, sa concentration plasmatique augmente dès la 6e heure, son taux augmente de 10 à 1000 fois selon l'étiologie. Sa demi-vie est courte et son taux redevient normal dès la fin de la réaction inflammatoire. La CRP augmente en cas d'infection (bactérienne, virale, fongique), de néoplasie solide, d'hémopathie (lymphome ou myélome), de maladies inflammatoires (vascularites, sarcoïdose, polyarthrite rhumatoïde ou spondyloarthropathie), de thromboses (veineuses et artérielles) et même en cas de traumatisme ou de nécrose (infarctus de myocarde, pancréatite)

#### 2.2.2. LES PROTÉINES À CINÉTIQUE LENTES

L'haptoglobine, le fibrinogène et l'orosomucoïde ont une cinétique plus lente. Elles atteignent un taux plasmatique maximal en 3 à 4 jours, qui ne varie que de 2 à 10 fois le taux normal, leur demi-vie est plus longue 3 à 6 jours.

### 2.3. LES AUTRES ANOMALIES BIOLOGIQUES

**2.3.1. LA PROCALCITONINE :** augmente seulement au cours des infections bactériennes, parasitaires ou fongiques. Elle augmente dès la 3e heure et son dosage

est rapide. C'est un bon marqueur dans les situations d'urgence. Son dosage n'est pas de pratique courante, elle est plutôt utilisée dans les situations d'urgence et en milieu de réanimation. Elle permet de discerner les infections bactériennes des infections virales et rationaliser l'utilisation des antibiotiques.

**2.3.2. PROTÉINES DITES NÉGATIVES** puisque leurs taux diminuent au cours de la réaction inflammatoire tels que l'albumine, la préalbumine et la transferrine.

**2.3.3. L'ANÉMIE INFLAMMATOIRE :** elle est normochrome normocytaire et arégénérative. Si l'inflammation se prolonge, elle peut devenir microcytaire et hypochrome. Le fer sérique est bas (séquestration du fer par les macrophages) et la ferritinémie est élevée.

#### 2.3.4. L'ÉLECTROPHORÈSE DES PROTIDES (EPP) :

Les protéines, après séparation sur gel d'agarose ou par électrophorèse capillaire, se répartissent en 5 (ou 6) fractions : albumine,  $\alpha_1$  globuline,  $\alpha_2$  globulines,  $\beta$  globulines ( $\beta_1$  et 2) et les gammaglobulines. Les variations des protéines de l'inflammation entraînent des modifications de l'EPP :

- Une hypoalbuminémie
  - Une augmentation en alpha 1 (l'orosomucoïde migre en alpha 1),
  - Une élévation de l'alpha 2 (l'haptoglobine).
  - Le fibrinogène migre en bêta gamma d'où une élévation des bêta
  - Une hypergammaglobulinémie polyclonale : la CRP migre en gamma et il y a une augmentation des immunoglobulines synthétisées par les lymphocytes B actifs.
- Il peut aussi s'agir d'un pic monoclonal qui oriente vers certaines étiologies (myélome multiple, lymphome...) ou d'une hypogammaglobulinémie.

## 3. ENQUÊTE ÉTIOLOGIQUE

### 3.1. INTERROGATOIRE

- Age et l'origine ethnique et géographique
- Antécédents personnels (tuberculose ancienne, cancer considéré guéri, prothèse cardiaque, allergies...) et familiaux (néoplasies, maladie inflammatoire, tuberculose récente...)
- Habitudes (tabac, toxicomanie, alimentation...), profession
- Animaux et habitudes alimentaires- Prises médicales, vaccination, soins dentaires récents
- Voyages récents

### 3.2. L'EXAMEN PHYSIQUE

L'examen doit être très complet et sera renouvelé régulièrement à la recherche de signe récent

- Prise de la température et du poids
- Palpation des sinus, de la thyroïde et des glandes salivaires
- Examen de la cavité buccale et conduits auditifs externes
- Examen cutané (purpura, livédo, lésions urticariennes, érythème noueux)
- Palpations des aires ganglionnaires et des creux

sus-claviculaires

- Examen des seins/Toucher vaginal
- Palpation du rachis et des masses musculaires (hématomie, myalgie)
- Examen des articulations (arthrite, pseudo-polyarthrite rhizomélisque)
- Auscultation cardiaque (souffles, frottements péricardiques) et pulmonaire
- Recherche des pouls et auscultation des trajets artériels, rechercher des signes de phlébites.
- Palpation abdominale (masses, hépatomégalie, splénomégalie)/testicules (épididymite, orchite...)
- Toucher rectal : douleur, tumeur rectale...
- Bandelettes urinaires

### 3.3. LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Les examens complémentaires sont hiérarchisés et visent à éliminer en premier une cause infectieuse, à rechercher en un second temps un cancer et enfin de s'orienter vers une maladie inflammatoire.

#### 3.3.1. BILAN DE LA PREMIÈRE SEMAINE

- Numération formule sanguine et plaquettes
- CRP, haptoglobine, EPP
- Fibrinogène, Taux de thrombine, temps de céphaline activée
- Bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT, bilirubine totale et conjuguée)
- Calcémie, créatinine, ionogramme sanguin
- Créatinine phosphokinase (CPK) et lactico-déshydrogénase (LDH)
- 3 hémocultures
- Examen cyto bactériologique des urines (ECBU)
- Recherche de bacille de Koch (BK) dans les crachats et les urines
- Sérologies virales : cytomégalovirus (CMV), Epstein Barr virus (EBV), HIV, hépatite B et C.
- Radiographie du thorax
- Échographie abdominale et pelvienne
- Radiographie des sinus et panoramique dentaire
- Intradermo-réaction à la tuberculine
- Examens spécialisés : gynécologique, ORL, stomatologique,
- Selon le contexte : anticorps antinucléaires, anticorps des cytoplasmes des polynucléaires neutrophiles, facteur rhumatoïde et anticorps anti-peptide citrulliné (anti-CCP), dosage du complément, cryoglobulinémie et HLA B27.

#### 3.3.2. BILAN DE LA DEUXIÈME SEMAINE

Si au terme du bilan de première intention, le SIB reste inexpliqué, on complètera les explorations selon le contexte par

- Goutte épaisse et sérologie palustre
- Scanner thoracique, abdominal et pelvien (tumeur, adénopathies, abcès profond)
- Échographie cardiaque transpariétale voire transœsophagienne
- Biopsie de l'artère temporale (maladie de Horton)
- Ponction sternale +/- myéloculture (leishmaniose, tuberculose, myélome multiple...)
- Fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire
- Echographie doppler veineux

- Fibroscopie œsophagienne et gastro-duodénale, coloscopie (néoplasie, maladie inflammatoire de l'intestin)
- Electromyogramme et biopsie musculaire
- Biopsie hépatique (sarcoïdose, tuberculose...)
- Bilan immunologique si non fait

### 3.3.3. BILAN DE LA TROISIÈME SEMAINE

On peut être amené à demander selon le contexte :

- Scintigraphie aux polynucléaires marqués
- Tomographie à émission de positrons (PET-scan)
- Gène de la fièvre méditerranéenne

Si au terme de ces étapes, le bilan reste négatif, deux situations peuvent se présenter :

- L'état du patient est rassurant, on peut proposer l'expectative avec une surveillance régulière et rapprocher à la recherche de nouveaux signes et refaire les examens complémentaires en fonction de l'orientation clinique
- Sinon, on peut proposer un traitement d'épreuve selon le contexte et au cas par cas :
  - Traitement antituberculeux
  - Antibiothérapie probabiliste
  - Corticothérapie

## 4. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

### 4.1. CAUSES INFECTIEUSES

#### 4.1.1. BACTÉRIENNES :

- La tuberculose est à rechercher systématiquement puisqu'on est un pays d'endémie.
- Endocardite d'Osler (valvulopathie connue ou non, soins dentaires récents, foyer digestif ou dentaire)
- Infection urinaire ou une pneumopathie
- Infections dentaires, sinusite, gynécologique et abdominale ou une spondylodiscite.
- Brucellose, fièvre Q...

#### 4.1.2. VIRALES : CMV, EBV, HIV, les hépatites

#### 4.1.3. PARASITAIRES : paludisme, leishmaniose

#### 4.1.4. FONGIQUES (chez les immunodéprimés ++): cryptococcose, aspergillose, candidose

### 4.2. MALADIES INFLAMMATOIRES ET AUTO-IMMUNES :

évoquées en fonction du terrain et l'origine ethnique

- Maladie de Horton (systématiquement évoquée devant un SIB du sujet âgé), Takayasu (femme jeune)
- Pseudopolyarthrite rhizomélique isolée ou associée à la maladie de Horton.
- Vascularite à ANCA ou panartérite noueuse
- Lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde
- Sarcoïdose ou granulomateuse hépatique
- Maladie de Still

- Entéropathie inflammatoire
- Maladie périodique

**4.3. NÉOPLASIES :** le SIB est rarement isolé, il s'accompagne d'une altération de l'état général et peut s'associer à une fièvre. Le scanner thoracoabdominal pelvien est souvent l'examen le plus rentable. La confirmation du diagnostic final nécessitera une étude anatomopathologique.

**4.3.1. SOLIDES :** poumon, prostate, sein, rein, tube digestif, foie, pancréas...

**4.3.2. HÉMOPATHIES MALIGNES :** lymphomes, leucémies

### 4.4. CAUSES VASCULAIRES

- Thrombose veineuse, embolie pulmonaire
- Anévrysme de l'aorte
- Infarctus du myocarde
- Hématome

### 4.5. MÉDICAMENTS

L'imputabilité repose sur les arguments suivants : introduction récente, éruption cutanée, hyperéosinophilie. En cas de doute, seul l'arrêt du médicament permet de confirmer la responsabilité du médicament.

- Vaccins
- Sulfamides, antiépileptiques (carbamazépine, diphénylhydantoïne)
- Cordarone, allopurinol, bromocriptine
- Cytotoxiques

## 5. ÉVOLUTION

Le SIB disparaît après traitement de la cause.

Un SIB prolongé peut entraîner des complications :

- Une anémie
- Une thrombocytose
- Une hypoalbuminémie avec dénutrition et œdème
- Augmentation du risque thrombo-embolique
- Amylose AA

## 6. CONCLUSION

Le SIB est un motif fréquent de consultation en médecine interne. Le diagnostic étiologique est aisé quand il est orienté par la clinique. Par contre quand le SIB est apparemment isolé, l'enquête étiologique est difficile et doit être menée par étape et selon le contexte. Parfois aucune cause n'est objectivée nécessitant une surveillance régulière et la reprise du bilan étiologique ou l'indication d'emblée d'un traitement d'épreuve si l'état du patient oblige.



# ANNEXES

## ANNEXE 1 : PIÈGES ET LIMITES DE LA VITESSE DE SÉDIMENTATION

### VS élevée en l'absence d'inflammation :

- Âge
- Anémie
- Hypergammaglobulinémie
- Macrocytose
- Hypercholestérolémie
- Obésité
- Grossesse
- Insuffisance rénale
- Syndrome néphrotique
- Traitements : héparine, œstro-progestatifs
- Prélèvements : hémolyse, citrate, température élevée

### Vs normale en présence d'inflammation

- Anomalies des GR : polyglobulie, drépanocytose, anisocytose
- Hyperviscosité
- Hyperleucocytose importante (> 50 000 el/mm3)
- Cryoglobulinémie
- Anomalies protéiques : hypofibrinémie, hypogammaglobulinémie
- Cachexie
- Insuffisance hépatocellulaire
- Traitements : corticoïde, androgènes
- Prélèvements : délai long de lecture, température basse

## ANNEXE 2 : CINÉTIQUE ET TAUX DES DIFFÉRENTES PROTÉINES DE L'INFLAMMATION

Phase de l'inflammation	Protéines	Taux en cas d'I	Délai d'augmentation	Demi-vie	normalisation
Phase aiguë	CRP	10 à 100 N	Dés H8	24 H	1 à 2 semaines
Phase subaiguë	Haptoglobine	>2 g/l	3 à 4 jours	3 à 6 jours	9 à 12 jours
	orosomucoïde	>1 g/l			
	Fibrinogène	>4 g/l			

## TESTS D'ÉVALUATION

### Q1

Parmi les marqueurs de l'inflammation, lequel se normalise le plus rapidement après traitement :

- A- Haptoglobine
- B- Albumine
- C- Vitesse de sédimentation
- D- C- réactive protéine
- E- Fibrinogène

### Q2

Chez un homme âgé de 65 ans, quelles étiologies vous évoquez en premier devant un SIB ?

- A- Un cancer du poumon
- B- Une tuberculose
- C- Une maladie de Horton
- D- Une maladie périodique
- E- Une maladie de Crohn

### Q3

Quelles sont les protéines qu'on dose de routine pour confirmer un SIB ?

**DCEM3**

**MÉDECINE  
INTERNE  
GÉRIATRIE**

# PATHOLOGIES IATROGÈNES CHEZ LE SUJET ÂGE

## Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Définir l'iatrogénie
2. Reconnaître les principaux facteurs de risque prédisposant à l'iatrogénie
3. Identifier les situations cliniques évocatrices d'une complication iatrogène chez le sujet âgé en tenant compte des antécédents du patient et des traitements prescrits.
4. Reconnaître les médicaments les plus prescrits chez le sujet âgé et le plus pourvoyeurs d'effets indésirables
5. Maîtriser les règles de prescription médicamenteuse chez le sujet âgé en tenant compte du terrain, des comorbidités et des interactions médicamenteuses

## Références

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Prévenir la iatrogenèse médicamenteuse chez le sujet âgé. Juin 2005.
- Legrain S, Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Consommation, prescription, iatrogénie et observance. Haute Autorité de santé; 2005.
- Granat C., La prescription médicamenteuse chez la personne âgée. Actualités Pharmaceutiques (2019). doi:10.1016/j.actpha.2019.02.009

## Connaissances préalables requises

- Physiologie du vieillissement
- Pharmacologie

## Activités d'apprentissage

- En terrain clinique : analyse critique d'une pancarte ou d'une ordonnance médicale d'un sujet âgé hospitalisé, polymédiqué
- Education thérapeutique d'un patient âgé traité par antivitamines K.

## 1. INTRODUCTION

La personne âgée est souvent polypathologique et par conséquent polymédiquée. Cette polymédication presque inévitable constitue un facteur de risque d'iatrogénie. L'iatrogénie médicamenteuse constitue un motif fréquent de consultation aux urgences et d'hospitalisation et représente ainsi un véritable problème de santé publique (coût économique et humain très élevé). La prévention de l'iatrogénie passe par la maîtrise et le respect des règles de prescription médicamenteuse chez le sujet âgé.

## 2. DÉFINITION

L'iatrogénie médicamenteuse correspond à tout dommage relatif à l'utilisation d'un médicament : prescriptions inappropriée, erreur médicamenteuse, mésusage, effet indésirable ou événement indésirable d'un médicament et dont l'origine peut être le fait du professionnel de la santé (médecin ou personnel soignant) ou du ma-

lade (défaut d'observance, automédication, erreurs de prise,...).

## 3. FACTEURS DE RISQUE D'IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE

Plusieurs facteurs interviennent dans la survenue de l'iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé (SA).

### 3.1. POLYPATHOLOGIE :

L'allongement de l'espérance de vie est associé à une augmentation des comorbidités avec l'âge. Beaucoup de médicaments peuvent interférer avec certains états pathologiques (exemple: les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avec l'insuffisance rénale) ou peuvent décompenser une maladie existante (exemple : les anticholinergiques en cas de troubles cognitifs). Il s'agit dans ces cas d'une interaction médicament-comorbidité.

### 3.2. POLYMÉDICATION

La polymédication correspond à l'utilisation de plusieurs médicaments de façon simultanée ou à l'administration d'un nombre excessif de médicaments. Il n'existe pas de seuil consensuel pour définir cette polymédication. Toutefois, il est certain que plus le nombre de médicaments administrés est élevé, plus importants sont les risques d'effets indésirables médicamenteux. Il s'agit dans ce cas d'une interaction médicament-médicament.

### 3.3. L'AUTOMÉDICATION ET L'INOBSERVANCE

L'automédication participe à l'amplification des risques de la polypathologie. Il s'y ajoute l'inobservance du traitement qui constitue un autre problème inhérent à la polymédication, source d'effets indésirables et d'inefficacité des traitements.

### 3.4. MODIFICATIONS PHARMACOLOGIQUES

Avec le vieillissement, l'organisme subit des modifications physiologiques qui peuvent être à l'origine de modifications des paramètres pharmacologiques du médicament.

#### 3.4.1. Modifications pharmacodynamiques

La pharmacodynamie concerne l'étude de l'action des médicaments sur l'organisme humain (effet du médicament sur l'organisme). Elle permet d'étudier les différents effets entre une substance active et les récepteurs visés.

Les modifications physiologiques de certains tissus et/ou récepteurs au cours du vieillissement sont à l'origine de modifications pharmacodynamiques (augmentation ou diminution).

Exemples :

- Le tissu nodal s'appauvrit en cellules P avec l'âge. Il en résulte un dysfonctionnement sinusal (insuffisance chronotrope) qui explique la sensibilité particulière des personnes âgées aux médicaments antiarythmiques.
- Le vieillissement cardiovasculaire est à l'origine d'une mauvaise régulation de la pression artérielle rendant l'usage des antihypertenseurs et des dérivés nitrés plus délicat en raison du risque d'hypotension artérielle induit.

La modification des récepteurs (variation du nombre, variation de l'effet au niveau du récepteur ou de l'effecteur (réponse post-récepteur)), rend certains organes plus sensibles aux effets des médicaments. Exemples : le cerveau aux psychotropes, la vessie aux anticholinergiques (rétention aiguë), le système nerveux autonome dont les mécanismes de contre-régulation (hypotension orthostatique, incontinence urinaire...) deviennent moins performants.

#### 3.4.2. Modifications pharmacocinétiques

La pharmacocinétique étudie le devenir du médicament dans l'organisme humain (effet de l'organisme sur le médicament). Elle distingue quatre étapes : l'absorption, la distribution dans l'organisme, le métabolisme et l'élimination. Toutes ces étapes peuvent être modifiées au cours du vieillissement.

- L'absorption digestive peut être modifiée : modification du pH, ralentissement du transit (augmente l'absorption des céphalosporines), baisse du débit sanguin splanchnique.

- Modification du volume de distribution (VD): le vieillissement s'accompagne d'une modification de la composition corporelle avec une diminution de la masse maigre et une augmentation de la masse grasse (sarcopénie). La dénutrition est une situation clinique fréquente chez le sujet âgé pouvant aggraver ces modifications. Ces modifications auront pour conséquence un allongement de la demi-vie d'élimination des médicaments liposolubles (benzodiazépines) et une diminution du VD des médicaments hydrosolubles (aminosides, anti-H2).

- Modification des protéines plasmatiques : les protéines plasmatiques et notamment l'albumine sont fréquemment diminuées. La baisse du transporteur plasmatique aura pour conséquence une augmentation de la fraction libre et donc active des médicaments à fixation protéique comme les antivitamines K (AVK), les sulfamides, les AINS, les antiépileptiques, etc. Cette hypoalbuminémie pourrait expliquer l'augmentation des effets indésirables par compétitivité entre les AINS, les AVK et sulfamides hypoglycémisants.

- Le métabolisme hépatique : la biodisponibilité des médicaments subissant l'effet du premier passage hépatique est augmentée chez le SA.

- Excrétion rénale : Le vieillissement rénal se traduit par une baisse de la filtration glomérulaire et donc une modification de l'excrétion rénale. La posologie des médicaments à élimination rénale doit être systématiquement adaptée à la clairance de la créatinine.

Exemple: céphalosporines, aminosides, la digoxine..

### 3.5. LES TROUBLES COGNITIFS ET NEUROSENSORIELS

Le vieillissement s'accompagne de troubles de l'acuité visuelle et de l'audition, ainsi que d'une baisse de l'attention et des oublis « bénins ». Ces perturbations participent à l'inobservance du traitement et à la survenue d'erreurs médicamenteuses.

### 3.6. FACTEURS SOCIO-ÉCONOMIQUES

La dépendance, l'isolement social et géographique peuvent influencer la prise en charge médicamenteuse. Certaines conditions climatiques particulières (canicule) ou épidémiques (grippe, virose digestive) exposent le SA à un risque de déshydratation et d'insuffisance rénale aiguë, d'autant plus que des molécules comme les IEC, les ARA II ou les diurétiques sont poursuivis. De même, tout événement modifiant le quotidien du SA (déménagement, voyage, deuil, hospitalisation,...) a un impact psychologique pouvant influencer la prise des médicaments.

### 3.7. MODIFICATIONS RÉCENTES DE L'ÉTAT DE SANTÉ OU DU TRAITEMENT

Tout événement intercurrent aigu (fièvre, infection, déshydratation...) et toute modification du traitement (ajout d'un nouveau médicament, substitution d'un ancien médicament par un générique, modification de la posologie, changement de la présentation...) sont susceptibles d'induire des erreurs de prise médicamenteuse, d'altérer la fonction rénale, de décompenser une pathologie chronique, de déséquilibrer un traitement ou d'induire une mauvaise observance.

### 3.8. L'ABSENCE DE COORDINATION ENTRE LES PRESCRIPTEURS

### 3.9. LE MANQUE DE DONNÉES BASÉES SUR LES PREUVES CHEZ LE SUJET ÂGÉ

## 4. LA PRESCRIPTION MÉDICAMENTEUSE SOUS-OPTIMALE CHEZ LE SUJET ÂGÉ

La prescription médicamenteuse peut être inappropriée de trois façons

#### 4.1. EXCÈS DE TRAITEMENT : OVERUSE

L'excès de traitements se définit par la prescription de médicaments soit en absence d'indication (obsolète ou inexistante), soit n'ayant pas démontré leur efficacité. Il peut aussi correspondre à l'augmentation de la posologie ou la prolongation de la durée du traitement. Le bénéfice du médicament est donc incertain ou non évalué. Exemple : la prescription des vasodilatateurs cérébraux, des veinotoniques ou celle des statines après 80 ans est également discutée.

Les spécialités fréquemment utilisées sans indication retrouvée sont les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) pour une pathologie digestive et les benzodiazépines (BZD) pour une dépression ou une insomnie.

#### 4.2. TRAITEMENT INAPPROPRIÉ : MISUSE

Un traitement est considéré comme inapproprié si les risques sont supérieurs au bénéfice attendu ou lorsqu'il existe des interactions potentielles des médicaments entre eux et entre les médicaments et la pathologie. Cependant, un médicament dit "inapproprié" ne doit pas être assimilé à un médicament contre-indiqué.

Certaines **molécules** sont particulièrement associées à des prescriptions potentiellement inappropriées chez le SA :

- Traitements à visée cardiovasculaire : les anti-arythmiques, les anticoagulants (fibrillation auriculaire)
- Les psychotropes : benzodiazépines à demi-vie longue, l'association de deux psychotropes de même classe. Les antidépresseurs peuvent induire un syndrome confusionnel, une hypotension orthostatique responsables de malaises et de risque de chute. Ils peuvent être à l'origine d'un syndrome extra-pyramidal et des troubles de la marche et augmentent par conséquent le risque de chute.
- Les AINS : risque de saignement digestif, d'insuffisance rénale
- Les antiagrégants plaquettaires et/ou anticoagulants : risque de saignement
- Les anticholinergiques
- les anti-hypertenseurs (plus de trois). La balance bénéfice-risque chez la personne âgée est défavorable pour les alpha-bloquants à action centrale, les inhibiteurs des canaux calciques à libération immédiate et la réserpine
- les antalgiques
- les diurétiques
- les hypoglycémiantes
- les antibiotiques
- Les IPP : utilisés au long cours peuvent être responsables d'hyponatrémie et d'hypochlorhydrie mais aussi

induire des EI émergents (fractures, risque d'ostéoporose, pneumopathie, démence,...)

Plusieurs **associations** ou **indications** sont considérées comme inappropriées et potentiellement dangereuses chez le SA :

- L'association des AINS avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA II) peut entraîner des insuffisances rénales aiguës.
- Les associations AINS - antiagrégants plaquettaires, AINS - anticoagulants et anticoagulants- antiagrégants plaquettaires exposent à des accidents hémorragiques. L'association des AVK avec l'acide acétylsalicylique à forte dose ou avec les AINS pyrazolés (peu utilisés) est formellement contre-indiquée quel que soit l'âge. L'association des AVK avec l'acide acétylsalicylique à faible dose ou avec les AINS y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX 2 est déconseillée et doit être évitée chez le sujet âgé.
- Les bêtabloquants doivent être instaurés et arrêtés de façon progressive. Les principales interactions médicamenteuses concernent les troubles de la conduction (digitaliques, antiarythmiques, inhibiteurs calciques), la majoration d'une bradycardie (amiodarone, anticholinestérasiques), leur association à des médicaments hypoglycémiantes pouvant masquer des symptômes d'hypoglycémie. L'association avec le diltiazem ou le vérapamil est déconseillée en raison d'un effet inotrope négatif avec risque d'insuffisance cardiaque, trouble de l'automatisme et trouble de la conduction cardiaque.
- Hors situation particulière (troubles du comportement majeurs), il convient d'éviter l'association de deux psychotropes de même classe.
- L'utilisation de l'amiodarone pour ralentir une fibrillation atriale permanente est discutable comparativement à un bêtabloquant cardiosélectif type bisoprolol en raison du risque thyroïdien
- Le double blocage de l'axe rénine angiotensine aldostérone (ARAI+IEC ou spironolactone) doit être évité.
- L'association d'un traitement antidépresseur à une BZD n'est pas recommandée. En première intention, les ISRS sont conseillés chez la personne âgée, contrairement aux antidépresseurs tricycliques en raison de leurs propriétés anticholinergiques connues dont le risque de confusion.

#### 4.3. INSUFFISANCE DE TRAITEMENT : UNDER USE

L'underuse correspond à la non-prescription de la molécule nécessaire, au sous-dosage et, par extension, à l'inobservance. Les maladies concernées sont principalement l'insuffisance coronaire, l'hypertension artérielle, l'ostéoporose et les douleurs cancéreuses.

## 5. QUAND SUSPECTER UNE IATROGÉNIE CHEZ LE SUJET ÂGÉ ?

Plusieurs situations doivent faire évoquer l'origine iatrogène chez le SA :

- Accidents hémorragiques (AVK, héparine, AINS,...)
- Déshydratation et insuffisance rénale aiguë (diurétiques, IEC,...)
- Hyperkaliémie (diurétiques épargneurs de potassium,



- inhibiteurs de l'enzyme de conversion et sartans)
- Hypokaliémie (laxatifs, corticoïdes)
  - Confusion mentale (benzodiazépines, anticholinergiques,...)
  - Malaises et chutes (psychotropes, sulfamides hypoglycémiantes,...)
  - Syndrome extra-pyramidal (neuroleptiques, métoclopramide,...)
  - Hypoglycémie (sulfamides hypoglycémiantes,...)
  - Rétention urinaire, polyurie (anticholinestérasiques)

Ces **événements indésirables** sont le plus souvent associés à des prescriptions potentiellement inappropriées.

## 6. PRÉVENTION DE L'IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Plusieurs listes ont été élaborées pour optimiser la prescription médicamenteuse chez le SA comme la liste de de Beers actualisée par la société américaine de gériatrie et mise à jour en 2015 et la liste française de Larochette. Les critères de Beers classent les médicaments potentiellement inappropriés en 3 groupes:

- Inapproprié: toujours à éviter
- Potentiellement inapproprié: à éviter dans certaines maladies ou syndromes
- À utiliser avec prudence: les avantages peuvent compenser le risque chez certains patients

Plusieurs outils sont proposés pour prévenir l'iatrogénie chez le SA (voir annexe). Certains outils sont dits « implicites » comme la démarche DICTIAS, le MAI (Medication Appropriateness Index) et le programme de prescription médicamenteuse chez le sujet âgé (PMSA). D'autres outils « explicites » sont reproductibles et faciles d'utilisation comme l'outil STOPP ans START.

La rationalisation de la prescription médicamenteuse nécessite le respect de plusieurs règles de prescription :

- Bien Connaître le malade : ses antécédents, les conditions socio-économiques et culturelles, les pathologies chroniques (insuffisance rénale, cardiaque, hépatique...)
- Rechercher l'existence de contre-indication avec les comorbidités du patient (exemple : anticholinergiques sur un terrain uréthro-prostatique).
- Déterminer un risque d'aggravation d'une pathologie sous-jacente par la délivrance d'un médicament.
- Identifier les interactions médicamenteuses potentielles.
- Étudier la présence de médicaments potentiellement inappropriés et évaluer le rapport bénéfice-risque lors de toute nouvelle prescription.
- Commencer les traitements par les doses efficaces et les plus faibles en augmentant progressivement les doses (start low and go slow).
- Réviser régulièrement la prescription et éviter le renouvellement « automatique » de l'ordonnance.
- Éviter le changement de spécialités et la forme de la présentation des médicaments (génériques).
- Adapter la forme galénique des médicaments au besoin de chaque patient.
- Évaluer l'observance du patient.
- Programmer des séances d'éducation thérapeutiques pour expliquer les différents traitements : indications, interactions et effets indésirables.
- Lutter contre l'automédication.
- Surveiller régulièrement et en fonction du traitement prescrit, la fonction rénale, hépatique ainsi que l'état nutritionnel du patient.
- Dépister les effets indésirables des traitements et les signaler au centre de pharmacovigilance.

## 7. CONCLUSION

La maîtrise du risque iatrogène médicamenteux chez le SA est indispensable. Pour cela, une réévaluation régulière de la balance bénéfice-risque de l'ensemble des traitements s'avère indispensable.

# ANNEXES

### Les Outils implicites :

- La revue de l'ensemble du traitement du patient est basée sur un raisonnement clinique dépendant des recommandations en cours et des connaissances du clinicien effectuant cette analyse.
- La démarche DICTIAS consiste, au moment de la prescription d'un médicament, à se poser sept questions sur le diagnostic, le bénéfice attendu et la sécurité de son emploi (tableau 1).

**Tableau 1. La démarche DICTIAS.**

Questions
Diagnostic : est-il bien établi ?
Indication : est-elle correcte ?
Contre-indication : y a-t-il des contre-indications à ce médicament ?
Tolérance : y a-t-il un médicament pour la même indication ayant un meilleur profil de tolérance ?
Interactions : ce médicament a-t-il des interactions cliniquement significatives avec les autres médicaments utilisés par le patient ?
Ajustement de la posologie : faut-il ajuster la posologie aux caractéristiques du patient ?
Sécurité-suivi : le patient peut-il utiliser le médicament sans se tromper et faire le suivi nécessaire de façon appropriée ?

### Outils explicites

- Le programme prescription médicamenteuse chez le sujet âgé (PMSA) a été piloté par la Haute Autorité de santé (HAS) entre 2006 à 2013, avec pour objectif de prévenir la iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée. Il met à la disposition des prescripteurs des outils de bonnes pratiques, des mémos sur les bonnes pratiques et des référentiels d'évaluation et de suivi annuel.
- Le **Medication Appropriateness Index** (MAI), publié en 1992, utilise dix critères par médicament destinés à évaluer les traitements des patients de plus de 65 ans. Chacun d'entre eux a un score attribué selon son utilisation (tableau 2). Si un critère obtient un score de trois points, le médicament est considéré comme inapproprié.

**Tableau 2. Les critères du Medication Appropriateness Index (MAI).**

Critères	Scores attribués			
Existe-t-il une indication pour ce médicament ?	1 Indiqué	2	3 Non indiqué	0 <sup>1</sup>
Le médicament est-il efficace ?	1 Efficace	2	3 Inefficace	0
Le dosage du médicament est-il correct ?	1 Correct	2	3 Incorrect	0
Les instructions sont-elles correctes ?	1 Correct	2	3 Incorrect	0
Les instructions sont-elles pratiques ?	1 Pratique	2	3 Pas pratique	0
Existe-t-il des interactions médicamenteuses cliniquement significatives ?	1 Non significatif	2	3 Significatif	0
Existe-t-il des interactions médicament-pathologies cliniquement significatives ?	1 Non significatif	2	3 Significatif	0
Existe-t-il des doublons de prescription nécessaires avec d'autres spécialités ?	1 Nécessaire	2	3 Non nécessaire	0
La durée de traitement est-elle acceptable ?	1 Acceptable	2	3 Non acceptable	0
Le médicament est-il le moins coûteux parmi les différents traitements d'activité similaire ?	1 Moins coûteux	2	3 Plus coûteux	0

<sup>1</sup> En l'absence de données, le score est de 0.

### Outils explicites

- Les outils explicites les plus connus sont les listes de médicaments. Ils comprennent également les dosages, les associations de médicaments et de pathologies à éviter chez la personne âgée.
- L'outil STOPP and START permet de détecter les médicaments potentiellement inappropriés, inclus dans les critères STOPP, mais prend également en compte l'omission de prescription de spécialités qualifiées d'appropriées par les critères START. La version anglaise développée en 2008 a été traduite et adaptée en français en 2010. Une réactualisation a été effectuée en 2015 aboutissant à 115 critères. L'outil est présenté comme facile d'utilisation pour le médecin ou le pharmacien et s'applique au sujet de 65 ans et plus.

## TESTS D'EVALUATION

Madame Aicha, âgée de 69 ans, est suivie par différents médecins pour diabète, hypertension artérielle, fibrillation auriculaire sans insuffisance cardiaque et gonarthrose. Vous faites une liste des médicaments qu'elle prend :

- Sintrom ½cp/j
- Adalate 1cp x 2/j
- Lopril50 1cp x 2/j
- Aldomet 1cp x 3/j
- Glucophage850 1cp x 2/j
- Hypoten100 1cp/j
- Aldactone75 1cp/j
- Monotildiem200 1 cp/j
- Indocid100 1suppo le soir

Quelles molécules et/ou association vous semble potentiellement inappropriée ? Justifiez votre réponse.

.....  
.....

Réponse :  
- Association AINS - AVK : risque hémorragique  
- Association AINS – IEC : risque d'insuffisance rénale  
- Association de plus de 4 antihypertenseurs  
- Association de deux inhibiteurs calciques  
- Association Aldactone – IEC : risque d'hyperkaliémie

# LE SUJET ÂGÉ HOSPITALISÉ

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant devra être capable de :

1. Identifier les indications d'hospitalisation du sujet âgé
2. Identifier les acteurs principaux pour influencer la décision d'hospitalisation
3. Définir le projet gériatrique
4. Planifier le projet de sortie du sujet âgé de l'hôpital
5. Définir le concept d'iatropathogénie

## I. INTRODUCTION

L'hospitalisation est un événement traumatisant pour le sujet âgé ainsi que sa famille. Pour cette raison, on se trouve devant une situation nécessitant la prise d'une décision bien réfléchie prenant tous les acteurs de l'hospitalisation essentiellement le sujet âgé.

## II. LES INDICATIONS D'HOSPITALISATION :

Hormis les causes usuelles, le sujet âgé peut être hospitalisé pour :

1. Fragilité : définie par la présence de l'un de ces critères :
  - âge  $\geq 75$  ans
  - Notion de chute, de trouble de l'équilibre ou de la marche
  - Capacités anaérobies diminuées
  - Fente musculaire
  - Polypathologie
  - $>3$  médicaments
  - Dénutrition
  - Dépression et/ou confusion et/ou démence
  - Perte de l'autonomie
  - Incontinence
  - Dépendance et isolement social, psychologique ou financier.
2. Fièvre
3. Les urgences médico-chirurgicales
4. Bilan paraclinique ou soins
5. Bilan d'une pathologie gériatrique
6. Confusion
7. Troubles du comportement
8. Troubles digestifs non ou mal expliqués
9. Perte de l'autonomie.

## III. LES PRINCIPAUX ACTEURS DE L'HOSPITALISATION DU SUJET ÂGÉ :

### 1. LA MALADIE :

A côté des indications thérapeutiques, on se retrouve parfois obligé d'hospitaliser une personne âgée pour des raisons diagnostiques. A tel titre, on peut être obligé d'hospitaliser un sujet âgé pour une endoscopie pour s'assurer du jeun et de la préparation, pour une injection de produit de contraste pour une hydratation au préalable et surveillance après, ou parfois même pour éviter de multiplier les déplacements pour plusieurs examens complémentaires.

### 2. LE SUJET ÂGÉ :

Le ressenti du sujet âgé vis-à-vis de l'hospitalisation est important. En effet, il peut le vivre comme un rejet du milieu familial. Il doit s'adapter à un nouveau milieu humain et matériel. Cette adaptation est fondamentale au cours des premières heures ou premiers jours. Et le personnel doit aider le sujet âgé à ce processus surtout que l'état psychoaffectif est fragile à ce moment du fait de l'angoisse de la mort pouvant être à l'origine d'un état anxieux ou dépressif.

### 3. LE MÉDECIN :

Il doit faire preuve de compétences particulières avec le sujet âgé.

### 4. HÔPITAL :

Au sein de l'hôpital, une unité de soins dédiés aux personnes âgées devrait être disponible sinon, à défaut, il faut que le personnel soit qualifié à une telle PEC.

### 5. STRUCTURES :

En dehors des urgences, il faut privilégier l'hospitalisation en structures gériatriques, la mise à disposition d'équipe de soins à domicile ou hospitalisation à domicile.

## IV. LE PROJET GÉRONTOLOGIQUE :

Le projet gérontologique est défini par un programme établi par un médecin en collaboration avec une équipe multidisciplinaire, avant et pendant l'hospitalisation et à la sortie permettant d'adapter les nouvelles conditions de la personne âgée à sa nouvelle situation médicale, gériatrique et gérontologique, sociale et familiale et psychologique.

A partir de cette définition ressortent 3 notions fondamentales :

**1. EQUIPE MULTIDISCIPLINAIRE :** la prise en charge des patients âgés nécessite l'intervention de plusieurs intervenants : autres spécialités, infirmiers, aide-soignants, kinésithérapeutes, diététiciens, psychologues...

**2. CONTINUITÉ DANS LE TEMPS :** l'hospitalisation d'un sujet âgé impose une prise en charge :

**2.1. Avant l'hospitalisation :** il faut préparer psychologiquement le patient, discuter avec la famille et établir un programme d'hospitalisation.

**2.2. Pendant l'hospitalisation :** il faut prendre en considération le lieu et les conditions d'hospitalisation. Il faut rédiger l'observation médicale en tenant en considération certaines particularités :

- A l'interrogatoire : il peut être long et difficile à cause des troubles de mémoire et de la mauvaise appréciation des symptômes. Pour cette raison, il faut le répéter, en multiplier les sources d'information, rechercher les facteurs déclenchants, préciser le traitement actuel...

Cet interrogatoire pourrait révéler des signes :

- o Trompeurs
- o Incidentels qui sont trouvés sans rapport avec la pathologie
- o De fixation préoccupant le malade sans rapport avec le problème principal
- o En trop: névrose, hystérie, hypochondrie
- o Oubliés fréquents à cause de la démence
- o Non exprimés car jugés non importants
- o Non ressentis exemple douleur
- o D'emprunt par exemple un infarctus du myocarde révélé par confusion

o Multifactoriels: dyspnée d'effort peut être d'origine cardiaque, pulmonaire, faiblesse musculaire...

- A l'examen physique : il faut prendre en compte les atypies sémiologiques (cf cours correspondant). Il doit comprendre un examen gériatrique avec

- o Recherche les signes de malnutrition, les troubles de la mémoire ou de l'humeur
- o Dépistage du risque de chute,
- o Diagnostic d'une hypotension orthostatique
- o Evaluation du risque d'escarres et du degré d'autonomie
- o Dépistage des complications de décubitus

Au cours de la rédaction de l'observation médicale, il faut garder à l'esprit le concept de polypathologie et d'iatro-pathogénie.

**3. A LA SORTIE :** elle impose la rédaction d'une ordonnance bien rédigée et expliquée, la prévision d'un rendez-vous de contrôle avec des bilans. Elle nécessite la disponibilité des soins et des médicaments en externe

ainsi qu'un éventuel projet de rééducation. Il ne faut pas de rédiger une lettre au médecin traitant.

## V. L'IATROPATHOGÉNIE :

Elle est expliquée chez le sujet âgé par la polypathologie et donc la polymédication. Celle-ci associée aux modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques va favoriser l'iatrogénie.

## VI. CONCLUSIONS :

L'hospitalisation n'est pas une décision facile. Ça impose un respect des indications et de certaines conditions. Elle implique une prise en charge multidisciplinaire suivant un projet gérontologique.

# SYNDROME D'IMMOBILISATION

## Objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant devra être capable de :

1. Poser le diagnostic positif de syndrome d'immobilisation chez le sujet âgé
2. Identifier les différentes causes de syndrome d'immobilisation chez le sujet âgé
3. Décrire le retentissement du syndrome d'immobilisation
4. Diagnostiquer un syndrome de régression psychomotrice survenant chez un sujet âgé alité
5. Enoncer les modalités de prise en charge du syndrome d'immobilisation
6. Indiquer les mesures préventives des pathologies liées à l'immobilisation

## I. INTRODUCTION- DÉFINITION

Le syndrome d'immobilisation est défini par une Incapacité de façon temporaire ou définitive de quitter son lit ou son fauteuil. C'est une incapacité de réaliser toutes ou une partie des activités de la vie quotidienne. Il s'agit d'une situation fréquente en gériatrie, qui est secondaire à un alitement prolongé engendrant une suppression des activités quotidiennes métaboliques, physiques et psychiques. Ce syndrome peut entraîner des détériorations progressives en quelques jours, musculaires, ostéo-articulaires, cutanées, neurologiques, psychiques, viscérales et métaboliques. En l'absence d'une prise en charge adéquate, un état grabataire peut s'installer.

## II. CAUSES DU SYNDROME D'IMMOBILISATION :

Le syndrome d'immobilisation est souvent multifactoriel. Le facteur majeur en cause est souvent imprécis. Il n'est pas dû juste à l'âge. Souvent, il est secondaire à une mauvaise prise en charge de pathologies aiguës et/ou une décompensation d'une pathologie chronique.

### 1. CAUSES MÉDICALES DU SYNDROME D'IMMOBILISATION :

La liste non exhaustive de ces causes est représentée sur le tableau 1.

**Tableau 1. Causes médicales du syndrome d'immobilisation**

Causes mécaniques/orthopédiques	Causes neurologiques	Causes cardio-vasculaires
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fractures : bassin, col fémoral instable</li><li>• Tassement vertébral récent</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Troubles de la vigilance, coma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hypotension, état de choc</li><li>• Décompensation cardiaque ou respiratoire aiguë</li></ul>

### 2. CAUSES ABUSIVES DU SYNDROME D'IMMOBILISATION :

Certaines décisions médicales peuvent être à l'origine d'un syndrome d'immobilisation. On parle d'une immobilisation abusive qui se voit à l'occasion :

- d'une hospitalisation dans des structures inadaptées
- d'une perfusion limitant considérablement la mobilité
- de la mise en place des barrières
- du recours au port des couches
- d'une interdiction de se lever du lit ou même de sortir de la chambre confinant la personne âgée au lit
- ou encore d'une contention mécanique.

L'immobilisation abusive peut se voir également à domicile. Elle est alors secondaire à une maternisation excessive du sujet âgé en lui évitant de se déplacer de son lit.

### 3. AUTRES CAUSES DU SYNDROME D'IMMOBILISATION :

Elles sont variées et nombreuses.

#### 3.1. CAUSES MÉCANIQUES (15-20%) :

Il peut s'agir :

- d'une arthrose
- d'un rhumatisme inflammatoire
- de fractures essentiellement du col du fémur
- de tassements
- de traumatismes
- d'amputation...

#### 3.2. PATHOLOGIES MÉDICALES :

A tel titre, un cancer, une hémopathie, des infections sévères, des maladies inflammatoires chroniques, une insuffisance cardiaque ou respiratoire sévère

#### 3.3. LA DÉNUTRITION :

à l'origine d'une fente musculaire, d'une amyotrophie et d'une instabilité à la marche

#### 3.4. CAUSES NEURO-PSYCHIATRIQUES (35-40%) :

Il peut s'agir :

- d'une atteinte neurologique centrale à type d'hémiplégie, de myélopathie, de syndromes extra pyramidaux, d'hydrocéphalie chronique de l'adulte, d'hématomes



sous et extra-duraux, tumeurs cérébrales ou de maladies dégénératives: maladie d'Alzheimer et démences apparentées...

- de neuropathie
- ou d'états dépressifs sévères.

### 3.5. IATROGÉNIE :

Certains effets indésirables médicamenteux peuvent être à l'origine ou aggraver un syndrome d'immobilisation. Ils sont à type :

- d'hypotension orthostatique
- de syndrome extra-pyramidal
- de somnolence, baisse de la vigilance
- d'insuffisance rénale.

## III. CONSÉQUENCES DU SYNDROME D'IMMOBILISATION :

L'installation du syndrome d'immobilisation favorise l'apparition de certaines conséquences qui elles-mêmes aggravent le syndrome d'immobilisation, formant ainsi un cercle vicieux. Il peut s'agir de conséquences organiques touchant différents organes, ou psychiques. Elles peuvent être graves et mortelles.

Le mécanisme d'installation de ces conséquences est représenté sur la figure 1.

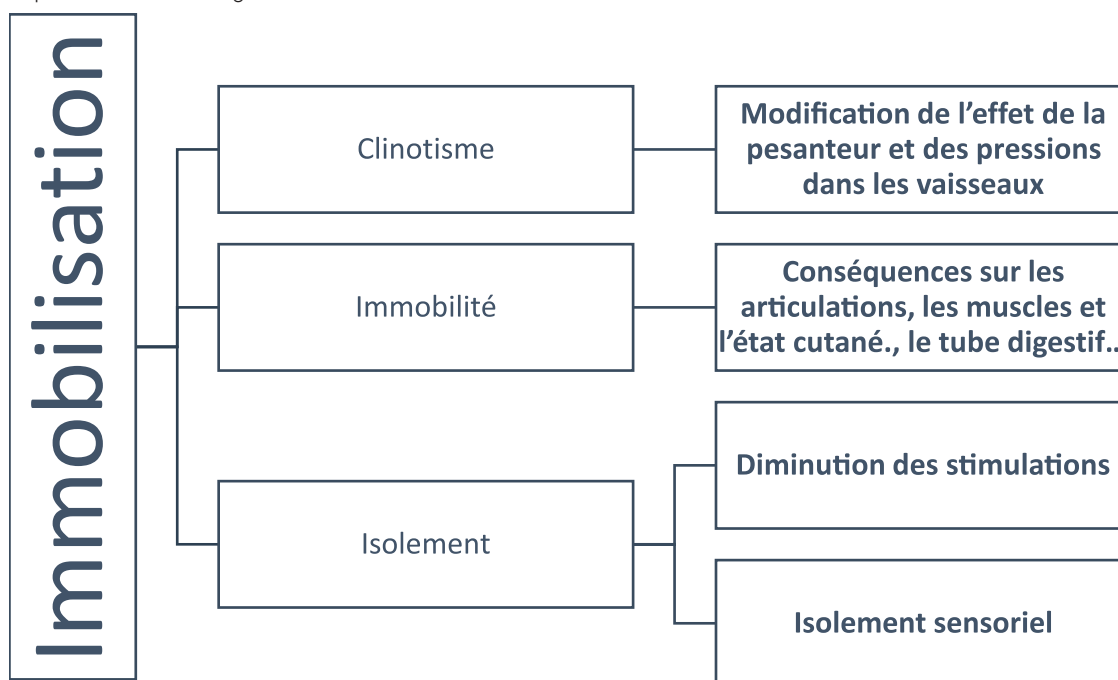


Figure 1 : Mécanismes d'installation des conséquences de l'immobilisation

### 1. DÉSADAPTATION CARDIO-VASCULAIRE :

Elle est secondaire au clinotisme et à la modification de l'effet de la pesanteur sur les vaisseaux. En effet, on observe une diminution des résistances artérielles périphériques et donc une nouvelle répartition des volumes sanguins. Ceci engendre une baisse du volume d'éjection systolique, une augmentation de la fréquence cardiaque

et une diminution de la pression artérielle et du débit cardiaque. Ainsi, une diminution du volume sanguin de 10% s'installe en 3 semaines engendrant une diminution de la tolérance à la mobilisation se manifestant par une dyspnée et tachycardie au moindre effort ainsi qu'une déshydratation. Cette dernière est aggravée par l'effet du système rénine-angiotensine-aldostérone (figure 2).

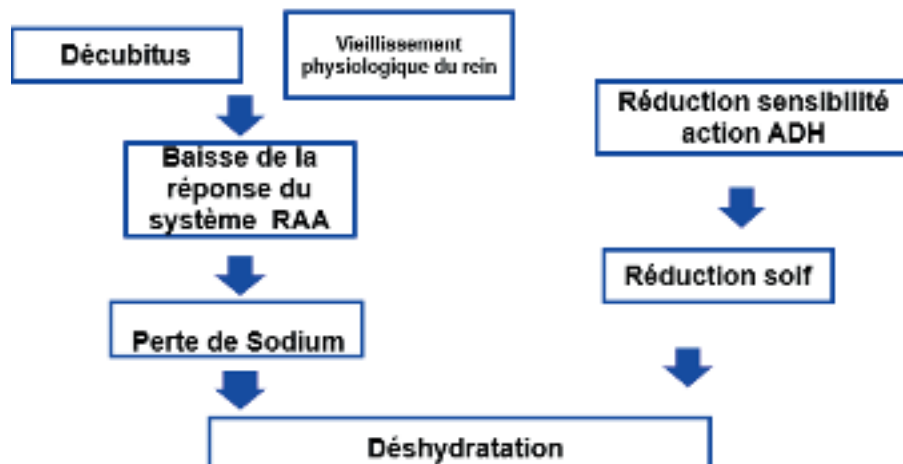


Figure 2 : Mécanisme d'installation de la déshydratation

Cette désadaptation cardio-vasculaire se manifeste en général au 1er lever par une hypotension orthostatique secondaire à l'hypovolémie essentiellement, et aggravée par la désadaptation des réflexes neuro-vasculaires, la diminution de la sensibilité des barorécepteurs carotidiens et la prise de certains médicaments. Cette hypotension orthostatique est fréquemment à l'origine de chutes occasionnant diverses complications orthopédiques (fracture du col du fémur, du bassin...) et neurologiques (hématome sous-dural ou extra-dural...) favorisant l'entrée dans un cercle vicieux en aggravant le syndrome d'immobilisation.

### 2. LES COMPLICATIONS THROMBO-EMBOLIQUES :

Le syndrome d'immobilisation est à l'origine d'une stase sanguine constituant l'un des piliers de la triade de Virchow. Ainsi, les complications thrombo-emboliques sont fréquentes et posent un dilemme thérapeutique vu le risque hémorragique souvent majeur chez cette population.

### 3. LES ESCARRES :

Elles multiplient la mortalité par 2. Dans 70% des cas, elles se développent dans un intervalle de moins de 10 jours après le début de l'immobilisation. Il s'agit d'une lésion cutanée d'origine ischémique secondaire à une compression des tissus mous entre un plan dur et les saillies osseuses. La lésion cutanée objectivée ne constitue que la partie apparente de l'iceberg puisque les lésions sous-cutanées sont plus graves. L'apparition des escarres est favorisée par certains facteurs (tableau 2).

**Tableau 2. Facteurs de risque d'escarres**

Facteurs locaux (extrinsèques)	Raideurs articulaires Hyperpression Frottement Macération
Facteurs généraux (intrinsèques)	Dénutrition Incontinence urinaire ou fécale État cutané Troubles sensitifs Paralysie ou parésie Troubles de la conscience Artérite Diabète, Obésité

Les escarres évoluent en 4 stades :

- **Stade 1** : érythème
- **Stade 2** : soulèvement et perte cutané superficielle
- **Stade 3** : perte cutané profonde
- **Stade 4** : perte cutané profonde + atteinte(s) des os, tendons, articulations

### 4. LES COMPLICATIONS OSTÉO-ARTICULAIRES :

#### 4.1. RAIDEUR ARTICULAIRE :

Secondaire à une raideur capsulo-ligamentaire, elle est à l'origine d'attitude vicieuse et peut même engendrer une paraostéoarthritis neurogène qui se manifeste par une paralysie spastique et des compressions canalaire.

#### 4.2. AMYOTOPHIE :

Après une semaine d'immobilisation d'un sujet âgé, sa force musculaire baisse de 40% et au bout d'un mois s'installe une amyotrophie. Elle touche essentiellement les gros muscles et les muscles posturaux des membres inférieurs. Elle se manifeste par une contracture douloureuse et aggrave l'ankylose articulaire. Sur le plan biologique, elle entraîne une hypoalbuminémie et une diminution des enzymes musculaires (CPK).

#### 4.3. OSTÉOPOROSE :

L'absence d'orthostatisme entraîne une augmentation de la résorption osseuse qui s'associe à l'absence de renouvellement osseux du fait de la dénutrition. Ainsi, la balance osseuse devient négative et on observe une hypercalcémie modérée et des fractures à la mobilisation.

### 5. LES TROUBLES MÉTABOLIQUES :

Ils sont essentiellement à type de dénutrition, de déshydratation et d'amaigrissement.

### 6. LES TROUBLES DIGESTIFS :

Ils sont nombreux :

- Reflux gastro-oesophagien
- Perte d'appétit
- Troubles de la déglutition, reflexe de la déglutition
- Atonie intestinale: stase des matières + fermentation
- Abdomen sensible, ballonné
- Constipation par diminution du péristaltisme colique
- Difficultés d'exonération

Le trouble le plus fréquent est le fécalome qui se manifeste par une constipation non améliorée par la prise de laxatifs, s'associant à des selles liquidiennes. La palpation abdominale trouve une sensibilité diffuse. Ce fécalome est secondaire à l'accumulation de matières fécales sèches et dures du fait de la déshydratation. Cette accumulation va stimuler une hypersécrétion réactionnelle qui va fragmenter les matières fécales. La co-existence d'une potentielle incontinence anale va être à l'origine d'une fausse diarrhée.

### 7. LES TROUBLES URINAIRES :

Ils sont à type de rétention, de lithiases et d'infections, secondaires à l'adipsie, à la compression par un éventuel fécalome, à l'atonie du détrusor et à la gêne au drainage.

### 8. LES INFECTIONS RESPIRATOIRES :

Elles sont favorisées par l'altération de la ventilation respiratoire, la modification de la course diaphragmatique et par l'encombrement bronchique.

### 9. LA DOULEUR :

Elle est multifactorielle. Elle peut être expliquée par la pathologie organique, la raideur articulaire, la contracture musculaire, la distension intestinale ou un fécalome.

### 10. LA CONFUSION MENTALE :

Elle est fluctuante, maximale en fin de journée. Elle peut être expliquée par un fécalome, des troubles métaboliques, des infections, la douleur ou la désadaptation cardio-vasculaire.

### 11. LE SYNDROME DE RÉGRESSION PSYCHOMOTRICE :

Il est composé de troubles posturaux statiques et dynamiques associés à une composante psycho-comportementale.

#### 11.1. LES TROUBLES POSTURAUX STATIQUES :

En position assise, le patient a une attitude rigide avec le buste en arrière, le bassin en antépulsion. Son maintien en fauteuil est difficile car il glisse et doit être maintenu.

#### 11.2. LES TROUBLES POSTURAUX DYNAMIQUES :

La marche est impossible à cause d'une forte rétropulsion. On parle d'astase-abasie définie par une instabilité à la station debout avec rétropulsion spontanée et une incapacité de marcher en dehors de la présence de tout syndrome neurologique.

À l'examen neurologique, il n'y a aucun élément extra-pyramidal, cérébelleux ou vestibulaire.

#### 11.3. LA COMPOSANTE PSYCHIQUE :

Ce syndrome peut s'associer à une angoisse, une dé-

pression, une régression, une confusion et une aggravation des démences.

On retrouve souvent un ralentissement idéatoire, une diminution de la capacité d'initiative, des troubles de la mémoire, une incapacité de manger seul et un langage enfantin.

#### **IV- LA PRÉVENTION DES CONSÉQUENCES DU SYNDROME D'IMMOBILISATION :**

Elle est essentielle et primordiale pour améliorer le pronostic des personnes âgées immobilisées.

##### **1. PRÉVENTION DES COMPLICATIONS THROMBOTIQUES :**

Il faut soulever le membre inférieur, encourager le port de bas de contention, prévoir des séances de kinésithérapie motrice et ne pas hésiter à prescrire une anticoagulation préventive en l'absence de contre-indication.

##### **2. PRÉVENTION DES ESCARRES :**

En utilisant le matériel nécessaire tel que les talonniers, les matelas alternatifs à eau ou à air. Surtout, il faut mettre décharger les points de pression en mettant le patient en décubitus semi-latéral oblique, en mettant un oreiller sous la tête, un autre sur lequel s'appuie les  $\frac{3}{4}$  des fessiers et non le trochanter ni le sacrum et un 3ème oreiller entre les genoux pour soulager le contact des jambes. Il faut éviter l'appui talonnier. Il faut également insister sur la nécessité du 1er lever en prenant en considération toutes les précautions nécessaires. Il doit être progressif et long. Et on peut s'aider de déambulateur.

##### **3. PRÉVENTION DES COMPLICATIONS OSTÉO-ARTICULAIRES :**

Grâce à des séances de kinésithérapie et d'ergothérapie.

##### **4. LA RÉADAPTATION CARDIO-VASCULAIRE :**

Elle doit être progressive. Et elle a lieu dans des centres spécialisés.

##### **5. BONNE HYDRATATION ET NUTRITION :**

En ayant recours si nécessaire à des compléments alimentaires.

##### **6. PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR :**

Il faut la diagnostiquer, l'expliquer, la traiter et l'évaluer régulièrement.

##### **7. BONNE HYGIÈNE :**

Elle passe essentiellement par une bonne toilette en aidant le patient à faire ses besoins.

#### **V- CONCLUSION :**

Le sujet âgé peut devenir grabataire suite à un syndrome d'immobilisation et en mourir. La lutte contre les complications de décubitus est obligatoire.

## QUESTIONS D'AUTOÉVALUATION

1) Citez 2 causes abusives d'alitement chez le sujet âgé hospitalisé.

.....

.....

2) Choisir la ou les proposition(s) juste(s)

- A- Le syndrome de glissement ne survient que dans les suites d'une affection chronique
- B- Le syndrome de glissement est à l'origine de troubles neuro-psychiques et biologiques sévères
- C- Le syndrome de glissement peut évoluer en quelques jours vers la mort
- D- Le syndrome de glissement peut se manifester par une confusion mentale
- E- Le syndrome de glissement se manifeste cliniquement par une déshydratation

.....

.....

3) Citez 4 diagnostics différentiels du syndrome de glissement-

.....

.....

.....

.....

4) Décrire les troubles posturaux en position assise et debout chez un patient présentant une régression psychomotrice.

.....

.....

.....

.....

Q1/ -PERFUSIONS ABUSIVES  
- CONFINEMENT AU LIT  
- COUCHES PORTÉES ABUSIVEMENT  
Q 2/ B-C-D-E  
Q 3/ - Syndrome dépressif  
- Cause somatique  
- Attitudes négatives  
- Syndrome de régression psychomotrice  
- Syndrome confusionnel  
- Décompensation d'un syndrome démentiel sous-jacent  
Q4/ En position assise, le patient a une attitude rigide, le buste en arrière, le bassin en antépulsion. Le maintien en fauteuil est difficile, le patient glisse et devra être maintenu. La marche est rendue impossible par une forte rétropulsion et une astasie-abasie.

RÉPONSES

# PATHOLOGIE INFECTIEUSE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours l'étudiant doit être capable de :

1. Préciser les principaux facteurs favorisant les infections chez le sujet âgé
2. Reconnaître les particularités physiopathologiques de la fièvre chez le sujet âgé
3. Expliquer les causes du retard diagnostique dans les infections chez les sujets âgés
4. Reconnaître les particularités sémiologiques de la pathologie infectieuse chez les sujets âgés
5. Préciser les facteurs de mauvais pronostic
6. Reconnaître les particularités thérapeutiques chez les sujets âgés

## Connaissances préalables requises

Physiologie du vieillissement

## Activités d'apprentissage

Raschilas, F., Blain, H., & Jeandel, C. (2006). Infection et sujet âgé.

EMC - Traité de Médecine AKOS, 1(1), 1–11.

ECN Pilly2020

## I- INTRODUCTION :

**En raison des gains considérables obtenus en espérance de vie, on observe une augmentation régulière de la population âgée partout dans le monde, en particulier dans notre pays où les personnes âgées de plus de 70 ans ont atteint 8.64% en 2019.**

**Les sujets âgés sont exposés à des problèmes médicaux multiples, et en particulier aux maladies infectieuses qui représentent malgré les progrès de l'antibiothérapie une cause importante de mortalité et d'invalidité.**

## II- FACTEURS FAVORISANTS :

La résistance aux infections peut diminuer chez le sujet âgé sous l'action conjuguée de plusieurs facteurs, expliquant la fréquence et la gravité des infections sur ce terrain.

**1- LA FRAGILITÉ DU TERRAIN** qui est due :

**1.1- AU DÉFICIT IMMUNITAIRE** intéressant l'immunité cellulaire et humorale ainsi que les cellules phagocytaires. Ceci favorise l'apparition de plusieurs maladies, notamment les infections, les maladies auto-immunes et certains cancers.

**1.2- À DES FACTEURS GÉNÉRAUX :** certains facteurs généraux augmentent l'incidence et la gravité de l'infection :

Maladies métaboliques tel que le diabète.

Maladies chroniques : insuffisances rénales, hépatique, cardiaque, respiratoire ...

Maladies cachectisantes comme le cancer.

Carences nutritionnelles très fréquentes chez les sujets âgés.

**1.3- À LA MULTIPLICITÉ DES PORTES D'ENTRÉE POSSIBLE DE L'INFECTION :**

Cutanée : ulcère de jambes, escarre de décubitus...

Urinaire : sonde urinaire, obstacle prostatique.

Digestive : lithiase vésiculaires, diverticules sigmoïdiens, mauvais état dentaire.

iatrogène : cathéters veineux...

**2- LE RETENTISSEMENT GÉNÉRAL :** la gravité tient également au retentissement général de l'infection:

**2.1- RETENTISSEMENT ORGANIQUE :** dénutrition, déshydratation, décompensation d'une tare préexistante...

**2.2- RETENTISSEMENT PSYCHOLOGIQUE** de la maladie et de l'hospitalisation.

**2.3- EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS PRESCRITS** plus fréquents chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes.

**3- LE RETARD DU DIAGNOSTIC :** tout retard du diagnostic et donc de la mise en route d'un traitement adapté aggrave le pronostic. A l'origine de ce retard, on peut incriminer :

Le caractère souvent torpide de l'infection chez le sujet âgé.

Le retard de la consultation initiale

La difficulté à réaliser certains examens complémentaires comme la tomodensitométrie.

## III- RÉPONSE FÉBRILE DU SUJET ÂGÉ :

Chez le sujet âgé, le diagnostic de l'infection peut être retardé en raison d'un aspect clinique atypique et de l'absence de fièvre. En effet :

1) Le contrôle central de la température est de moindre qualité au fur et à mesure que l'âge avance. La production de certains pyrogènes comme l'interleukine – 1 diminue chez les sujets âgés, en particulier en cas de malnutrition ou de maladies, et la réponse aux effets de l'interleukine – 1 est également diminuée.

2) Chez les sujets âgés, les sensations sont diminuées: les personnes âgées sont souvent incapables de percevoir des différences de température de 4°C ou plus, tandis que les sujets plus jeunes peuvent apprécier une différence de 1° C.

3) Le phénomène de frisson est moins efficace en raison d'une diminution de la masse musculaire : le mécanisme du frisson n'est pas touché, mais la période de latence avant qu'il ne débute est plus longue.

4) Enfin, au cours d'états infectieux, les sujets âgés peuvent présenter des syndromes confusionnels les rendant incapables d'adapter leur environnement et leurs vêtements, favorisant la survenue d'une hypothermie ou hyperthermie.

Au total, les syndromes infectieux sont assez fréquemment apyrétiques chez les personnes âgées et en particulier en cas d'ostéomyélite, d'infections génito-urinaires, d'abcès du cerveau (50%), de tuberculose méningée (20%), de septicémie, d'endocardites infectieuses. L'absence de fièvre ne peut donc permettre d'éliminer ces infections dont le diagnostic doit être établi sur les autres signes cliniques.

#### IV- PARTICULARITÉS SÉMIOLOGIQUES DE L'INFECTION CHEZ LE SUJET ÂGÉ :

En dehors des symptômes liés à la maladie causale qui ne sont pas toujours évidents au début, la sémiologie est souvent pauvre ou atypique. La fièvre peut manquer ou être remplacée par une hypothermie. Il faut savoir penser à la possibilité d'une infection devant des signes aussi peu spécifiques comme l'anorexie, l'asthénie, une altération de l'état général, une tachycardie, une polypnée, une incontinence urinaire récente ... Or ces signes risquent d'être banalisés chez les sujets âgés car mis sur le compte de la « vieillesse » ou d'un trouble psychoaffectif.

Assez souvent, apparaissent des signes neuropsychiques qui ont le mérite d'attirer l'attention : désintérêt brutal, apathie, somnolence, confusion mentale ou même délire.

L'interrogatoire du malade ou de sa famille apporte souvent peu de renseignements. Il essaiera cependant de préciser l'état clinique et nutritionnel des jours précédents, des maladies antérieures et surtout des prescriptions médicamenteuses.

L'examen clinique, comme toujours, sera complet et soigneux et s'attachera à rechercher les signes d'orientation clinique : dyspnée, toux, expectorations, présence de râles à l'auscultation ou de matité à la percussion, prostate douloureuse au T.R, recherche d'une infection cutanée, ORL, souffle cardiaque.

Certains examens complémentaires sont souvent indispensables pour le diagnostic et la conduite thérapeutique : NFS, CRP, ECBU, hémocultures, radiographie du thorax, échographie abdominale.

#### V- PARTICULARITÉS MICROBIOLOGIQUES :

On observe avec l'âge une modification de la flore saprophyte. La diminution de l'acidité gastrique et des défenses cutanéomuqueuses favorise la colonisation par des espèces pathogènes.

Cette colonisation est favorisée par l'alimentation, les maladies intercurrentes, la poly médication.

L'état de la denture chez le sujet, lorsqu'il est mauvais favorise la pullulation des germes anaérobies.

#### VI- EXEMPLES DE MALADIES INFECTIEUSES CHEZ LE SUJET ÂGÉ :

Les infections les plus souvent rencontrées chez le sujet âgé sont les infections urinaires, pulmonaires et cutanées.

En pathologie communautaire les infections respiratoires sont les plus fréquentes (50%) suivies par les infections urinaires (25%) cutanées (17%) et digestives (4%).

Les infections nosocomiales sont responsables chez les sujets âgés d'une aggravation en cascade de l'état général associée à une lourde morbi-mortalité.

Les sepsis sont remarquables en gériatrie par leur fréquence et leur gravité qui augmente avec l'âge

#### 1- LES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES DES SUJETS ÂGÉS :

##### 1.1- PARTICULARITÉS SÉMIOLOGIQUES COMMUNES :

a) La traduction sémiologique de l'infection est souvent pauvre du fait d'une part des réactions de défense affaiblies rendant compte par exemple de l'absence de fièvre ou de polynucléose et d'autre part de maladies ou de traitement sous-jacents susceptibles de décapiter certains symptômes comme les sédatifs pour la toux.

Cette pauvreté des signes infectieux peut contraster avec l'importance des signes neurologiques pouvant égarer le diagnostic.

b) Les troubles neuropsychiques modifient la perception des symptômes par le patient. Le malade a souvent des difficultés à expectorer.

c) Enfin, l'évolution de ces infections est souvent défavorable. Parfois, le retard thérapeutique ou la décompensation de la maladie sous-jacente sont responsables de décès.

##### 1.2- PARTICULARITÉS SÉMIOLOGIQUES AU COURS DES PNEUMOPATHIES :

###### a) Les symptômes respiratoires :

Si des symptômes respiratoires évocateurs sont parfois retrouvés chez des sujets sans pathologie chronique associée, ils peuvent cependant manquer ou être considérés comme banales et passer inaperçus. La dyspnée n'est retrouvée que chez 37% des patients mais son interprétation n'est pas univoque à cet âge et les douleurs pleurales ne sont perçues que dans 25% des cas.

###### b) Le syndrome infectieux :

Ce syndrome est moins marqué que chez l'adulte et peut même manquer. Les frissons sont rarement observés (12% des cas). La polynucléose est absente chez 1/3 des malades.



### **c) Les symptômes extra pulmonaires :**

Céphalées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, myalgies, arthralgies sont signalés chez 25% des malades âgés.

L'anorexie touche 50% des malades.

Les troubles neuropsychiques peuvent s'observer jusque dans 50% des cas : il s'agit de confusion, de torpeur, d'incontinence, de chutes, de baisse d'activité, voire de perte de connaissances.

### **d) Les signes physiques :**

Leur interprétation est non univoque

Une polypnée > 20/mm et une tachycardie > 100/mm sont fréquentes mais non constantes = 60 à 75% des cas.

L'examen physique objective des râles, dans 80% des cas, mais l'interprétation de ces signes est rendue difficile en cas de pathologie respiratoire ou cardiaque préexistante.

### **e) Les signes radiologiques :**

Deux difficultés doivent être soulignées.

La possibilité d'aspect radiologique normal à un stade précoce de l'infection.

La difficulté d'interprétation en cas d'œdème ou de fibrose pulmonaire préexistants.

### **f) Les facteurs pronostiques :**

Ils sont à rechercher dès l'admission. Sont considérés comme signe de mauvais pronostique les facteurs suivants :

Les signes de défaillance viscérale : polypnée, hypotension, oligurie...

L'âge > 65 ans.

Une néoplasie sous-jacente.

L'absence de fièvre, de frissons et de sueurs qui traduirait une réponse immunitaire inadéquate.

Une neutropénie.

### **g) Les complications :**

Chez le sujet âgé, 3 ordres de complications potentiellement mortelles doivent être dépistées par le médecin :

Une diffusion de l'infection initiale : extension à d'autres lobes, atteintes des diverses séreuses, septicémie.

Une décompensation d'une pathologie chronique sous-jacente

Une complication intercurrente : déshydratation présente chez 50% des malades, troubles du rythme, embolie pulmonaire.

### **h) Les germes responsables**

Les germes les plus souvent rencontrés sont :

Le pneumocoque (40 – 60%)

Haemophilus influenzae (2,5% - 20%)

Bacilles gram négatifs (3 – 37%)

Staphylocoque aureus (2 – 10%).

## **2. PARTICULARITÉS SÉMILOGIQUES AU COURS DE LA TUBERCULOSE :**

La tuberculose du sujet âgé représente habituellement une exacerbation de foyers séquellaires demeurés à l'état latent et réactivés à la suite d'une baisse de la résistance, particulièrement lorsque le malade reçoit un traitement immunosuppresseur.

Le tableau clinique est souvent atypique et rend compte du retard diagnostique souvent supérieur à 3 mois.

Les signes respiratoires sont parfois au premier plan (toux, expectoration, hémoptysie) mais peuvent être plus

modérés, noyés dans une symptomatologie d'altération de l'état général avec anorexie, amaigrissement et surtout la fréquence de troubles neuropsychiques (30% des cas) susceptible d'égarer le diagnostic, d'autant qu'une anergie tuberculinique est présente dans près de 25% des cas.

Les signes radiologiques sont très variables : aspect radiologique normal, infiltrats, aspects de miliaire, pleurésie, adénopathies médiastinales ...

## **3. LA GRIPPE :**

La grippe est une infection potentiellement grave chez le sujet âgé en raison de la fréquence des complications pulmonaires sur ce terrain très souvent fatales. Cela rend donc indispensable la prévention de ce groupe à risque par la vaccination antigrippale.

## **4. L'INFECTION PAR LE SARS COV2 :**

Il s'agit d'une Infection respiratoire aiguë contagieuse potentiellement grave due à un virus SARS-COV-2 ou COVID 19 de la famille des coronavirus qui compte à ce jour, sept variétés dont le SARS-COV-1 et le MERS-COV.

La période d'incubation s'étend sur les 14 jours suivant l'exposition. La médiane se situerait entre 4 et 5 jours après le contage.

Pathologie émergente de type zoonose virale, responsable d'une pandémie

La contamination interhumaine se fait par le biais de gouttelettes de salive projetées lors de la toux, de l'éternuement, des postillons, de contact direct avec la muqueuse oropharyngée, mais aussi par contact avec des surfaces contaminées

### **4.1- LA PRESENTATION CLINIQUE :**

La symptomatologie est celle d'une infection respiratoire à type de pneumonie de gravité variable.

Les symptômes sont de la fièvre (99 %), une asthénie (70 %), une toux sèche (59 %), une anorexie (40 %), des courbatures (35 %), une dyspnée (31 %), une expectoration (27 %) (série de Wuhan).

La diarrhée serait présente chez 30 % des patients.

L'anosmie sans obstruction nasale et l'agueusie rendent vraisemblable le diagnostic d'infection à COVID 19.

La fièvre serait inférieure à 38 °C chez 20 % des patients.

La dyspnée peut apparaître secondairement entre le 5e et le 8e jour.

La complication majeure est le SDRA se développant chez 20 % des malades dyspnéiques après un délai médian de 8 jours d'évolution.

### **4.2- LE SPECTRE DE GRAVITE :**

Modérées : bien tolérées, majoritairement ambulatoires représentant 81 % des cas.

Sévères : dyspnée, hypoxie et/ou lésions typiques sur la TDM > 50 % des poumons.

Graves : syndrome de détresses respiratoire aigu, défaillance multi viscérale (5 % des cas). La médiane des patients hospitalisés en réanimation est autour de 60 ans.

### **4.3- LES FACTEURS DE RISQUE DE COMPLICATIONS :**

Âge > 65 ans.

Obésité, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, HTA  
Personnes souffrant d'une pathologie respiratoire, cardiaque, rénale, hépatique, neurologique chronique grave, diabète, thérapeutique immunosuppressive comme la corticothérapie au long cours.

#### 4.4- LE DIAGNOSTIC :

Est confirmé par RT- PCR (écouvillonnage nasopharyngé) +/- Test sérologique +/- Test Ag

### 5. LES INFECTIONS URINAIRES :

L'infection urinaire est fréquente chez les personnes âgées et cette fréquence croît avec l'âge. Elle est la source la plus fréquente de bactériémie.

#### 5.1- FACTEURS FAVORISANTS :

Les facteurs intervenant dans l'augmentation de l'incidence de l'infection urinaire chez les sujets âgés sont multiples :

##### a) Chez la femme :

La diminution de l'imprégnation ostrogénique favorise la colonisation vaginale et cause l'atrophie des tissus et leur fragilisation.

##### b) Chez l'homme :

L'hypertrophie de la prostate cause la vidange incomplète de la vessie lors des mictions. Le résidu vésical accroît le risque de colonisation et la diminution des sécrétions prostatiques favorise l'infection.

##### c) Pour les deux sexes :

Sondage urinaire.

Incontinence urinaire et anale.

Alitement et état grabataire.

Diabète, particulièrement en cas de microangiopathies sévères.

Faible diurèse par diminution du sens de la soif ou par déshydratation.

Lithiase urinaire.

#### 5.2- PARTICULARITÉS CLINIQUES :

Le caractère cliniquement latent de l'infection urinaire des personnes âgées est classique. Parfois, la symptomatologie est plus ou moins parlante :

a) Brûlures vésicales ou mictionnelles.

b) Pollakiurie, mictions impérieuses ou incontinence urinaire récente.

c) Fièvre isolée, altération de l'état général doivent attirer l'attention.

#### 5.3- FORMES CLINIQUES :

##### a) Bactériuries asymptomatiques du sujet âgé :

Elle est définie comme l'existence d'une infection du tractus urinaire, affirmée par la présence de bactéries en culture à une concentration supérieure à 10<sup>5</sup> bactéries par millilitre, en l'absence de symptôme clinique d'atteinte de l'appareil urinaire. C'est un phénomène commun chez le sujet âgé.

Pour la plupart des auteurs, cette bactériurie cliniquement asymptomatique ne doit pas être traitée, car elle disparaît spontanément dans la majorité des cas.

##### b) Pyélonéphrites aiguës :

Elles sont souvent associées à un obstacle sur les voies urinaires nécessitant des explorations radiologiques (échographie) et la mise en route d'une antibiothérapie

après avoir pratiqué un ECBU et des hémocultures. L'antibiothérapie doit viser les BGN (cotrimoxazole, gentamicine) et la durée du traitement est de 10 à 20 jours.

##### c) Prostatites aiguës :

A évoquer devant tout clocher thermique « pseudo-palustre » même si les signes locaux sont minimes ou absents. Le diagnostic sera confirmé par le T.R et l'échographie prostatique. C'est une urgence thérapeutique car risque de choc septique par décharges bactériennes. L'antibiotique choisi doit diffuser dans le tissu prostatique (fluoroquinolones, cotrimoxazole) et la durée du traitement doit être prolongée (au moins 3 semaines).

##### d) Infections sur sonde à demeure :

La mise en place d'une sonde à demeure aboutit inmanquablement, parfois en quelques jours, à la présence d'une bactériurie. Bien que dans la majorité des cas, cette bactériurie reste asymptomatique, elle peut devenir symptomatique, surtout chez l'homme et être à l'origine de complications infectieuses aiguës plus ou moins sévères (épididymites, prostatites, bactériémie avec risque de choc septique) et de pyélonéphrites chroniques.

### 6. LES INFECTIONS CUTANÉES :

**6.1- LA DERMOPHYTOMYCE BACTÉRIENNE NON NÉCROSANTE** est fréquente surtout chez les femmes âgées qui présentent des troubles de la circulation de retour. Le tableau clinique est caractérisé par l'apparition rapide d'une grosse jambe rouge, aiguë et fébrile. C'est une urgence thérapeutique car 3 complications sont à redouter :

a) La septicémie à streptocoque

b) La thrombophlébite du membre inférieur atteint, d'emblée ou secondaire à l'alitement.

c) La La dermophytomyce bactérienne nécrosante ou fasciite nécrosante dont le pronostic est redoutable.

Le traitement repose sur la pénicilline G ou ampicilline associée au traitement anticoagulant. Les anti-inflammatoires sont à prescrire car ils favorisent l'apparition de gangrène streptococcique.

En cas de gangrène streptococcique, l'excision chirurgicale large, emportant la totalité des tissus nécrosés, devient nécessaire.

#### 6.2- LE ZONA :

La fréquence et la gravité du zona ont tendance à augmenter avec l'âge.

L'infection par le VZV est souvent ancienne et le virus est resté à l'état latent dans les ganglions médullaires. A la suite d'une baisse de l'immunité, il se produit une réactivation virale et le tableau typique du zona se déclenche : c'est une éruption vésiculeuse localisée à un territoire sensitif monométamérique, provoquant d'abord des parasthésies, qui deviennent rapidement très douloureuse. La localisation du zona est habituellement intercostale (éruption unilatérale, en hémi ceinture) mais également abdominale, ophtalmique et parfois généralisée.

Le traitement repose sur les antalgiques et le nettoyage local des lésions vésiculeuses associé au traitement antiviral à base d'Aciclovir à la dose de 10mg/kg/8h. La localisation ophtalmologique du zona est grave lorsque la cornée est atteinte, ce qui justifie une surveillance ophtalmologique quotidienne à la recherche d'une anesthésie cornéenne en plus du traitement antiviral.

## 7- LES INFECTIONS DIGESTIVES :

**7.1- LES DIARRHÉES**, quelques soit leurs étiologies, sont graves chez le sujet âgé car la déshydratation peut être rapide et importante, nécessitant une hydratation correcte.

**7.2- LES INFECTIONS DES VOIES BILIAIRES** sont fréquentes et graves et sont souvent en rapport avec une lithiase de la VBP ou à une pathologie néoplasique. Elles représentent un risque majeur de choc septique. Les germes les plus souvent responsables sont les entérobactéries et les anaérobies, d'où la nécessité d'une antibiothérapie associant céphalosporine de 3ème génération + aminoside + métronidazole. L'intervention chirurgicale est nécessaire en cas d'obstacle sur la VBP.

**7.3- LES DIVERTICULITES SIGMOÏDIENNES** sont source de complications graves comme la septicémie à Bactérioides fragilis dont le traitement repose sur la métronidazole. On doit y penser devant toute douleur abdominale fébrile accompagnée de troubles du transit.

## 8. INFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX :

### 8.1- LES MÉNINGITES PURULENTES

Le diagnostic est parfois facile devant une symptomatologie bruyante associant un syndrome infectieux et une raideur méningée manifeste.

Ailleurs, le tableau clinique est dominé par les signes neuropsychiques avec :

Des troubles de la conscience : agitation psychomotrice, délire, obnubilation, coma vigile ou profond, rendant difficile l'anamnèse. Des crises convulsives sont possibles. Des signes déficitaires : paralysie des nerfs crâniens, hémiplegie dont la survenue brutale en même temps qu'un coma peut faire retenir à tort le diagnostic d'accident vasculaire cérébral.

Seule la PL permettra de redresser le diagnostic. Elle doit donc être faite au moindre signe, et en particulier devant tout syndrome neurologique ou psychiatrique aigu ou fébrile.

Le liquide est habituellement hypertendu, trouble ou franchement purulent, à prédominance de polynucléaires neutrophiles altérés, avec hypoglycorrhachie et hyperalbuminorrhachie.

Le germe le plus souvent responsable est le pneumocoque dont la porte d'entrée doit être recherchée minutieusement : ORL (otite, sinusite), pulmonaire (pneumonie), interventions neurochirurgicales, traumatismes crâniens récents avec brèche ostéoméningée...

D'autres germes peuvent être retrouvés : Méningocoque, Listeria monocytogenes, Bacilles gram négatifs.

### 8.2- LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE :

Cette affection est, chez le sujet âgé, particulièrement trompeuse en raison de son très grand polymorphisme clinique. Plusieurs formes cliniques peuvent se rencontrer :

**a) Les formes méningées** prédominantes avec fièvre, céphalée, vomissement. Les signes physiques d'irritation méningée sont souvent discrets (discrète raideur de la nuque, ébauche de signe de Koernig, hyperesthésie cutanée). Parfois, il existe des signes basilaires qui sont évocateurs de tuberculose (irrégularité du pouls et de la respiration, inégalité pupillaire, paralysie, oculomotrice, parésie faciale, globe vésical, bouffées vasomotrices).

### b) Formes neurologiques :

Formes pseudo-tumorales, résultant de la constitution de plaques tuberculeuses ou de tuberculomes cérébraux. Le tableau clinique associe des signes d'HIC (céphalées, vomissement, troubles de la vigilance) et des signes de focalisation (épilepsie, syndrome déficitaire).

Formes diffuses (tuberculose disséminée du névraxe) réalisant une méningo-encéphalite tuberculeuse fébrile dominée par les troubles de la conscience et les signes déficitaires.

Formes vasculaires secondaires à des lésions artérielles spécifiques réalisant un tableau de ramollissement cérébral avec déficit moteur et sensitif dont l'apparition brutale en climat fébrile doit faire suspecter la méningite tuberculeuse au même titre que l'endocardite infectieuse.

Formes médullaires réalisant une para parésie ou une tétra parésie fébriles d'installation brutale ou progressive.

**c) Formes psychiatriques** avec confusion mentale, délire, troubles du comportement, agitation.

**d) Formes fébriles pures** d'où la règle de pratiquer une PL chez tout malade ayant une fièvre prolongée inexpliquée.

**Le diagnostic repose sur :**

La PL qui montre un liquide clair à prédominance lymphocytaire avec hypoglycorrhachie et hyperalbuminorrhachie. La recherche de BK à l'examen direct et en culture et la PCR BK dans le LCR.

L'existence d'un contexte tuberculeux : contagé, tuberculose pulmonaire, génito-urinaire, ...

L'IDR : mais négative, elle ne doit pas exclure le diagnostic.

Le FO : qui doit rechercher les tubercules choroïdiens de Bouchut qui sont rares mais pathognomoniques.

Le traitement doit être précoce et repose sur les antituberculeux.

## VII. PARTICULARITES THERAPEUTIQUES :

### 1 – REMARQUES GÉNÉRALES :

Les personnes âgées ont souvent une diminution de la clearance hépatique et de la clearance rénale qui les prédisposent au surdosage médicamenteux et à l'iatrogénie. La créatinine n'est pas chez les sujets âgés un examen capable de déceler une altération modérée de la fonction rénale, en raison d'une diminution de la masse musculaire et du taux de filtration glomérulaire.

On peut utiliser la formule de GAULT et COCKROFT ou MDRD OU CKD-EPI qui permet de calculer la clearance à la créatinine en tenant compte de l'âge :

cl. à la créat. =  $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids} \times 0,85}{7,2 \times \text{créat.}}$  (pour la femme)

Les sujets âgés ont un risque élevé de développer des gastrites et des ulcères gastriques sous l'effet des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les salicylates.

**1.1) LA SURVEILLANCE DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** est très importante chez les sujets âgés en raison de leur poly médication habituelle : potentialisation d'un traitement anticoagulant par l'aspirine ou la rifampicine, risque accru de néphro et d'ototoxicité des

aminosides par certains diurétiques, risque allergiques de l'ampicilline et l'allopurinol ....Les interactions médicamenteuses favorisent par ailleurs les effets toxiques et peuvent intervenir aux différentes étapes du cheminement du médicament dans l'organisme.

**1.2) L'INSTAURATION D'UNE ANTIBIOTHÉRAPIE** doit être précoce en gériatrie en raison de la diminution des moyens de défense de l'organisme, de l'évolution rapide de l'infection et de son retentissement sur les affections sous-jacentes, cependant elle ne doit pas négliger la pratique systématique des différents prélèvements microbiologiques (hémoculture, ECBU, etc.) permettant de mieux adapter l'antibiothérapie.

## 2- L'UTILISATION DES ANTIPYRÉTIQUES CHEZ LES SUJETS ÂGÉS :

Bien que la fièvre soit en général bénéfique, elle peut être néfaste chez certains malades. Elle détermine une augmentation du métabolisme, en particulier le métabolisme de l'oxygène et elle doit être évitée dans certaines circonstances cliniques telles que l'infarctus du myocarde, l'insuffisance respiratoire. La fièvre peut être chez les sujets âgés un élément déclenchant des états confusionnels d'où l'indication dans certaines situations de l'utilisation des anti pyrétiqes comme c'est le cas chez l'enfant.

## 3- LA PRÉVENTION :

La vaccination des sujets âgés intéresse quatre pathologies :

**La vaccination antigrippale** : Recommandée chez les personnes âgées car la grippe est une des grandes causes de décès du sujet âgé. Elle est renouvelée une fois par an.

**La vaccination antipneumococcique** : Elle est souhaitable chez les plus de 70 ans. Un rappel tous les 5 ans est nécessaire.

**La vaccination antitétanique** : Bien que la réponse à la vaccination soit moins bonne après l'âge de 80 ans un rappel tous les 10 ans est nécessaire.

**La vaccination antiCOVID19** : Recommandée chez les sujets à risque et les sujets âgés.

## VIII. CONCLUSION :

La pathologie infectieuse du sujet âgé demeure une cause importante de morbi-mortalité. La symptomatologie est très souvent trompeuse responsable ainsi d'un retard diagnostique. La prise en charge implique une démarche diagnostique qui tient compte du terrain, de l'existence de tares associées et du profil social du sujet âgé.

## TESTS D'AUTO EVALUATION

**Q1. Quels sont parmi ces facteurs ceux qui favorisent l'infection chez le sujet âgé :**

- A. Une précocité du diagnostic
- B. Déficit immunitaire physiologique
- C. Dénutrition
- D. La perte d'autonomie
- E. Poly-médication

**Q2. Les particularités sémiologiques de l'infection chez le sujet âgé :**

- A. Sémiologie clinique riche et typique
- B. Fièvre absente ou parfois hypothermie
- C. Signes généraux
- D. Fuite urinaire
- E. Signes neuropsychiques : confusion, apathie...

**Q3 Citer trois complications à redouter de la dermohypodermite bactérienne non nécrosante**

Réponse Q1 : B-C-D-E  
Réponse Q2 : B-C-D-E  
Réponse Q3 :  
La septicémie à streptocoque  
La thrombophlébite du membre inférieur  
La fasciite nécrosante

RÉPONSES



# TROUBLES COGNITIFS ET DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE LA DÉMENCE CHEZ LES SUJETS ÂGÉS

## Prérequis

1. Connaître les définitions de déficiences, incapacités et handicaps
2. Connaître les principales fonctions cognitives (attention, langage, mémoires, praxies, fonctions visuospatiales, fonctions exécutives)
3. Connaître les principales bases cérébrales des fonctions cognitives (spécialisation hémisphérique, fonctions des lobes frontaux)
4. Connaître les principaux déficits cognitifs et troubles comportementaux secondaires à des lésions cérébrales (aphasie, troubles de la mémoire, apraxies, troubles visuospatiaux...)

## Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir les troubles cognitifs physiologiques et pathologiques.
- 2- Comprendre l'intérêt d'un diagnostic précoce d'une démence.
- 3- Connaître les principales causes de démence.
- 4- Reconnaître une démence à un stade précoce par les signes d'orientation clinique.
- 5- Savoir quand évaluer les fonctions cognitives.
- 6- Connaître les tests rapides pour objectiver une démence à un stade précoce.
- 7- Comprendre l'intérêt diagnostique des biomarqueurs.
- 8- Être capable de faire une prise en charge médicale et sociale des patients avec un stade précoce de démence.

## INTÉRÊT DU SUJET :

**La Tunisie connaît, actuellement, un accroissement soutenu et considérable de la population âgée. Cette évolution de la structure d'âge de la population tunisienne s'accompagne inéluctablement de l'augmentation de l'indice des pathologies dégénératives dépendantes de l'âge, parmi lesquelles figure notamment la maladie d'Alzheimer, forme la plus fréquente des démences.**

## I - INTRODUCTION :

Le dépistage précoce de la démence est une priorité de santé publique. La démence est en effet, une maladie grave entraînant une détérioration progressive et irréversible des fonctions cognitives. C'est également une maladie fréquente, les résultats des études de prévalence effectuées en Europe, aux États-Unis et au Canada sont relativement comparables ; toutes étiologies confondues, la prévalence de la démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans est de l'ordre de 6 à 8 % pour atteindre 30 % chez les sujets dont l'âge dépasse 85 ans. Ces chiffres sont d'autant plus alarmants, que les prévisions épidémiologiques laissent augurer que les sujets de plus de 65 ans représenteraient le quart de la population en 2025. C'est enfin une maladie qui coûte cher à la société en terme d'invalidité et de perte de l'autonomie.

## II – DÉFINITION DU FONCTIONNEMENT COGNITIF :

Le fonctionnement cognitif désigne un ensemble d'habiletés mentales, telles que la mémoire, l'attention, la concentration, ainsi que des fonctions plus complexes telles que la prise de décision et la résolution de problèmes.

## III - TROUBLES COGNITIFS PHYSIOLOGIQUES :

Un certain déclin des fonctions cognitives est inévitable avec l'âge. Il s'agit d'un vieillissement cognitif physiologique qui débute insidieusement à la cinquième décennie et qui n'est pas homogène. En effet, tous les individus ne déclinent pas au même rythme et toutes les fonctions cognitives ne sont pas également affectées au cours du vieillissement.

- \* Une des premières fonctions cognitives à décliner avec l'âge est la vitesse de traitement des informations.
- \* Le système sensoriel délivre avec l'âge des informations moins pertinentes sur l'environnement externe entraînant une réduction de l'attention ainsi qu'une diminution du traitement de l'information avec une plus grande dépendance à l'égard des informations mémorisées. Le vécu émotionnel est également modifié.
- \* Dans le domaine de l'attention, deux formes d'attentions sont sensibles au vieillissement :

- L'attention sélective qui désigne notre capacité à effectuer le tri parmi le flot d'informations provenant du milieu environnant ou encore de choisir de traiter une information et d'ignorer les autres.
- L'attention divisée qui est sollicitée dans des situations où les sources d'informations sont multiples.

\* Dans le domaine de la mémoire, ce sont surtout les formes de mémoires dont l'efficacité tient de la capacité à maintenir des informations actives qui sont les plus touchées par l'âge. Par contre les souvenirs anciens stockés dans la mémoire rétrograde sont beaucoup moins vulnérables.

La mémoire épisodique est également touchée par le processus de vieillissement en raison de la nécessité, dans ce type de mémoire, d'un codage de l'information à un repère spatial et temporel.

La mémoire sémantique est plus longtemps préservée. Par opposition à ce déclin cognitif physiologique lié à l'âge qui reste sans retentissement social notable, le vieillissement cognitif dit pathologique renvoie au développement d'un processus démentiel qui se définit par une détérioration globale, progressive et irréversible des fonctions cognitives suffisamment sévère pour entraîner une altération significative du fonctionnement social.

#### IV - VIEILLISSEMENT COGNITIF NORMAL ET PATHOLOGIQUE :

La distinction entre vieillissement normal et pathologique est parfois difficile. Les troubles de la mémoire au cours des états démentiels sont en effet souvent discrets au début de leur évolution et parfois difficile à distinguer des troubles mnésiques dus à l'âge.

L'un des principaux éléments du diagnostic différentiel est le paradigme « rappel libre - rappel indicé » ; lorsque le rappel libre est altéré et qu'il est amélioré par l'indication, (si en cas d'oubli du mot chien par exemple, le fait d'aider le sujet en précisant qu'il s'agit d'un animal facilite le rappel) ceci implique une altération du processus de récupération, ce qui est en faveur d'un vieillissement normal. Si par contre le rappel libre n'est pas amélioré par l'indication le processus altéré est dans ce cas l'encodage, ce qui est en faveur d'une maladie d'Alzheimer. (Tableau 1)

**Tableau n° 1 : Diagnostic différentiel entre vieillissement normal et maladie d'Alzheimer**

	Vieillessement normal	Maladie d'Alzheimer
<b>Plainte mnésique</b>	importante	Faible ou absente
<b>Mémoire épisodique</b>	Altérée	Altérée
<b>Mémoire sémantique</b>	Peu Altérée	Altérée++ (Manque de mots, périphrase)
<b>Mémoire de travail</b>	Altérée	Altérée
<b>Mémoire procédurale</b>	Préservée	Peu altérée
<b>Rappel libre</b>	Altéré	Très altéré (intrusions)
<b>Rappel facilité</b>	Normal	Très altéré
<b>Rappel différé</b>	Altéré	Très altéré
<b>Retentissement</b>	Limité	Majeur

La démence est de ce fait souvent sous diagnostiquée. En effet, 40 à 75 % des démences sont non diagnostiquées dans les consultations de premières lignes et lorsque le diagnostic est posé, il se fait après un délai de 1 à 3 ans après l'apparition des premiers symptômes.

#### V - INTÉRÊT DU DIAGNOSTIC PRÉCOCE DES DÉMENCES :

La maladie d'Alzheimer et les pathologies apparentées posent plusieurs problèmes :

- 1) de santé publique par leur fréquence
- 2) l'importance du diagnostic précoce et la possibilité de leur stabilisation
- 3) par leur durée d'évolution et l'aggravation des troubles, l'épreuve longue et douloureuse pour l'entourage familial

L'objectif donc d'une détection précoce de ces troubles cognitifs est de diagnostiquer une démence pour que les patients puissent bénéficier au plus tôt des traitements et essayer de les stabiliser. Il s'agit aussi pour le médecin de mieux appréhender le pronostic et de mieux conseiller la famille du malade et de préparer la prise en charge médico-sociale à long terme

#### VI - TYPES DE DÉMENCES :

La démence est un terme qui décrit des symptômes sans préjuger de leur cause :

- 1- Les démences dégénératives :
  - \* la Maladie d'Alzheimer (MA) (70 %)
  - \* les maladies fronto-temporales (10 à 15 %) (Syndrome parkinsonien)
  - \* les maladies à corps de LEWY (environ 18 %)
- 2- Les démences vasculaires, secondaire par exemple à une HTA.
- 3- Causes rares : iatrogène (Psychotropes, fréquemment prescrits dans cette classe d'âge), un épisode anxio-dépressif ou une affection hormonale (hypothyroïdie).



## VII - DIAGNOSTIC CLINIQUE DES DÉMENCES AU STADE DE DÉBUT

Le diagnostic de démence est essentiellement clinique.

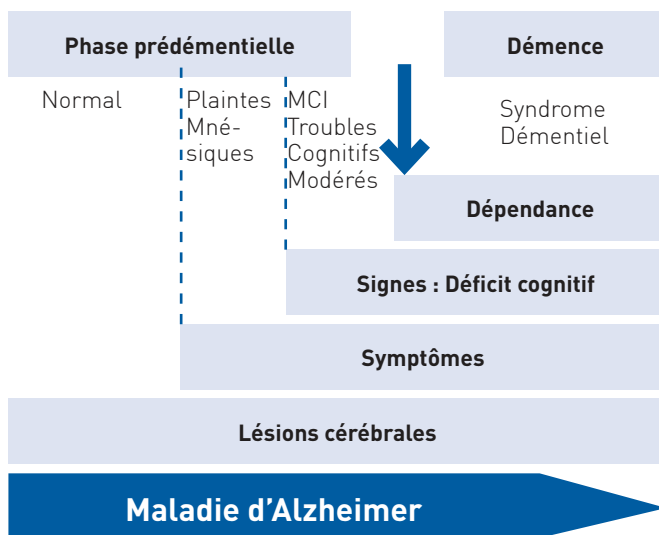
### VII-1- LA MALADIE D'ALZHEIMER

Classiquement le début est insidieux et progressif, affectant les capacités mnésiques puis une ou plusieurs facultés cognitives (langage, praxies, gnosies, fonctions exécutives).

Elle évolue classiquement en 3 Stades : figure 1

- Phase de début : de 2 à 4 ans (autonomie relativement préservée)
- Phase d'état : de 3 à 6 ans Perte progressive d'autonomie  
Modifications psychocomportementales fréquentes
- Phase terminale : dépendance, placement en institution, complications gériatriques.

Figure 1 : Maladie d'Alzheimer au stade prédéméntiel



Les premières manifestations peuvent être différentes d'un patient à l'autre

→ Typiquement et le plus fréquemment :

- \* Les oublis

- \* Les difficultés d'orientation dans les espaces connus

→ Dans 10 à 15% des cas, le premier signe est d'apparence psychopathologique

→ On peut observer aussi des manifestations d'apparence dépressive avec :

- \* diminution des activités antérieures

- \* un désintérêt

- \* un syndrome apathique

#### VII- 1.1 PRINCIPAUX SIGNES DE DÉBUT :

##### a- Troubles de la mémoire :

Plainte mnésique du patient et de son entourage. Il s'agit d'une amnésie antérograde portant sur les faits récents. Elle est différente des oublis liés à l'âge par son intensité croissante.

Ces troubles ne sont pas pris en considération par l'entourage tant que l'oubli porte sur des petits détails de la vie quotidienne, l'emplacement d'objets usuels ou des noms peu familiers. Mais ils peuvent être objectivés par

des questions simples (sur l'actualité par exemple)

##### b- La désorientation

Fluctuante au début, elle est surtout temporelle

##### c- L'aphasie

Difficulté à évoquer des mots (déficit très précoce)

##### d- Les troubles de l'efficacité intellectuelle

- Moins évidents chez les sujets âgés, car moins gênants
- Problèmes à gérer la vie quotidienne (capacité à faire des courses, à gérer le budget, etc.)

#### VII -1-2 RAPPORTS ENTRE DÉPRESSION ET MALADIE D'ALZHEIMER

- La dépression peut être le 1er signe de la MA et inaugurer le tableau
- La dépression peut faire le lit de la MA
- La dépression peut être secondaire à la MA

#### VII -1-3 DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ENTRE DÉPRESSION ET DÉMENCE :

- Le rappel indicé est possible chez le déprimé, contrairement au dément
- Intérêt du test thérapeutique ?

### VII-2- LES DÉMENCES FRONTO-TEMPORALES :

Le début est insidieux, avec une modification du comportement :

- Négligence personnelle
- Perturbations des conduites sociales
- Signes de déshinhibition (jovialité, violence, agressivité)
- perte des capacités d'anticipation
- Hyperoralité
- aspect dépressif

Les capacités mnésiques restent longtemps préservées, et au bilan neuropsychologique on trouve un syndrome dysexécutif : perte de la planification, de l'organisation et des capacités d'analyse

Le diagnostic est orienté par les troubles attentionnels et la modification notable de la personnalité.

#### VII-3- DÉMENCES À CORPS DE LEWY :

Ce type de démence est sous évalué. Les patients vont avoir :

- \* Des troubles cognitifs fluctuants d'un jour à l'autre :
  - déficit mnésique mineur
  - troubles attentionnels
  - troubles du langage, du calcul, du raisonnement
- \* Hallucination visuelle et auditive
- \* Signes extra pyramidaux

Chez un patient qui présente ces signes, il est important de connaître ses antécédents :

- Somatiques : HTA ++, maladie coronarienne
  - Psychiatriques : épisodes dépressifs ++
  - Familiaux : existence de MA (formes familiales)
  - Existence d'un MCI (mild cognitive impairment) : Stade de transition entre vieillissement normal et MA
- Et de pratiquer les tests neuropsychologiques de base et les tests plus élaborés

## VIII - DÉPISTAGE DES TROUBLES COGNITIFS

Dans le but de dépister le plus précocement possible ces déficits cognitifs chez le sujet âgé, plusieurs batteries d'évaluations cognitives ont été créées.

### VIII -1- LES BATTERIES D'ÉVALUATION RAPIDE DES FONCTIONS COGNITIVES

Il existe plusieurs tests de dépistage des déficits cognitifs chez le sujet âgé (une quarantaine). Il s'agit en fait de batteries d'évaluation cognitive contenant différents tests (2 ou plus) évaluant les domaines cognitifs les plus fréquemment touchés par les processus démentiels débutants. Ces tests sont résumés dans le tableau 2.

**Tableau n° 2 : Les épreuves d'évaluation d'utilisation courante.**

Test	Principe	Domaines cognitifs explorés
L'épreuve des 5 mots de Dubois	Faire apprendre au patient 5 mots de catégories sémantiques différentes et étudier le rappel immédiat et différé après une épreuve interférente.	Capacités d'apprentissage Mémoire épisodique
Le test de l'horloge	Présenter un cercle en précisant qu'il s'agit du cadran d'une horloge et demander d'y placer les chiffres donnant l'heure, puis d'y placer les aiguilles à 11h10.	Les fonctions exécutives et visuospatiales.
Le Test de fluence	On demande au patient de générer le plus grand nombre de mots possibles appartenant à une catégorie sémantique (par exemple ; les animaux) dans une période de 60 secondes.	La fluence sémantique La mémoire sémantique
Le Test d'orientation temporelle de Benton	On demande la date du jour, le jour de la semaine, le mois, l'année et de l'heure.	L'orientation temporelle
Le Calcul arithmétique	On demande au patient de soustraire 7 de 100 et de continuer de soustraire 7 de la réponse.	La mémoire de travail Les capacités de calcul
Épreuve de similitudes	On demande au patient de donner le point commun entre deux items tels qu'une orange et une banane, une montre et une règle.	Les capacités d'abstraction

#### **rante.**

Les batteries d'évaluation cognitive reprennent les tests exposés dans le tableau n° 2. Nous allons exposer les batteries les plus fréquemment utilisées.

#### **VIII -1-1 THE SEVEN MINUTE SCREEN PERFORMANCE**

La passation de la batterie dure environ 7 minutes. Sa spécificité a été estimée à 96 % et sa sensibilité à 92 %. Elle est composée de 5 sous tests qui évaluent l'orientation temporelle par un test de Benton, la mémoire par un test qui consiste à présenter au patient des images qui doivent être remémorées peu après leur présentation, une aide sémantique est donnée pour les images qui ne sont pas récupérées spontanément. Les performances visuospatiales sont explorées par un test de l'horloge et le langage par une fluence sémantique type animaux.

#### **VIII -1-2 LE MINI COG TEST**

C'est un test de dépistage des déclin cognitifs, il est d'utilisation facile, ne nécessitant pas un examinateur

entraîné et dont la passation n'excède pas 3 à 4 minutes. Sa sensibilité est estimée à 76 % et sa spécificité à 89 %. Il a l'avantage de ne pas être affecté par le niveau d'éducation ni par la langue. Il comporte deux tâches cognitives : le test de l'horloge et le rappel libre différé de 3 mots.

#### **VIII -1-3 LE GENERAL PRACTITIONER ASSESMENT OF COGNITION "GP-COG"**

Il s'agit d'un test conçu pour aider les médecins généralistes à dépister les états démentiels. C'est un test d'administration facile et rapide qui dure 6 à 7 minutes. Sa spécificité est estimée à 86 % et sa sensibilité à 85 %. La combinaison d'informations provenant du patient et de l'entourage augmente la valeur prédictive de ce test. Il a par ailleurs l'avantage de ne pas être contaminé par le niveau d'éducation, mais l'interrogation de quelqu'un de l'entourage n'est pas toujours possible.

#### **VIII-1-4 LE MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT « MOCA »**

Le MOCA est un test d'évaluation des dysfonctionnements cognitifs légers. C'est un test de dépistage facile qui a l'avantage d'explorer une grande partie des fonctions cognitives.

#### **VIII-1-5 LA BATTERIE D'ÉVALUATION COGNITIVE COURTE (B²C)**

C'est une batterie d'évaluation cognitive très proche de la batterie des sept minutes. La passation de ce test est également rapide. Sa spécificité a été estimée à 85 % et sa sensibilité à 94 %. Elle comprend également un test d'orientation temporelle de Benton, un test de l'horloge, un test de fluence verbale sémantique. La seule différence c'est que la mémoire est explorée dans ce test par une épreuve des cinq mots.

Ces batteries d'évaluation cognitive ont l'avantage d'être de passation rapide, ce qui rend possible leur utilisation quotidienne pour un dépistage systématique des déficits

cognitifs chez le sujet âgé. Elles sont par ailleurs, d'utilisation facile adaptée aux médecins généralistes qui sont les premiers concernés par ce type de dépistage. Il n'y a pas de consensus quant au test de dépistage à utiliser et chaque praticien utilise l'une ou l'autre de ces batteries selon son expérience personnelle ce qui rend difficile la comparabilité des résultats des différentes études.

## VIII-2- LES ÉCHELLES D'ÉVALUATION DES TROUBLES COGNITIFS :

À côté de ces batteries d'évaluation des fonctions cognitives, il existe des échelles classiques d'évaluation clinique des fonctions cognitives chez les sujets âgés qui sont de passation plus longue se prêtant mal à une utilisation en pratique quotidienne, mais qui ont l'avantage d'explorer de façon plus globale le fonctionnement cognitif chez le sujet âgé. Les échelles les plus couramment utilisées sont :

- \* Le Mini Mental State Examination (MMSE)
- \* L'échelle clinique de la démence (Clinical Dementia Scale) « CDS »
- \* L'échelle de détérioration globale (Global Deterioration Scale) « GDS »
- \* L'échelle abrégée d'évaluation des fonctions cognitives « Brief Cognitive Rating Scale »
- \* L'échelle d'auto-évaluation des difficultés de la vie quotidienne « Cognitive Difficulties Scale » :
- \* Le questionnaire d'auto-évaluation des plaintes mnésiques :
- \* The geriatric evaluation by relatives rating instrument. (cf Annexes 1 et 2)

## IX- PLACE DES BIOMARQUEURS DANS LE DIAGNOSTIC DE LA MA :

Un biomarqueur est une protéine que l'on peut doser dans les liquides biologiques et dont les modifications de la concentration sont le témoin d'une pathologie. Quand le diagnostic de démence est évoqué, il faut essayer de le confirmer par les tests qu'on vient de citer et de typer la démence. Mais longtemps, le diagnostic souffrait d'un manque évident de critères biologiques ou d'imagerie extrêmement fiables. Et jusqu'ici, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer était fait par les neurologues et il fallait plusieurs consultations successives pour diagnostiquer la maladie. Depuis fin 2007, l'utilisation de biomarqueurs est recommandée dans les nouveaux critères diagnostiques internationaux de la maladie d'Alzheimer, avec l'imagerie et les IRM. Ceux-ci permettent d'améliorer le diagnostic, ainsi que sa spécificité, c'est-à-dire mieux différencier la maladie d'Alzheimer des autres démences, et mieux identifier la phase préclinique.

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, ils reflètent des lésions neuropathologiques caractéristiques. Trois biomarqueurs sont dosés dans le liquide céphalorachidien : le peptide amyloïde A $\beta$ -24-1, la protéine tau totale (ou protéine MAPT pour Microtubule Associated Protein Tau) et les protéines tau hyperphosphorylées (Ptau).

Le peptide amyloïde A $\beta$ -24-1 abaissé, la protéine tau élevée (2 à 3 x la normale) et les protéines tau hyper-

phosphorylées augmentées sont des critères en faveur de diagnostic de MA.

L'existence d'une altération de la concentration d'un de ces biomarqueurs dans le liquide céphalorachidien s'observe dès le stade préclinique de la maladie, c'est-à-dire au moins 5 ans avant la survenue de cette démence. Dans une deuxième phase plus tardive, les biomarqueurs peuvent confirmer le diagnostic. Ils pourraient aussi être utiles dans les évaluations a posteriori de l'efficacité et des décisions de prescription.

Mais ces marqueurs ne sont pas de pratique courante, et il reste encore à améliorer les techniques pour une meilleure spécificité et à mettre au point les dosages sanguins.

## X- QUAND ÉVALUER LES FONCTIONS COGNITIVES ?

Plusieurs programmes de recherches ont tenté d'identifier les situations nécessitant une évaluation cognitive. D'après certaines, l'évaluation cognitive doit être réalisée systématiquement dans certaines circonstances :

- À partir de 75 ans et ceci une fois tous les deux ans de préférence par le médecin de famille.
- Devant une plainte mnésique, qui constitue un facteur de risque bien identifié de développement d'une démence. La plainte mnésique peut émaner du patient lui-même ou de son entourage. Dans les deux cas, il faut préciser la date et les circonstances de survenue, sa fréquence et ses répercussions sur la vie quotidienne.
- Devant une réduction de l'autonomie domestique ou un isolement social récent. Selon certaines études, 4 activités de la vie quotidienne sont particulièrement sensibles au statut cognitif : l'usage du téléphone, l'usage des moyens de transport (ou sortir seul), la gestion du budget et la gestion de la prise des médicaments.
- Devant l'apparition récente de troubles du comportement quelque soit leur type ou encore d'un trouble de l'humeur.

## XI- CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC DE DÉMENCE :

La confirmation du diagnostic de démence fait appel à une évaluation neuropsychologique complète. Cette évaluation doit porter sur les différents domaines cognitifs à savoir l'attention, la mémoire, les fonctions exécutives, le langage, les praxies et les gnosies. (cf Annexe 3)

## XII- PRÉVENTION DE LA DÉMENCE :

L'exercice physique permet de diminuer le risque de développer une démence, il permet un déclin cognitif plus lent. Pour les personnes qui ont déjà une MA à la phase d'état, l'exercice physique permet un déclin cognitif et fonctionnel plus lent, et moins de troubles de comportements.

Les traitements de la MA sont plus efficaces s'ils sont donnés précocement

Selon une étude récente, le thé permet de ralentir la dégradation des fonctions cognitives.

### XIII- CONCLUSIONS :

Les traitements proposés dans la maladie d'Alzheimer et des autres démences, ne permet pas aux patients de re-

devenir à l'état initial et ne permet que le ralentissement de sa progression. C'est pour cela que la prévention revêt une importance cruciale. Une prise en charge précoce et énergique permet une amélioration de la qualité et de l'espérance de vie des patients. En effet l'espérance de vie des personnes atteintes de MA était comprise entre 5 et 10 ans; toutefois, en raison des améliorations apportées aux soins et aux traitements médicaux, de nombreux patients survivent actuellement 15 ans ou plus.

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : LES ÉCHELLES D'ÉVALUATION DES TROUBLES COGNITIFS

#### 1-Le Mini Mental State Examination (MMSE)

C'est un test assez ancien élaboré par Folstein en 1975, mais qui reste le test de référence du dépistage des déclin cognitifs chez le sujet âgé.

Le score global varie de 0 à 30. Un score inférieur ou égal à 23 chez un sujet ayant reçu au moins 8 années d'éducation indique un déficit cognitif.

Sa sensibilité est estimée en moyenne à 69 % et sa spécificité à 89 %. Il permettrait de dépister 30 à 50 % des déficits cognitifs ignorés.

Un score bas peut traduire aussi bien un état démentiel, une confusion mentale, une dépression, un retard mental ou encore un bas niveau d'éducation.

Il doit être impérativement interprété selon le contexte clinique et ne permet ni d'affirmer ni de récuser l'existence d'une démence.

#### 2- L'échelle clinique de la démence (Clinical Dementia Scale) « CDS »

C'est une échelle élaborée en 1973 par Huges et Berg dans le but de diagnostiquer un syndrome démentiel.

Cette échelle se base sur l'exploration de six domaines différents qui renvoient à deux types d'activités : les fonctions cognitives proprement dites (mémoire, orientation et jugement) et les activités de la vie quotidienne (autonomie dans les activités sociales, loisirs, activités domestiques et soins personnels).

Cinq degrés sont établis désignant l'absence de trouble, sa probabilité ou enfin sa présence avec trois degrés de sévérité.

L'intérêt majeur de cette échelle est de classer les patients grâce à un score global ce qui est intéressant dans les études épidémiologiques et pour le suivi des patients.

#### 3-L'échelle de détérioration globale (Global Deterioration Scale) « GDS »

C'est une échelle élaborée par Reisberg en 1975 qui classe l'état cognitif en 7 stades ; de la normalité au déficit cognitif très sévère.

La passation consiste en un examen clinique attentif durant une quinzaine de minutes et nécessite un examinateur avec une bonne expérience de la neuropsychiatrie gériatrique. C'est une échelle aux confins de l'appréciation purement clinique et de la standardisation de la psychopathologie quantitative.

#### 4-L'échelle abrégée d'évaluation des fonctions cognitives « Brief Cognitive Rating Scale »

C'est un outil mis au point par Reisberg en 1983. Elle a été conçue pour mesurer l'ampleur du déclin cognitif et les modifications cognitives sous l'effet d'un traitement. L'évaluation porte sur cinq domaines cognitifs ; la concentration, la mémoire des faits récents, la mémoire passée, l'orientation, l'autonomie et les soins personnels. La cotation se fait après un entretien clinique qui dure environ 45 minutes.

#### 5-L'échelle d'auto-évaluation des difficultés de la vie quotidienne « Cognitive Difficulties Scale » :

Il s'agit d'une échelle mise au point par Mac Near en 1982. Elle est constituée de 39 items explorant les difficultés cognitives ressenties par les patients dans leurs activités quotidiennes. La passation dure environ 10 minutes.

C'est une échelle d'auto-évaluation des fonctions cognitives destinée à apprécier le jugement que porte le sujet sur ses cognitions.

#### 6- Le questionnaire d'auto-évaluation des plaintes mnésiques :

Il s'agit également d'un questionnaire d'auto-évaluation qui a été mis au point par Gilewski et Zelinski en 1988. La passation dure une vingtaine de minutes.

7- Il existe par ailleurs des questionnaires destinés non pas au patient, mais à son entourage tel que « the geriatric evaluation by relatives rating instrument » qui permet d'avoir une opinion objective sur les troubles mnésiques et surtout sur l'autonomie des patients.

## ANNEXE 2 : MINI MENTAL STATE

- Échelle de fonctionnement cognitif global
  - Administration 10 à 15 min
  - Bonne tolérance pour le patient
  - Bonne exploration de l'orientation temporelle et spatiale
- Présentation : 30 items : 1point par item correct
- Orientation temporelle et spatiale
  - Mémoire
  - Attention et Calcul
  - Langage
  - Praxies
- Score maximum : 30 points

### I- Orientation temporelle et spatiale : items 1 à 10

#### Orientation temporelle :

- 1- En quelle année sommes-nous ?
- 2- En quelle Saison ?
- 3- En quel mois ?
- 4- Quel jour du mois ?
- 5- Quel jour de la semaine ?

#### Orientation spatiale :

- 6- Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
- 7- Dans quelle ville sommes-nous ?
- 8- Dans quel département est située cette ville ?
- 9- Dans quelle région est situé ce département ?
- 10- À quel étage (pays) sommes-nous ?

### II- Apprentissage : items 11 à 13

« Je vais vous donner 3 mots, il faut les répéter et essayer de les retenir, car je vous les demanderai plus tard » : Citron/Clé/Ballon

### III- Attention et calcul : items 14 à 18

Il est demandé au sujet de « compter à partir de 100, en retirant 7 à chaque fois » et d'effectuer 5 soustractions.

- 1/(93)
- 2/(86)
- 3/(79)
- 4/(72)
- 5/(65)

Puis demander « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers »

### IV- Rappel : items 19, 20 et 21

« Rappelez les 3 mots que je vous ai demandé de répéter tout à l'heure ».  
Citron/Clé/Ballon

### V- Langage : items 22 à 29

- 1- Le langage oral, outre la répétition des 3 mots, est exploré par :
  - 2- Dénomination de deux objets simples : un crayon puis une montre
  - 3- Répétition d'une phrase : « pas de, mais, de si, ni de et »
  - 4- Tâche de compréhension et exécution d'un ordre complexe oral : « Prenez cette feuille avec la main droite, pliez-la en deux et jetez-la par terre ».
  - 5- Tâche de compréhension et exécution d'un ordre écrit : « Faites ce qui est écrit » : FERMEZ LES YEUX
  - 7- Tâche d'écriture :
    - « Écrivez une phrase entière, ce que vous voulez, mais une phrase entière »
- Langage : Max = 8 pts

### VI- Praxies constructives : item 30

« Voulez-vous recopier ce dessin »

## **ANNEXES 3 : ÉVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE COMPLÈTE :**

### **1-L'évaluation de la mémoire**

L'évaluation de la mémoire constitue l'un des temps les plus importants de l'examen neuropsychologique. Tous les types de mémoires doivent être explorés principalement la mémoire de travail, la mémoire épisodique et la mémoire sémantique.

1-1-La mémoire de travail désigne la mémoire qui permet le maintien temporaire d'une information, le temps nécessaire à son analyse. L'évaluation de la mémoire de travail fait appel classiquement à une tâche d'empan visuospatial qui consiste à présenter au patient des carrés disposés de façon aléatoire sur une feuille et de lui demander de désigner les carrés dans le même ordre (puis dans l'ordre inversé) que l'examineur. La mémoire de travail verbale est évaluée par un empan de chiffres qui consiste à demander au sujet de restituer immédiatement en ordre direct puis en ordre inversé une série de chiffres présentée oralement.

1-2-La mémoire épisodique désigne la mémoire qui intéresse des épisodes vécus à un moment précis et en un lieu déterminé. Le souvenir est donc dans ce type de mémoire rattaché à un repère spatial et temporel.

L'évaluation de la mémoire épisodique est habituellement explorée par le « California Verbal Learning Test » qui consiste à faire apprendre au patient différentes listes de courses dont chaque une correspond à un jour de la semaine. On étudie par la suite le rappel libre et le rappel différé de ces listes.

1-3-La mémoire sémantique concerne les souvenirs qui ne sont pas nécessairement rattachés à une date ou un lieu précis. La mémoire sémantique peut être explorée de plusieurs façons, soit par une épreuve de fluence sémantique soit par une épreuve de compréhension ou encore une épreuve de dénomination d'objets et d'images.

L'épreuve de Grober et Buschke est une épreuve particulièrement intéressante, car elle étudie le rappel libre et le rappel indicé et permet de préciser le type de processus atteint. Cette épreuve consiste à présenter au patient des fiches de mots de catégories sémantiques différentes et étudier par la suite le rappel libre et le rappel indicé.

### **2- Évaluation des fonctions exécutives**

Les fonctions exécutives désignent des processus cognitifs complexes permettant à l'individu de s'adapter à des situations nouvelles. Plusieurs tests sont utilisés afin d'évaluer ces différentes fonctions.

Le Trial Making Test part B est un test simple qui consiste à relier dans l'ordre et alternativement des cercles contenant des chiffres et des lettres (A puis 1 puis B puis 2, etc.. ). Ce test explore la facilité de passage d'un concept à un autre.

Le Test de Stroop permet d'évaluer notre capacité à inhiber une réponse automatique. Il s'agit d'une feuille de papier sur laquelle sont inscrits le nom de couleur avec différentes couleurs d'encre (par exemple le mot vert écrit en rouge) la consigne donnée au patient est de lire la couleur de l'encre en inhibant la signification du mot.

Le Wisconsin Card Sorting Test WCST est le test de référence de l'évaluation des fonctions exécutives. Il s'agit d'un jeu de cartes qu'il faut classer selon le nombre, la couleur ou la forme. Ce test permet d'évaluer la capacité de classer des objets par catégories ainsi que la flexibilité cognitive c'est-à-dire la capacité à changer de stratégie lorsque celle-ci s'avère inadaptée.

### **3-Évaluation des fonctions symboliques**

Le langage peut être évalué par une épreuve de fluence verbale, les praxies en demandant au sujet de réaliser des gestes ou des dessins. Et les gnosies par une épreuve d'identification d'objets.

Le bilan neuropsychologique permet au terme de cette évaluation de donner un profil d'atteinte cognitive. Un profil en faveur d'une maladie d'Alzheimer va contenir des troubles mnésiques touchant tous les processus de mémorisation avec un faible bénéfice de l'indigage, des troubles de la mémoire épisodique, des troubles de la mémoire sémantique (manque de mots, périphrases), des troubles des fonctions symboliques, des troubles de l'orientation temporo-spatiale ainsi que des troubles des fonctions exécutives. Alors que dans une atteinte frontale nous allons avoir des tests globaux longtemps conservés (par exemple le MMSE), des troubles mnésiques de récupération avec un indigage efficace, des troubles des fonctions exécutives, avec une absence de troubles des fonctions symboliques.



# PERTE D'AUTONOMIE ET DEPENDANCE DU SUJET AGE

## Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

- 1- Définir les concepts d'autonomie et de dépendance.
- 2- Définir le concept de perte d'autonomie
- 3- Reconnaître les principales manifestations révélatrices de la perte d'autonomie chez les sujets âgés.
- 4- Identifier les causes d'une perte d'autonomie chez les sujets âgés en se basant sur les données de l'examen clinique et de l'entretien avec la famille.
- 5- Reconnaître les répercussions de la perte d'autonomie sur la personne âgée et sur l'entourage (en particulier familial).
- 6- Procéder à une évaluation de la dépendance chez un patient âgé.
- 7- Planifier les principales étapes de prise en charge d'une perte de l'autonomie du sujet âgé.

## Activités d'apprentissage

### Théoriques :

- 1- Autonomie et dépendance. Corpus de Gériatrie, p. 91-100. Jan 2000.
- 2- Perte d'autonomie. Précis pratique de Gériatrie, p 172-185. Avr 2007.
- 3-Autonomie et dépendance chez le sujet âgé. La revue du praticien, p 791-796. Mar 2020.

### Pratiques :

- Evaluer le niveau d'autonomie des sujets âgés hospitalisés dans les terrains de stages en utilisant les échelles ADL et IADL.

## INTRODUCTION

**La perte d'autonomie chez la personne âgée constitue l'exemple type de la pathologie gériatrique : symptômes peu spécifiques, évolution insidieuse, présentation atypique ainsi qu'une atteinte concomitante des capacités physique, psychique et sociale. Les causes de la perte d'autonomie sont variées avec l'intrication de facteurs médicaux, psychiques et sociaux. Ses conséquences intéressent la personne âgée ainsi que son entourage (familial et/ou médico-social). L'évaluation de l'autonomie est primordiale afin de mettre en œuvre un projet gériatrique adapté dans lequel les désirs, attentes et capacités du sujet âgé sont au centre de cette prise en charge.**

## 1. DÉFINITIONS :

### 1.3. AUTONOMIE :

L'autonomie est définie par la capacité à se gouverner soi-même. Elle présuppose la capacité de jugement, c'est-à-dire la capacité de prévoir et de choisir, et la liberté de pouvoir agir, accepter ou refuser en fonction de son jugement. Cette liberté doit s'exercer dans le respect des lois et des usages communs. L'autonomie d'une personne relève ainsi à la fois de la capacité et de la liberté. La volonté de la personne ou ses choix doivent primer sur ceux de ses proches.

L'autonomie est parfois définie comme l'absence de dépendance. Cette vision est réductrice et déracinée de ses sources philosophiques et morales qui en font une valeur fondatrice de la démarche gériatrique.

### 1.2. DÉPENDANCE :

La dépendance est l'impossibilité partielle ou totale pour une personne d'effectuer sans aide les activités de la vie, qu'elles soient physiques, psychiques ou sociales, et de s'adapter à son environnement.

Les termes d'autonomie et de dépendance ne sont pas opposés car l'autonomie se réfère au libre arbitre de la personne alors que la dépendance est définie par le besoin d'aide. Mais ces deux notions se complètent et sont à prendre en compte pour répondre au mieux au besoin de la personne âgée

### 1.3. PERTE D'AUTONOMIE :

La perte d'autonomie est définie par l'incapacité à se gouverner soi-même. Cette situation se caractérise par la perte de la capacité de jugement et de la liberté de pouvoir agir. Une personne âgée qui a perdu son autonomie est une personne qui « ne peut plus et n'est plus libre » de faire ce qu'elle veut.

### 1.4. HISTOIRE NATURELLE DU PROCESSUS DE DEPENDANCE :

passer du stade de robustesse à ceux de préfragile, de fragile, puis de dépendant  
La sénescence se traduit par une diminution progressive des capacités intrinsèques de l'organisme, engendrant une diminution des capacités fonctionnelles, variable d'un individu à un autre. Cette baisse des capacités peut conduire à un état de vulnérabilité ou de fragilité, définie comme étant un syndrome clinique reflétant une diminution des capacités physiologiques de réserve altérant les mécanismes d'adaptation au stress.

Le passage de l'état de robustesse à celui de préfragilité et de fragilité est potentiellement réversible, car accessible à des mesures thérapeutiques (prise en charge des composantes nutritionnelle, psychique, sociale, thé-

rapeutique et le maintien d'une activité physique). L'absence de prise en charge précoce de la fragilité peut entraîner face à un stress un passage à l'état de dépendance, celui-ci étant, en revanche, le plus souvent irréversible.

## 2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

L'incidence annuelle de la perte d'autonomie chez les personnes de plus de 75 ans est estimée à 20 %. 32 % de ces sujets récupèrent l'autonomie au cours de l'année subséquente.

En France, d'après les données de la Direction de la recherche des études des évaluations et des statistiques (DREES), près de 2 millions de personnes sont en perte d'autonomie. Selon les différentes définitions, 9 à 14 % des personnes de plus de 60 ans seraient en perte d'autonomie. D'après les projections de la DREES, on peut attendre une augmentation du nombre de personnes âgées en perte d'autonomie de 20 000 par an jusqu'en 2030, puis de 40 000 par an jusqu'en 2040.

En Tunisie nous ne disposons pas de données épidémiologiques faute d'études, cependant dans un service de médecine interne tunisien sur 10 ans, 50 cas de perte de l'autonomie ont été hospitalisés.

Plusieurs facteurs ont été incriminés dans la perte d'autonomie :

- Age, nombre de jours vécus à l'écart des activités régulières, les incapacités préalables, l'affection dépressive et surtout la déficience cognitive.
- Ni le genre ni le statut marital ne sont des facteurs de risque de perte d'autonomie.

## 3. PRÉSENTATION CLINIQUE :

La perte d'autonomie est un syndrome clinique qui regroupe un ensemble de symptômes non spécifiques : une personne âgée en perte de l'autonomie, est une personne qui rapidement, depuis quelques heures voire quelques jours, ou progressivement depuis quelques semaines, ne va pas bien :

### FACTEURS DE RISQUE

- Âge
- Solitude
- Isolement
- Nombre de jours de perte des Activités de la Vie Quotidienne
- Incapacités
- Dépression et troubles cognitifs
- Nombre et/ou gravité des maladies
- Maladies pulmonaires
- Diminution de l'acuité visuelle
- Diminution de l'acuité auditive

### Elle est adynamique et anorexique :

C'est ce que va rapporter la personne âgée ou son entourage

- **Physique** : le malade décrit un état de fatigue, de faiblesse, d'asthénie souvent accompagnée d'anorexie et de perte de poids. Le tableau s'accompagne de chutes qui parfois précèdent l'apparition du syndrome. L'incontinence urinaire ou fécale est fréquente.

Les malades ou les proches rapportent : il ne va pas bien, il a beaucoup vieilli...

- **Psychique** : dominant parfois le tableau, marquée par une diminution de l'initiative, de l'attention et de l'énergie vitale. Il y a une perte d'intérêt et de motivation. Des problèmes cognitifs ou confusionnels aigus (delirium) sont souvent présents et peuvent s'accompagner de troubles du comportement.

- **Social** : on note d'abord un isolement progressif avec retrait des activités sociales habituelles. Ensuite, on remarque une négligence progressive dans l'hygiène personnelle. Peu à peu, la famille s'épuise, ce qui peut provoquer des sévices corporels ou mentaux, ou une demande d'institution avec parfois utilisation de l'hôpital à cette fin.

Le tout se répercute sur l'autonomie fonctionnelle de l'individu qui décline progressivement. Ce déclin aboutit à une grabatisation et un alitement du malade avec apparition des complications qui lui sont associées.

## 4. CAUSES DE LA PERTE D'AUTONOMIE :

La perte d'autonomie est causée par une rupture de l'équilibre souvent précaire chez le sujet âgé. Elle peut résulter de l'intrication de facteurs médicaux, psychiques et sociaux.

### 4.1. CAUSES ORGANIQUES :

Toutes les maladies peuvent être des causes de survenue ou d'aggravation de la perte d'autonomie. Chez le même sujet âgé, plusieurs causes de dépendance sont souvent mises en évidence, qu'elles soient aiguës ou chroniques. C'est l'intrication de ces causes qui fait la gravité de la situation. L'anamnèse du malade et de son entourage vise d'abord à connaître la durée de l'évolution (aiguë ou subaiguë) et à préciser les symptômes. Un inventaire complet des médicaments reçus (nom, dose) est nécessaire.

L'examen physique doit être complet en insistant sur les sphères neurologique, pulmonaire, cardiaque et digestive. Le toucher rectal peut révéler la présence d'un fécalome, parfois responsable d'un tableau de confusion et de perte d'autonomie. L'examen mental renseigne sur la présence de détérioration des fonctions cognitives.

### 4.2. CAUSES PSYCHIQUES :

La dépression est une cause curable de perte d'autonomie. Elle est souvent masquée, chez le vieillard, par des plaintes somatiques multiples. Le deuil du conjoint ou d'un proche est un facteur déclenchant fréquent. Par ailleurs, plusieurs pathologies psychiatriques (ex : psychose) peuvent se manifester chez le sujet âgé par une perte d'autonomie.

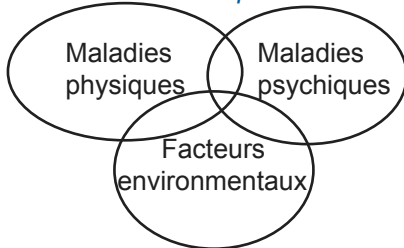
### 4.3. PROBLÈMES SOCIAUX :

Un déménagement récent peut entraîner des perturbations importantes chez la personne âgée. Par ailleurs, une situation conflictuelle peut causer une perte d'autonomie chez le sujet âgé. Finalement, une surprotection de l'entourage (famille / soignants) et un excès de soins et d'assistance à la peut conduire à un état de dépendance de la personne âgée.

#### 4.4. CONSÉQUENCE D'UNE HOSPITALISATION:

Si une évaluation médico-sociale préalable n'a pas été faite pour le malade âgé, une hospitalisation, souvent nécessaire pour prise en charge de pathologie intercurrente, peut être délétère : en effet, elle devient une cause de perte d'autonomie qui s'ajoute aux précédentes. Par ailleurs, des problèmes sociaux négligés peuvent prolonger cette hospitalisation et aggraver donc la perte d'autonomie. Il faut aussi signaler qu'une hospitalisation non préparée, voire non voulue, est perçue par la personne âgée comme un acte de sanction et d'abandon engendrant ainsi la dépendance aggravant du sujet âgé.

Figure 1 : La perte d'autonomie est la résultante de plusieurs facteurs intriqués



## 5. FORMES CLINIQUES :

### 5.2. FORME AIGUË C'EST UNE URGENCÉGÉRIATRIQUE

Elle s'installe en quelques heures ou jours et résulte habituellement d'une maladie intercurrente (infection, AVC, infarctus du myocarde...) ou de la décompensation aiguë et subite d'une pathologie chronique (diabète, insuffisance cardiaque ou rénale...). La forme aiguë peut également accompagner une crise psychologique ou sociale importante. Elle peut survenir le premier jour d'une hospitalisation. Elle s'accompagne souvent d'un delirium. Une chute est fréquente dans ce contexte. Il s'agit d'une urgence nécessitant une prise en charge immédiate. L'hospitalisation est souvent nécessaire pour identifier la cause, la corriger et amorcer une thérapie de réactivation. Si l'intervention est précoce et énergique, le pronostic sera favorable.

L'interrogatoire et l'examen clinique sont importants pour faire le diagnostic positif et étiologique.

**Evaluer** les activités de la vie quotidienne

**Evaluer** les « IADL »

**Interroger** l'entourage et **examiner** l'armoire à pharmacie, rechercher une intoxication surtout au CO par le chauffage et le « kanoun »

- Une simple chute peut induire une phobie, une fracture du col, un hématome sous-dural
- Rechercher une Cécité brutale ou Surdité brutale,
- Syndrome de désafférentation secondaire à la cécité ou la surdité.
- Syndrome d'isolement social, ou psychiatrique.

**L'hospitalisation** s'impose et une surveillance avec :

- Les constantes : température, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, pression artérielle, diurèse.
- Examen clinique : à la recherche des signes d'une anémie, d'une déshydratation, de signes de localisation, d'une pneumopathie, d'une infection.
- Examen cardiovasculaire : notamment les troubles du rythme et de la conduction et recherche d'une hypotension orthostatique, auscultation des vaisseaux du cou et palpation de tous les axes vasculaires. Rechercher une claudication intermittente des membres inférieurs source de limitation des activités.
- Examiner l'abdomen et les orifices herniaires, rechercher une cicatrice abdominale, un globe vésical, un fécalome, une fracture du col du fémur.
- Examen ostéo-articulaire à la recherche d'une gonarthrose et coxarthrose.

#### Bilan minimum

- Numération Formule Sanguine,
- Ionogramme sanguin,
- calcémie,
- bilan hépatique,
- Examen Cyto-Bactériologique des Urines,
- Electrocardiogramme
- Radiographie du Thorax.

### 5.2. FORME SUBAIGUË :

Elle est plus insidieuse et évolue sur une période de quelques semaines, voire quelques mois. Elle peut être le reflet de l'aggravation progressive d'une maladie chronique :

**Maladie de Parkinson** : ou le tremblement peut être absent, une épreuve thérapeutique peut donner une amélioration tangible de leur score d'autonomie dès le début du traitement

**Démence** : La présence d'une démence sous-jacente est très fréquente. Cette forme de perte d'autonomie passe parfois inaperçue. Pour cette raison une réévaluation de l'autonomie des malades est essentielle

**État pseudo-bulbaire**

**Hématome sous-dural chronique**

**Neuropathie périphérique**

**Canal lombaire étroit**

**Manifestation d'une pathologie méconnue jusque là** (hyperthyroïdie, hypothyroïdie, tuberculose, néoplasie, diabète, carence vitaminique, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, hypercalcémie.

**Dépression** en l'absence de dépression évidente, une prescription d'antidépresseurs est envisageable à condition d'être le résultat d'une écoute fine du patient et d'entretiens orientés qui exigent plus d'une consultation. Les symptômes de la série dépressive manquent rarement. Il convient de les repérer : faciès témoignant du ralentissement psychomoteur, anorexie, insomnie de fin de nuit. Encore faut-il les inclure dans la trajectoire existentielle du patient, d'une part, ce qui leur confère un sens, et d'autre part ne pas manquer le diagnostic de dépression organique curable (parkinson, maladies de la thyroïde, tuberculose).

**Infections** la tuberculose++++, La pyélonéphrite, endocardite infectieuse.

**Néoplasies**

**Maladies Inflammatoires** pseudo polyarthrite rhumatoïde, maladie de Horton, Polyarthrite rhumatoïde

**Ulcère gastro-duodénale**

## 6. CONSÉQUENCES DE LA DÉPENDANCE :

### 6.1. CONSÉQUENCES DE LA DÉPENDANCE SUR LA PERSONNE ÂGÉE :

#### 6.1.1. VIE QUOTIDIENNE :

La dépendance retentit en premier lieu sur la vie quotidienne de la personne âgée. Lorsque le maintien à domicile est possible, une aide est obligatoire. Cette aide est souvent bien accueillie par la personne âgée si elle provient des enfants/petits enfants. Par contre, si l'aide provient de personnes étrangères à la famille, elle peut causer chez la personne âgée un sentiment de gêne voire de danger. Lorsque la dépendance est forte, intéressant des gestes de la vie quotidienne parfois intimes, la relation avec les aidants peut osciller entre la révolte et la servilité

#### 6.1.2. ABANDON DU DOMICILE :

La dépendance provoque souvent l'abandon du domicile. Le changement de lieu de vie doit être préparé avec la personne âgée en structurant progressivement ce projet intégrant à la fois l'acceptation de la perte du domicile et la préparation au nouveau logement.

#### 6.1.3. VIE AFFECTIVE :

La dépendance influence la vie affective d'une personne. La personne devenue dépendante de son entourage réactive des modes de relation anciens voire infantiles. Ainsi, en fonction des personnalités, le besoin d'aide est vécu comme pénible ou au contraire l'occasion de « bénéfices secondaires ».

#### 6.1.4. RISQUES DE MALTRAITEMENT :

Ces modes de réaction doivent être appréciés de préférence en équipe, afin d'éviter tout comportement de projection ou de rejet que peuvent ressentir certains soignants.

### 6.2. CONSÉQUENCES DE LA DÉPENDANCE SUR L'ENTOURAGE :

#### 6.2.1. MODIFICATION DU REGARD DE L'ENTOURAGE :

La dépendance modifie le regard de l'entourage envers une personne âgée. Les enfants peuvent occuper une place de type parental vis-à-vis de leurs propres parents. Cette inversion des rapports peut être source de culpabilité. L'équipe soignante veillera donc à conforter les enfants dans leur rôle essentiel d'aide au maintien du domicile et de soutien affectif de la personne âgée.

#### 6.2.2. SURINVESTISSEMENT OU DÉSINVESTISSEMENT :

Le surinvestissement des enfants est issu d'une culpabilité non fondée, d'un souci de bien faire. Il peut résulter également d'une réponse à une demande excessive de leurs parents. Cet excès doit être repéré. Entre le désinvestissement et la soumission, la place des enfants est d'autant plus difficile à trouver que la relation parents-enfants est justement le lieu de formation et de structuration de leur personnalité.

## 7. ÉVALUATION DE LA DÉPENDANCE :

### 7.1. LES BUTS DE L'ÉVALUATION :

D'une manière générale, l'évaluation permet à une équipe de soins :

- De repérer les déficiences et incapacités qui retentissent sur l'environnement,
- D'établir un plan de soins pour limiter le handicap,
- De communiquer avec d'autres acteurs de santé,
- De suivre une personne en évaluant son incapacité au cours du temps.

### 7.2. LES INSTRUMENTS D'ÉVALUATION DE LA DÉPENDANCE :

Les instruments d'évaluation de la dépendance de la personne âgée doivent répondre à deux principales qualités : validité, reproductibilité et applicabilité. Plusieurs outils peuvent être utilisés en fonction du but de l'évaluation :

#### 7.2.1. ÉCHELLE DES ACTIVITÉS DE LA VIE QUOTIDIENNE (ADL) (ANNEXE I) :

Il s'agit d'une grille simple et rapide pour renseigner de manière objective sur les activités courantes de la vie quotidienne : soins corporels, habillement, toilette, transfert, continence, alimentation. Lors de l'évaluation de la dépendance chez des sujets âgés vivant à leur domicile, il est nécessaire d'évaluer les activités courantes qui nécessitent une utilisation des fonctions cognitives (calcul, élaboration des stratégies exécutives).

#### 7.2.2. ÉCHELLE DES ACTIVITÉS INSTRUMENTALES DE LA VIE QUOTIDIENNE (IADL) (ANNEXE II) :

Une échelle est établie pour évaluer la capacité d'utiliser le téléphone, de faire le ménage, de préparer un repas, de laver le linge, de prendre un traitement médicamenteux et de gérer un budget personnel.

## 8. PRISE EN CHARGE DE LA PERTE D'AUTONOMIE DU SUJET ÂGÉ :

### 8.1. TRAITEMENT DE LA CAUSE :

Le traitement initial vise d'abord la ou les causes déclenchantes. À défaut, des traitements palliatifs sont souvent nécessaires. Pendant la période active de la maladie, une prévention des complications de l'immobilisation est obligatoire : héparine à dose prophylactique, prévention des escarres de décubitus, mobilisation passive, surveillance de l'hydratation, alimentation adaptée.

### 8.2. RÉADAPTATION DU SUJET ÂGÉ :

La survenue d'une dépendance est un tournant évolutif majeur au cours du vieillissement. Dès que l'étiologie est connue et le traitement spécifique est institué, s'amorce alors la phase de réadaptation. Le but étant une récupération maximale de l'autonomie avec une prise en charge des éléments physiques, psychiques et sociaux. Plusieurs moyens sont utilisés pour la restauration des fonctions perdues :

- Physiothérapie : mobilisation passive puis active, rééducation à la marche.
- Ergothérapie : rééducation aux activités de la vie quotidienne avec des moyens d'adaptation si nécessaire pour compenser les déficits.



- Psychothérapie : une stimulation avec motivation et initiative est nécessaire au malade pour retrouver son autonomie. La sortie du malade est ensuite planifiée selon l'évolution. La nécessité d'une aide pour les gestes de la vie quotidienne impose soit la mise en place d'aides à domicile, soit le changement de lieu de vie.

#### 8.2.1. PARTICIPATION ACTIVE DE LA FAMILLE :

La famille doit prendre une part active à l'aide à la dépendance. En effet, il est nécessaire que l'entourage familial se sente responsable et partenaire pour la réadaptation de la personne âgée. Le retentissement de cette nouvelle charge de travail sur les enfants doit être pris en compte, et l'entourage doit être soutenu en même temps que la personne âgée dépendante.

#### 8.2.2. ENTRÉE EN INSTITUTION :

Lorsqu'un maintien à domicile est impossible, l'orientation du malade vers l'institution d'hébergement appropriée est déterminée par les évaluateurs, selon le niveau d'autonomie et les soins requis.

## 9. PRÉVENTION DE LA PERTE D'AUTONOMIE DU SUJET ÂGE :

Diverses interventions peuvent être entreprises pour prévenir, retarder ou pallier à la perte d'autonomie. La prévention primaire vise à réduire la vulnérabilité par des activités individuelles ou collectives (vaccination, nutrition, activités physiques) ou des ressources matérielles et sociales (améliorer le logement et le transport pour les personnes âgées...). La prévention secondaire s'attache à dépister les individus à risque de perte d'autonomie pour intervenir précocement avant que le processus ne soit déclenché.

## 10. CONCLUSION

La perte d'autonomie n'est pas une conséquence obligatoire de l'avancée en âge, et ne doit pas être assimilée au vieillissement normal. La gériatrie est en constante évolution afin de répondre au mieux à cette problématique, avec un passage au cours des dernières années d'une médecine centrée sur les maladies et leur traitement vers une médecine centrée sur la personne, le maintien de ses capacités fonctionnelles ainsi que le respect de ses souhaits.

## TESTS D'AUTO EVALUATION

### 1. Définir l'autonomie

### 2. Les paramètres suivants représentent des facteurs de risque de perte d'autonomie chez le sujet âgé sauf un. Lequel ?

- A. Dépression
- B. Age
- C. Altération de l'audition
- D. Genre masculin
- E. Isolement familial

### 3. Enumérer les 4 types de facteurs de perte d'autonomie chez le sujet âgé en donnant un exemple pour chaque type.

### 4. Cas clinique :

Mr B.D âgé de 72 ans, ancien chef d'entreprise, veuf, est amené par sa fille à votre consultation parce qu'il « ne va pas bien depuis 4 mois », « il a complètement changé ».

En effet, sa fille vous dit que depuis 4 mois, elle ne reconnaît plus son père : alors qu'il était auparavant très actif, il est devenu inactif, toujours fatigué, alité, il ne veut plus sortir au café du coin comme avant, il veut toujours rester seul chez lui et ne supporte plus qu'on parle à côté de lui. Il ne répond même plus au téléphone (parfois il n'entend pas la sonnerie parfois il n'a pas envie de parler). Par ailleurs, il refuse de se doucher de couper ses ongles et de changer de vêtements ; il a perdu 9 kg, a souvent des fuites urinaires et parfois fécales.

L'examen de Mr B.D objective un patient apathique, non fébrile maigre (BMI à 19), déshydraté. Ses vêtements étaient mouillés par de l'urine et ses chaussures dépareillées.

Sa fille vous dit à part : Dr pouvez-vous l'hospitaliser ? On n'en peut plus...

### 1. Relevez les éléments de l'examen clinique en faveur de la perte d'autonomie de Mr B.D.

## 2. Relevez les facteurs de risque de perte d'autonomie chez ce patient.

.....

.....

.....

.....

## 3. Relevez de l'observation les conséquences de la perte d'autonomie de ce patient.

.....

.....

.....

.....

.....

## 4. Proposez 2 instruments pour évaluer la dépendance de ce patient.

.....

.....

.....

.....

.....

## 5. La prise en charge de Mr B.D. repose sur :

- A. Participation active de la famille
- B. Imposer son hospitalisation afin de soulager la famille
- C. Traitement de la dépression
- D. Traitement des troubles auditifs
- E. Ergothérapie

.....

1. L'autonomie est définie par la capacité à se gouverner soi-même. Elle présuppose la capacité de jugement, c'est-à-dire la capacité de prévoir et de choisir, et la liberté de pouvoir agir, accepter ou refuser en fonction de son jugement. D (le genre et le statut marital ne sont des facteurs de risque de perte d'autonomie)

3. Causes organique (arthrose/hernie discale/diabète de séquilibre...vous pouvez citer toutes les maladies organiques)

Causes psychique (dépression)

Facteurs ou problèmes sociaux (déménagement, conflit avec la famille ou un voisin, abus de soins par l'entourage...)

Hospitalisation (perçue comme sanction/abandon...)

**4. Cas clinique**

1. Ne va pas bien depuis 4 mois, il a complètement changé, elle ne reconnaît plus son père, devenu inactif, toujours fatigué, alité, il ne veut plus sortir au café du coin comme avant, il veut toujours rester seul chez lui, ne supporte plus qu'on parle à côté de lui, ne répond même plus au téléphone, refuse de se doucher de couper ses ongles et de

changer de vêtements, a souvent des fuites urinaires et parfois fécales, patient apathique, non fébrile, amaigrissement, déshydraté. Ses vêtements étaient mouillés par de l'urine et ses chaussures dépareillées.

On n'en peut plus (épuisement de la famille) pouvez-vous l'hospitaliser ? (demande de l'hospitalisation car elle est épuisée) : ces 2 éléments entrent dans le volet social du tableau clinique de la perte d'autonomie.

2. Age/solitude/isolément/perte des activités de la vie quotidienne depuis 4 mois/problèmes auditifs

3. \*Conséquences sur le patient :

- Vie quotidienne : devenu inactif, toujours fatigué, alité, il ne veut plus sortir au café du coin comme avant, il ne répond même plus au téléphone, il refuse de se doucher de couper ses ongles et de changer de vêtements ; fuites urinaires et parfois fécales

- Vie affective : il veut toujours rester seul chez lui et ne supporte plus qu'on parle à côté de lui.

\*Conséquences sur l'entourage : pouvez-vous l'hospitaliser ? On n'en peut plus...

4. ADL/IADL

5. ACDE



# ANNEXES

## ANNEXE I : ECHELLE DES ACTIVITÉS DE LA VIE QUOTIDIENNE (ADL)

<b>ECHELLE A.D.L</b>		Nom .....
		Prénom .....
		Date .....
		Score .....
<b>Hygiène Corporelle</b>	Autonome Aide partielle Dépendant	1 ½ 0
<b>Habillage</b>	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage mais besoin d'aide pour se chauffer. Dépendant	1 ½ 0
<b>Aller aux toilettes</b>	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite. Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller. Ne peut aller aux toilettes seul	1 ½ 0
<b>Locomotion</b>	Autonomie A besoin d'aide (canne, déambulateur, accompagnant) Grabataire	1 ½ 0
<b>Continence</b>	Continent Incontinence occasionnelle Incontinent	1 ½ 0
<b>Repas</b>	Se sert et mange seul Aide pour se servir, couper le viande ou peler un fruit Dépendant	1 ½ 0

Total = /6

Meilleur score =6 ;

Score<3 : dépendance majeure ;

Score =0 : dépendance totale pour toutes ces activités

Source : Katz S, et al. Progress in the development of the index of ADL.1970.

## ANNEXE II : ECHELLE DES ACTIVITÉS INSTRUMENTALES DE LA VIE QUOTIDIENNE (IADL)

Activités	Définitions	Cotation Hommes	Cotation Femmes
Téléphone	Utilise le téléphone de sa propre initiative, compose le numéro	1	1
	Compose quelques numéros connus	1	1
	Décroche mais ne compose pas seul	1	1
	N'utilise pas le téléphone	0	0
Courses	Achète seul la majorité des produits nécessaires	1	1
	Fait peu de courses	0	0
	Nécessite un accompagnement lors des courses	0	0
	Incapable de faire ses courses	0	0
Cuisine	Prévoit et cuisine les repas seul		1
	Cuit les repas après préparation par une tierce personne		0
	Fait la cuisine mais ne tient pas compte des régimes imposés		0
	Nécessite des repas préparés et servis		0
Ménage	S'occupe du ménage de façon autonome		1
	Fait seul des tâches ménagères légères		1
	Fait les travaux légers mais de façon insuffisante		1
	Nécessite de l'aide pour les travaux ménagers		1
	Nécessite de l'aide pour les travaux ménagers quotidiens		0
Linge	Lave tout son linge seul		1
	Lave le petit linge		1
	Tout le linge doit être lavé à l'extérieur		0
Transports	Utilise les moyens de transport de manière autonome	1	1
	Commande et utilise seul un taxi	1	1
	Utilise les transports publics avec une personne accompagnante	0	0
	Parcours limités en voiture, en étant accompagné	0	0
	Ne voyage pas	0	0
Médicaments	Prend ses médicaments correctement et de façon responsable	1	1
	Prend correctement les médicaments préparés	0	0
	Ne peut pas prendre les médicaments correctement	0	0
Argent	Règle ses affaires financières de façon autonome	1	1
	Règle ses dépenses quotidiennes, aide pour les virements et dépôts	1	1
	N'est plus capable de se servir de l'argent	0	0

Le score total varie de 0 (le plus dépendant) à 8 (le plus indépendant).

Toutefois, l'utilisation complète de l'échelle n'est pas adaptée pour les personnes qui n'ont jamais pratiqué certaines des activités évaluées comme l'aptitude à réaliser l'entretien du linge ou de l'habitat.

Plus le score IADL est bas, plus l'individu est dépendant.

Source: Lawton M, Brody EM. *Self maintaining and Instrumental Activities of Daily Living*. 1969.

# LES CHUTES CHEZ LES PERSONNES AGEES

## Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Décrire les effets du vieillissement sur la posture, l'équilibre, la coordination et la marche
2. Reconnaître les troubles de la marche et de l'équilibre chez le sujet âgé
3. Décrire les différents troubles de la marche, notamment d'origine mécanique et neurologique.
4. Rechercher les étiologies et facteurs de risque responsables de chutes.
5. Définir et décrire le syndrome post chute
6. Décrire les conséquences médico-psycho-sociales de la chute
7. Prescrire le bilan étiologique adapté chez un patient âgé qui vient de chuter, en fonction du tableau de présentation.
8. Énoncer les principales mesures préventives des chutes chez la personne âgée
9. Citer les facteurs de risque prédictifs des récidives de chutes de la personne âgée.
10. Décrire les principales étapes de la réadaptation d'un sujet âgé victime d'une chute.

## Activités d'apprentissage

\* Gériatrie pour le praticien. J. Belmin, P. Chassagne, P. Friocourt. Elsevier Masson. 3<sup>ème</sup> édition. ISBN : 978-2-294-76500-1. Troubles de la marche et chutes ; p72-82.

\* En terrain de stage :

- Mener une anamnèse et un examen physique d'un sujet âgé ayant présenté une chute
- Faire des résumés structurés d'observations de sujets âgés ayant été hospitalisés pour chute
- Pratiquer les tests de dépistage de chutes
- Mener une éducation thérapeutique pour un sujet âgé ayant chuté afin de prévenir le risque de récurrence de la chute

**Les chutes sont un problème majeur en gériatrie. On estime qu'un tiers des sujets de plus de 65 ans et la moitié de ceux de plus de 85 ans font une ou plusieurs chutes par an.**

**Les chutes sont responsables d'un nombre non négligeable de décès. Elles représentent également un facteur d'entrée dans la dépendance : 40 % des sujets âgés hospitalisés pour chute sont orientés ensuite vers une institution. La prise en charge des chutes en gériatrie est difficile car l'évaluation de leur mécanisme, de leurs conséquences et du risque de récurrence est complexe.**

### 1. DÉFINITION :

La chute est définie comme un événement, signalé par le chuteur ou bien par un témoin, amenant le sujet à tomber contre sa volonté, à se retrouver involontairement sur le sol avec ou sans perte de connaissance, avec ou sans blessure.

Selon l'organisation mondiale de la santé, la chute est la conséquence de tout événement qui fait tomber le sujet à terre contre sa volonté. Sont exclus du cadre clinique de la chute, les accidents de la circulation routière et pour certains les syncopes et les accidents vasculaires cérébraux.

La chute peut avoir des significations diverses chez le sujet âgé : signe essentiel d'une étiologie unique (chute symptôme), élément sémiologique d'un syndrome (syndrome de régression psychomotrice), événement dont

la signification est sociale ou psychique (chute symbole), enfin événement brutal lié à un facteur intercurrent (chute fortuite).

Il existe encore trop souvent une différence de comportement médical face à la chute selon qu'elle est ou non précédée de malaise ou perte de connaissance. La première, teintée de gravité, fait l'objet d'une exploration active. La seconde, "mécanique", est souvent négligée. Les chutes sont rarement fortuites chez le sujet âgé. Qu'elle soit la conséquence d'une perte progressive des mécanismes d'adaptation à l'équilibre, d'une affection aiguë, d'un effet indésirable d'un médicament ou la manifestation d'un appel à l'aide, chaque chute est susceptible de provoquer la hantise d'une nouvelle chute, le corollaire étant la crainte et la limitation spontanée de la marche et la spirale de la dépendance.

Toute chute chez un sujet âgé, représente une urgence gériatrique, car tout retard dans son diagnostic et sa prise en charge peut entraîner une cascade pathologique souvent dramatique pour la personne âgée.

### 2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

La chute est un accident fréquent chez la personne âgée : 30 % des plus de 65 ans et 50 % des plus de 80 ans chutent au moins une fois par an.

Après l'âge de 70 ans, la chute est la première cause de décès accidentel. Cinq à 10 % des chutes sont responsables de traumatismes osseux. Parmi les complications traumatiques des chutes, les fractures de l'extrémité

té supérieure du fémur sont les plus fréquentes. Même en l'absence de traumatisme, l'incapacité pour la personne âgée de se relever est de mauvais pronostic. Un séjour par terre de plus d'une heure est un facteur de gravité avec risque de décès du patient dans les douze mois suivants.

La chute chez le sujet âgé constitue un événement traumatisant sévère indépendamment de l'importance des conséquences du traumatisme. Le syndrome post-chute survient dans environ un tiers des chutes.

### 3. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES :

#### 3.1- DETERMINANTS DE LA FONCTION D'EQUILIBRE ET DE MARCHÉ :

La marche est une modalité particulière du mouvement nécessitant l'intégrité des voies motrices, cérébelleuses, vestibulaires et des afférences proprioceptives.

\* Les voies motrices comprennent les systèmes pyramidal et extra-pyramidal.

\* Les voies cérébelleuses sont impliquées dans les réactions d'équilibre statique et dynamique.

\* Les voies vestibulaires participent au tonus postural et à l'information sur la direction et la vitesse du mouvement.

\* Les afférences proprioceptives informent de la position des articulations et des membres dans l'espace. Les afférences prenant leurs origines de la face plantaire sont particulièrement importantes pour la marche. Cette voie chemine par les cordons postérieurs de la moëlle.

#### 3.2- DESCRIPTION DE LA MARCHÉ :

La marche est une activité alternée des membres inférieurs qui permet le déplacement du corps tout en assurant le maintien de son équilibre en orthostatisme. C'est une activité motrice automatique qui demande un apprentissage dès l'enfance (automatisme acquis). On décrit 3 systèmes impliqués dans la marche :

##### 3.2.1. LE SYSTÈME ANTI-GRAVITAIRE :

Ce système sert au maintien de l'attitude érigée en s'opposant à l'effet de la pesanteur. Il est sous la dépendance du tonus des muscles antigravitaires qui sont chez l'homme, les muscles extenseurs des membres inférieurs et les muscles paravertébraux. Les afférences de ce système proviennent :

- de la plante des pieds
- du labyrinthe de l'oreille interne
- des récepteurs musculo-tendineux.

Un réflexe d'afférence podal expliquerait la nécessité d'une stimulation plantaire pour l'activité du tonus antigravitaire.

##### 3.2.2. LE SYSTÈME DE PRODUCTION DU PAS :

La marche pourrait être décrite comme une suite de « reptures d'équilibre » conduisant à une chute suivie d'une réaction "parachute" d'un des membres inférieurs en alternance.

La production du pas est donc une activité rythmique au cours de laquelle le poids du corps alterne d'un membre intérieur à l'autre, par l'intermédiaire d'un appui unipodal. Chez le nouveau né, il existe une marche automatique provoquée par le maintien en orthostatisme et par

la stimulation podale. Cette marche automatique disparaît en quelques semaines, puis un apprentissage produit les séquences d'activités musculaires nécessaires au déplacement : c'est un automatisme acquis.

#### 3.2.3. LE SYSTÈME D'EQUILIBRE ET D'ADAPTATION POSTURALE :

La station debout définit la posture. La fonction d'équilibration permet le maintien de la posture. Ce système est complexe et intègre les informations de 4 modes de perception :

- La vue
- Le système vestibulaire
- Les voies sensitives afférentes proprioceptives
- Les voies sensitives afférentes tactiles épicrotiques

Ce système est statique (tonus postural) et dynamique (marche). La réaction d'équilibration se définit comme l'ensemble des mouvements de compensation posturale pour des débalancements posturaux (mouvement oscillatoire du centre de gravité).

#### 3.3- MODIFICATIONS LIÉES À L'ÂGE :

Plusieurs arguments tendent à montrer que les réactions posturales se maintiennent efficacement au cours du vieillissement physiologique mais la vitesse des réactions et les capacités d'adaptation aux situations extrêmes sont moindres.

### 4. LES CONSÉQUENCES DE LA CHUTE

#### 4.1. LES CONSÉQUENCES TRAUMATIQUES :

La plupart des chutes n'entraînent pas de traumatisme physique sérieux. En effet, 6 à 8% seulement des chutes seraient responsables de fractures, dont 1 fois sur 3 de l'extrémité supérieure ou fémur. Il est important de savoir si le patient présente une ostéoporose ou s'il est traité par anticoagulant (afin d'évaluer le risque d'hémorragie non extériorisée, en particulier d'hématome sous-dural fréquent dans cette population de sujets fragiles).

Ainsi, la morbidité des chutes ne peut en aucun cas se résumer à leurs seules conséquences traumatiques.

#### 4.2. LES CONSÉQUENCES PSYCHOMOTRICES :

Elles représentent les conséquences les plus fréquentes et les plus graves des chutes, conduisant, en l'absence de prise en charge rapide et adaptée à la dépendance lourde et à l'installation d'un état grabataire.

Le syndrome post-chute : la chute peut être à l'origine d'une sidération des automatismes acquis, entraînant une perte des réactions d'adaptation posturale, avec difficulté à se maintenir en orthostatisme. En l'absence de prise en charge adaptée, il évolue vers un syndrome de régression psychomotrice.

Le syndrome post-chute associe une composante motrice et une composante psychologique :

La composante motrice se définit par :

- \* des troubles de la statique en position assise avec rétroimpulsion et impossibilité de passage en antéimpulsion
- \* une position debout non fonctionnelle se caractérisant par une projection du tronc en arrière (rétroimpulsion), un appui podal postérieur et un soulèvement des orteils.
- \* La marche, lorsqu'elle est possible, se fait à petits pas, avec appui talonnier antipathologique, élargissement



du polygone de sustentation, flexion des genoux, sans temps unipodal, ni déroulement du pied au sol.

### 4.3. LES CONSEQUENCES PSYCHOLOGIQUES :

La composante psychologique, se traduit par une anxiété majeure avec peur du vide, qui gêne la marche et peut conduire à un refus de toute tentative de verticalisation. A côté de ce tableau dramatique de syndrome post-chute, les conséquences psychologiques peuvent être plus insidieuses mais avoir une réelle gravité. La chute est l'occasion pour le patient âgé de prendre conscience de la fragilité de son état; le choc émotionnel qui en résulte entraîne une perte de confiance en soi, un sentiment d'insécurité et de dévalorisation, avec repli sur soi, démotivation et restriction des activités. Ce tableau d'inhibition psychomotrice doit évoquer un syndrome dépressif. Toute personne âgée qui est restée au sol sans pouvoir se relever pendant plus de 3 heures doit bénéficier d'une psychothérapie de soutien dès le premier jour d'hospitalisation.

La perte d'autonomie qui en résulte est volontiers aggravée par l'entourage qui, inquiet d'une nouvelle chute, a tendance à surprotéger la personne et refuse souvent le retour au domicile. Une négociation entre l'équipe médicale, la personne âgée et sa famille est indispensable afin de trouver un compromis entre la sécurité du patient et son désir de rester à domicile.

## 5. DEMARCHE ETIOLOGIQUE APRES UNE CHUTE :

Le clinicien devra éviter d'une part d'avoir une attitude de banalisation de la chute alors qu'il s'agit d'un événement majeur par ses conséquences traumatiques et sociales, et d'autre part, d'imposer des explorations multiples à un sujet âgé fragile en l'absence d'un objectif thérapeutique rentable sur lequel on peut agir pour éviter la récurrence.

Dans la démarche diagnostique après une chute, il convient de distinguer les facteurs prédisposants qui sont souvent multiples chez un même patient (les effets du vieillissement et les facteurs liés aux conséquences des pathologies chroniques du patient) et les éléments précipitants ayant entraînés la chute (intrinsèques et extrinsèques) (figure 1).

A l'interrogatoire, il faut rechercher les éléments suivants: perte de conscience, malaises et syncopes, moment et circonstances de la chute, position, orthostatisme, facteurs déclenchants (effort, émotion, mouvement de tête, miction, toux, constriction du cou...) et les symptômes d'accompagnement (tels que faiblesse, palpitations, convulsions, étourdissements, vertiges, sueurs froides, ataxie, surdité et drop-attack...). Il faut aussi enquêter sur la durée de la chute (temps passé au sol) ainsi que les médicaments qu'utilise le patient.

L'examen physique doit inclure une mesure de la pression artérielle et du pouls en position couchée et debout, l'auscultation cardiaque, la recherche de souffles carotidien et sus-claviculaire, l'exécution des mouvements du cou et un examen neurologique complet incluant une évaluation cognitive et une évaluation de l'équilibre et de la marche.

Le bilan paraclinique doit comporter au minimum un hémogramme, une vitesse de sédimentation, créatinine

plasmatique, glycémie, électrolytes, TSH, acide folique, vitamine B12, Vitamine D, enzymes musculaires, analyse et culture d'urine, ECG.

Il est évidemment indispensable dès cette étape d'arrêter les médicaments susceptibles d'être impliqués.

### 5.1. FACTEURS DE RISQUE DE CHUTE :

Les facteurs de risque les plus fréquents sont neurologiques, neuromusculaires, ostéoarticulaires et visuels (tableau 1).

Parmi les affections neurologiques, les atteintes vasculaires sont les plus fréquentes, que ce soit à l'étage cortical ou sous-cortical, ou au niveau du tronc cérébral. Les maladies dégénératives corticales (maladie d'Alzheimer) ou sous-corticales représentent le deuxième grand groupe d'affections neurologiques. La maladie de Parkinson est une cause fréquente de chutes, surtout en cas d'instabilité posturale. La majorité des atteintes neurologiques périphériques est associée à des modifications de la statique rachidienne, conséquences de l'arthrose et de l'ostéopénie.

Les troubles de l'équilibre et les vertiges seraient responsables de 8% des chutes. Le vertige peut avoir plusieurs origines: lésion centrale (insuffisance vertébro-basilaire, tumeurs, hématomes sous dural, hydrocéphalie, épilepsie) ou périphérique (syndrome de Ménière, neurinome, vertiges de position bénins). Les vertiges peuvent être en rapport avec une maladie générale (anémie, endocrinopathie, insuffisance cardiaque...) ou la prise médicamenteuse.

Les atteintes musculaires (myalgies, faiblesse, anomalies des enzymes musculaires) chez le sujet âgé doivent faire évoquer en priorité une étiologie endocrinienne, en particulier les dysthyroïdies, de diagnostic rentable (pathologie curable) ou les troubles ioniques (hypokaliémie). Les présentations atypiques de myasthénie chez le sujet âgé imposent que cette maladie soit recherchée même en l'absence de signes buccofaciaux.

Les atteintes ostéoarticulaires sont dominées par la limitation d'amplitude des articulations coxofémorales qui ne peuvent plus assurer leur fonction d'adaptation de l'équilibre en situation extrême (enclenchement de la chute). L'efficacité des traitements chirurgicaux (prothèse totale de hanche) réalisés avant l'apparition d'une amyotrophie en font un diagnostic prioritaire. Les pieds doivent faire l'objet d'une attention particulière et peuvent justifier un examen podologique spécialisé. Plusieurs travaux avaient démontré que la limitation de la dorsiflexion de la cheville était un facteur prédictif de chute.

Sur le plan visuel, en plus de la baisse de l'acuité visuelle, il convient de rechercher des altérations périphériques du champ visuel qui favorisent souvent les chutes sur obstacle.

Le syndrome dépressif par l'inhibition motrice et psychique qu'il entraîne et par la prescription de psychotropes qu'il impose est un facteur fréquent prédisposant aux chutes.

De nombreuses affections peuvent réduire les mouvements compensatoires d'adaptation posturale. Enfin, la dénutrition protéinoénergétique et son retentissement sur la force musculaire et sur les structures neurologiques périphériques et centrales favorise le risque de chute.

Figure 1 : Classification générale des causes de chutes

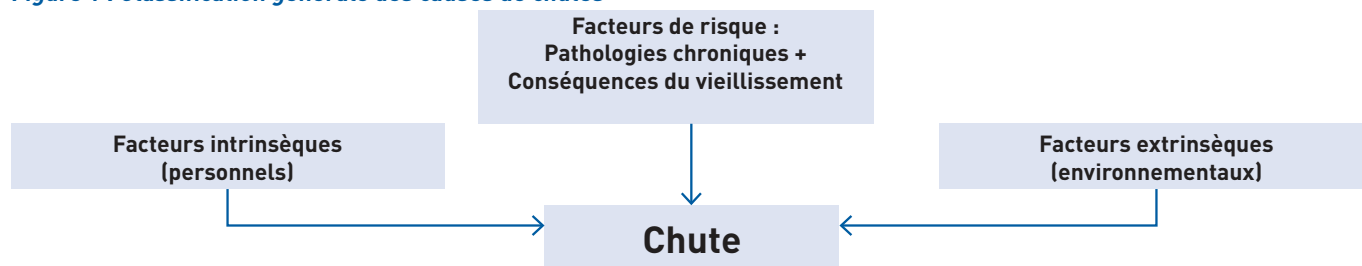


Tableau 1 : Facteurs de risque prédisposant à la chute

<b>1- Affections neurologiques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections neurologiques centrales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteintes corticales : vasculaire, dégénérative, tumorale</li> <li>- Atteintes sous-corticales :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- dégénérative : maladie de Parkinson, Steele-Richardson</li> <li>- vasculaire : artériopathies hypertensives, hydrocéphalie à pression normale</li> </ul> </li> <li>- Atteintes du tronc cérébral, cérébelleuse et vestibulaire : insuffisance vertébro-basilaire, affections de l'oreille interne.</li> </ul> </li> <li>• <b>Affections neurologiques périphériques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Étroitesses canalaires : myélopathie cervicarthrosique, canal lombaire étroit</li> <li>- Myélopathies : sclérose combinée de la moelle</li> <li>- Affections radiculaires (sciatique) et tronculaires (paralysie du sciatique poplitée externe)</li> <li>- Polyneuropathies : toxique, médicamenteuse</li> </ul> </li> </ul>	<b>3- Affections ostéo-articulaires</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Affections du rachis :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cyphose dorsale ostéoporotique, arthrose cervicale</li> <li>- Affections articulaires des membres inférieurs</li> <li>- Coxofémorales : coxarthrose</li> <li>- genoux : gonarthrose avec laxité capsuloligamentaire, chondrocalcinose</li> <li>- cheville : atteintes musculo-tendineuses responsables d'une limitation de la dorsiflexion</li> <li>- pied : pathologies de la statique (hallux valgus, pied creux antérieur, avant-pied plat), arthropathies microcristallines</li> </ul> </li> </ul>
<b>2- Affections neuromusculaires</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Myopathies thyroïdiennes, cortisoniques, ostéomalaciques</li> <li>- Pseudopolyarthrite rhizomélisque</li> <li>- Myasthénie</li> </ul>	<b>4. Autres affections</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteintes visuelles : diminution de l'acuité ou du champ visuel (cataracte, glaucome chronique, dégénérescence maculaire liée à l'âge)</li> <li>• Inhibition motrice des syndromes dépressifs</li> <li>• Diminution de l'adaptation à l'effort : insuffisance cardiaque, bronchopneumopathie chronique, anémie...</li> <li>• Dénutrition protéinoénergétique sévère</li> <li>• Diminution de la vigilance (psychotropes)</li> </ul>

Tableau 2 : Les facteurs précipitants intrinsèques de la chute

<b>Causes cardiaques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles du rythme paroxystiques supra-ventriculaires et ventriculaires</li> <li>- Troubles de la conduction (BAV 2 et 3)</li> <li>- Infarctus du myocarde</li> <li>- Embolie pulmonaire</li> <li>- Sténose aortique serrée</li> </ul>	<b>Causes vasculaires</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypotension orthostatique</li> <li>- Malaise vago-vagal</li> <li>- Hypersensibilité sinocarotidienne</li> <li>- Drop-attack</li> <li>- Vol sous-clavier</li> </ul>	<b>Causes neurologiques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Accident vasculaire cérébral</li> <li>- État confusionnel</li> <li>- Hématome sous-dural</li> <li>- Crise convulsive</li> </ul> <b>Causes métaboliques</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypo et hyper Kaliémie</li> <li>- Hypoglycémie</li> <li>- Hypercalcémie</li> </ul>
--	---	---

Tableau 3 : Causes iatrogènes de facteurs prédisposants intrinsèques

Facteurs intrinsèques	Médicaments
Hypotension orthostatique	dérivés nitrés, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, alphabloquants, antihypertenseurs centraux, neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques, L-Dopa, bromocriptine, amantadine, prométhazine
Troubles du rythme	diurétiques, indapamide, fludrocortisone, spironolactone
Effet arythmogène	quinidiniques et stabilisants de membrane, vérapamil, bépridil
Trouble de la conduction	bêtabloquants, diltiazem, vérapamil, quinidiniques et stabilisants de membrane, cordarone, digoxine
Hypercalcémie	vitamine D3, vitamine A, thiazidique
Hypoglycémie	sulfamides hypoglycémiantes, dextropropoxyphène dysopiramide
Akinésie	Neuroleptiques
Troubles de la vigilance et état confusionnel	Psychotropes, somnifères, anxiolytiques



**Tableau 4 : Les facteurs précipitants extrinsèques de la chute**

<b>Habilleement</b> - Chaussures inadaptées - Vêtements trop longs <b>Mobilier</b> - Fauteuil, lit trop haut ou trop bas <b>Obstacles au sol</b> - Tapis, fils électriques - Carrelage ou revêtement de sol irrégulier ou décollé - Animaux domestiques : chats...	<b>Conditions locales dangereuses ou inadaptées</b> - Mauvais éclairage - Baignoire glissante - Sol humide ou glissant - Toilettes inadaptées - Escaliers
--	--

## 5.3 : EXAMEN CLINIQUE DU SUJET AGE APRES UNE CHUTE

### 5.3.1. RECHERCHE DE LA CAUSE DE CHUTE :

Compte tenu de la multiplicité des organes et fonctions impliqués dans l'équilibre et la marche, l'évaluation d'un patient âgé ayant chuté doit être globale. L'interrogatoire et l'examen clinique veillent à rechercher les facteurs de risque chroniques ainsi que les facteurs précipitants extrinsèques et intrinsèque.

Nous nous limiterons à souligner les particularités de l'examen clinique.

### 5.3.2. EVALUATION DES FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE RÉCIDIVE DE LA CHUTE :

Les facteurs étiologiques non curables représentent des facteurs évidents de risque de récurrence de chute. Plus ils sont nombreux et associés, plus le risque est élevé. Mais souvent l'enquête reste négative et c'est l'analyse des capacités posturales qui aidera le clinicien à évaluer le risque de récurrence.

Les éléments suivants doivent être recherchés (tableau 5) :

- Le nombre de chutes antérieures : une chute dans les 3 mois précédents indique un risque élevé de récurrence.
- L'impossibilité d'un relever du sol spontané après la chute témoigne d'une grande fragilité et d'une insuffisance des aptitudes posturales de l'individu. Ce paramètre est associé à une mortalité importante : 40% des sujets qui restent plus de 3 heures au sol peuvent décéder

der dans les 6 mois après la chute.

- La station unipodale de moins de 5 secondes est un test simple et valide de prédiction de récurrence des chutes.
- Pour certains auteurs, un test intéressant consiste à faire parler le sujet en marchant (walking talking test). Les individus atteints d'une fragilité posturale arrêtent de marcher lorsqu'ils parlent.

- Le test du lever de chaise de Mathias (get up and go test) et surtout sa version chronométrée (timed up and go test) sont des tests validés d'évaluation du risque de chute. Ce test est composé des séquences suivantes : se lever d'une chaise à accoudoirs, marcher en avant 3 mètres, faire un demi-tour, retourner s'asseoir après avoir fait le tour de la chaise. Un temps de réalisation de plus de 20 secondes témoigne d'une fragilité posturale de l'individu et d'un risque de chute ultérieure.

- L'épreuve de Tinetti (tableaux 6 et 7) permet une évaluation clinique de l'équilibre et de la marche de l'individu. L'équilibre est analysé par 9 épreuves (cotées sur 16) et la marche par 7 épreuves (cotées sur 12), chaque item étant noté de 0 (franchement anormal) à 1 ou 2 selon les items (normal). Un risque de chute élevé apparaît pour un score total inférieur à 20/28.

Bien que non validée par des études prospectives, la difficulté du demi-tour est un indicateur largement reconnu, témoin d'une difficulté à la coordination et à l'adaptation posturale. D'autres manœuvres cliniques sont largement utilisées telles que les poussées sternales de faible intensité en position debout.

**Tableau 5 : Facteurs prédictifs de récurrence de la chute**

- Nombre de chutes antérieures
- Temps passé au sol supérieur à 3 heures
- Score au test de Tinetti < 20 points
- Timed get up and go test supérieur à 20 secondes
- Station unipodale moins de 5 secondes
- Altération des réactions d'adaptation posturales : réactions d'équilibration et réactions parachutes
- Arrêt de la marche lorsque l'examineur demande au sujet de parler

Au terme de cette enquête les questions auxquelles le médecin devrait répondre sont :

- La chute a-t-elle été précédée d'un malaise ou d'une perte de connaissance ?
- La chute est-elle la conséquence d'un trouble paroxystique de l'équilibre ?
- Existe-t-il une consommation de médicaments ?
- La chute est-elle mécanique, c'est-à-dire la conséquence d'une cause extérieure ?
- Existe-t-il des troubles de la marche et/ou de l'équilibre ?
- Existe-t-il un handicap sensoriel et/ou cognitif ?

Tableau 6 : Évaluation de Tinetti de l'équilibre et de la démarche

## L'ÉQUILIBRE

<b>1- Équilibre en position assise</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S'incline ou glisse sur la chaise</li> <li>• Stable, sûr</li> </ul>	= 0 = 1
<b>2- Lever</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incapable sans aide</li> <li>• Capable, mais utilise les bras pour s'aider</li> <li>• Capable sans utiliser les bras</li> </ul>	= 0 = 1 = 2
<b>3- Essaie de se relever</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incapable sans aide</li> <li>• Capable, mais nécessite plus d'une tentative</li> <li>• Capable de se lever après une seule tentative</li> </ul>	= 0 = 1 = 2
<b>4- Équilibre en position debout</b> (5 premières)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instable (titube, bouge les pieds, présente un balancement accentué du tronc)</li> <li>• Stable, mais doit utiliser un déambulateur ou une canne ou saisir d'autres objets en guise de support</li> <li>• Stable en l'absence d'un déambulateur, d'une canne ou d'un autre support</li> </ul>	= 0 = 1 = 2
<b>5- Équilibre en position debout</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instable</li> <li>• Stable avec un polygone de sustentation large (distance entre la partie interne des talons &gt; 10 cm) ou utilise une canne, un déambulateur ou un autre support</li> <li>• Polygone de sustentation étroit sans support</li> </ul>	= 0 = 1 = 2
<b>6- Au cours d'une poussée</b> sujet en position debout avec les pieds rapprochés autant que possible, l'examineur pousse 3 fois légèrement le sternum du patient avec la paume	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Commence à tomber</li> <li>• Chancelle, s'agrippe, mais maintient son équilibre</li> <li>• Stable</li> </ul>	= 0 = 1 = 2
<b>7- Les yeux fermés</b> (même position que en 6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instable</li> <li>• Stable</li> </ul>	= 0 = 1
<b>8- Rotation 360°</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas discontinus</li> <li>• Pas continus</li> <li>• Instable (s'agrippe, chancelle)</li> <li>• Stable</li> </ul>	= 0 = 1 = 0 = 1
<b>9- S'asseoir</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hésitant (se trompe sur la distance, tombe dans la chaise)</li> <li>• Utilise les bras ou le mouvement est brusque</li> <li>• Stable, mouvement régulier</li> </ul>	= 0 = 1 = 2
<b>Score de l'équilibre :</b>		<b>/16</b>

Tableau 7 : Évaluation de Tinetti de l'équilibre et de la démarche

## LA MARCHÉ

<b>10- Initiation de la marche</b> (immédiatement après l'ordre de marcher)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hésitations ou tentatives multiples</li> <li>• Sans hésitations</li> </ul>	= 0 = 1
<b>11- Longueur et hauteur du pas</b> Balancement du pied droit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le pas ne dépasse pas le pied d'appui gauche</li> <li>• Le pas dépasse le pied d'appui gauche</li> <li>• Le pied droit ne quitte pas complètement le plancher</li> <li>• Le pied droit quitte complètement le plancher</li> </ul>	= 0 = 1 = 0 = 1
Balancement du pied gauche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le pas ne dépasse pas le pied d'appui droit</li> <li>• Le pas dépasse le pied d'appui droit</li> <li>• Le pied gauche ne quitte pas complètement le plancher</li> <li>• Le pied gauche quitte complètement le plancher</li> </ul>	= 0 = 1 = 0 = 1
<b>12- Symétrie des pas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inégalité entre la longueur des pas du pied droit et gauche</li> <li>• Égalité des pas du pied droit et gauche</li> </ul>	= 0 = 1
<b>13- Continuité des pas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrêt ou discontinuité des pas</li> <li>• Continuité des pas</li> </ul>	= 0 = 1
<b>14- Trajectoire</b> (estimée par rapport à un carreau de 30 cm ; observer le mouvement des pieds sur environ 3 m de trajet)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déviation marquée</li> <li>• Déviation légère/modérée ou utilise un déambulateur</li> <li>• Marche droite sans aide</li> </ul>	= 0 = 1 = 2
<b>15- Tronc</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Balancement marqué ou utilisation d'un déambulateur</li> <li>• Sans balancement, mais avec flexion des genoux ou du dos ou élargit les bras pendant la marche</li> <li>• Sans balancement, sans flexion, sans utilisation des bras et sans utilisation d'un déambulateur</li> </ul>	= 0 = 1 = 2
<b>16- Attitude pendant la marche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Talons séparés</li> <li>• Talons presque se touchant pendant la marche</li> </ul>	= 0 = 1
<b>Score de la marche :</b>		<b>-/12</b>
<b>Score total (équilibre + marche) :</b>		<b>-/28</b>

Un score total < 26 indique habituellement un problème ; plus le score est bas, plus le problème est sévère.

Un score total < 19 indique un risque de chutes augmenté de 5 fois.

## 6. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE APRES UNE CHUTE DU SUJET AGE:

La prise en charge doit être précoce, active, rapidement efficace, globale et elle doit être conduite par l'ensemble de l'équipe gériatrique interdisciplinaire (Figure 2). Après la chute, il convient de traiter les conséquences immédiates en particulier traumatiques. La nécessité d'un traitement chirurgical ne doit pas faire oublier les autres éléments de prise en charge.

Les facteurs précipitants intrinsèques doivent être pris en charge précocement afin de permettre une verticalisation. Le soutien psychothérapeutique doit être immédiatement débuté. L'hospitalisation sera l'occasion d'initier la prise en charge adéquate des facteurs de risque. Le risque de récurrence de chute sera évalué parallèlement à l'évaluation médico-sociale de la dépendance. La prise en charge des facteurs précipitants extrinsèques ne doit pas être négligée.

### 6.1. TRAITEMENT FONCTIONNEL DE READAPTATION :

L'équipe soignante, le médecin et le kinésithérapeute doivent avoir une bonne connaissance de ce type de rééducation et de ses difficultés.

Il convient de tenter une verticalisation quelles que soient les possibilités de participation du patient. Parfois, 2 à 3 personnes sont nécessaires dans la phase initiale de cette verticalisation. Il est indispensable d'effectuer ce geste « thérapeutique » dans un climat de sécurité, de confiance et de bienveillance. Cette réadaptation quotidienne permet des progrès chez la majorité des patients. L'initiation de la marche (avec aide technique) ne sera possible le plus souvent qu'après quelques jours (8 à 10 jours en moyenne).

Les douleurs articulaires, la désadaptation à l'effort, l'anxiété ne doivent pas constituer des obstacles, mais doivent être prises en compte dans l'élaboration du programme de rééducation.

Toute l'équipe soignante participe à cette réadaptation lors des activités de la vie quotidienne, en aidant la personne âgée par des explications précises et un soutien adapté. Cela nécessite une évaluation préalable de ses capacités et une formation pratique de tous les soignants aux "bons gestes".

Les aides techniques à la marche doivent être proposées : port de chaussures adaptées à semelle large avec talon surélevé, canne anglaise, canne tripode ou déambulateur...

Dans certaines équipes formées à ces techniques, les stimulations visuelles, labyrinthiques, cutanées et proprioceptives facilitent la réadaptation de l'équilibre et de la marche.

Enfin, il est essentiel d'enseigner au patient comment se relever du sol pour limiter les conséquences d'une

récurrence de chute : ne pas essayer de s'asseoir depuis la position couchée sur le dos mais apprendre à effectuer une bascule sur le côté puis sur le ventre, apprendre à regrouper les genoux sous l'abdomen pour relever le tronc, au besoin après mouvements de reptation afin de s'approcher et pouvoir s'accrocher à un point d'appui stable (canapé, lit...).

Pour préserver les acquis, la participation de la famille est indispensable, notamment pour stimuler les patients à sortir et participer à des groupes d'animation physique orientés vers ce type de prévention.

### 6.2. PSYCHOTHERAPIE DE SOUTIEN :

La station prolongée au sol est un événement de stress aigu qui réveille des peurs existentielles (peur de la perte de l'autonomie, peur de la mort...). La psychothérapie rejoint celle entreprise dans le cadre de la médecine de catastrophe. C'est-à-dire que les soignants chercheront à faire narrer cette aventure par le patient de nombreuses fois afin que l'expression verbale facilite l'inscription de ce traumatisme dans l'histoire psychique du patient. Ces entretiens peuvent être menés aussi bien par des infirmières que par tout soignant qui dispose d'un temps d'écoute adapté.

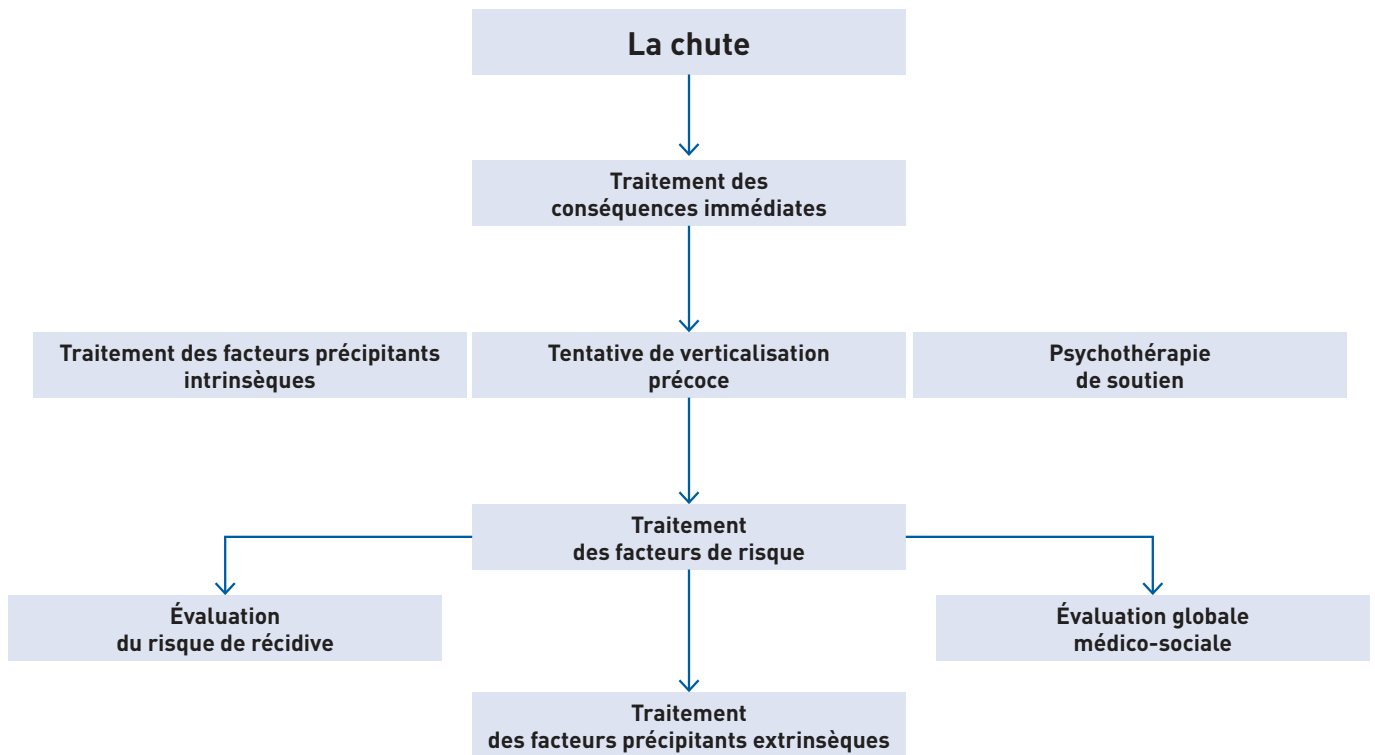
Toutefois, la persistance d'une inhibition psychomotrice peut s'intégrer dans un authentique syndrome dépressif, aussi, l'avis spécialisé d'un psychiatre impliqué dans une démarche gériatrique est d'un apport irremplaçable.

### 6.3. EVALUATION MEDICO-SOCIALE :

Bien que l'utilité d'une évaluation médico-sociale globale soit reconnue, ses possibilités et modalités varient d'un centre à l'autre. Quelle que soit la démarche d'évaluation, il est prouvé que son efficacité dépend de la communication entre les évaluateurs et les réseaux de soutien sanitaire et sociaux de proximité.

Lorsqu'un maintien à domicile est envisagé, l'adaptation voire l'aménagement du domicile réalisé avec l'aide d'un ergothérapeute dans le cadre d'un réseau gériatrique, peut être souvent nécessaire.

Figure 2 : Comment prendre en charge le chuteur ?

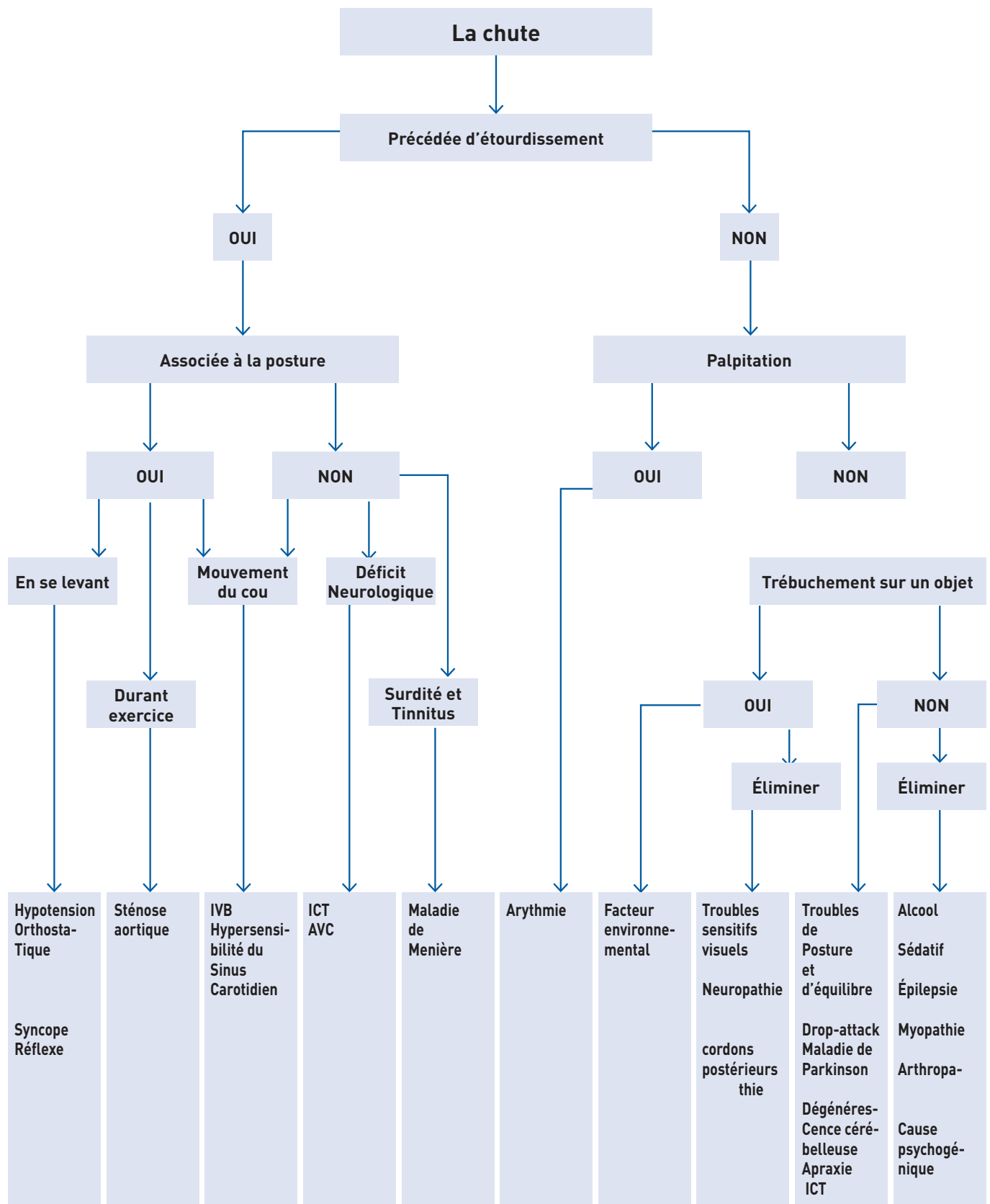


## 7. CONCLUSION :

Les causes de chute chez les sujets âgés sont multiples, une enquête étiologique minutieuse est indispensable, permettant un diagnostic précis et évitant la récurrence. Les conséquences des chutes peuvent être dramatiques nécessitant une prise en charge rapide et adéquate, ainsi qu'une prévention primaire et secondaire, chez ces sujets, souvent fragilisés.

# ANNEXE

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES CHUTES



# LES PROBLÈMES NUTRITIONNELS DU SUJET ÂGE

## Prérequis

La sénescence

## Les objectifs éducationnels

Au terme de l'étude de ce mini module, l'étudiant doit être capable de :

1. Reconnaître les modifications physiologiques liées à l'âge pouvant retentir sur l'état nutritionnel du sujet âgé
2. Déterminer les besoins nutritionnels du sujet âgé
3. Déterminer les situations pouvant entraîner une dénutrition endogène et exogène
4. Evaluer le statut nutritionnel
5. Diagnostiquer la dénutrition protéino-calorique à partir des indicateurs cliniques et biologiques
6. Connaître les conséquences de la dénutrition
7. Dépister les patients à risque de dénutrition

## INTRODUCTION

La dénutrition se définit par une insuffisance des apports alimentaires en macronutriments et micro-nutriments (vitamines et minéraux) pour couvrir les besoins quotidiens de l'organisme. Bien que mal connue, la dénutrition du sujet âgé est un phénomène fréquent, toucherait environ 10% des personnes vivant à domicile, la moitié des sujets âgés hospitalisés et jusqu'à 70% des personnes institutionnalisées.

Cette dénutrition apparaît comme un principal facteur de mauvais pronostic au regard des variables mortalité, morbidité et perte d'autonomie. Elle est souvent multifactorielle.

La prévention de la dénutrition des personnes âgées est aujourd'hui une des cibles majeures de notre société en matière de santé publique.

## 1. LES MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES LIÉES À L'ÂGE

### 1-1. MODIFICATIONS DE LA COMPOSITION CORPORELLE

#### 1-1-1. LA MASSE MAIGRE :

Elle diminue de 12 Kg chez l'homme et de 5 Kg chez la femme. La masse musculaire est réduite de 40% à 70 ans. Le vieillissement physiologique entraîne une diminution du capital musculaire (de moitié entre 20 et 80 ans) associée à une mauvaise qualité du muscle (réduction de la masse cellulaire active) appelée sarcopénie.

**1-1-2. LA MASSE GRASSE :** Elle augmente de 15% à 30% de 25 à 75 ans ; cette augmentation intéresse principalement la masse grasse abdominale et viscérale profonde qui est directement corrélée au risque athérogène.

### 1-1-3. LES COMPARTIMENTS HYDRIQUES EXTRACELLULAIRE ET INTRACELLULAIRE diminuent.

**1-2. L'APPÉTIT :** Le sujet âgé est incapable d'adapter son appétit à un stress alimentaire. Après un épisode de sous-alimentation, il augmente insuffisamment ses ingestats pour compenser la perte de poids.

**1-3. LE GOÛT :** Le seuil du goût s'élève avec l'âge. De plus, de nombreux médicaments modifient le goût (souvent en modifiant l'humidité de la bouche).

**1-4. L'ODORAT :** La perte d'odorat commence vers 40 ans, puis s'accélère après 60 ans, si bien que la perte est majeure (> 70% dès 75 ans) chez tous les grands vieillards.

**1-5. LE TUBE DIGESTIF :** L'altération de la denture ou un mauvais état gingival sont fréquents. Seule une mastication indolore permet une alimentation correcte.

La muqueuse gastrique s'atrophie avec l'âge. Il en résulte une diminution de sécrétion acide, source de retard à l'évacuation gastrique. L'hypochlorhydrie favorise une pullulation microbienne consommatrices de folates.

Les sécrétions enzymatiques digestives diminuent avec l'âge, d'où résulte un retard à l'assimilation des nutriments dans l'intestin grêle.

Toute malnutrition aggrave ce phénomène et peut entraîner alors une malabsorption.

Le ralentissement du transit intestinal avec l'âge est responsable de stase intestinale, de constipation et de pullulation microbienne. Cette constipation est à l'origine de nombreux régimes inappropriés.

### 1-6. MODIFICATIONS DES MÉTABOLISMES

#### 1-6-1. LE MÉTABOLISME DE BASE :

Chez les sujets âgés le métabolisme de base diminue en



raison de la diminution de la masse maigre, mais rapporté au Kg de tissu maigre, ne varie pas (environ 26.5 Kcal/Kg/j).

**1-6-2. LE MÉTABOLISME GLUCIDIQUE :** La tolérance aux hydrates de carbones diminue avec une élévation des glycémies à jeun et post prandiale. Elle est due à une insulino-résistance secondaire à une réduction du nombre des récepteurs mais surtout à un déficit post récepteur intracellulaire.

**1-6-3. LE MÉTABOLISME PROTIDIQUE :** Les modifications de ce métabolisme consiste en :  
a- Une diminution du pouvoir d'assimilation des protéines  
b- Une diminution de 20 à 30% du renouvellement des protéines  
c- Une réduction de 5 fois du renouvellement des protéines au niveau du cerveau

**1-6-4. LE MÉTABOLISME LIPIDIQUE :** La cholestérolémie augmente discrètement avec l'âge sans conséquences physiologiques chez les sujets très âgés. Par contre, la présence d'une hypocholestérolémie est un signe biologique de mauvais pronostic, traduisant toujours un état de malnutrition.

**1-6-5. LE MÉTABOLISME HYDROMINÉRAL :**  
L'eau : la masse hydrique diminue avec l'âge (perte de 20% à 60 ans). Ceci est d'autant plus grave que les mécanismes régulateurs de l'eau sont perturbés : le seuil de perception de la soif est plus élevé et le pouvoir de concentration des urines diminue. Il en résulte une moins bonne compensation de la déshydratation qui ne peut être prévenue que par un apport hydrique régulier et systématique.

## 2-LES BESOINS NUTRITIONNELS

Les besoins nutritionnels des sujets âgés ne sont pas différents par rapport à la population adulte.

Les dépenses énergétiques sont dispensées de la même façon : 60% pour les besoins du métabolisme de base, assurant le métabolisme oxydatif nécessaire au maintien de la vie, 10% pour la thermorégulation et 30% pour l'activité physique.

Le métabolisme de base chez les sujets âgés diminue en raison de la diminution de la masse maigre, mais rapporté au Kg de tissu maigre, ne varie pas (environ 26.5 Kcal/Kg/j).

Les dépenses pour la thermorégulation restent pratiquement identiques.

Quant aux dépenses énergétiques pour l'activité physique, elles dépendent de la façon de vivre de la personne, mais même pour une activité physique modérée, restent comparables à ceux d'un adulte, en raison d'un moins bon rendement énergétique. **Les besoins nutritionnels restent donc à environ 30 Kcal/Kg/j.**

### 2-1 : BESOINS EN PROTÉINES :

Les besoins protéiques chez les sujets âgés sont plus importants en raison de la diminution des réserves et constituent de 12 à 15% de la ration calorique journalière.

Cet apport devrait se situer à 1.1 -1.2 g/Kg/j et aller jusqu'à 1.5 g/Kg/j en cas d'hyper catabolisme (stress, infections, mais surtout alitement provoquant souvent une carence protéique sévère avec fonte musculaire, escarres et oedèmes carentiels). La part de protéines animales, mieux assimilables que végétales, devrait représenter au moins 60%.

**2-2 : BESOINS EN GLUCIDES :** Ils représentent 50-55% de la ration calorique, dont 45% de sucres lents et 10% de sucres rapides.

**2-3 : BESOINS EN LIPIDES :** Ils ne doivent pas excéder 30% avec une répartition de 10% pour des lipides saturés, mono insaturés et poly-insaturés.

**2-4 : LES APPORTS EN VITAMINES, EN MINÉRAUX ET EN OLIGOÉLÉMENTS :** Ils sont les mêmes pour les personnes âgées que ceux préconisés pour les adultes et assurés habituellement par une alimentation équilibrée. Par contre la vitamine D est mal synthétisée chez les sujets peu exposés au soleil, et les apports alimentaires en calcium sont trop faibles dans la population générale et n'arrivent pas aux 900 mg/j recommandés. Il est donc indispensable de supplémenter l'alimentation des personnes âgées en vitamine D et calcium pour atténuer le risque d'ostéoporose.

**2-5 : BESOINS EN FIBRES ALIMENTAIRES :** Un apport suffisant en fibres : 20 - 25 g/j est indispensable sous forme de céréales, légumineuses, légumes crus et fruits frais. Ces fibres ont des avantages multiples. Elles augmentent le volume des selles, facilitent le transit intestinal, diminuent la pression abdominale, ralentissent l'absorption des glucides et des lipides et préviennent les lithiases biliaires et le cancer du colon.

### 2-6 : BESOINS EN EAU :

La quantité quotidienne recommandée est au moins de deux litres, à boire même en l'absence de soif. Cet apport doit être augmenté dans toutes les situations pouvant entraîner une déperdition hydrique (chaleur, médicaments, pathologies,.....).

## 3- CAUSES DE DENUTRITION

La dénutrition est souvent multifactorielle. Elle résulte du vieillissement physiologique cité ci dessus, des insuffisances alimentaires (dénutrition exogène) et des pathologies chroniques cachectisantes responsables d'un hyper catabolisme (dénutrition endogène).

Les dénutritons endogène et exogène sont habituellement liées, et s'aggravent mutuellement, rendant le traitement difficile et complexe.

Le tableau 1 résume toutes les situations à risque de dénutrition (Selon haute autorité de santé (HAS) 2007)

### 3-1 DÉNUTRITION EXOGÈNE

La dénutrition exogène est liée à la diminution des apports alimentaires dans un contexte social inadéquat. Elle est généralement due à :

- Une mauvaise situation psycho-socioet environnementale
- Une perte de l'autonomie
- Des troubles bucco-dentaires
- Des troubles de la déglutition
- Des régimes restrictifs
- Des syndromes démentiels et autres troubles neurologiques
- Des troubles psychiatriques

### 3-2 DÉNUTRITION ENDOGÈNE

La dénutrition endogène ou le syndrome d'hyper catabolisme est secondaire aux pathologies infectieuses, à la destruction tissulaire et à la cicatrisation et la réparation tissulaire en cas d'escarres ou de fractures.

Le processus d'hyper catabolisme est lié à une activation des cytokines d'inflammation (interleukine 1, interleukine 6 et TNF) stimulant la synthèse hépatiques des protéines de phase aiguë d'inflammation (CRP, orosomucoïde) au dépens de protéines de transport (albumine et pré albumine). Ces cytokines ont par ailleurs un effet anorexigène propre.

**Tableau 1 : Situations entraînant une dénutrition**

Psycho-socio-environnementales	Toute affection aiguë ou décompensation d'une pathologie chronique	Traitements médicamenteux au long cours
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isolement social</li> <li>• Deuil</li> <li>• Difficultés financières</li> <li>• Maltraitance</li> <li>• Hospitalisation</li> <li>• Changement des habitudes de vie : entrée en institution</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Douleur</li> <li>• Pathologie infectieuse</li> <li>• Fracture entraînant une impotence fonctionnelle</li> <li>• Intervention chirurgicale</li> <li>• Constipation sévère</li> <li>• Escarres</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polymédication</li> <li>• Médicaments entraînant une sécheresse de la bouche, une dysgueusie, des troubles digestifs, une anorexie, une somnolence, etc.</li> <li>• Corticoïdes au long cours</li> </ul>
Troubles bucco-dentaires	Régimes restrictifs	Syndromes démentiels et autres troubles neurologiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trouble de la mastication</li> <li>• Mauvais état dentaire</li> <li>• Appareillage mal adapté</li> <li>• Sécheresse de la bouche</li> <li>• Candidose oro-pharyngée</li> <li>• Dysgueusie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sans sel</li> <li>• Amaigrissant</li> <li>• Diabétique</li> <li>• Hypcholestérolémiant</li> <li>• Sans résidu au long cours</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie d'Alzheimer</li> <li>• Autres démences</li> <li>• Syndrome confusionnel</li> <li>• Troubles de la vigilance</li> <li>• Syndrome parkinsonien</li> </ul>
Troubles de la déglutition	Dépendance pour les actes de la vie quotidienne	Troubles psychiatriques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathologie ORL</li> <li>• Pathologie neurologique dégénérative ou vasculaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dépendance pour l'alimentation</li> <li>• Dépendance pour la mobilité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndromes dépressifs</li> <li>• Troubles du comportement</li> </ul>

## 4- L'ÉVALUATION DU STATUT NUTRITIONNEL

L'évaluation du statut nutritionnel devrait être systématique devant toute personne âgée, mais encore plus en cas de situations à risque et/ou en présence de signes d'alarme:

- Le manque d'appétit : ne plus finir ses repas, en supprimer un ou tout simplement diminuer les quantités.
  - Une perte de poids involontaire par rapport au poids habituel de 2 kg dans le dernier mois ou de 4 kg dans les 6 derniers mois
  - Un repli sur soi : la fatigue et le manque d'énergie provoqués par la dénutrition peuvent entraîner un isolement, ainsi que le fait de ne plus sortir de chez soi pour faire des courses.
- Elle comporte les mesures cliniques et les paramètres biologiques.

### 4-1 : ÉVALUATION CLINIQUE

Il est nécessaire d'évaluer la quantité d'apports nutritionnels par une fiche alimentaire réalisée par les soignants, qui notent la quantité exacte d'aliments pris par le patient par repas, sur plusieurs jours. Cette fiche est importante pour l'évaluation nutritionnelle et pour le suivi.

Les mesures globales comportent :

- La mesure du poids : rechercher une perte récente; une perte de poids de 10% est un signe majeur de gravité.
- L'indice de la masse corporelle de Quételet (IMC = poids/taille<sup>2</sup>) qui devrait se situer entre 21 et 27 (contre 19 et 25 pour un adulte)
- Les mesures anthropométriques :
  - La circonférence du mollet ou du bras pour estimer la masse musculaire, principal composant de la masse maigre. La circonférence du bras (CB) est la plus employée. Chez le sujet âgé des valeurs inférieures à 25 cm chez l'homme et 23 cm chez la femme sont en faveur d'une diminution de la masse musculaire.
  - L'épaisseur du pli cutané tricipital ou sous-scapulaire pour avoir le reflet de la masse grasse (au compas de Harpenden) ; une épaisseur du pli cutané tricipital inférieur à 6 mm chez l'homme et 10 mm chez la femme est en faveur d'une diminution des réserves de graisse.

## 4-2 : ÉVALUATION BIOLOGIQUE

L'évaluation biologique concerne les dosages :

- des protéines de transport : albumine et pré albumine
- des protéines d'inflammation : CRP et orosomucoïde pour estimer la part d'hyper catabolisme et de dénutrition endogène liée à l'infection (CRP) ou l'inflammation (orosomucoïde)
- des lymphocytes, le taux bas ( $< 1000$  éléments/mm<sup>3</sup>) reflète la défaillance du système immunitaire qui favorise les infections.
- Le bilan lipidique : une hypocholestérolémie, une hypotriglycémie
- du PINI (Pronostic Inflammatory and Nutritionnal Index d'Ingelbleek) : il s'agit d'un calcul des protéines d'inflammation par rapport aux protéines de nutrition pour déterminer le pronostic en fonction des seuils de gravité :  $< 1$  normal,  $> 10$  pronostic vital peut être engagé, surtout si persistance ou élévation du PINI dans le temps (ANNEXE 1)

## 5- DIAGNOSTIC DE LA DENUTRITION

Il repose sur les critères suivants : mesure du poids, de la perte de poids, de l'IMC, du MNA (mini nutritional assessment) et sur les dosages d'albumine (HAS 2007).

## 6- CONSÉQUENCES DE LA DENUTRITION CHEZ LE SUJET AGE

La dénutrition a de multiples conséquences aggravant les pronostics vital et fonctionnel du sujet âgé. Elle favorise l'apparition de nouvelles pathologies (infection.....), elle aggrave les pathologies existantes (troubles digestifs, troubles psychiques,.....) et elle fragilise le sujet âgé (déficit immunitaire, troubles hormonaux).

**6-1. CONSÉQUENCES GLOBALES :** La dénutrition entraîne toujours une altération de l'état général avec une asthénie, une anorexie et un amaigrissement.

- L'amaigrissement est dû à la perte de masse musculaire traduisant l'utilisation des réserves protéiques de l'organisme.

- L'anorexie et l'asthénie sont toujours retrouvées dans les dénutions par hyper catabolisme ainsi que les malnutritions d'apport prolongées.

- La faiblesse musculaire est à l'origine de nombreuses chutes. Chez les sujets maigres en particulier, la chute est fréquemment responsable de fracture (col du fémur en particulier).

- Les troubles psychiques sont fréquents. Ils peuvent se traduire par une simple apathie réduisant les apports alimentaires ou par une véritable dépression.

- Enfin tout état de dénutrition entraîne une diminution des réserves de l'organisme. Cette diminution est plus rapide lors des dénutions endogènes par hyper catabolisme que lors des dénutions d'apport. La diminution des réserves réduit les capacités de défense du sujet lors d'un nouvel épisode de dénutrition, quel qu'en soit la cause.

**6-2 : ATTEINTES SPÉCIFIQUES D'UNE FONCTION LORS DE LA DENUTRITION PROTÉINO-ÉNERGÉTIQUE :**

**6-2-1 : Sacropénie :**

Elle est expliquée d'une part par un défaut d'apport protéique et d'autre part par une diminution de la force musculaire due à l'alitement prolongé.

**6-2-2 : Déficit immunitaire :**

La dénutrition est la première cause de déficit immunitaire acquis. Le déficit immunitaire des sujets âgés malnutris est profond, touche aussi bien l'immunité spécifique que l'immunité non spécifique. Ce déficit immunitaire est d'autant plus profond que la dénutrition est plus intense. Il est d'autant plus grave qu'il atteint des sujets qui ont déjà une déficience du système immunitaire liée à l'âge.

Le déficit se traduit :

## CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE DENUTRITION

Le diagnostic de dénutrition repose sur la présence d'un ou de plusieurs des critères ci-dessous.

Dénutrition	Dénutrition sévère
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte de poids : <math>\geq 5\%</math> en 1 mois, ou <math>\geq 10\%</math> en 6 mois</li> <li>• Indice de masse corporelle : IMC <math>&lt; 21</math></li> <li>• Albuminémie <sup>1</sup> <math>&lt; 35</math> g/l</li> <li>• MNA global <math>&lt; 17</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte de poids : <math>\geq 10\%</math> en 1 mois ou <math>\geq 15\%</math> en 6 mois</li> <li>• IMC <math>&lt; 18</math></li> <li>• Albuminémie <math>&lt; 30</math> g/l</li> </ul>

- par une lymphopénie dans le sang périphérique ( $\leq 1500 \text{ Ly} / \text{mm}^3$ )
- par une diminution de l'immunité à médiation cellulaire
- par une diminution de l'immunité humorale : non-réponse anticorps lors d'une vaccination anti-tétanique ou anti-grippale.
- par une diminution des fonctions des cellules phagocytaires : diminution de la phagocytose par les PNN, diminution de la bactéricidie par les PNN et les macrophages, diminution de production de cytokines par les monocytes macrophages.

### 6-2-3 : Anomalies du transit intestinal :

La dénutrition réduit les capacités des fibres musculaires lisses. Ceci est d'autant plus grave qu'il existe déjà une diminution du péristaltisme lié à l'âge.

Un sujet âgé dénutri a donc un risque élevé de stase digestive, favorisant la constitution d'un fécalome, la pullulation microbienne intestinale et la consommation de nutriments par ces bactéries. La muqueuse intestinale peut alors être fragilisée et être responsable dans un second temps d'une diarrhée. Non seulement ces troubles digestifs participent à l'entretien du cercle vicieux de la dénutrition, mais ils favorisent les désordres hydro-électrolytiques et la déshydratation.

### 6-2-4 : Conséquences hormonales :

Ces conséquences surviennent quel que soit le type de dénutrition.

- Dénutrition chronique par carence d'apports : On observe un hypoinsulinisme, une hyperglycémie et une diminution de la T3 libre sans modification de la TSH.
- Dénutrition endogène avec hyper catabolisme : Les cytokines monocytaires (IL1, IL6, TNF) sont responsables d'une action métabolique soit directement au niveau tissulaire, soit indirectement en stimulant les systèmes hormonaux de régulation des principaux métabolismes. Dans un premier temps, l'interleukine 1 augmente les sécrétions de la TSH, du cortisol, du glucagon et réduit celle de l'insuline. Il en résulte un hyper catabolisme et une hyperglycémie, témoins de la mobilisation des réserves de l'organisme.

## 7- PREVENTION ET PRISE EN CHARGE

La prévention de la dénutrition se base sur le dépistage efficace et précoce. Les modalités de ce dépistage sont résumées dans le tableau 2 (HAS 2007).

Malgré l'avancée en âge, l'alimentation doit rester un acte essentiel de la vie quotidienne, une source de plaisir et de convivialité. Tous les facteurs favorisant une mauvaise nutrition doivent être analysés : le contexte social, la situation financière, le mode d'alimentation et de stockage des aliments, la sédentarité favorisant l'installation de sarcopénie et de perte d'autonomie, la présence des maladies chroniques. Les régimes alimentaires sont à éviter. L'alimentation du sujet âgé doit réunir la triple condition de :

- Respecter les besoins du sujet âgé : en tenant compte de l'ensemble des modifications corporelles et des modifications métaboliques
- Eviter les bouleversements des habitudes alimentaires
- Conserver ses qualités hédoniques d'importance capitale : la qualité de cette alimentation reste, en effet, l'un des rares plaisirs possibles à cet âge.

### MODALITÉS DE DÉPISTAGE

Populations cibles	Fréquence	Outils
Toutes les personnes âgées	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 fois/an en ville</li><li>• 1 fois/mois en institution</li><li>• Lors de chaque hospitalisation</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rechercher des situations à risque de dénutrition (cf. supra)</li><li>• Estimer l'appétit et/ou les apports alimentaires</li><li>• Mesurer de façon répétée le poids et évaluer la perte de poids par rapport au poids antérieur</li><li>• Calculer l'indice de masse corporelle : <math>IMC = \text{poids}/\text{taille}^2</math> (poids en kg et taille en m)</li></ul>
Les personnes âgées à risque de dénutrition	<ul style="list-style-type: none"><li>• Surveillance plus fréquente : en fonction de l'état clinique et de l'importance du risque (plusieurs situations à risque associées)</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ce dépistage peut être formalisé par un questionnaire tel que le <i>Mini Nutritional Assessment®</i> (MNA)</li></ul>		

## 8- CONCLUSION

La dénutrition protéino-énergétique, quelque soit son mécanisme, affaiblit l'organisme du sujet âgé en l'obligeant à puiser dans ses réserves. C'est l'association et la répétition dans le temps des causes de malnutrition qui fait la gravité de la situation. Les insuffisances d'apport alimentaire sont presque toutes accessibles à la thérapeutique dans le cadre d'une prise en charge globale (physique, psychique et environnementale) du malade.

## ANNEXES

**Formule : Le PINI**

$$\frac{\text{CRP (mg/l)} \times \text{orosomucoide (mg/l)}}{\text{Préalbumine (mg/l)} \times \text{albumine (g/l)}}$$

Index nutritionnel	Bon état nutritionnel	Dénutrition modérée	Dénutrition grave
Poids	Poids stable	Perte de 2 kg en 1 mois	Perte du poids constante depuis plusieurs mois
IMC	> 21	< 21	< 19
Albumine	> 35 g/l	< 35	< 25
Préalbumine	> 200 mg/l	< 200	< 100
CRP	< 4 mg/l	> 20	> 100
Orsomucoide	< 1.2 g/l	> 1.2	> 2
PINI	< 1	> 1	> 10
Circonférence brachiale	> 22 cm	Entre 22 et 21 cm	< 21 cm
Circonférence du mollet	> 31 cm	< 31 cm	



Dépistage	
A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition? 0 = anorexie sévère 1 = anorexie modérée 2 = pas d'anorexie	<input type="checkbox"/>
B Perte récente de poids (<3 mois) 0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids	<input type="checkbox"/>
C Motricité 0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	<input type="checkbox"/>
D Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois? 0 = oui 2 = non	<input type="checkbox"/>
E Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence ou dépression modérée 2 = pas de problème psychologique	<input type="checkbox"/>
F Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille) <sup>2</sup> en kg/m <sup>2</sup> ) 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<input type="checkbox"/>
<b>Score de dépistage</b> (sous-total max. 14 points) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
12 points ou plus	normal pas besoin de continuer l'évaluation
11 points ou moins	possibilité de malnutrition – continuez l'évaluation

Evaluation globale	
G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile? 0 = non 1 = oui	<input type="checkbox"/>
H Prend plus de 3 médicaments 0 = oui 1 = non	<input type="checkbox"/>
I Escarres ou plaies cutanées? 0 = oui 1 = non	<input type="checkbox"/>

ref.: Guigoz Y, Vellas B and Garry PJ. 1994. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts and Research in Gerontology*, Supplement #2:15-58.  
Rubenstein LZ, Harker J, Guigoz Y and Vellas B. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) and the MNA: An Overview of CGA, Nutritional Assessment, and Development of a Shortened Version of the MNA. In: "Mini Nutritional Assessment (MNA): Research and Practice in the Elderly", Vellas B, Garry PJ and Guigoz Y, editors. Nestlé Nutrition Workshop Series. Clinical & Performance Programme, vol. 1. Karger, Bale, in press.

© 1998 Société des Produits Nestlé S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners

J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour? 0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas	<input type="checkbox"/>
K Consomme-t-il? • Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> • Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> • Chaque jour de la viande, du poisson ou de la volaille? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 0,0 = si 0 ou 1 oui 0,5 = si 2 oui 1,0 = si 3 oui	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
L Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes? 0 = non 1 = oui	<input type="checkbox"/>
M Combien de verres de boissons consomme-t-il par jour? (eau, jus, café, thé, lait, vin, bière...) 0,0 = moins de 3 verres 0,5 = de 3 à 5 verres 1,0 = plus de 5 verres	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
N Manière de se nourrir 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté	<input type="checkbox"/>
O Le patient se considère-t-il bien nourri? (problèmes nutritionnels) 0 = malnutrition sévère 1 = ne sait pas ou malnutrition modérée 2 = pas de problème de nutrition	<input type="checkbox"/>
P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge? 0,0 = moins bonne 0,5 = ne sait pas 1,0 = aussi bonne 2,0 = meilleure	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Q Circonférence brachiale (CB en cm) 0,0 = CB < 21 0,5 = CB ≤ 21 CB ≤ 22 1,0 = CB > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
R Circonférence du mollet (CM en cm) 0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31	<input type="checkbox"/>
<b>Evaluation globale</b> (max. 16 points) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>Score de dépistage</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>Score total</b> (max. 30 points) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

### Appréciation de l'état nutritionnel

de 17 à 23,5 points risque de malnutrition ☐  
moins de 17 points mauvais état nutritionnel ☐



# TESTS D'ÉVALUATION

## 1. La malnutrition des personnes âgées est causée par ces facteurs, sauf un. Lequel ?

- A. Insuffisance masticatoire
- B. Régimes
- C. Hypothyroïdie
- D. Hospitalisation
- E. Infection

## 2. Chez la personne âgée, les marqueurs suivants concernent la dénutrition endogène, sauf :

- A. La diminution du poids
- B. La diminution du périmètre du mollet
- C. La diminution de l'index corporel
- D. La diminution de la protéine C réactive
- E. La diminution de l'albuminémie

### Cas clinique

Une femme âgée de 83 ans vient consulter pour surpoids. Elle a dans ses antécédents une gonarthrose bilatérale qui la gêne beaucoup, une hypertension artérielle traitée par AMLOR et un syndrome dépressif traité par LAROXYL®. A l'examen clinique, on note un poids de 106 kg pour une taille d'1,67 m. La TA est à 14/9. Vous mesurez le périmètre abdominal à 125 cm. Les genoux sont globuleux avec une limitation en flexion à 90° des 2 côtés. Il existe une instabilité posturale.

#### 1. Quel est l'IMC de cette malade ?

#### 2. Quels sont les autres moyens dont vous disposez pour évaluer l'état nutritionnel de cette patiente ?

L'enquête alimentaire révèle une consommation de : 1600 calories/jour avec 800 mg d'apport calcique, 250 g/j de glucides, 40 g/j de lipides et 60 g/j de protéines.

#### 3. Que pensez-vous de la ration alimentaire de cette patiente ? Des apports calciques ?

#### 4. Quelle est la répartition des nutriments en % ?

Le bilan biologique pratiqué chez cette patiente a montré les résultats suivants :

Albumine : 29 g/l ; pré albumine : 0.12 g/l ; Glycémie à jeun : 6.4 mmol/l ; Cholestérol total : 1.27 g/l ; Chol. LDL : 0.65 g/l ; TG : 1.2 g/l ; CRP : 6 mg/l ; orosomucoïde : 1 g/l

#### 5. Commentez ces résultats.

**RÉPONSES****QCM**

1. C
2. D

**CAS CLINIQUE**

1. IMC : 38

2. MOYENS DE L'ÉVALUATION DE L'ÉTAT NUTRITIONNEL :

- ENQUÊTE ALIMENTAIRE
- ANTHROPOMÉTRIE
- BIOLOGIE : MARQUEURS NUTRITIONNELS

3. APPORTS GLOBAUX :  $1600 \text{ CAL}/106 \text{ KG} = 15 \text{ CAL}/\text{KG}/\text{J}$  : INSUFFISANTS ; APPORTS CALCIFIQUES : INSUFFISANTS (1,2 À 1,5 G/J DE CALCIUM ÉLÉMENT)

4. RÉPARTITION DES NUTRIMENTS :

- PROTIDES :  $60 \times 4 = 240 \text{ CAL}/\text{J}$  SOIT 15% DES INGESTA
- GLUCIDES :  $250 \times 4 = 1000 \text{ CAL}$  SOIT 62.5% DES INGESTA
- LIPIDES :  $40 \times 9 = 360 \text{ CAL}/\text{J}$  SOIT 22.5% DES INGESTA

5. MARQUEURS BIOLOGIQUES EN FAVEUR D'UNE DÉNUTRITION PROTÉINIQUE

6. DÉNUTRITION EXOGÈNE PURE

7. RISQUE DE COMPLICATIONS :

- INFECTIEUSES
- IATROGÈNES
- CHUTES
- FRACTURES
- RETARD DE CICATRISATION

8. SURPOIDS = DÉSÉQUILIBRE POSITIF DE LA BALANCE ENTRE APPORTS ET DÉPENSES ÉNERGÉTIQUES

- EXCÈS D'APPORTS ? NON :  $15 \text{ CAL}/\text{KG}/\text{J}$
- DIMINUTION DES DÉPENSES : POSSIBLE.....

8. Quelle (s) étiologie (s) envisagez-vous comme cause (s) possible (s) du surpoids de cette malade ?

7. Quels sont les risques qui y sont associés ?

6. Comment caractériser cette dénutrition ?