

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

HÉMATOLOGIE

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

I-8-113

Dr Nicolas BOISSEL
Chef de Clinique
Dr Brigitte RANQUE
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

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

Objectifs :

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

- La fréquence élevée des allergies, en constante augmentation au cours des 30 dernières années, fait de cet ensemble de manifestations un problème de santé publique majeur, particulièrement chez l'enfant.
- Les conséquences cliniques sont extrêmement variables, allant de la bénigne rhinite saisonnière, qui n'est néanmoins pas exempte de complications potentielles, au gravissime choc anaphylactique.
- Le ou les allergènes en cause ne sont pas toujours identifiables mais doivent être recherchés à l'aide d'un interrogatoire policier et de tests cutanés, ce qui permettra leur éviction, si celle-ci est possible, ou du moins une réduction de l'exposition.

DEFINITIONS ET ELEMENTS DE PHYSIOPATHOLOGIE

- **Allergène :**
 - Antigène capable de provoquer une réaction immunologique médiée par des anticorps IgE. Il s'agit principalement de protéines ou glycoprotéines. Une substance allergisante peut contenir plusieurs allergènes, appelés mineurs ou majeurs selon la que la proportion de sujets allergiques à cette substance qui est sensibilisée à cet allergène est inférieure ou supérieure à 50 %.
 - *Pneumallergène* : l'allergène pénétrant dans l'organisme par voie respiratoire.
 - *Trophallergène* : l'allergène alimentaire.
- **Sensibilisation :**
 - Synthèse d'IgE spécifiques d'un allergène à la suite d'une exposition à des quantités suffi-

santes de cet allergène. Ces IgE restent fixées par leur fragment FC sur les récepteurs des mastocytes tissulaires et des polynucléaires basophiles circulants (et dans une moindre mesure des macrophages et des polynucléaires éosinophiles).

- Elle se manifeste souvent cliniquement par une allergie lors de contacts ultérieurs, mais 10 à 20 % des sujets sensibilisés n'ont pas de manifestation clinique.

● **Allergie :**

- Ensemble des manifestations cliniques liées à une réponse immunologique dépendante des IgE et dirigée contre des allergènes.
- Une fois le sujet sensibilisé à un allergène donné, lorsque cet allergène pénètre l'organisme par voie transcutanée, digestive ou aérienne, il se fixe sur ces IgE spécifiques et entraîne l'activation des mastocytes et basophiles et la libération de médiateurs préformés (histamine+++ , facteurs chimiotactiques, tryptase ...) et néoformés (leucotriènes, prostaglandines, thromboxane...), ayant des effets vasodilatateurs, bronchoconstricteurs et proinflammatoires.

● **Atopie :**

- Aptitude génétiquement déterminée à fabriquer des anticorps d'isotype IgE, définie en pratique par la positivité d'au moins un prick-test et/ou une élévation des IgE.
- Ses manifestations cliniques sont la rhinite allergique, l'asthme et la dermatite atopique.

● **Hypersensibilité :**

- Manifestations relevant de mécanismes immunologiques particuliers délétères pour des cellules n'étant pas la cible directe des anticorps ou des lymphocytes T. Elles sont divisées en 4 classes dans la classification de Gell et Coombs actuellement en vigueur (cf. tableau 1).

Tableau 1. Classification des hypersensibilités par Gell et Coombs

Type	Nom	Mécanisme effecteur	Clinique
I	<ul style="list-style-type: none"> ● Hypersensibilité immédiate ● ou anaphylaxie 	<ul style="list-style-type: none"> ● IgE spécifiques d'un allergène fixées par leur fragment Fc sur les récepteurs des mastocytes et basophiles (> macrophages, PNEo) - Activation des mastocytes et basophiles lors de la fixation de l'allergène sur son IgE spécifique 	<ul style="list-style-type: none"> ● Urticaire, angioedème ● Bronchospasme ● Choc anaphylactique
II	<ul style="list-style-type: none"> ● Hypersensibilité par cytotoxicité 	<ul style="list-style-type: none"> ● IgG, IgM fixant un médicament ● lié à une cellule - Activation du complément - Destruction de la cellule par ADCC 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cytopénies ● Néphrites
III	<ul style="list-style-type: none"> ● Hypersensibilité par complexes immuns 	<ul style="list-style-type: none"> ● IgG, IgM formant des complexes immuns avec l'antigène - Activation du complément - Réaction inflammatoire 	<ul style="list-style-type: none"> ● Maladie sérique ● Glomérulonéphrites ● Vascularites ● Urticaire, fièvre
IV	<ul style="list-style-type: none"> ● Hypersensibilité retardée 	<ul style="list-style-type: none"> ● Lymphocytes T ● Immunité à médiation cellulaire (cytokines et cytotoxicité directe) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Eczéma de contact ● Eruptions maculopapuleuses

EPIDEMIOLOGIE

- La prévalence des maladies allergiques est en augmentation constante de depuis 30 ans
- L'hypothèses pour les causes de cette augmentation sont:
 - Réduction des infections de par l'amélioration de l'hygiène, les vaccinations et l'antibiothérapie (déviation de la réponse immunitaire vers la voie TH2 par diminution de la stimulation de la voie TH1).
 - Modifications des habitudes alimentaires (diminution des acides gras Omega3 et majoration des Omega6, diminution des apports en antioxydants, produits nouveaux exotiques..).
 - Modification du mode vie (exposition à de nouveaux allergènes domestiques).
 - Rôle du tabagisme passif chez l'enfant.
 - Aggravation des symptômes par la pollution atmosphérique.
- Les prévalences françaises des principales maladies allergiques en fonction de l'âge sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2. Prévalence des principales maladies allergiques en France

Type d'allergie	Classe d'âge	Prévalence
Asthme	● Enfants	9 %
	● Adolescents	12 %
	● Adultes	8 %
Rhinite allergique	● Enfants	7 %
	● Adolescents	15 %
	● Adultes	20 %
Dermatite atopique	● Enfants 3-4 ans	25 %
	● Enfants 5-6 ans	19 %
	● Tous âges confondus	6 %
Allergie alimentaire	● Enfants < 3 ans	9 %
	● Adultes	1 %

LES DIFFERENTS ALLERGENES

1. Pneumallergènes

- Acariens (principal allergène quel que soit l'âge) : arthropodes sévissant toute l'année en climat tempéré, préférentiellement en air humide (>80% d'hygrométrie) et chaud (>20°). Présents essentiellement dans les literies, moquettes et peluches.
- Pollens: les allergies varient selon les régions (ex : cyprès dans le sud-est, bouleau dans le Nord-Est, ambrosie dans la vallée du Rhône) et les saisons (cf. tableau 3)

Tableau 3. Principaux pneumallergènes en fonction des saisons

Familles	Saison	Exemples	Remarques
Arbres	● Février à avril	● Cyprès, bouleau, noisetier, aulne orme, olivier, platane, peuplier	-
Graminées	Mai à juillet (plus tard en montagne)	● Herbe des prairies, céréales	● Allergisant le plus fréquent chez l'enfant
Herbacées	● Juillet à octobre	● Ambroisie, armoise, ortie, plantain	-

- **Phanères animales** : principalement chats (allergène très résistant, le plus sensibilisant), chiens, chevaux, lapins, cobayes, animaux de laboratoires.
- **Moisissures** : *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*... présentes à l'extérieur ou à l'intérieur des habitats humides et peu aérés, souvent impliquées dans l'asthme et les rhinites saisonnières (pics périodiques sur toute l'année)
- **Blattes** : insecte présent dans la poussière des habitats urbains vétustes mais aussi des constructions modernes collectives

2. Trophallergènes

- La fréquence relative des allergènes alimentaires varie en fonction de l'âge des patients et des habitudes alimentaires des différents pays.
- En France, 5 aliments sont responsables de 80 % des allergies alimentaires de l'enfant : oeuf (52%), arachide (34%), lait de vache (12%), moutarde (9%) et poisson (7 %). Chez l'adulte, les crustacés et les fruits et légumes sont les plus fréquents (cf. tableau 4).

Tableau 4. Principaux aliments responsables des allergies alimentaires

Enfant	Adulte
<ul style="list-style-type: none"> ● Oeuf ● Arachide ● Lait de vache ● Poissons ● Moutarde ● Noix diverses ● Blé ● Légumineuses ● Crustacés 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fruits rosacés (pomme, poire, cerise, pêche..) ● Allergènes croisant avec le latex (kiwi, banane, avocat et châtaigne) ● Légumes ombellifères (céleri, carotte..) ● Noix diverses ● Œuf ● Sésame ● Blé ● Crustacés ● Poissons

NB : Fréquentes allergies croisées entre aliments et pneumallergènes (ex : ambroisie/melon et banane, bouleau/noisette ou pomme, armoise/céleri...) ou latex (kiwi, banane, avocat, châtaigne)

- Les symptômes sont variés :
 - Troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, vomissements).
 - Dermate atopique, urticaire superficielle ou profonde dont syndrome oral (oedème labial, prurit buccopharyngé, œdème de la luette, surtout avec les pommes et les fruits à noyaux).
 - Rhinite, asthme (surtout cacahuète et escargots).
 - Choc anaphylactique (cacahuète, céleri).

- Certaines allergies peuvent régresser (80 % des allergies au lait de vache de l'enfant, allergies à l'oeuf ou au soja).

3. Médicaments

- Les classes médicamenteuses les plus fréquemment impliquées sont
 - Les antibiotiques (béta-lactamines = 1/3 des allergies médicamenteuses, sulfamides, macrolides ou quinolones plus rarement).
 - Les AINS (et l'aspirine).
 - Les produits anesthésiques dont les curares.

4. Autres

- Latex :
 - Concerne surtout les patients multiopérés et les professions exposées au latex dont les professionnels de santé, ainsi que les patients ayant des allergies alimentaires croisées (kiwi, banane, avocat et châtaigne) et les atopiques en général.
- Venins d'hyménoptères :
 - Arthropodes comprenant 3 familles : Apidae (abeilles et bourdon), Vespidae (frelon, guêpes), et Myrmecida (fourmis). Les réactions aux piqûres d'hyménoptères vont de l'urticaire à l'anaphylaxie (adulte > enfant) et concernent 2 à 20 % de la population.

LES PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES

1. Rhinite allergique

- Le tableau clinique associe :
 - Un début brutal avec éternuements en salves.
 - Puis hydrorrhée (écoulement nasal clair), obstruction nasale, anosmie.
- Une rhinite allergique chronique favorise les infections rhinopharyngées ou sinusiennes récidivantes, qui peuvent être au premier plan (enfant+++).
- Les principaux types de rhinites sont :
 - *L'allergie au pollen* ("rhume des foins") ou rhinite pollinique, la plus classique :
 - * Fréquemment associée à une conjonctivite et /ou un asthme.
 - * Saisonnière : chaque saison correspond à une famille de plantes productrices de pollen :
 - Février à mai : pollens d'arbres (cyprès, bouleau, aulne, noisetier, orme, olivier, peuplier, platane...).
 - Mai à juillet : graminées (céréales, herbe des prairies).
 - Juillet à octobre : herbacées (plantain, armoise, ambroisie, ortie..) et moisissure.
 - Aggravée par les temps secs et ventés (dissémination des pollens).
 - La *rhinite per annuelle*, due à des allergènes domestiques aéroportés (acariens, phanères animales, moisissures et blattes) ou allergènes professionnels et très souvent associée à un asthme

2. Asthme (cf. N° 115, N° 226)

- L'implication d'une allergie dans l'asthme est fréquente chez l'enfant et l'adulte jeune, rare dans les asthmes tardifs (apparition après 40 ans).
- Physiopathologie :
 - Inflammation chronique des bronches + hyperréactivité bronchique conduisant à une obstruction bronchique en réponse à différents stimuli (irritants, allergènes, infections).
- Définition et tableau clinique :
 - Chez le nourrisson : plus de trois épisodes de sifflement quels que soient les facteurs déclenchant, avec ou sans terrain atopique.
 - Chez le grand enfant et l'adulte :
 - * Diagnostic clinique (épisodes de gêne ou oppression respiratoire sifflante favorisés par

certaines circonstances : nuit, effort, tabagisme passif, exposition à des allergènes, infections respiratoires virales).

* Associé aux données des EFR (trouble ventilatoire obstructif partiellement ou entièrement réversible).

3. Conjonctivite allergique

- Tableau clinique :
 - Irritation, démangeaisons voire brûlures des paupières, congestion conjonctivale, photophobie, larmolement. Souvent associée à une rhinite allergique.
- Liée à une sensibilisation à des allergènes aéroportés.

4. Manifestations cutanées (cf. N°114)

- Dermate atopique = eczéma sur terrain atopique :
 - Tableau clinique : lésions érythémateuses vésiculeuses et suintantes, lésions lichénifiées, lésions de grattage.
 - 80 % débutent avant l'âge de 1 an et 95 % avant 5 ans.
 - Association secondaire à un asthme dans 40 % des cas (facteurs de risque : début avant l'âge de 2 ans, sévérité, atopie familiale).
 - Allergie retrouvée dans 75% des cas (alimentaire, de contact, aeroallergènes dont acariens).
- Urticaire :
 - Tableau clinique : éléments papuleux ou oedémateux érythémateux cutanéomuqueux, prurigineux, fugaces (quelques minutes à quelques heures) et migrants. Aspect parfois ecchymotique chez le jeune enfant.
 - L'urticaire est dite chronique si elle persiste plus de 6 semaines : nécessite alors une enquête étiologique.
 - L'angio-oedème (appelé " oedème de Quincke " lorsqu'il est orofacial) est la forme sous cutanée d'urticaire.

5. Manifestations digestives

- Tableau clinique : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées.
- Chez le nourrisson, elles peuvent prendre des formes très diverses : syndrome de malabsorption, constipation, entéropathie exsudative, rectorragies, méléna...

6. Choc anaphylactique (cf. N°211)

- Tableau clinique :
 - Débute le plus souvent par des signes cutanés, urticaire ou angio-oedème.
 - Puis apparition de signes généraux : malaise, hypotension, tachycardie et signes respiratoires (dyspnée, bronchospasme).
- Il s'agit d'une urgence vitale requérant une prise en charge médicale immédiate (+++).
- Les causes sont potentiellement nombreuses, mais les plus fréquentes sont les allergies alimentaires, médicamenteuses et les piqûres d'hyménoptères.

HISTOIRE NATURELLE DES ALLERGIES

- **Chez le nourrisson**, on note essentiellement des allergies alimentaires (protéines de lait de vache et oeuf +++) avec des symptômes digestifs et/ou une dermatite atopique.
- **Après 2 ans :**
 - Des sensibilisations respiratoires se développent (acariens, phanères animales et moisissures puis pollens après 3 ans), provoquant rhinite et asthme (souvent dans les suites d'une bronchite à VRS, disparaissant le plus souvent après l'âge de 3 ans, mais pouvant perdurer si une sensibilisation se fait).
 - De nouveaux trophallergènes apparaissent: arachide, sésame, fruits et légumes...tandis que

la majorité des allergies alimentaires du nourrisson disparaissent durant l'enfance (protéine de lait de vache, œuf, soja).

- **S'il a persisté après 3 ans**, l'asthme perdure et s'aggrave souvent à l'adolescence. Une rémission à l'âge adulte est possible (environ 1/3 des cas) mais des rechutes tardives peuvent survenir après exposition à des irritants ou des allergènes professionnels.

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

1. Interrogatoire

- Etape fondamentale pour la confirmation de l'origine allergique de manifestations cliniques évocatrices et la recherche du ou des allergènes en cause.
- L'anamnèse doit être précise et rechercher en particulier :
 - L'existence d'un terrain atopique personnel ou familial (rhinite, asthme ou exzema dans la fratrie ou chez les parents).
 - Le mode de vie habituel et occasionnel du patient.
 - Les circonstances d'apparition des symptômes (caractère saisonnier, survenue dans un environnement précis ou lors de pratiques particulières).

2. Les tests cutanés

- Deuxième étape pour identifier le ou les allergènes responsables de l'allergie constatée, et permettre de mettre en évidence une sensibilisation à un ou plusieurs allergènes.
- Leur but est :
 - De provoquer une réaction d'hypersensibilité immédiate en amenant l'allergène, qui se fixe à ses IgE spécifiques fixées sur les mastocytes (s'il existe une sensibilisation à cet antigène).
 - Induisant ainsi une dégranulation mastocytaire avec libération d'histamine.
 - Responsable d'une induration et d'un érythème cutané.
- Cette réaction ne prouve pas le rôle de l'allergène dans les manifestations cliniques (+++).
- Avant de pratiquer des tests cutanés allergiques :
 - Tout traitement antihistaminique ou corticoïde local doit avoir été interrompu depuis au moins 4 jours.
 - Ou un mois pour les produits à longue demi-vie comme les kétolides.
- Le choix des allergènes testés dépend de l'âge et de l'histoire clinique. Par exemple :
 - Avant 3 ans : on teste habituellement des acariens (*D. Pteronussinus*, *A. Alternata*), les épithéliums de chats, l'œuf, l'arachide, la morue et la moutarde.
 - Après 3 ans : on ajoute l'acarien *D. Farinae*, les épithélium de chien, les pollens (graminées, arbres), *Cladosporium* et la blatte.
- La technique la plus fréquente est celle du prick test (cf. encadré).
- Les tests à lecture retardée (patch tests ou tests épicutanés) sont utilisés dans la recherche étiologique des manifestations retardées comme l'eczéma.

Prick test : réalisation pratique

- A proximité d'une trousse de secours comportant des antihistaminiques, des corticoïdes, de l'adrénaline injectable et des β -mimétiques, en raison du risque de réaction syndromique (reproduction de l'allergie clinique au-delà du territoire cutané)
- Consiste à piquer l'épiderme à l'aide de petites aiguilles au travers d'une goutte d'un extrait allergénique déposée sur la peau
- Se pratique sur peau saine, sur la face antérieure de l'avant bras, avec un espacement minimum de 3 cm entre chaque piqûre.
- S'assurer d'abord que la peau réagit à 2 témoins positifs (phosphate de codéine et chlorhydrate d'histamine), et qu'elle ne réagit pas à un témoin négatif (solvant) qui élimine un dermographisme.
- Puis batterie de tests avec les allergènes choisis (habituellement 10 à 15 tests)
- Lecture 15 minutes plus tard : positive si la papule est > 3 mm et $> 50\%$ du témoin positif.
- Il existe aussi parfois une réaction retardée (6-8 h après) sans signification supplémentaire.

3. Les tests sanguins

a) Numération formule sanguine

- Peut révéler une hyperéosinophilie sanguine ($> 500/\text{mm}^3$) mais peu utile car
 - * Peu sensible (en particulier est masquée par la prise de corticoïdes).
 - * Peu spécifique, se voit aussi dans certaines parasitoses, lors de la prise de certains médicaments, de certaines hémopathies ou vascularites... (n° 311).

b) Dosage des IgE totales sériques (méthodes immunologiques)

- Non recommandé en routine : sensibilité moyenne (70 à 80 % des allergiques ont des IgE totales élevées) et mauvaise spécificité (IgE élevées dans certaines parasitoses, chez les tabagiques ...).
- Utile chez le nourrisson siffleur, chez qui l'hyperIgE totale a une valeur pronostique de persistance ultérieure d'un asthme.

c) Tests multiallergiques de dépistage

- Techniques immunologiques recherchant la présence d'anticorps IgE dirigés contre plusieurs allergènes présélectionnés et donnant une réponse globale qualitative (positive ou négative) ou semiquantitative (de 0 à 4) : permettent d'affirmer la présence d'une sensibilisation à l'un ou plusieurs des allergènes explorés sans préciser le ou lesquels.
- Ne sont utiles que pour rechercher un terrain atopique dans le but de confirmer l'origine allergique de certaines manifestations cliniques (exemple : bilan étiologique d'infections ORL ou pulmonaires récidivantes chez l'enfant).
- De nombreux mélanges allergéniques sont disponibles sur le marché (exemples : Phadiatop®, Alatop®, Lilatop®...): sensibilité et spécificité très bonnes pour les allergènes testés (90%).
- La rentabilité diffère selon la nature de l'allergène causal: excellente pour les pneumallergènes de l'enfant (97%), variable selon l'âge pour les mélanges de trophallergènes (93% avant l'âge de 1 an, 74% entre 1 et 3 ans pour le mélange jaune d'œuf, lait, poisson, blé, arachide, soja).

d) Dosage des IgE sériques spécifiques

- Technique d'immunofluorescence ou d'immuno-enzymologie permettant d'affirmer la sensibilisation à un allergène particulier en révélant la fixation d'IgE sériques (par des anti-

corps anti-IgE marqués) après incubation avec le sérum du patient avec l'allergène fixé sur un support solide.

- Utile lorsqu'il existe des discordances entre l'histoire clinique et les tests cutanés, lorsque ceux-ci sont irréalisables ou qu'une désensibilisation est envisagée.
- Non utile si les tests cutanés sont négatifs et la clinique peu évocatrice.
- Tests disponibles pour plusieurs centaines d'allergènes, couvrant la plupart des pneumallergènes, trophallergènes, moisissures, pollens d'arbres et de graminées, et venins, mais très incomplètes pour les allergènes professionnels et les médicaments.
- Leur sensibilité varie de 70 à 90 %.

e) Dosages des médiateurs mastocytaires = histamine et tryptase sériques

- Essentiellement utilisés pour affirmer l'origine anaphylactique d'un choc, un dosage élevé d'histamine et/ou de tryptase sérique étant en faveur d'une telle origine.
- Conditions de prélèvement et d'acheminement très strictes (moins de 3 heures après le début du choc, acheminement dans la glace en moins d'une demi heure) : faisabilité pratique limitée

f) Les tests de provocation

- Permettent d'affirmer qu'il existe un lien entre l'allergène et les manifestations allergiques cliniques. Ils consistent à administrer l'allergène suspecté au niveau de la muqueuse respiratoire (application, pulvérisation, aérosols...) ou digestive (application, ingestion...)
- Sont possiblement dangereux (provocation de réactions systémiques) et donc réservés aux cas complexes ou l'histoire clinique et les tests cutanés ne permettent pas d'identifier le ou les allergènes responsables (par exemple en cas de polysensibilisation), essentiellement pour les allergies alimentaires, médicamenteuses ou professionnelles qui nécessitent une exclusion de l'allergène
- Conditions de réalisation :
 - * En milieu hospitalier, à proximité d'un matériel de réanimation. Une surveillance médicale de plusieurs heures doit être assurée.
 - * Arrêt préalable des traitements anti-allergiques et des broncho-dilatateurs en cas de test bronchique, absence d'épisode infectieux intercurrent.
 - * Le test d'un placebo est indispensable pour pouvoir interpréter les résultats obtenus avec l'allergène.
- Les différents tests de provocation :
 - * Test de provocation bronchique
 - Contre indiqué en cas de syndrome obstructif avec VEMS < 70% de la théorique
 - Test positif si le VEMS chute d'au moins 15-20 % ou si la conductance spécifique chute de 35 %. On peut réaliser une courbe dose-réponse.
 - * Test de provocation nasal :
 - La méthode la plus reproductible est la rhinomanométrie nasale, qui mesure la résistance nasale avant et après le contact avec l'allergène
 - Test positif en cas de doublement de la résistance nasale et d'existence de manifestations cliniques doses dépendantes
 - * Test de provocation conjonctival :
 - Peu utilisé en pratique clinique car il n'y a pas actuellement de méthode standard pour évaluer la réponse au test.
 - * Test de provocation oral :
 - Utilisé pour les allergies alimentaires et certaines allergies médicamenteuses.
 - Précédé d'un test de provocation labial (moins dangereux, mais moins sensible) : dépôt d'une goutte d'extrait antigénique sur le versant externe de la lèvre inférieure et lecture 15 minutes après. Il existe 5 stades de positivité (du déplissement de la lèvre à la réaction systémique).
 - Le test de provocation par voie orale en tant que tel doit être fait en milieu hospitalier. Il permet de connaître la quantité d'aliment qui provoque les symptômes et les signes cliniques qu'il provoque.

PRINCIPES DE TRAITEMENT

1. Eviction de l'allergène

- Primordiale, notamment en cas d'allergie alimentaire, médicamenteuse et professionnelle, mais malheureusement pas souvent toujours réalisable en pratique, en particulier en cas d'allergie respiratoire.
- Dans les cas où l'éviction complète est impossible, il faut néanmoins tenter de diminuer l'exposition. Par exemple, en ce qui concerne les acariens: aérer les pièces tous les jours, limiter la température ambiante à 18-19°, éviter les humidificateurs, ne pas utiliser de sommier tapisier, de rembourrage en plume ou en laine, limiter le nombre de peluches...

2. Traitement symptomatique (cf. N°114,115,211,226)

- En cas d'urticaire : prescription immédiate d'un antihistaminique, et en l'absence de réponse ou en cas d'œdème de Quincke, d'un corticoïde d'action rapide.
- En cas de rhinite: antihistaminique et/ou corticoïdes locaux (voie intranasale).
- En cas d'asthme : bronchodilatateurs et corticoïdes ou autres anti-inflammatoires inhalés.
- En cas de signes généraux d'anaphylaxie (malaise avec hypotension ou perte de connaissance) : adrénaline intramusculaire.

3. Traitement étiologique (désensibilisation ou immunothérapie)

- La désensibilisation spécifique ou immunothérapie est réservée aux cas où :
 - L'allergène est identifiable et sa responsabilité clinique est prouvée.
 - Son éviction est impossible ou difficile. Il s'agit principalement des pneumallergènes (pollens de graminées, acariens, certaines moisissures, phanères d'animaux) et des venins d'hyménoptères.
- Elle consiste à administrer des doses progressivement croissantes d'un allergène purifié et standardisé jusqu'à une dose maximale tolérée qui est ensuite entretenue régulièrement (tous les mois). L'administration se fait par voie sous cutanée profonde sur la face externe du bras ou par voie sublinguale (pour les pollens de graminées et les acariens).
- Il existe un risque de réaction générale cutanéomuqueuse ou anaphylactique, quelques minutes après l'injection:
 - Les injections doivent donc être réalisées à proximité d'une trousse d'urgence contenant anti-histaminiques, corticoïdes et adrénaline injectable.
 - Le patient doit être interrogé avant chaque séance à la recherche de réactions à distance de l'injection précédente et surveillé au moins 20 minutes après chaque injection.
- La durée de l'immunothérapie est variable mais généralement prolongée au moins 3 ans.

4. Education du patient et de son entourage

- Information sur les allergènes responsables, ainsi que les environnements ou aliments qui les contiennent (donner une liste écrite)
- Conseils pour l'éviction de l'allergène ou la limitation de l'exposition, en tenant compte des aspects psychosociologiques : si l'éviction complète d'un allergène semble très compliquée ou mal vécue (exemple : allergie au poils de chat chez l'enfant, allergie à des pollens interdisant les séjours dans un lieu important pour le patient), il est licite de proposer une désensibilisation
- Formation du patient et de son entourage :
 - A la reconnaissance des symptômes possibles, en particulier des premiers signes évocateurs de choc anaphylactique
 - Aux traitements d'urgence de ces symptômes, en particulier à la manipulation d'un kit d'adrénaline injectable

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

PNEUMOLOGIE

IMMUNOLOGIE

Allergies respiratoires chez l'enfant et chez l'adulte

1-8-115

Dr Etienne PIGNE
Chef de Clinique Assistant

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Allergies respiratoires chez l'enfant et chez l'adulte

Objectifs :

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

- On différencie deux types d'allergie :
 - l'une, médiée principalement par les IgE (asthme), la plus fréquente :
 - * associant des manifestations aiguës, en relation avec la dégranulation des mastocytes en présence d'allergènes de l'environnement, et des manifestations chroniques, liées à l'infiltration des muqueuses respiratoires par des cellules inflammatoires, principalement les éosinophiles ;
 - l'autre est une hypersensibilité immunologique à d'autres antigènes, rencontrés dans l'environnement ou dans des circonstances particulières d'exposition, souvent professionnelles, ce sont les « pneumopathies allergiques extrinsèques » ou « pneumopathies d'hypersensibilité ». Ses mécanismes immunologiques sont multiples : présence d'anticorps précipitants et réactions d'hypersensibilité retardée.

ASTHME ET ALLERGIES RESPIRATOIRES

Cf. « Physiopathologie de l'asthme »

- La fréquence de l'asthme allergique (extrinsèque, ou associé à un terrain atopique) varie en fonction de l'âge et du sexe. Plus fréquent chez les hommes.
- Parmi la population des asthmatiques, 50 % ont des tests cutanés positifs ou des IgE vis-à-vis des principaux pneumallergènes versus 20 % dans le reste de la population générale.
- Donc, extrême fréquence de l'association asthme et atopie.
- Rechercher des arguments en faveur d'une origine allergique devant toute pathologie asthmatique. Identification ayant un intérêt diagnostique et thérapeutique (permettant parfois une éviction efficace de l'antigène).

A/ Facteurs prédisposants de la maladie asthmatique

1. Facteurs génétiques

- Le principal facteur de risque prédisposant au développement d'un asthme est l'existence d'autres cas familiaux + + +.
- Maladie polygénique.
- Nombreux gènes identifiés ou proposés comme ayant un rôle.

2. Atopie

- Prédisposition à produire des IgE en réponse aux allergènes de l'environnement.
- l Également prédisposition à développer une réponse lymphocytaire de type Th2 (production

préférentielle d'IL- 4, 5, 6, 9, 10, 13 et de GM-CSF).

- Rôle central également des lymphocytes T pour l'activation des polynucléaires éosinophiles.
- L'asthme est une manifestation clinique fréquente de l'atopie au même titre que les rhinites et l'eczéma dit « atopique ».
- Association fréquente chez l'enfant, mais moins chez l'adulte, chez qui des tests cutanés sont moins souvent positifs vis-à-vis des allergènes communs, et où les concentrations d'IgE sériques sont plus faibles s'il s'agit d'asthme intrinsèque.

3. Exposition allergénique

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

B/ L'allergène

- Substance susceptible de déclencher des réponses immunes médiées par les IgE avec signes cliniques classiques d'allergie.
- La taille des allergènes déterminera la symptomatologie.
- Grande taille : prédominance des signes sur les filières ORL et ophtalmologiques (rhinite vasomotrice, conjonctivite...).
- Petite taille : atteinte des voies aériennes distales.

1. Pneumallergènes

- Allergènes volatiles et donc susceptibles de se déposer dans l'arbre bronchique et de donner une symptomatologie asthmatique.

a) Acariens

- Se nourrissent de squames humaines (matelas, oreillers, moquette).
- Environnement chaud et humide.
- Absence au-delà de 2000 m d'altitude.
- Asthme aux acariens : forme typique.
- Essentiellement chez l'enfant et chez l'adulte jeune, sur terrain allergique.
- Symptomatologie respiratoire basse associée à une rhinite qui a en général précédé la symptomatologie respiratoire de quelques années.
- Crises d'asthme classique.
- Caractère répété des crises et circonstances de déclenchement identique évoquant l'origine allergique de la pathologie.
- Unité d'action (mêmes symptômes), de lieu (par exemple, dans la chambre à coucher) et de temps (même période de l'année).
- Recrudescences principalement automnales.
- Contact avec la literie.
- Mesures d'éviction souvent très efficaces.
- Éradication nécessitant de remplacer la literie (plume, laine) par du matériel synthétique, de diminuer l'hygrométrie ambiante, voire les acaricides.

b) Pollens

- Transportés par le vent.
- Peuvent donner des manifestations respiratoires à de longues distances de leur origine.
- Les plus allergisants : les graminées, certains herbacés (*Ambrosia*), les arbres comme les bétulacés (bouleau) et les oléacées (olivier), le frêne, le chêne, le platane et le cyprès.
- Période : fin d'hiver, début de printemps.
- Grande taille, donc manifestations ORL et/ou ophtalmo associées.

c) Protéines animales

- Présentes au niveau de la peau, des phanères, de la salive, des urines et des fèces.

- Principalement les chats mais aussi les rongeurs domestiques, les chiens...
- Pour les oiseaux (perruches + + +), responsable de l'AAE (cf.)

d) Spores fongiques

- Présentes dans les moisissures.
 - Atmosphère chaude et humide.
 - Principalement domestique (salle de bain, cuisine...).
 - Petite taille : manifestations principalement respiratoires.
 - Les plus fréquentes : *Penicillium*, *Aspergillus*, *fusarium*.
 - Cas particulier : aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) ou maladie de Hinson-Pepys.
- (cf. « Formes cliniques d'asthme »).

e) Insectes

- Surtout les blattes.
- Responsables de crises souvent sévères.

2. Allergènes digestifs (trophallergènes)

- Souvent en cause dans l'asthme du nourrisson.
- Réactivité croisée entre allergènes proches (deux farines différentes, par exemple) mais aussi entre allergènes éloignés.
- Lait de vache + + : nombreuses protéines, dont certaines (thermostables) sont allergisantes.
- La plupart des asthmes allergiques alimentaires s'observent chez des sujets jeunes sensibilisés au lait de vache, à l'œuf ou aux arachides. La fréquence des allergies alimentaires diminue avec l'âge.
- Les aliments sont des causes rares d'asthme chez l'adulte.
- À signaler cependant :
 - 4 à 8 % d'asthmatiques sont intolérants aux sulfites (conservateurs). Crises induites par les vins blancs ;
 - fruits et légumes (soja, céleri, kiwi) ;
 - mollusques (escargots, fruits de mer).

3. Allergènes professionnels

- 2 à 15 % des asthmes.
- La plus fréquente des maladies respiratoires d'origine professionnelle.
- Classiquement, au travail, sans antécédents d'asthme.
- S'améliore ou disparaît lors des périodes de congé.
- Éviction améliorant l'asthme de manière importante.
- Reconnaissance au titre de maladie professionnelle.
- Aménagement de poste en accord avec le médecin du travail de l'entreprise.
- Source informatique (grand nombre de produits incriminés).
- Agents responsables de plus en plus nombreux.
- Liste des plus fréquemment rencontrés :
 - animaux d'élevage ou de laboratoire ;
 - végétaux : bois + + + ;
 - certains sont multifactoriels (céréales : moisissure, acariens, insectes. Explique la gravité et la grande fréquence de l'asthme chez les boulangers) :
 - * gommages végétales (imprimerie, coiffure...),
 - * textiles et colorants,
 - * molécules de faible poids moléculaire (haptènes) : cf. « Isocyanate » (peinture + + +),
 - * résine d'acrylique,
 - * métaux (cobalt, tungstène, platine...),
 - * médicaments,
 - * henné (+ + + professionnel et/ou culturel).

- Déclaration de maladie professionnelle :
 - tableaux 47 et 66 B : tous types de manifestations respiratoires de mécanisme allergique.

C/ Diagnostic

1. Interrogatoire

- Pour toute pathologie allergique, interrogatoire précis et rigoureux (étape clé du diagnostic).
- Faire préciser :
 - périodicité de la symptomatologie ;
 - caractère transitoire ou permanent ;
 - antécédents personnels et familiaux d'atopie, d'eczéma, d'asthme, de rhinite ;
 - caractéristiques du milieu de vie (habitat, profession, tabagisme, pollution atmosphérique...). Circonstances possibles et spécifiques de déclenchement ou d'aggravation de la symptomatologie.

2. Les tests cutanés

- Méthode diagnostique la plus sensible pour faire la preuve d'une sensibilisation vis-à-vis de différents allergènes.
- *Prick-tests*.
- IDR.

3. Dosages biologiques

- Hyperéosinophilie.
- IgE spécifiques.

4. Tests de provocation spécifique

- Cf. « Asthme (DLAC) ».
- En milieu hospitalier, et le plus souvent dans une problématique de recherche.
- Diagnostic d'asthme professionnel +++.

D/ Traitement et prise en charge du patient asthmatique allergique

1. Traitements antiallergiques

- Éviction de l'allergène.
- Désensibilisation spécifique ou immunothérapie :
 - seul traitement spécifique de l'allergie ;
 - par voie SC, pour les acariens, les pollens et certaines moisissures ;
 - injecter des doses croissantes d'un extrait allergénique standardisé à dose croissante ;
 - risque de déclenchement d'une réaction allergique (locale ou générale) et/ou crise d'asthme ;
 - donc, uniquement chez les patients stabilisés ;
 - essais en cours de désensibilisation par voie sublinguale/orale (rhinite ++)

2. Traitement de fond

- Cf. « Asthme ».

ALVÉOLITE ALLERGIQUE EXTRINSÈQUE

A/ Définition

- Pneumonie immunoallergique à médiation cellulaire et humorale en rapport avec l'inhalation de substance antigéniques, le plus souvent organiques.
- En rapport avec une infiltration de cellules inflammatoires et une granulomatose dans l'interstitium et les espaces aériens distaux.

B/ Physiopathologie

- Réaction allergique de type III (type maladie sérique avec complexes immuns circulants) et IV (granulome) de Gell et Coombs.
- Activations cellulaires variées.

1. Dans l'alvéole

- Pléiocytose (élévation en nombre absolu de toutes les lignées).
- Alvéolite lymphocytaire systématique (son absence élimine le diagnostic) à CD8+.
- Présence de mastocytes (surtout aux premiers jours d'évolution de la maladie, corrélée à l'activité de la maladie) et de plasmocytes (très évocateurs).
- Polynucléaires éosinophiles et neutrophiles (phase tardive).

2. Dans le sang

- Précipitines spécifique de l'agent causal.
- En pratique : sérologie des éleveurs d'oiseaux (la plus classique).

C/ Présentation clinique

- Trois formes :

– aiguë :

* 4 à 10 heures après l'exposition, signes cliniques francs : fièvre, frissons, toux sèche, dyspnée et malaise généralisé ;

* amélioration progressive à l'éviction de l'allergène ;

* plus fréquente chez les non-fumeurs ;

* en cas de persistance de l'exposition, réapparition des symptômes.

– subaiguë :

* du fait d'expositions répétées et/ou subintrantes ;

* la dyspnée est le signe principal.

– chronique :

* tableau d'insuffisance respiratoire chronique.

l Examen clinique :

– crépitations aux bases constants ;

– cyanose en cas de forme sévère.

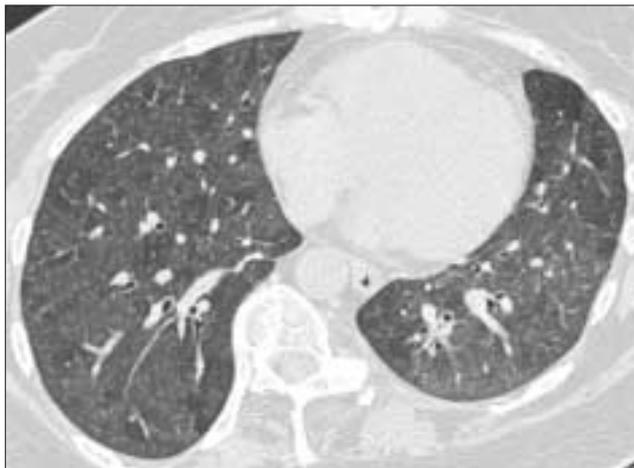


Fig. 6 : TDM. Alvéolite allergique extrinsèque. Hyperdensité en verre dépoli diffuse et hétérogène, respectant des lobules pulmonaires clairs qui sont en fait piégés en expiration.

D/ Examens complémentaires

1. Radiographie de thorax

- Syndrome interstitiel prédominant aux bases.
- Normale dans 10 à 20 % des cas.

2. Scanner thoracique (coupes fines + + +)

- Toujours pathologique.
- Coexistence de deux lésions élémentaires (évocateur + + +).
 - verre dépoli (signe l'alvéolite) ;
 - lobules clairs (zones de piégeage : atteinte bronchiolaire) ± micronodules.

3. EFR

- Syndrome restrictif (inconstant).
- Baisse de la DLCO (anomalie la plus sensible). Prédicatif du degré de désaturation à l'effort.
- Effet *shunt* aux gaz du sang artériel : parfois à la phase aiguë, au repos, mais le plus souvent à l'exercice.

4. Sérologies spécifiques

- Recherches d'anticorps dirigés contre les allergènes responsables.

E/ Évolution

- Dépend de la persistance de l'exposition.
- En l'absence de soustraction : risque d'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique (parts restrictive et obstructive avec emphysème souvent associé).

F/ Traitement

- Préventif + + + (collectif et individuel).
- Éviction de l'allergène jusqu'à normalisation de l'imagerie et des EFR.
- O₂thérapie si besoin.
- Corticothérapie systémique (40-60 mg de prednisone) + mesures associées.
- Déclaration maladie professionnelle (tableaux 47 et 66 B). ■

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

IMMUNOLOGIE

GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Immunisation sanguine fœto-maternelle

HP-09

Dr Jacky NIZARD
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Immunisation sanguine fœto-maternelle

INTRODUCTION

- C'est une complication redoutée presque toujours évitable, dont les conséquences peuvent être graves, allant jusqu'à la mort fœtale in utero.
- On appelle allo-immunisation la formation d'anticorps par un individu d'une espèce contre les antigènes d'un individu de la même espèce.
- L'allo-immunisation peut se faire vis-à-vis de plusieurs groupes d'antigènes, le plus fréquent est le système Rhésus.
- La plupart des allo-immunisations de la femme se développent à la suite de la grossesse par erreur ou manque de prévention.
- Dans 75 % des cas, l'immunisation se fait contre l'antigène D (phénotype des sujets Rhésus positifs), chez une patiente Rhésus négatif, elle est la conséquence la plus souvent de grossesses. Elle concerne trois grossesses sur mille.
- Dans 25 % des cas, elle est dirigée vers un autre antigène érythrocytaire et est le plus souvent d'origine transfusionnelle.
- La prévention en est obligatoire depuis 1969.

D'UN POINT DE VUE THÉORIQUE

A/ Génétique

- La famille Rhésus est constituée de trois paires de gènes avec deux allèles par gène. Elle est portée par le chromosome 1.
- Les différents allèles des trois gènes de la famille Rhésus sont : C/c ; D/d ; E/e, définissant des haplotypes trigéniques.
- Tous ces allèles ont chacun pour expression un antigène de membrane érythrocytaire. Ils sont par ailleurs codominants, à l'exception de d (Rhésus négatif), qui se caractérise par l'absence d'antigène quand cet allèle est présent. Le phénotype s'exprime donc en $c \pm C \pm D$ (ou d) $e \pm E \pm$.
- Leur transmission se fait en bloc, sans phénomène de recombinaison entre les chromosomes homologues.
- Ce que l'on appelle communément le Rhésus est le Rhésus standard : D ou d.
- À cela, il existe des variantes :
 - D_{μ} : expression raréfiée de l'antigène D à la surface des hématies. Ces sujets sont à considérer comme Rhésus positif.
 - D_p : = partiel. Ne code que pour une partie seulement de l'antigène D. les sujets D_p/D_p ou D_p/d sont à considérer comme Rhésus positif mais peuvent s'immuniser contre la partie manquante de l'antigène. Cela peut donner des anticorps anti-D chez un individu Rhésus positif.

B/ Anticorps

- Les anticorps sont élaborés par les lymphocytes maternels selon les principes immunitaires de réponses primaire et secondaire, impliquant les lymphocytes mémoires.
- La réponse primaire :
 - faible et tardive, faite d'IgM puis d'IgG. Elle a rarement de conséquence sur la grossesse en cours puisque l'immunisation se produit le plus souvent dans les deux derniers mois de la gestation.
- La réponse secondaire :
 - rapide et massive, le plus souvent dans les quinze jours. Elle est faite d'IgG dont les sous-groupes IgG1 et IgG3 passent facilement la barrière placentaire. Elle est déclenchée par un faible volume d'hématies.
- On nomme ces anticorps agglutinines, car ils ont une action agglutinante sur les hématies cibles.
- Les agglutinines irrégulières n'impliquent pas le système ABO. Elles nécessitent un contact avec des érythrocytes « étrangers ». Ce contact peut se faire lors de transfusion ou, chez la femme, lors de grossesses avec passage d'hématies fœtales en quantité suffisante.
- On nomme anticorps complets les IgM, car ils agglutinent directement les hématies.
- On nomme anticorps incomplets les IgG, car ils nécessitent des artifices sérologiques pour mettre en évidence l'agglutination.
- Le passage placentaire des anticorps reste modeste jusqu'à la 20e semaine, ce qui explique les signes d'atteinte fœtale le plus souvent tardifs. Il augmente par la suite.
- Le fœtus synthétise ses propres anticorps : les IgM dès la 10e semaine et les IgG dès la 12e semaine. Ces anticorps n'ont aucun rôle dans l'hémolyse fœtale.

C/ Biologie

1. Coombs direct

- Il met en évidence la présence d'anticorps irréguliers (IgG), ici d'origine maternelle, sur les hématies fœtales. Cet examen est réalisé sur du sang fœtal.

2. Coombs indirect

- Il met en évidence les anticorps plasmatiques de la mère dirigés contre les hématies fœtales. Cet examen est réalisé sur le sang maternel.

3. Coombs sensibilisé

- Il est réalisé chez la mère après injection préventive de g-globulines anti-D. Il sert à vérifier que la dose injectée est suffisante. Il peut mettre en évidence de faibles quantités d'anticorps irréguliers libres résiduels.

4. Test de Kleihauer

- C'est la mise en évidence et la numération des hématies fœtales dans la circulation maternelle. Il est réalisé sur un frottis sanguin avec un colorant mettant en évidence l'hémoglobine fœtale. Une hématie fœtale pour 10 000 hématies maternelles correspond à la présence de 0,5 ml de sang fœtal dans la circulation maternelle.

ALLO-IMMUNISATION FŒTO-MATERNELLE (HORS ABO)

1. Formation des anticorps maternels

a) D'origine transfusionnelle dans moins de 10 % des cas

- Elle explique les atteintes fœtales dès la première grossesse.
- Immunisation par voie intraveineuse ou intramusculaire.
- Le risque est variable selon l'antigène.
 - * le risque est le plus grand avec D ;
 - * les anti-C sont aussi toxiques que les anti-D avec une atteinte exclusivement chez les femmes CC ;
 - * les anti-E peuvent exister en l'absence de toute stimulation antigénique et donnent rarement des atteintes graves ;
 - * les anti-Kell (91 % de la population est kk) donnent un tableau très grave et sont d'origine transfusionnelle ;
 - * les anti-Duffy, d'origine transfusionnelle, sont rares et donnent des formes peu sévères ;
 - * les anti-Kidd sont rares, peu sévères et d'origine mixte ;
 - * les anti-MNS donnent des hémolyses et sont rares ;
 - * les anti-Lewis ne donnent pas d'hémolyse car composés d'IgM.
- La principale prévention consiste à transfuser une patiente de sexe féminin lorsque cela est strictement nécessaire avec des produits isogroupes, isorhésus et phénotypés.

b) D'origine transplacentaire dans plus de 90 % des cas

- Principalement des anticorps anti-D, lorsque des hématies fœtales Rhésus positif passent dans la circulation sanguine d'une mère Rhésus négatif.
- Il existe environ 1 % d'immunisation spontanée (femme Rh-, conjoint Rh+).
- Quand peut se faire ce passage d'hématies fœtales ?
 - * à l'accouchement ou à la délivrance ;
 - * pendant la grossesse (après 7SA pour certains, dans tous les cas pour d'autres car le terme n'est pas toujours connu avec certitude) :
 - métrorragies,
 - amniocentèse, biopsie de trophoblaste,
 - ponction de sang fœtal,
 - version par manœuvres externes,
 - mort fœtale *in utero*,
 - fausse couche spontanée,
 - interruption volontaire de grossesse,
 - grossesse extra-utérine,
 - réduction embryonnaire,
 - traumatisme utérin direct ou indirect,
 - chirurgie abdominale ou cerclage.
- Le risque de passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle reste aléatoire et imprévisible, comme la réaction immunitaire maternelle.
- Par ailleurs, on pense que l'incompatibilité ABO mère fœtus diminue le risque d'allo-immunisation Rhésus car les hématies fœtales sont détruites par les anticorps anti-A ou anti-B avant d'induire une réaction anti-Rhésus.
- Moins de 0,1 ml d'hématies Rhésus positif peuvent suffire à induire une réaction immunitaire humorale primaire chez un sujet Rhésus négatif. Cette réaction reste variable d'un sujet à un autre, tant quantitativement que qualitativement. La réponse immunitaire est d'autant plus fréquente que le passage d'hématies fœtales est important et répété.

2. Passage des anticorps de la mère au fœtus

- Se fait au travers du placenta, par un transfert actif intracellulaire. Le taux de passage dépend de la cinétique de transfert placentaire des IgG et de la concentration maternelle des anticorps. De ce fait, le taux d'anticorps peut être plus élevé chez le fœtus que chez la mère.
- Les IgM et les IgA ne passent pas la barrière placentaire.

3. Mode d'action de ces anticorps sur l'organisme fœtal

a) *Fixation des anticorps maternels* sur les antigènes correspondant à la surface des hématies fœtales (recherchée par la réaction de Coombs directe).

b) *Lyse des hématies dans le système réticulo-endothélial (foie-rate-moelle osseuse)*

- Chez le fœtus, l'hématopoïèse, qui débute vers la neuvième semaine de gestation, se fait dans le foie et la rate jusqu'au sixième mois, puis dans la moelle osseuse.
- Cela entraîne une anémie de type hémolytique avec hypoxie fœtale, ainsi que des signes de régénération (érythroblastose). Cette régénération va impliquer le foie et la rate fœtaux, créant une hépatosplénomégalie fœtale, elle-même responsable d'une hypertension portale et d'un œdème placentaire (avec une diminution de sa perfusion).
- Les modifications hépatiques et placentaires vont entraîner une hypoalbuminémie fœtale, responsable des œdèmes, insuffisance cardiaque et épanchements des séreuses (anasarque).
- Par ailleurs, on observe une augmentation de la bilirubinogénèse à partir de l'hémoglobine libérée par l'hémolyse. La bilirubine est éliminée par voie transplacentaire au cours de la grossesse. On peut la retrouver dans le liquide amniotique.
- Du point de vue hémodynamique, l'anémie va entraîner une augmentation du débit cardiaque, une vasodilatation artérielle cérébrale et au maximum une insuffisance cardiaque à haut débit.
- Au total, pendant la grossesse peut s'installer un tableau allant de l'anémie simple à l'hydrops fœtal ou anasarque (ascite, œdème cutané, hépatomégalie, épanchement péricardique) pouvant conduire à la mort fœtale *in utero*.

c) *À la naissance*

- Anémie néonatale.
- Hyperbilirubinémie libre (liposoluble), responsable d'un ictère dès les premières heures de vie.
- Risque d'ictère nucléaire dès que la concentration en bilirubine libre dépasse 250 mg/l de sang fœtal de bilirubine indirecte.

Ictère nucléaire

- Dès 250 mg/l de bilirubine libre.
- Imprégnation des centres nerveux par la bilirubine.
- Clinique : hypertonie musculaire, mouvements pseudo-athétosiques, regard en coucher de soleil, troubles respiratoires et thermiques.
- Aboutit à la mort ou à des lésions neurologiques graves.

ALLO-IMMUNISATION FŒTO-MATERNELLE AUX ANTIGÈNES A OU B

- Fréquente, représentant jusqu'à 20 % des naissances, mais rarement symptomatique. Les plus exposés seraient les nouveau-nés B de mères O.
- Généralement bénigne.
- Sans risque pendant la grossesse.

- Anticorps maternels :
 - il faut différencier les anticorps « naturels », IgM, acquis lors de contacts environnementaux (aliments...), des anticorps « immuns », IgG, acquis lors de contacts avec des cellules étrangères, seuls ici à nous concerner ;
 - l'allo-immunisation est beaucoup moins fréquente et transplacentaire ;
 - les IgG sont de type anti-A ou anti-B. Ils pénètrent l'organisme fœtal et entraînent une anémie modérée ainsi qu'un ictère néonatal ;
 - le diagnostic prénatal est inutile, celui à la naissance est important pour éliminer une autre cause d'ictère ;
 - ils donnent un ictère moins intense et plus tardif que celui de l'incompatibilité Rhésus, sans risque d'ictère nucléaire ;
 - il n'y a aucune prévention possible.

D'UN POINT DE VUE PRATIQUE

A/ Dépistage des femmes enceintes immunisées

- Systématique et obligatoire.
- En début de grossesse, détermination du groupe ABO, du phénotype Rhésus complet ainsi que le Kell.
- Femme Rhésus négatif :
 - indépendamment des antécédents, recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) en début de grossesse, puis au sixième, huitième et neuvième mois si négatifs ;
 - la recherche se fera même chez une primigeste car l'immunisation peut apparaître dès la première grossesse ;
 - 1 % des femmes Rhésus négatif produisent des anticorps anti-D avant l'accouchement de leur premier enfant Rhésus positif, principalement dans les deux derniers mois de gestation ;
 - l'essentiel des immunisations est imputable à la première grossesse phéno-incompatible ;
 - à la naissance, bilan de la mère et du nouveau-né (voir schéma récapitulatif).
- Femme Rhésus positif : éliminer une immunisation vis-à-vis d'autres antigènes (c, E, Kell...), surtout si la patiente est une multipare ou a été transfusée.

B/ Surveillance et traitement de la femme enceinte Rhésus négatif immunisée

1. Bilan de gravité du début de grossesse

- Antécédents obstétricaux :
 - fausse-couche spontanée supérieure à 7 SA (cf. plus haut) ;
 - grossesse extra-utérine ;
 - interruption volontaire de grossesse sans prévention ;
 - accouchement sans prévention ;
 - antécédent de grossesse avec un enfant atteint :
 - * mort fœtale *in utero*,
 - * ictère nucléaire,
 - * ictère néonatal précoce,
 - * et à quel terme ;
 - autre facteur de risque d'immunisation ;
- Mode d'immunisation :
 - lors d'une grossesse,
 - transfusionnelle (alors plus massive et conséquences plus graves) ;
- Génotype du père : homozygote ou hétérozygote pour l'antigène immunisant.
- Taux d'anticorps maternels en début de grossesse.

2. Surveillance de la grossesse

- Capitale : elle sera clinique, échographique et biologique.

a) Clinique

- En plus de la surveillance commune à toutes les grossesses, il est important de bien dater le début de grossesse, car possibilité d'extraction précoce avant le terme.
- Examen tous les quinze jours, voire toutes les semaines à partir du cinquième mois dans les cas graves.
- Recherche d'hydramnios (hauteur utérine plus importante que ne le veut le terme), appréciation des mouvements actifs fœtaux et association ou non à un syndrome vasculorénal.

b) Échographique

- Précision du terme.
- Même fréquence que l'examen clinique.
- Fœtus :
 - * augmentation du diamètre abdominal (directement en relation avec l'hépatosplénomégalie) ;
 - * excès de liquide amniotique, voire hydramnios ;
 - * ascite, œdèmes, voire anasarque ;
 - * mort fœtale in utero à l'extrême ;
 - * bien être fœtal (score de Manning).
- Placenta :
 - * augmentation de son épaisseur ;
 - * Désorganisation.
- Doppler : signes d'anémie, évaluation de l'anémie fœtale par les Doppler cérébraux.
- Possibilité de gestes associés.

c) Biologique

- Identification de l'antigène responsable.
- Vérifier que cet antigène est responsable d'hémolyse.
- Si oui, révélation de ces anticorps maternels par anticorps anti-IgG humains = test de Coombs indirect.
- Test de Coombs indirect :
 - * inférieur à 1/16^e, cela élimine une atteinte sévère ;
 - * supérieur à 1/16^e (1/32^e, 1/64^e), on pratique un dosage pondéral d'anti-D maternels, plus sensible.
 - si le dosage pondéral est inférieur à 1 µg/ml, cela élimine une atteinte sévère avant le neuvième mois,
 - s'il est supérieur à 1 µg/ml, la gravité de l'atteinte dépend du taux et de sa cinétique. C'est ce taux qui conditionne le rythme des échographies et la date de la ponction de sang fœtal ou de l'amniocentèse.
- Dosage de la bilirubine :
 - * le plus souvent par amniocentèse, surtout si le dosage pondéral est supérieur à 1 µg/ml.
 - c'est un reflet plus fidèle de l'atteinte fœtale,
 - cette bilirubine donne un indice à reporter sur le diagramme de Liley représentant la relation entre la bilirubine dans le liquide amniotique et la sévérité de l'atteinte fœtale. Elle n'est pas fiable avant la vingt-cinquième semaine.
- Prélèvement de sang fœtal :
 - * au cordon, sous contrôle échographique, dans la veine ombilicale ;
 - * permet de faire une NFS fœtale (Hb surtout), un groupe, Rhésus ainsi qu'un test de Coombs direct. Il permet d'évaluer le degré d'atteinte fœtale et d'envisager un éventuel traitement ;
 - * cet examen et l'éventuelle transfusion ne se pratiquent que dans les centres spécialisés.

- Lors de l'amniocentèse : évaluation de la maturité pulmonaire.
- Toujours pratiquer un enregistrement cardiotocographique fœtal à partir de la vingt-huitième SA à la recherche de signe de souffrance fœtale ou d'un tracé sinusoïde, signe d'anémie fœtale.

3. Traitement et prévention de l'immunisation

a) Possibilités thérapeutiques pendant la grossesse

- Interruption de la grossesse par déclenchement du travail ou extraction en urgence, d'où l'importance de connaître le terme exact. Lorsqu'il s'agit d'un fœtus prématuré, la décision sera prise par une équipe obstétrico-pédiatrique.
- Transfusions *in utero* :
 - * transfusion intravasculaire dans la veine ombilicale sous échographie. Permet le bilan et le traitement. Il y a un risque de surcharge (hypervolémie), d'où la surveillance du rythme cardiaque fœtal ;
 - * exsanguino-transfusion *in utero* : totale (tout le plasma) ou partielle (que les hématies), elle entraîne une normalisation rapide de la masse globulaire fœtale sans risque de surcharge. Elle améliore la survie même en cas d'anasarque.
- Échanges plasmatiques (plasmaphèreses) :
 - * permet l'épuration des anticorps maternels ;
 - * mais l'efficacité est limitée si le taux est élevé ;
 - * le coût est élevé et l'action différée ;
 - * pas d'indication dans les formes graves (postnatal = photothérapie et exsanguino-transfusion).

b) Prévention de l'immunisation en général

- Limiter les indications des transfusions au strict nécessaire.
- S'il faut transfuser une femme avant la ménopause (adultes ou enfants de sexe féminin), il faut que le produit sanguin soit isogroupe, isorhésus et phénotypé.

c) Prévention de l'immunisation Rhésus anti-D

- Injection intraveineuse de g-globulines anti-D, qui neutralisent les hématies Rhésus positif lors de leur passage dans l'organisme maternel, avant de déclencher une réaction immunitaire.
- La voie d'injection intraveineuse permet une biodisponibilité immédiate et maximale (délai d'action raccourci).
- Faire cette injection dans les 72 heures qui suivent l'éventuel risque d'allo-immunisation.
- La dose est en général de 100 µg d'anticorps anti-D.
- La réponse immunitaire primaire peut être prévenue par les immunoglobulines anti-D dans un délai correct et à doses suffisantes. Les immunoglobulines anti-D sont inefficaces pour prévenir la réponse immunitaire secondaire.
- Quand ? Dès qu'il y a un risque de passage des hématies fœtales dans la circulation maternelle.
- N'est pas utile avant 7 SA (présentation antigénique négligeable)
- La surveillance se fait par RAI :
 - * à la 48^e heure : ils sont alors fortement positifs preuve du passage des anti-D exogènes ;
 - * à trois mois et surtout à six mois : ils doivent être négatifs (disparition des anti-D exogènes et absence d'immunisation maternelle). La présence d'anti-D à six mois est signe d'un échec du traitement.
- Les causes d'échec de l'immunoprophylaxie sont la négligence, les erreurs de laboratoire concernant la mère ou l'enfant, et la sous-estimation du risque d'immunisation en cours de grossesse.

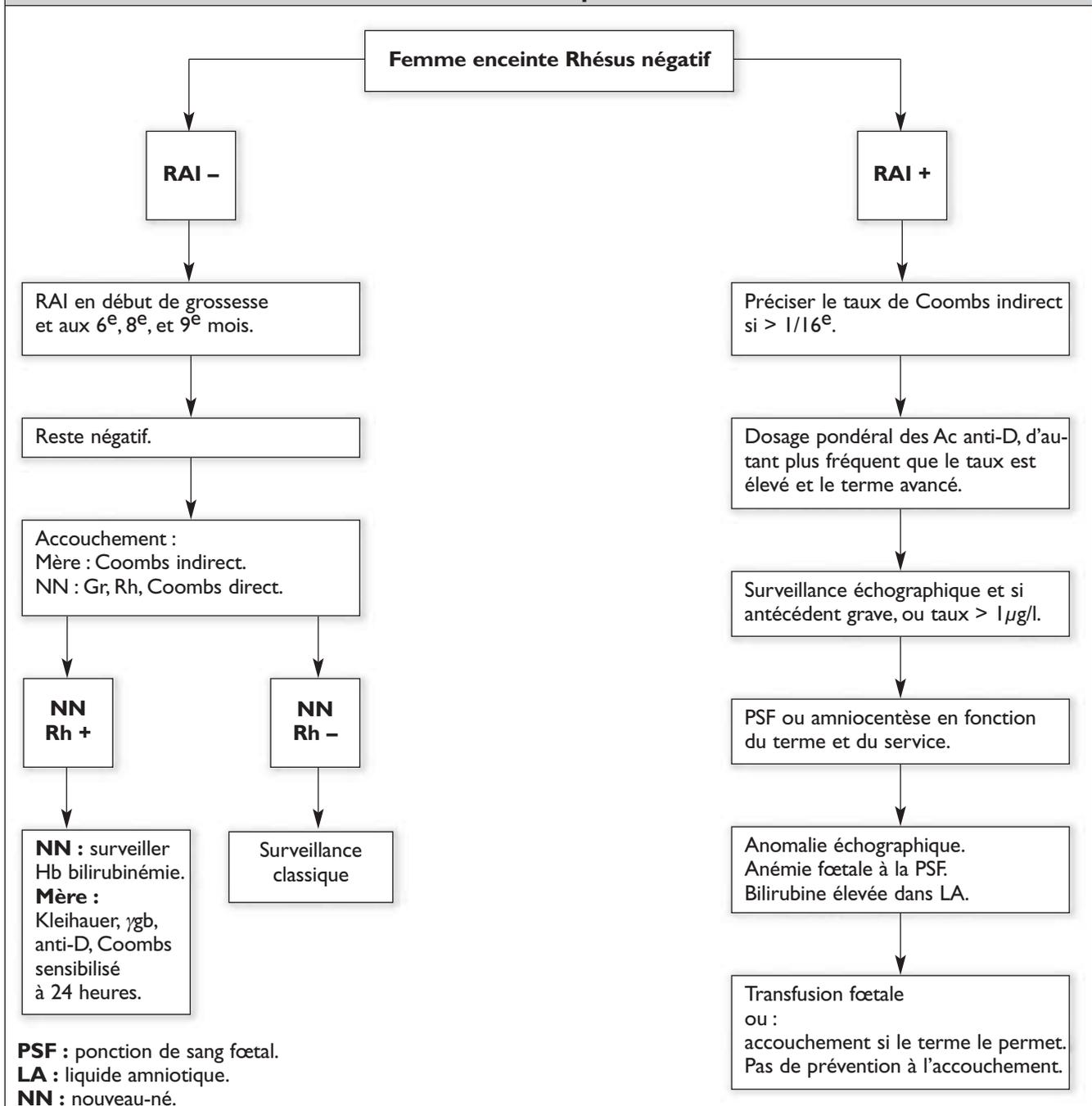
d) Traitement postnatal

- Traitement de l'anémie par transfusion ou exsanguino-transfusion.
- Traitement de l'hyperbilirubinémie par photothérapie, perfusion d'albumine ou exsanguino-transfusion.
- Traitement de l'anasarque : principalement *in utero*. ■

POINTS FORTS

- Le groupe et le Rhésus doivent faire partie de tout interrogatoire d'une femme enceinte, quel que soit le terme.
- La prévention de l'immunisation Rhésus doit être connue de tous. Elle est simple et efficace si réalisée à temps. Un manque peut aboutir à une atteinte grave du fœtus lors de grossesses ultérieures.
- Les immunisations autres que Rhésus D sont à connaître car certaines sont potentiellement dangereuses.
- La prise en charge d'une femme enceinte déjà immunisée est complexe ; celle du fœtus in utero ne se conçoit que dans des centres spécialisés.

Schéma récapitulatif



La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

HÉMATOLOGIE

Immunoglobuline monoclonale

I-8-126

Dr Nicolas BOISSEL
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Immunoglobuline monoclonale

Objectifs :

– Diagnostiquer une immunoglobuline monoclonale

- La détection d'une immunoglobuline monoclonale témoigne d'une prolifération lymphoïde B monoclonale de nature bénigne ou maligne.
- La découverte d'une immunoglobuline monoclonale, lorsqu'elle n'est pas fortuite, est liée :
 - Aux conséquences de la prolifération lymphoïde B sous-jacente (myélome, maladie de Waldenström, lymphome).
 - A la pathogénicité de l'immunoglobuline elle-même (cryoglobuline, amylose, activité auto-anticorps).

PHYSIOLOGIE

1. Généralités

- Les immunoglobulines sont les récepteurs à l'antigène des lymphocytes B et sont composées :
 - De deux chaînes lourdes identiques liées entre elles (IgH : heavy).
 - De deux chaînes légères liées aux chaînes lourdes (IgL : light).
- Leur fonction est assurée par deux domaines :
 - Le domaine de reconnaissance de l'antigène est formé par les domaines variables des chaînes lourde et légère (VH+VL). La diversité de ce domaine est assurée par un mécanisme de réarrangement de segments géniques qui intervient lors de la lymphopoïèse B (segments V, D et J). Il définit l'idiotype de l'immunoglobuline.
 - Le domaine Fc formé par les domaines constants C-terminaux des chaînes lourdes porte les fonctions effectrices propres à chaque type d'immunoglobuline :
 - * Fixation du complément (C1q).
 - * Liaison aux récepteurs cellulaires des immunoglobulines.
 - * Passage de la barrière placentaire ou des épithélium (digestif, génito-urinaire, pulmonaire, mammaire...).

2. Les différents isotypes

- Il existe 5 types de chaînes lourdes appelées μ , δ , γ , α et ϵ . Chacune définit un isotype et possède, dans sa région Fc, des fonctionnalités différentes.

a) Les IgM sont exprimés par les lymphocytes B naïfs

- Elles sont exprimées à la surface cellulaire ou sécrétées sous forme pentamérique.
- Elles représentent 10% des Ig du sérum.

b) Les IgG sont sécrétées lors de la réponse secondaire à l'antigène

- Elles se répartissent en 4 sous-classes : IgG₁, IgG₂, IgG₃ et IgG₄ (γ 1 à γ 4).
- Leur rôle est essentiellement de neutraliser les toxines bactériennes.
- Elles traversent le placenta.
- Elles représentent 80 % des Ig du sérum.

c) Les IgA sont les anticorps principalement représentés dans les muqueuses

- Elles se répartissent en 2 sous-classes : IgA₁, IgA₂.
- Leur sécrétion à travers les épithélium fait appel à une pièce sécrétoire (chaîne J). On les retrouve dans le lait maternel (principalement colostrum) et les sécrétions muqueuses.
- Elles représentent 13 % des Ig du sérum.

d) Les IgD sont présentes à la surface des lymphocytes B naïfs

- Elles sont peu sécrétées.
- Elles représentent 0,1 % des Ig sériques.

e) Les IgE joue un rôle important dans la défense contre les parasites et dans les mécanismes d'hypersensibilité :

- Elles sont retrouvées dans les muqueuses bronchiques et digestives.
- Elles se fixent aux récepteurs membranaires de haute affinité des PN basophiles et des mastocytes.
- Leur concentration sérique est très faible (0,002 % des Ig totales).

● Il existe deux types de chaîne légère : kappa (κ) et lambda (λ):

- Dans 2/3 des cas, les immunoglobulines contiennent une chaîne kappa et dans le 1/3 restant une chaîne lambda.
- Cette représentation "équilibrée" des chaînes κ et λ est très utile pour suspecter la nature monoclonale d'une immunoglobuline ou d'une prolifération lymphoïde qui, par définition, ne portera qu'un des deux types de chaîne légère (+ + +).

DIAGNOSTIC POSITIF

1. Circonstance de découverte

- Une découverte fortuite intervient généralement après réalisation d'une électrophorèse des protéines plasmatiques.

a) Découverte liée à l'hémopathie B sous-jacente

- Altération de l'état général.
- Syndrome tumoral :
 - * Adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie des lymphomes non hodgkiniens.
 - * Plus rarement, tuméfaction osseuse douloureuse d'un myélome.
 - * Complications du syndrome tumoral (compression médullaire...).
- Douleurs osseuses du myélome, fractures ou tassements vertébraux pathologiques.
- Infections à répétition.
- Hyperleucocytose révélant une hémopathie lymphoïde leucémique (leucémie lymphoplasmocytaire, LLC, lymphome leucémique...).

b) Découverte liée à la pathogénicité de l'immunoglobuline monoclonale

- Syndrome d'hyperviscosité :
 - * Signes neurologiques :
 - Céphalées, accouphènes, vertiges, baisse de l'acuité visuelle.
 - Somnolence, coma.
 - Convulsions.

- * Au fond d'œil : dilatations veineuses, courant granuleux, hémorragies rétiniennes.
- * Syndrome hémorragique (thrombopathie) : purpura pétéchial, hémorragie muqueuse (épistaxis, hématurie...).
- * Insuffisance cardiaque.
- * Prurit à l'eau.
- * Il s'agit principalement d'une IgM dans le cadre d'une maladie de Waldenström ou d'une IgG, exceptionnellement d'une IgA à des taux très élevés dans le cadre d'un myélome.
- Manifestations d'amylose (voir ci-dessous).
- Manifestation de vascularite (cryoglobuline, voir ci-dessous).
- Activité auto-immune de l'anticorps :
 - * Cytopénie périphérique et ses conséquences (syndrome anémique, hémorragique).
 - * Activité anticoagulante (anti-VIII, anti-vWF) révélée par un syndrome hémorragique.
 - * Neuropathie périphérique (anti-myéline).
- Signes biologiques indirects (+++) :
 - * Hyperprotidémie +++.
 - * Augmentation de la vitesse de sédimentation (doit faire réaliser une EPP).
 - * Présence de rouleaux érythrocytaires sur le frottis sanguin.

2. Diagnostic biologique

a) *Electrophorèse des protéines plasmatiques (EPP)*

- Une immunoglobuline monoclonale est suspectée devant l'existence d'une bande étroite dans la fraction des β - ou des γ -globulines.
- Les IgG migrent volontiers dans la fraction des g-globulines, alors que les IgA peuvent se trouver dans la région des β -globulines (Figure 1C/D).
- L'analyse du profil permet d'éliminer une éventuelle hypergammaglobulinémie polyclonale, qui se traduit par une augmentation simultanée de toute la fraction γ (Figure 1B).
- Les situations suivantes peuvent également se traduire par l'existence d'une bande étroite à l'EPP (" diagnostics différentiels ") :
 - * L'hémoglobine migrant entre les fractions α_2 et β lorsque le serum est hémolysé.
 - * Le fibrinogène migrant dans la fraction β en cas d'électrophorèse du plasma (et non du serum) dans un contexte de syndrome inflammatoire.
 - * La CRP peut exceptionnellement être détectée dans la fraction γ en cas de syndrome inflammatoire important.
- L'intégration de la bande permet la quantification du composant monoclonal (Figure 1 et 2, +++).
- Les autres informations importantes apportées par l'EPP dans ce contexte sont :
 - * La diminution des γ -globulines polyclonales, traduisant la répression des plasmocytes polyclonaux en faveur du caractère malin de la prolifération B sous-jacente.
 - * L'existence d'une hypoalbuminémie doit faire rechercher une néphropathie glomérulaire.

b) *Immunoélectrophorèse (IEP) ou immunofixation (IFP) des protéines plasmatiques*

- Ces deux méthodes équivalentes :
 - * Confirment la nature immunoglobulinique de la fraction détectée à l'EPP
 - * Conduisent à l'identification de l'isotype de la chaîne lourde (μ , δ , γ , α et ϵ) et de la chaîne légère (κ ou λ) de cette immunoglobuline.
- Elles apportent donc la preuve indirecte du caractère monoclonal de l'immunoglobuline la démonstration de la clonalité reposerait sur la séquence du gène codant pour cette immunoglobuline).
- Elles permettent également de détecter une chaîne légère circulante (Figure 2A) qui peut être isolée dans le cadre d'un myélome à chaîne légère (Figure 3).

c) Electrophorèse des protéines urinaires (EPU)

- Le profil électrophorétique des urines permet d'identifier les différentes composantes d'une protéinurie et notamment la présence d'albumine (en faveur d'une glomérulopathie) et/ou de chaîne légère (Figure 2B).

d) Immunoélectrophorèse (IEU) ou immunofixation (IFU) des protéines urinaires

- Ces deux examens permettent l'identification de l'isotype de la chaîne légère éventuellement présente dans les urines (Figure 2B).
- Ils ont remplacé la " recherche de protéinurie de Bence Jones ", dont seules les chaînes légères dans les urines ont gardé le nom.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

- La démarche diagnostique dépend :
 - De la nature de l'isotype (+++).
 - Du contexte clinique.
 - L'identification d'une IgM monoclonale conduit à rechercher :
 - Une macroglobulinémie de Waldenström.
 - Une gammopathie monoclonale bénigne à IgM.
 - L'identification d'un autre isotype (IgG, IgA, IgD, IgE) doit faire discuter :
 - Un myélome multiple (ou un plasmocytome).
 - Une gammopathie monoclonale bénigne non-IgM.
 - Le contexte clinique oriente parfois la démarche :
 - Douleurs osseuses du myélome.
 - Hyperlymphocytose d'une LLC ou d'une leucémie lymphoplasmocytaire (maladie de Waldenström).
 - Syndrome tumoral en faveur d'un lymphome non hodgkinien.
- NB : il existe de rares exceptions, notamment de myélome à IgM.
- Quel que soit le caractère bénin ou malin de la prolifération sous-jacente, il faudra rechercher des signes cliniques en faveur :
 - D'une amylose.
 - D'une maladie des dépôts (maladie de Randall).
 - D'une activité cryoglobuline.
 - La fréquence des principales pathologies responsables de la sécrétion d'immunoglobuline monoclonale est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Gammopathie monoclonale bénigne	60%
Myélome multiple	20%
Amylose AL primitive	8%
Lymphome non hodgkinien, LLC	5%
Maladie de Waldenström	3%

MYÉLOME MULTIPLE / PLASMOCYTOME

- La question N° 166 est consacrée à cette pathologie.
- Le diagnostic positif du myélome multiple ou du plasmocytome repose sur 3 axes :
 - L'axe tumoral = mise en évidence de la prolifération plasmocytaire maligne
 - L'axe immunologique = identification du composant monoclonal

- L'axe osseux = recherche du retentissement osseux de la prolifération plasmocytaire
- La mise en évidence de la prolifération plasmocytaire anormale repose sur la réalisation du myélogramme :
 - Il montre une moelle de richesse normale ou diminuée infiltrée par des plasmocytes dystrophiques (+++).
 - Leur nombre est habituellement > 10 %.
 - * C'est un critère moins important que la dystrophie.
 - * Une plasmocytose médullaire normale > 1 0% peut se rencontrer chez les sujets noirs ou chez le patient infecté par le VIH.
 - En cas de plasmocytome osseux ou extra-osseux :
 - * Une cytoponction peut faire le diagnostic en cas de tumeur accessible à ce geste.
 - * Une biopsie pour examen histologique est nécessaire sinon (localisation vertébrale par exemple).
- L'identification du composant monoclonal a déjà été discutée :
 - Dans le sang : protidémie, EPP et IFP (ou IEP) (Figure 2/3).
 - Dans les urines : protéinurie des 24 heures, EPU et IFU (ou IEU) (Figure 2/3).
- Le bilan du retentissement osseux se fait par radiographie du squelette entier (+++) :
 - En pratique : crâne, rachis, grill costal, bassin et os longs.
 - Mise en évidence :
 - * De lésions ostéolytiques à l'emporte-pièce sans condensation périphérique,
 - * De fractures et/ou tassements vertébraux pathologiques,
 - * D'une déminéralisation diffuse (parfois difficile à évaluer).
 - Une IRM du rachis peut être demandée :
 - * En cas de bilan radiologique osseux normal alors que la cytologie a identifié un infiltrat plasmocytaire anormal médullaire (40% de lésions dans les myélomes stade I)
 - * Si une épидурite est suspectée cliniquement,
 - * Pour évaluer le retentissement médullaire d'un tassement vertébral.

MALADIE DE WALDENSTRÖM

- L'identification d'une IgM monoclonale doit faire rechercher une macroglobulinémie de Waldenström.
- La prolifération sous-jacente est de type lymphoplasmocytaire. Elle est essentiellement de localisation médullaire, parfois périphérique.
- C'est une pathologie du sujet âgé (> 50 ans) dix fois moins fréquente que le myélome. Les hommes sont 2 fois plus atteints que les femmes.

1. Clinique

- Syndrome tumoral (50 % des cas) :
 - Adénopathies.
 - Hépatomégalie et splénomégalie.
- Syndrome anémique dont l'origine est multiple :
 - Insuffisance médullaire.
 - Hémodilution due à la présence de l'IgM.
 - Anémie hémolytique auto-immune.
- Syndrome hémorragique :
 - Thrombopénie secondaire à l'insuffisance médullaire.
 - Thrombopathie due à l'IgM.
 - Parfois, fragilité cutanée de l'amylose.
- Syndrome d'hyperviscosité (cf.).
- Neuropathie sensitivo-motrice démyélinisante (5 %) :
 - Activité anti-myéline de l'IgM (anti-MAG).

- Atteinte des sensibilités superficielles et profondes (ataxie+).
- Parfois, atteinte amyloïde.
- Acrosyndrome, vascularite dus à une activité cryoglobuline (5-10 %).

2. Diagnostic biologique

a) NFS et frottis sanguin

- Anémie normocytaire arégénérative.
- Hématies en rouleaux (+++).
- Thrombopénie modérée s'aggravant au cours de la maladie.
- Leucocytes souvent normaux, parfois hyperlymphocytose modérée.

b) Myélogramme

- Moelle de richesse normale.
- Infiltrat de cellules lymphoplasmocytaires.
- Présence de mastocytes (+).
- Dans les diagnostics difficiles, un immunophénotypage des lymphocytes médullaires confirme :
 - * La nature lymphoïde B de la prolifération (CD19, CD20).
 - * La présence de marqueurs de différenciation plasmocytaire (CD38, CD138).
 - * La nature monoclonale de la prolifération (κ ou λ).
- Une biopsie ostéo-médullaire est réalisée si la moelle est pauvre ou si on suspecte une myélofibrose associée.

c) Analyse de l'immunoglobuline monoclonale

- EPP :
 - * Bande étroite migrant dans les g-globulines.
 - * Classiquement de poids > 5 g/L.
- IFP : identification de la chaîne lourde μ et une des chaînes légères κ ou λ .
- EPU et IFU : mise en évidence d'une protéinurie de Bence Jones dans 50% des cas

3. Bilan du retentissement

a) Recherche de cryoglobuline (cf. ci-dessous)

- Cryoglobuline de type I (IgM monoclonale)
- Cryoglobuline de type II (IgM monoclonale + IgG polyclonales)

b) Bilan d'hémolyse et test de Coombs

- Le test de Coombs peut-être positif sans anémie ni même hémolyse associée.
- Il peut montrer :
 - * Un autoanticorps chaud (positif de type IgG, IgG+complément ou complément seul).
 - * Toutefois, lorsqu'il est positif en complément seul, il faut rechercher une agglutininie froide (+).
- Bilan d'hémostase (TP, TCA, TT, fibrinogène et TS) :
 - * Le TS est allongé isolément si l'IgM interfère avec les plaquettes.
 - * Un TCA allongé peut révéler un anti-VIII ou une maladie de Willebrand acquise.

c) Biochimie

- Ionogramme sanguin, fonction rénale (amylose, cryoglobulinémie...).
- Bilan hépatique complet.
- Bilan phosphocalcique habituellement normal.
- LDH.

4. Diagnostic différentiel

- Gammapathie monoclonale bénigne (IgM).
- Leucémie lymphoïde chronique :
 - IgM modérée.
 - Hyperlymphocytose plus importante CD19+, CD5+.
- Lymphome non hodgkinien (cytologie, histologie ++).
- Myélome à IgM exceptionnel à évoquer sur des douleurs osseuses.

5. Evolution

- L'évolution est lente et chronique avec une survie médiane de 5 à 10 ans
- De nombreux facteurs pronostiques ont été identifiés :
 - L'âge et l'altération de l'état général.
 - Les signes d'insuffisance médullaire.
 - L'existence d'une protéinurie de Bence Jones.
 - L'existence d'une cryoglobuline.
 - L'hypoalbuminémie.

6. Principes du traitement

- Ils sont très proches de ceux de la LLC.
- Une abstention thérapeutique peut être décidée dans les formes indolentes et à faible masse tumorale (Ig < 30 g/L).
- Dans les autres formes, une chimiothérapie est instaurée :
 - Chloraminophène.
 - Polychimiothérapie de type CHOP.
 - Fludarabine.
- Les plasmaphèreses sont indiquées dans les hyperviscosités ou les neuropathies sévères.
- Aucun de ces traitements ne permet d'obtenir de guérison (++).

GAMMAPATHIE MONOCLONALE BÉNIGNE

- Cette entité, appelée MGUS par les anglosaxons (monoclonal gammopathy of undetermined significance) correspond à un diagnostic d'élimination.
- Elle représente plus de 50% des diagnostics d'immunoglobuline monoclonale.
- L'incidence est évaluée à 1% après 50 ans.
- A l'EPP, l'absence de diminution des gammaglobulines polyclonales est un argument important pour suspecter une MGUS (+).
- Le diagnostic repose sur :
 - L'absence de signe clinique évoquant un syndrome tumoral ou un retentissement d'organe (douleur osseuse, signe en faveur d'une amylose cardiaque, rénale ou neurologique...).
 - L'absence de prolifération plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire (myélogramme).
 - L'absence de signe biologique/radiologique qui pourrait témoigner de la malignité de la prolifération lymphoïde sous-jacente ou de la pathogénicité du composant monoclonal :
 - * Absence de cytopénie et notamment d'anémie.
 - * Calcémie, LDH normaux.
 - * Absence d'insuffisance rénale, de protéinurie.
 - * Radiographies du squelette normales (inutile si IgM).
- Toutefois, une MGUS peut s'accompagner de signes liés à une activité auto-anticorps (AHAI, neuropathie due à des anti-MAG, anticoagulant circulant...).
- Un patient atteint de MGUS doit être suivi annuellement à vie car le risque d'évolution vers un myélome multiple est 25 fois plus important que chez les patients sans MGUS.
- Le risque annuel de transformation en myélome multiple (IgG, IgA, IgD, IgE) ou en maladie de Waldenström (IgM) est évalué à 1 %.

AMYLOSE AL

- L'amylose est une maladie secondaire à des dépôts extra-cellulaire de dépôts à propriété amyloïde. Ces dépôts amyloïdes ont un aspect biréfringent en lumière polarisée après coloration au Rouge Congo.
- Il existe plusieurs étiologies d'amylose en fonction de la protéine responsable du dépôt. Les plus fréquentes sont rappelées dans le tableau ci-dessous :

Protéine	Précurseur protéique	Clinique
AL AH	<ul style="list-style-type: none"> • Chaîne légère d'Ig • Chaîne lourde d'Ig 	<ul style="list-style-type: none"> • Primitif, myélome, • Maladie de Waldenström
AA	<ul style="list-style-type: none"> • Serum amyloid A (SAA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome inflammatoire • Maladie périodique
ATTR	<ul style="list-style-type: none"> • Transthyrétine 	<ul style="list-style-type: none"> • Amylose familiale
A β 2M	<ul style="list-style-type: none"> • β2-microglobuline 	<ul style="list-style-type: none"> • Hémodialyse chronique
A β	<ul style="list-style-type: none"> • Précurseur de la protéine β 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie d'Alzheimer

1. Présentation clinique

a) Atteinte cutanée

- Elle est polymorphe.
- Les principales manifestations sont dues à une fragilité des capillaires :
 - * Ecchymoses spontanées ou suite à un traumatisme minime.
 - * Purpura péri-orbitaire.
- L'aspect de l'atteinte cutanée peut être papuleux, nodulaire, lichenoïde.

b) Amylose rénale

- Atteinte glomérulaire : protéinurie puis syndrome néphrotique généralement pur.
- Evolution vers l'insuffisance rénale terminale.

c) Amylose cardiaque

- Principale cause de décès.
- Cardiomyopathie restrictive :
 - * Insuffisance cardiaque gauche puis globale.
 - * Troubles du rythme et de la conduction (cause de mort subite ++).
- ECG :
 - * Microvoltage, déviation axiale gauche.
 - * Troubles du rythme et de la conduction.
- Echographie cardiaque :
 - * Epaissement pariétal et notamment septal avec aspect de "granité brillant" caractéristique.
 - * Altération de la fonction diastolique.
- Les digitaliques sont contre-indiqués.

d) Amylose du système nerveux

- La neuropathie périphérique est volontiers sensitive et douloureuse à ses débuts, puis s'accompagne d'une composante motrice.
- L'atteinte du système nerveux autonome est responsable :
 - * D'hypotension orthostatique (à rechercher systématiquement +++).
 - * De troubles de la motricité digestive.
 - * D'impuissance.
 - * D'une dysautonomie vésicale.
- Le syndrome du canal carpien correspond à une compression extrinsèque du nerf médian.

e) Atteinte digestive

- Elle est présente chez pratiquement tous les patients.
- Elle se manifeste par une glossite, une dysphagie, une odynophagie, des douleurs abdominales et des troubles de la motricité imputables en partie à la dysautonomie, une malabsorption.
- Les hémorragies digestives sont redoutables car souvent diffuses, parfois liées à des lésions érosives, des ulcères.

f) Autres atteintes

- *Atteinte pulmonaire* :
 - * Atteinte parenchymateuse : pneumopathie interstitielle ou nodulaire.
 - * Atteinte trachéobronchique : toux, hémoptysie.
- *Atteinte hépatique* :
 - * Hépatomégalie ferme, indolore.
 - * Rares évolutions vers une hypertension portale ou une insuffisance hépatocellulaire.
 - * La biopsie hépatique transpariérale est contre-indiquée en raison du risque hémorragique.
- *Atteinte splénique* responsable d'un hyposplénisme ou d'un asplénisme.
- *Atteinte articulaire* à type de polyarthrite bilatérale symétrique.
- *Atteinte endocrinienne* : hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne.

2. Diagnostic positif**● Le diagnostic positif est histologique (+++)**

- Lorsque le diagnostic est suspecté cliniquement, sa confirmation repose sur la biopsie :
 - * Des glandes salivaires accessoires.
 - * De la graisse sous-cutanée abdominale.
 - * Ou de la muqueuse rectale (de moins en moins réalisée).
- *L'examen histologique* confirme le dépôt amyloïde après coloration au Rouge Congo ou à la thioflavine.
- *L'étude immunohistologique* confirme le caractère AL de l'amylose en utilisant des anticorps spécifiques anti- κ ou anti- λ . L'amylose est plus fréquemment associée aux chaînes λ (+++).
- L'isotype de la chaîne légère correspond à celui retrouvé en immunoelectrophorèse ou en immunofixation sur le sang et/ou les urines.
- Le diagnostic repose parfois sur une biopsie d'organe (PBR, PBH, biopsie myocardique, biopsie digestive) réalisée sur un point d'appel clinique.

3. Bilan du retentissement**a) Bilan biologique**

- Ionogramme sanguin, fonction rénale.
- Protéinurie de 24 heures.
- IFP ou IEP et IFU ou IEU.
- Bilan hépatique complet.

b) Bilan morphologique

- Radiographie de thorax.
- Echographie cardiaque, ECG.
- Echographie hépatique et splénique.

c) Bilan complémentaire

- Le reste du bilan est guidé par l'examen clinique (neuropathie, hémorragie digestive...).
- On doit cependant rechercher :
 - * Une maladie de Waldenström en cas d'IgM monoclonale.
 - * Un myélome multiple en cas d'IgG, IgA, IgD, IgE ou de chaîne légère isolée.
- Si cette recherche est positive, l'amylose AL est dite secondaire.

4. Pronostic

- Il est essentiellement lié au type et au nombre d'organes atteints :
 - Atteinte cardiaque : espérance de vie de 6 mois environ
 - Insuffisance rénale : espérance de vie de 15 mois environ
- Il existe un risque de mort subite par trouble du rythme ou de la conduction ou par hypotension orthostatique.

5. Thérapeutique

- Elle n'est pas codifiée et s'inspire des thérapeutiques du myélome.

AUTRES PATHOLOGIES**1. Cryoglobuline**

- Les cryoglobulines sont des Ig qui précipitent au froid (<37°C).
- La recherche de cryoglobulinémie nécessite de nombreuses précautions. Le prélèvement doit être maintenu 1 heure à 37°C avant d'être placé à 4°C où l'apparition d'un précipité est recherché pendant une semaine.

a) La classification des cryoglobulines décrit trois types :

- *Type I* :
 - * IgM (ou plus rarement IgG ou IgA) monoclonale, très fréquemment de chaîne légère κ .
- *Type II* :
 - * Association d'une Ig monoclonale (même caractéristique que Type I) et d'IgG polyclonales
 - * Il s'agit d'un complexe immun de type facteur rhumatoïde : les IgG polyclonales jouent le rôle d'antigène reconnu par l'Ig monoclonale
- *Type III* :
 - * Complexes immuns où les IgG polyclonales sont cette fois-ci reconnus par une IgM, IgG ou IgA polyclonale également.
 - * Ce type ne comporte donc pas d'immunoglobuline polyclonale (+++). Il est associé à :
 - Des pathologies auto-immunes : LED, PR, syndrome de Sjögren...
 - Des pathologies infectieuses : virus (VHC+, MNI, CMV), syphilis, endocardite d'Osler...

b) Les manifestations cliniques

- Elles sont parfois intriquées avec celles de la pathologie responsable de la cryoglobulinémie.
- *Manifestations cutanées* :
 - * Syndrome de Raynaud.
 - * Purpura vasculaire (déclive, infiltré, parfois nécrotique).
 - * Livedo, urticaire.
- *Manifestations articulaires* :
 - * Polyarthrite bilatérale, symétrique des grosses articulations (mains, genoux, cheville, coude).
- *Atteinte rénale* :
 - * Glomérulonéphrite membrano-proliférative (type II ++).
- *Atteinte hépatique* :
 - * Hépatomégalie +/- splénomégalie.
- *Atteinte neurologique* :
 - * Neuropathie périphérique sensitivo-motrice douloureuse.
 - * Dépôts de complexes immuns (type II).
 - * Rarement activité anti-myéline (type I).
- Signes d'hyperviscosité *notamment dans le type I.*

c) Biologie

- Dans les types II principalement, on observe une diminution du C4 (consommation), la présence d'un facteur rhumatoïde, des anomalies du bilan hépatique (cytolyse +/- cholestase).
- Contrairement au type III, le type I et II à composant monoclonal sont principalement associés aux hémopathies lymphoïdes (myélome, macroglobulinémie de Waldenström, MGUS, LLC, lymphome non hodgkinien). L'hépatite C est également responsable de cryoglobulinémie de type II.

2. Maladie des dépôts de chaînes légères (Maladie de Randall)

- Pathologie due à des dépôts de chaîne légère, principalement d'isotype κ , sans caractéristique amyloïde.
- *Clinique* :
 - Manifestations rénales :
 - * Au premier plan (+++).
 - * Protéinurie, syndrome néphrotique.
 - * Parfois, néphropathie tubulo-interstitielle.
 - Manifestations hépatiques :
 - * Hépatomégalie.
 - * Cytolyse +/- cholestase, rarement HTP, IHC.
 - Manifestations cardiaques :
 - * Insuffisance cardiaque congestive.
- *Diagnostic* = histologie (Rouge Congo -, immunohistologie anti-chaîne légère positive).
- Association fréquente avec myélome, maladie de Waldenström ou MGUS.
- *Traitement* : inspiré de ceux du myélome.

3. Maladie des chaînes lourdes

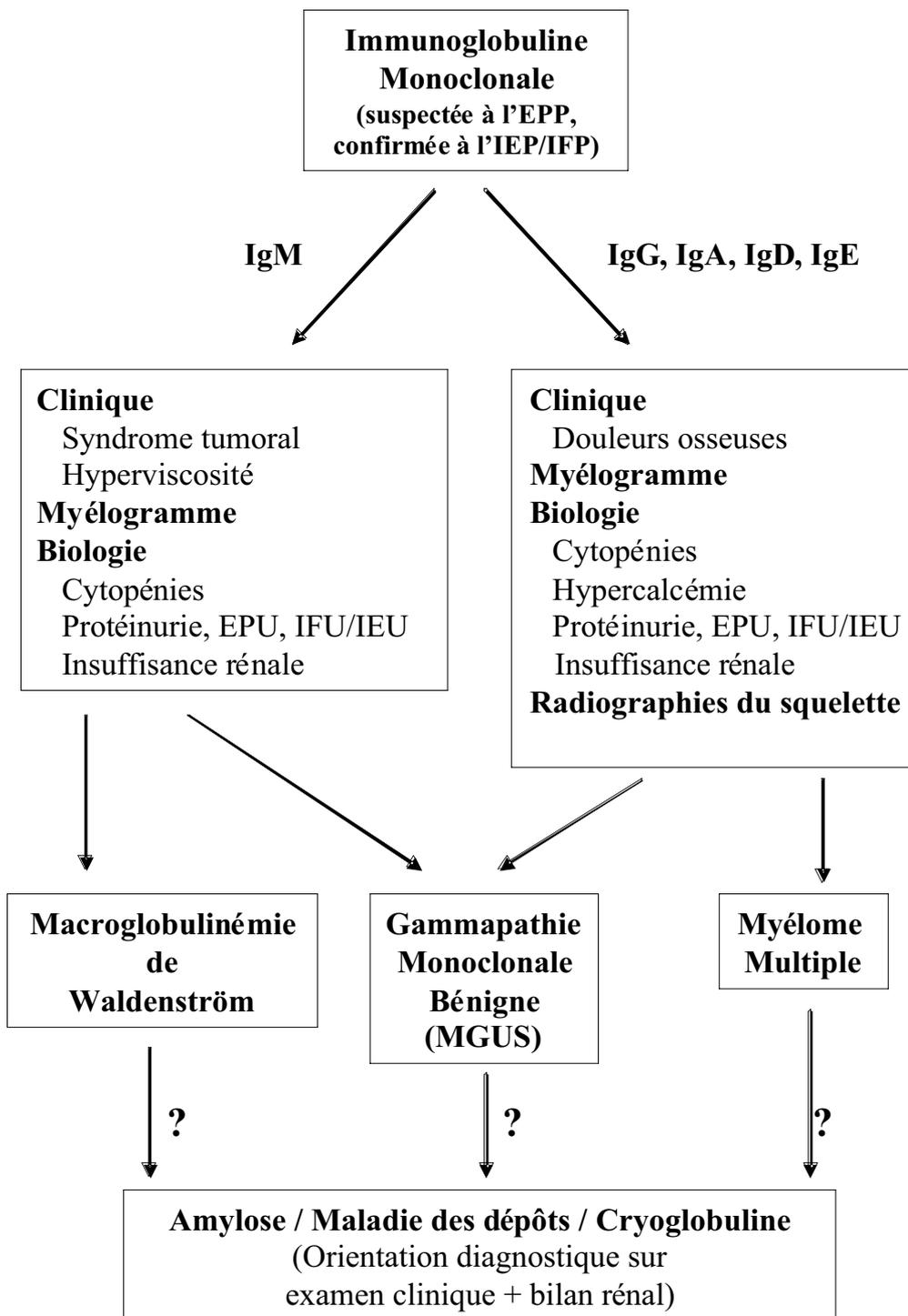
a) Maladie des chaînes lourdes α (lymphome méditerranéen)

- *Lymphome digestif associé à* :
 - * Une malabsorption (perte de poids, diarrhée, douleurs abdominales).
 - * Un syndrome tumoral abdominal.
 - * Une sécrétion de chaîne lourde α (sans chaîne légère).
- *Origine géographique* = Bassin méditerranéen, Moyen-Orient.
- *Diagnostic histologique* :

- * Duodéno-jéjunoscopie : ulcères, nodules, infiltration muqueuse.
 - * Histologie : différents grades en fonction de l'agressivité du lymphome de type B :
 - Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire.
 - Lymphome à grandes cellules.
 - *Traitement* :
 - * Antibiothérapie +/- corticoïdes dans les formes indolentes.
 - * Polychimiothérapie dans les formes agressives.
- b) Maladie des chaînes lourdes μ et γ .**
- Pathologies très rares associant :
 - * Une lymphoprolifération de type LLC ou lymphoplasmocytaire.
 - * La sécrétion d'une chaîne μ ou γ sans chaîne légère.

POINTS FORTS

- *Diagnostic positif* de l'immunoglobuline monoclonale
= immunofixation (IF) ou immunoélectrophorèse (IE) du sang et/ou des urines
- *Orientation diagnostique* :
 - Examen clinique
 - Isotype de l'Ig monoclonale
 - * IgM : recherche de macroglobulinémie de Waldenström (MW)
 - * non IgM : recherche de myélome (MM)
- *Gammopathie monoclonale bénigne* (ou de "signification indéterminée", MGUS) :
 - Diagnostic d'élimination
 - Suivi annuel car risque d'évolution vers MM ou MW
- *Dans tous les cas* : Amylose ? Maladie des dépôts ? Cryoglobuline ?
- *Suivi de l'Ig monoclonale*
= quantification à l'électrophorèse des protéines plasmatiques (+++)



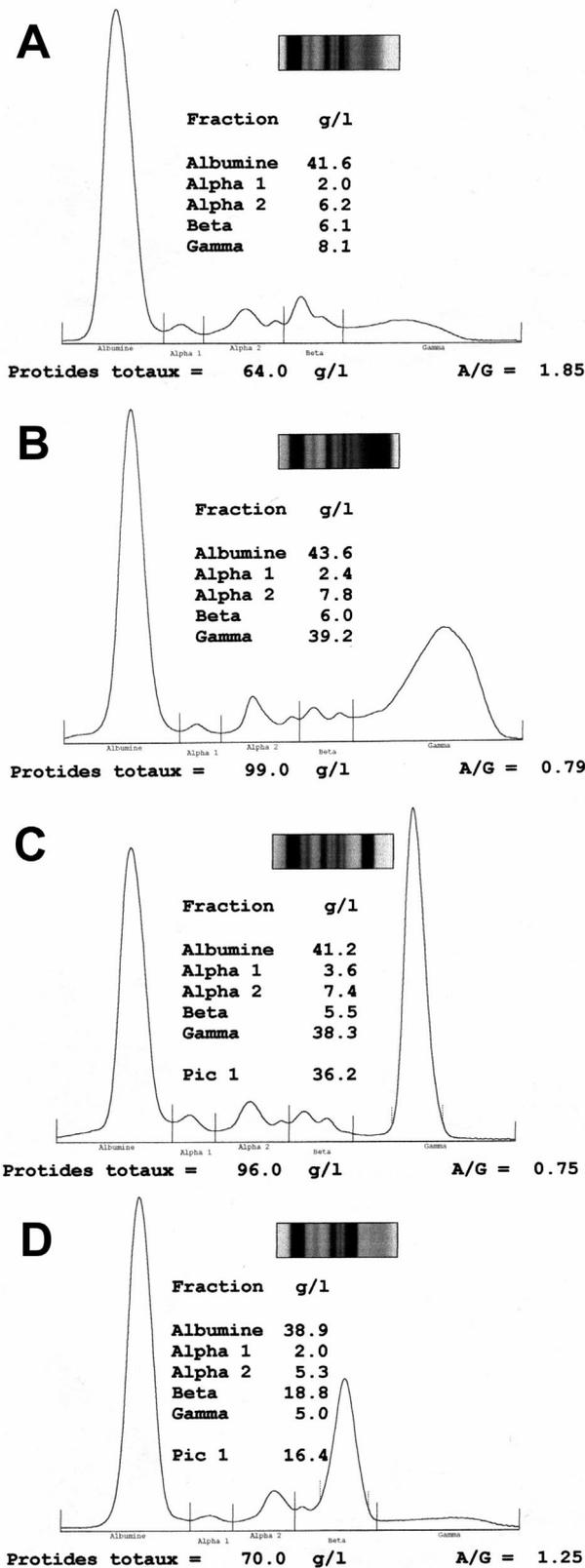


Figure 1. Electrophorèse des protéines plasmatiques. (A) EPP normale. (B) Hypergammaglobulinémie polyclonale chez un patient VIH+. (C) Immunoglobuline monoclonale (36,2 g/dL) migrant dans la fraction des g-globulines chez un patient présentant un myélome à IgGk. (D) Immunoglobuline monoclonale (16,4 g/dL) migrant dans la fraction des β -globulines chez un patient présentant un myélome à IgAk. (C,D) Diminution des γ -globulines polyclonales (Dr D. Bengoufa, Hôp. Saint-Louis, Paris).

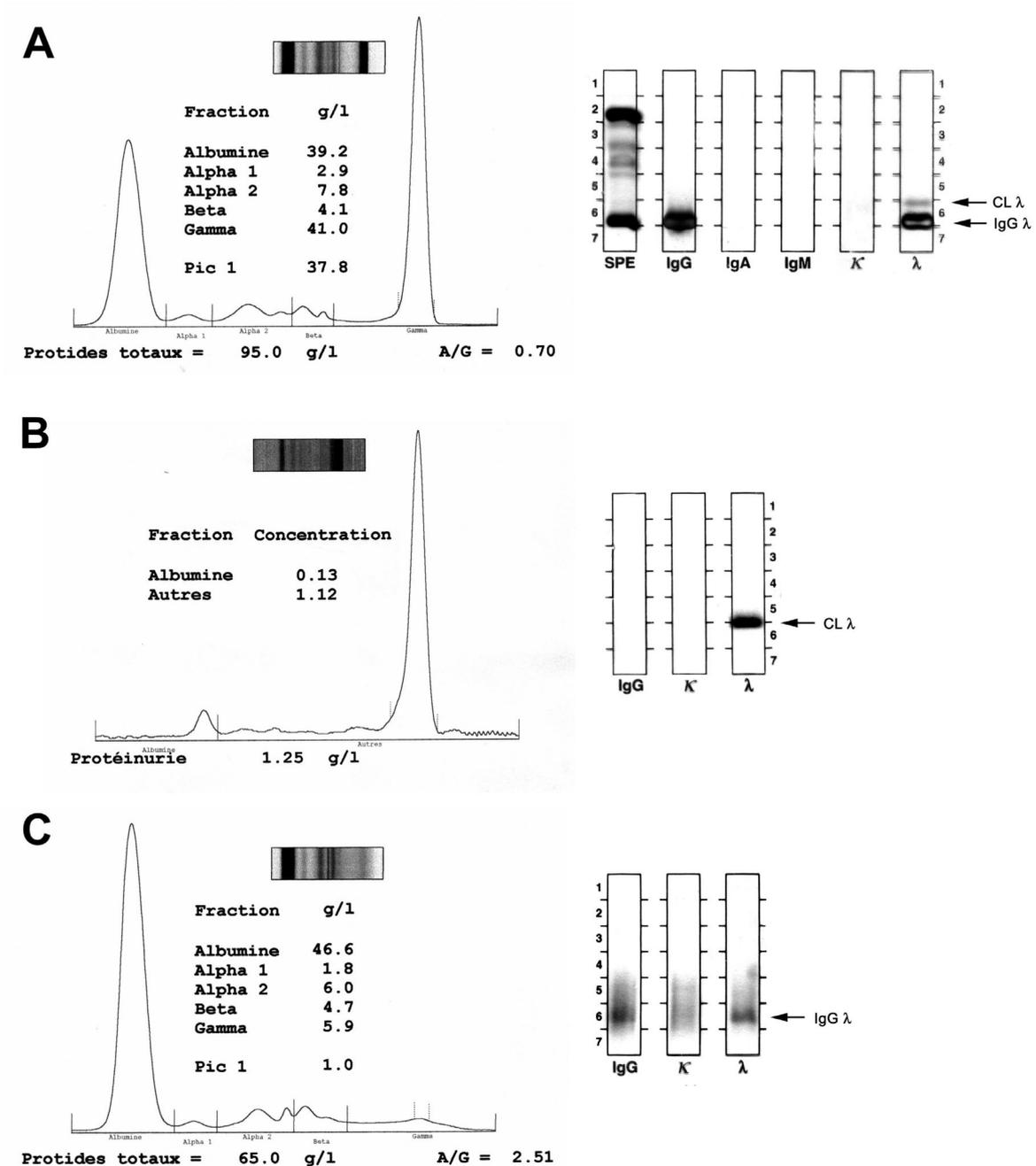


Figure 2. Myélome multiple IgG λ. Bilan sanguin (A) et urinaire (B) au diagnostic et bilan sanguin (C) trois ans après un traitement par autogreffe. (A) Au diagnostic, l'EPP (à gauche) montre que l'hyperprotidémie (95 g/L) est liée à une fraction monoclonale (37,8 g/L) migrant dans les g-globulines. L'IFP (à droite) indique qu'il s'agit d'une IgGλ et détecte également une chaîne légère λ circulante. (B) L'EPU (à gauche) montre que la protéinurie (1,25 g/L) est essentiellement composée de chaîne légère dont la nature et l'isotype sont confirmés par l'IFU (protéinurie de Bence Jones λ). (C) Après le traitement, l'EPP permet de suivre la décroissance du pic monoclonal par intégration (< 1 g/L) et la remontée des immunoglobulines polyclonales. L'IFP confirme que ce pic résiduel correspond à l'IgGλ détectée initialement (Dr D. Bengoufa, Hôp. Saint-Louis, Paris).

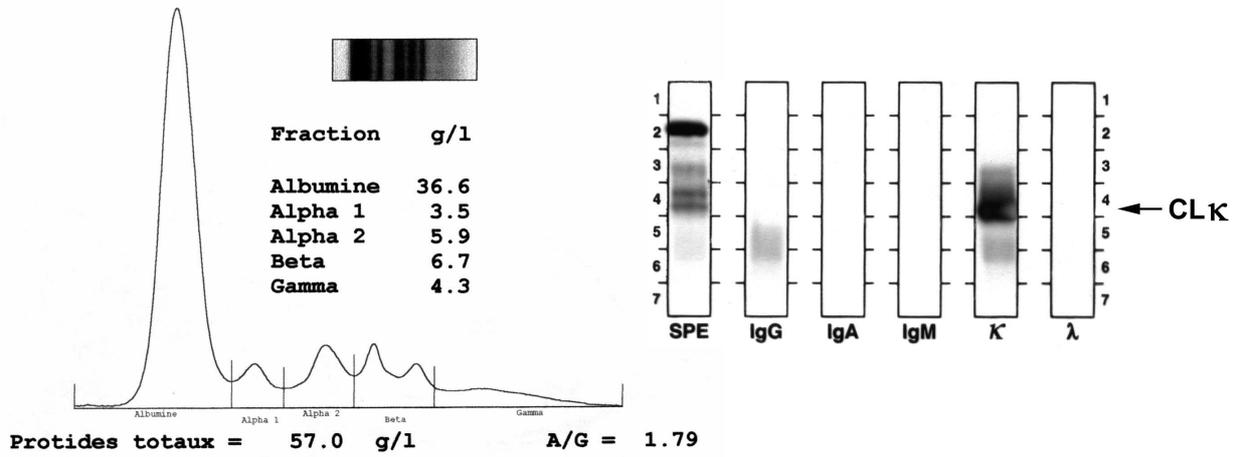


Figure 3. Myélome à chaîne légère κ . L'EPP montre une hypogammaglobulinémie dans un contexte d'hypoprotidémie (57 g/L). L'IFP (à droite) montre que le deuxième pic des β -globulines correspond à une chaîne légère κ (Dr D. Bengoufa, Hôp. Saint-Louis, Paris).

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

RHUMATOLOGIE IMMUNOLOGIE

Immunoglobuline monoclonale

1-8-126

Dr Cyrille CONFAVREUX
Interne des Hôpitaux de Lyon

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Immunoglobuline monoclonale

Objectifs :

- Diagnostiquer une immunoglobuline monoclonale

I- DÉFINITION

Le taux physiologique des gammaglobulines varie physiologiquement entre 5 et 15 g/l. Il reflète la sécrétion physiologique des anticorps par les plasmocytes.

La détection en technique standard d'électrophorèse d'une immunoglobuline monoclonale est possible à partir d'un taux de 1g/l.

Dans l'immunoglobuline monoclonale, il y a synthèse d'une forme unique d'immunoglobuline par une population lymphoïde B clonale maligne ou non.

II- CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES

- Découverte fortuite sur un bilan systématique d'une hyperprotidémie.
- Bilan d'une vitesse de sédimentation élevée.
- Bilan d'une altération d'état général.
- A l'occasion du diagnostic spécifique de la maladie causale en présence d'autres signes. Par exemple géodes osseuses, tassement vertébral suspect, hépatomégalie, adénopathies.

Le diagnostic doit se faire en deux temps : tout d'abord l'identification précise de l'immunoglobuline monoclonale. Ensuite en reprenant l'examen clinique approfondi pour chercher des signes orientant vers telle ou telle pathologie que l'on affirmera par un bilan approprié sur point d'appel uniquement.

Pour une gammopathie monoclonale isolée l'enjeu est de ne pas rater un myélome ou un Waldenstrom par rapport à une MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance).

Ailleurs, l'immunoglobuline monoclonale s'intègre dans un tableau clinique plus global.

III- CARACTÉRISATION BIOLOGIQUE

1) **La vitesse de sédimentation (VS)** ici conséquence directe du pic sérique monoclonal est souvent très augmentée, supérieure à 100 mm à la première heure. La VS est normale en cas de:

- chaînes légères,
- cryoglobulinémie.

2) L'immunoglobuline monoclonale :

a) Les analyses sanguines :

- Sur l'électrophorèse des protéines plasmatiques :
un " pic monoclonal des gammaglobulines " (bande étroite homogène et dense) surajouté aux immunoglobulines physiologiques (= aspect pic sur la colline) ou dans les formes avec étouffement de la lymphopoïèse par un aspect de pic dans la vallée (diminution des Ig physiologiques). Rarement en cas d'IgA, le pic est en β globulines.
- L'immunofixation ou immunoélectrophorèse des protéines sanguines permet la caractérisation de l'immunoglobuline (type de chaîne légère).
Dans les myélomes à chaînes légères, on observe typiquement l'absence de pic mais une hypogammaglobulinémie et des chaînes légères circulantes (détectées uniquement par les techniques très sensibles récentes ; sinon on ne les retrouve que dans les urines).
- Hyperprotidémie si le taux est important.

b) L'analyse des urines est systématique et comprend :

- protéinurie des 24 heures,
 - électrophorèse des urines concentrées,
 - immuno-électrophorèse des protides urinaires.
- L'immunoélectrophorèse des urines confirme les myélomes à chaînes légères (kappa/lambda). La recherche d'une protéinurie thermosoluble de Bence Jones était classique mais n'est plus effectuée.

3) **Dosage pondéral des immunoglobulines** par la méthode d'immunodiffusion radiale de Mancini permet de doser les IgG, les IgA et les IgM et montre fréquemment une diminution, voire un effondrement des autres classes d'immuno-globulines.

4) **Le myélogramme** par ponction sternale ou iliaque est indispensable. Il recherche un myélome avec une plasmocytose médullaire >10% et le caractère dystrophique des plasmocytes (cellule de Mott). Il existe des états inflammatoires rares avec plus de 10 % de plasmocytes mais d'aspect normal pour lesquels le diagnostic de myélome n'est pas retenu (plasmocytose réactionnelle). Contrôle à distance.

IV- ETIOLOGIES

A/ Lymphoproliférations B malignes

1) **Le myélome multiple (Q 166)**

2) **La macroglobulinémie de Waldenstrom :**

Prolifération maligne lympho-plasmocytaire sécrétant une IgM monoclonale et la portant aussi en membranaire (stade intermédiaire entre le petit lymphocyte et le plasmocyte). Elle est individualisée du myélome en raison de :

- la présence d'adénopathies et d'une hépatosplénomégalie.
- un syndrome d'hyperviscosité et d'hypervolémie plasmatique fréquent (donc ne pas corriger l'anémie éventuelle de façon trop perfectionniste => surcharge !)
- l'absence de lésions osseuses et d'hypercalcémie.
- la rareté de l'atteinte rénale (absence d'excrétion rénale de l'IgM, rares chaînes légères).
- 10% des macroglobulines sont des cryoglobulines pures (macro-cryoglobulinémie) qui peuvent entraîner un sd de Raynaud.

- Neuropathie périphérique sensitivo-motrice distale de type mono-multinévrite (EMG + dans 50% des cas, clinique dans 5%) due à l'activité anti-myéline du composant monoclonal occasionnant des lésions démyélinisantes axonales. Cliniquement, le tremblement d'attitude et l'ataxie sont évocateurs. Indication d'échanges plasmatiques.

Le profil évolutif est plus proche d'une leucémie lymphoïde chronique avec une évolution longue et indolente (médiane de survie entre 5 et 10 ans). Le myélome à IgM est exceptionnel.

3) POEMS syndrome (rare)

Polyneuropathy périphérique sensitivomotrice

Organomegaly

Endocrinopathy

Monoclonal component (plasmocytome ou myélome dont la chaîne légère est lambda et l'atteinte osseuse plutôt condensante)

Skin lesions.

4) Maladies des chaînes lourdes :

Hémopathies lymphoplasmocytaires rares sécrétant une chaîne lourde incomplète (fragment Fc intact, fragment Fd délété) dont les manifestations cliniques dépendent de l'isotype.

a) *Maladie des chaînes lourdes gamma :*

= maladie de Franklin.

Patients d'âge et d'origine variée présentant :

- altération d'état général : fièvre, faiblesse, malaise.
- anémie et autre insuffisance médullaire
- adénopathies et hépatosplénomégalie.
- manifestations auto-immunes associées fréquentes : AHAI, LED, PR, thyroïdite, myasthénie.
- le plus évocateur sont des troubles respiratoires hauts et un œdème palatin en rapport avec l'atteinte de l'anneau de Waldeyer.

Le diagnostic repose sur l'identification du composé monoclonal circulant.

Evolution rapidement fatale souvent suite complications infectieuses.

b) *Maladie des chaînes lourdes alpha :*

= maladie de Seligman

= maladie immunoproliférative de l'intestin grêle (IPSID)

= lymphome méditerranéen (car décrit initialement dans le pourtour méditerranéen).

Hémopathie à lymphocytes B qui touche les sujets jeunes des pays méditerranéens, d'Asie, d'Amérique du Sud où les parasitoses intestinales sont fréquentes.

Elle est caractérisée par une infiltration de la lamina propria de l'intestin grêle par des cellules lymphoplasmocytaires sécrétant une chaîne alpha tronquée.

Le tableau clinique inaugural typique rassemble :

- une diarrhée chronique,
- des douleurs abdominales,
- un syndrome de malabsorption avec un amaigrissement et hypoalbuminémie.
- des adénopathies mésentériques et para-aortiques.

L'identification de la chaîne lourde est difficile car elles ont tendance à se polymériser entre elles, donnant un aspect plus " d'étalement " que de pic franc à l'électrophorèse. Intérêt de la biopsie duodéno-jéjunale.

Progressivement l'infiltrat lymphoplasmocyttaire (initialement réactionnel chronique à l'infection) subi une transformation maligne en lymphome immunoblastique.

Le traitement par antibiothérapie (cyclines) surtout dans les formes précoces a de bons résultats. Dans les formes plus avancées il est associé à une polychimiothérapie de type lymphome de haut grade.

NB : Ne pas confondre cette maladie avec le lymphome de bas grade extraganglionnaire de la zone marginale de localisation gastrique associé à *H Pylori* (= lymphome de MALT gastrique) dont le traitement nécessite aussi le traitement de l'infection (inhibiteur de la pompe à proton et amoxicilline).

c) Maladie des chaînes lourdes mu :

Exceptionnelle. Très proche d'une leucémie lymphoïde chronique.

5) Leucémie lymphoïde chronique :

Ce sont des lymphocytes B monoclonaux dans laquelle l'immunoglobuline monoclonale est membranaire.

Dans quelques cas exceptionnels, elle est produite sous forme circulante.

6) Association parfois à un lymphome malin non hodgkinien.

B/ Lymphoproliférations B bénignes :

1) MGUS :

" Monoclonal Gammopathy of Undetermined Signification " anciennement appelé gammopathie bénigne.

L'incidence augmente avec l'âge et touche les sujets de plus de 60 ans.

Le diagnostic est porté **après élimination** par un bilan complet d'un myélome sur les critères suivants :

- absence de manifestation osseuse clinique et radiologique.
- pic monoclonal IgG ou IgA faible (inférieur à 20 g/l), sans retentissement sur les autres Ig. Stabilité dans le temps.
- absence de chaîne légère monoclonale urinaire ou de protéinurie de Bence-Jones.
- plasmocytose médullaire inférieure à 10%.
- calcémie et fonction rénale normales.
- pas d'insuffisance médullaire.
- β -2 microglobuline est normale.

La surveillance est fondamentale car on estime à 25% la proportion des patients évoluant vers un myélome multiple. Afin de mieux stratifier les MGUS à risque, des études de diagnostic moléculaire par technique FISH (recherche de translocation) sont en cours.

2) En association à une à une affection non maligne :

- Déficit immunitaire primitif ou secondaire,
- Mucinose papuleuse, pyoderma gangrenosum,
- Maladies auto-immunes (myasthénie) et connectivite (LED, PR)
- Infections chroniques : suppuration bactérienne chronique,
- Infection virale,
- Hépatopathies chroniques,
- Amylose primitive AL.

POINTS FORTS ...

Les grands cadres sont :

- **Les Sd lymphoprolifératifs B malins :**
 - Le myélome multiple + + +**
 - Le Waldenström.**
 - Les autres sont rares (POEMS, LLC, maladies des chaînes lourdes).**
- **Les Sd lymphoprolifératifs bénins :**
 - La MGUS (surveillance car 25% évoluent vers un myélome multiple).**
 - L'association à une maladie générale.**

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

DERMATOLOGIE

IMMUNOLOGIE

Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des anti-phospholipides

1-8-117

Dr Pierre-André BECHEREL

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferecehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des anti-phospholipides

Objectifs :

- Diagnostiquer un lupus érythémateux disséminé et un syndrome des anti-phospholipides.

- Le Lupus Erythémateux Disséminé (LED) ou systémique est une connectivite fréquente avec des manifestations cliniques variées.
- Il est caractérisé par la production d'anticorps anti-nucléaires et particulièrement d'anticorps anti-ADN natif.

EPIDEMIOLOGIE

- Le LED survient 85 fois sur 100 chez la femme, généralement en période d'activité ovarienne. La prévalence (15 à 50 nouveaux cas annuels pour 100 000) est plus élevée dans la race noire.

PATHOGENIE

- Le lupus résulte vraisemblablement d'interactions entre des gènes de susceptibilité et des facteurs d'environnement. Cette interaction a pour conséquence une réponse immune anormale comportant une hyperréactivité lymphocytaire T et B qui n'est pas réprimée par les circuits habituels d'immunorégulation et la production d'auto-anticorps en particulier d'anticorps antinucléaires et d'anticorps anti-ADN.
- Les arguments en faveur d'une prédisposition génétique de la maladie sont les suivants: la fréquence de la maladie est augmentée chez les jumeaux monozygotes comparés aux jumeaux hétérozygotes, 10 p. 100 des patients lupiques ont plus d'un des membres de leur famille atteint de la maladie. Plusieurs gènes sont probablement impliqués. Les quelques marqueurs mis en évidence ont peu d'intérêt pratique à l'exception des déficits en protéines du complément. La présence d'un déficit homo- ou hétérozygote en C4 prédispose au lupus.
- Les facteurs d'environnement qui déclenchent une poussée de la maladie sont pour la plupart inconnus à l'exception des rayons ultraviolets B (280-320 nm). Bien que de nombreux médicaments puissent induire une maladie apparentée au lupus, des différences cliniques et

immunologiques existent entre le lupus induit et le lupus spontané. L'appartenance au sexe féminin est un facteur de susceptibilité évident puisque la prévalence chez les femmes en âge de procréer est 7 à 9 fois supérieure à la prévalence chez les hommes, tandis que le sexe ratio femme/homme est de 3 pour 1 au cours des périodes pré- et postménopausiques.

DIAGNOSTIC CLINIQUE

- En raison du polymorphisme de l'affection, la description d'une forme typique est impossible. Les principales manifestations de la maladie sont décrites avec indication de leur fréquence. Les atteintes viscérales, qui peuvent toutes révéler la maladie, sont volontiers accompagnées lors des poussées de signes généraux : fièvre, asthénie, amaigrissement.

A - LES MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES

- Elles sont fréquentes (80 %) et variées, tantôt considérées comme spécifiques du fait d'une histologie évocatrice du lupus, ailleurs non spécifiques. Certaines d'entre elles peuvent précéder les autres manifestations systémiques de plusieurs années.

1. Lésions dites "spécifiques"

- Elles prédominent sur les zones exposées en raison de leur fréquente photosensibilité.
- L'érythème en vesperilio (60 %), qui a donné son nom à la maladie, touche le nez et les pommettes ; il est maculeux ou maculo-papuleux, finement squameux, rarement prurigineux, à bordure émiettée, des lésions similaires peuvent être observées, essentiellement sur le décolleté et les membres.
- Le lupus discoïde, plus volontiers observé dans les formes chroniques purement cutanées, est également présent dans 15 % des lupus disséminés. Il associe trois lésions élémentaires : érythème, squames et atrophie séquellaire laissant sur le cuir chevelu une alopecie définitive en plaques.
- Les lésions érythémateuses des faces d'extension des coudes et des genoux, et les lésions érosives des muqueuses, en particuliers buccales, sont cliniquement aspécifiques, mais ont cependant une histologie de lupus.
- Le lupus subaigu, caractérisé cliniquement par des lésions annulaires (proches de celles du rare lupus néonatal) ou des lésions psoriasiformes, s'associe à la présence d'anticorps anti-SSA. Les atteintes viscérales graves sont théoriquement rares.
- L'examen anatomopathologique des atteintes "spécifiques" révèle des lésions épidermiques et dermiques avec une atrophie du corps muqueux, des lésions des kératinocytes basaux et un infiltrat lymphocytaire périvasculaire et/ou périannexiel. En immunofluorescence directe, existent des dépôts d'immunoglobulines (IgG, A ou M) et/ou de complément (C1q, C3) à la jonction dermoépidermique. Ces dépôts sont retrouvés dans 90 % des cas en peau pathologique, mais ils sont également présents en peau saine (dans 60 % des cas en zone exposée et 30 % en zone non exposée).

2. Lésions non spécifiques

*a) Elles sont le plus souvent secondaires à une atteinte vasculaire, inflammatoire (vasculari-
te) ou thrombotique*

– Livedo, urticaire, purpura infiltré plus ou moins nécrotique, érythème violine des paumes, érythème télangiectasique de la face dorsale des doigts, lésions pulpaire purpuriques à centre blanchâtre, gangrènes punctiformes.

b) La chute de cheveux

– Fréquente dans les poussées de la maladie, elle peut aboutir à une alopécie plus ou moins diffuse, régressive avec le traitement du LED.

c) Les panniculites et le lupus bulleux sont rares.

B - LES MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES

- Souvent inaugurales, elles sont presque constantes et figurent volontiers au premier plan du tableau clinique : parfois simples arthromyalgies, plus souvent arthrites vraies (75 %). Ces arthrites peuvent évoluer sur un mode variable :
 - Oligo ou polyarthrite aiguë fébrile, bilatérale et symétrique, accompagnant ou non une poussée viscérale.
 - Arthrite subaiguë.
 - Plus rarement arthrite chronique.
- Les articulations les plus fréquemment atteintes sont les métacarpo-phalangiennes, les interphalangiennes proximales, le carpe, les genoux et les chevilles. Les déformations des mains sont rares et alors réductibles (rhumatisme de Jaccoud). Les radios ne montrent pas de destructions ostéocartilagineuses, à la différence de la polyarthrite rhumatoïde. Plus rarement, on peut observer des ténosynovites ou des arthrites septiques. Les ruptures tendineuses et les ostéonécroses aseptiques sont favorisées par la corticothérapie. Les atteintes musculaires sont beaucoup plus souvent provoquées par les corticoïdes que par le LED ; cependant, le diagnostic différentiel avec la dermatomyosite est parfois difficile.

C - LES MANIFESTATIONS RENALES

- Elles ont une importance pronostique majeure. Leur fréquence, estimée sur les paramètres biologiques usuels, est comprise entre 35 et 55 % ; elle est beaucoup plus élevée si l'on se base sur les données de l'histologie couplée à l'immunofluorescence. L'atteinte rénale survient en règle dans les premières années d'évolution. L'existence de rares observations de néphropathies histologiquement sévères sans traduction biologique entretient une controverse sur l'opportunité de pratiquer systématiquement une P.B.R. chez toute patiente atteinte de LED. En l'absence de protéinurie, ce geste semble devoir être réservé aux seuls malades atteints d'un lupus d'apparition récente, cliniquement et biologiquement sévère.
- L'étude histologique montre des lésions principalement glomérulaires, mais aussi tubulo-interstitielles et parfois vasculaires qui coexistent fréquemment sur une même biopsie. On distingue les lésions actives, susceptibles de régresser sous traitement, et les lésions inactives irréversibles, faisant chacune l'objet d'un indice quantitatif. La classification de l'OMS reconnaît 6 classes :
 - Glomérule normal en microscopie optique et immunofluorescence (classe I) ; cet aspect est rare.
 - Glomérulonéphrite mésangiale pure (classe II) ; le mésangium est le siège de dépôts immuns et parfois d'une hypercellularité. La traduction biologique est modeste ou absente, le pronostic spontané généralement favorable.
 - Glomérulonéphrite segmentaire et focale (classe III) ; en plus des aspects précédents, on observe en microscopie optique des lésions nécrotiques et prolifératives d'une partie des capillaires de moins de 50 % des glomérules. Les dépôts immuns sont présents, en quantité modérée, dans les capillaires de nombreux glomérules. La traduction biologique se limite souvent à une protéinurie modérée. L'évolution ultérieure vers une forme diffuse n'est pas exceptionnelle.

- Glomérulonéphrite proliférative diffuse (classe IV) ; c'est la forme la plus fréquente et la plus grave. Histologiquement, les lésions élémentaires sont identiques à celles de la forme précédente, mais elles sont plus marquées et la majorité des glomérules sont touchés à des degrés divers : nécrose, prolifération des cellules mésangiales et endothéliales ; dépôts endomembraneux responsables du classique aspect en "wire-loop" des capillaires. La prolifération épithéliale, donnant naissance à des croissants extracapillaires, est un signe de gravité. L'étude en immunofluorescence révèle l'abondance et la diffusion extrêmes des dépôts granuleux d'IgG, IgM, IgA, C1q, C3 et C4. Cette atteinte proliférative diffuse se traduit par une protéinurie franche, et souvent par un syndrome néphrotique impur associant hématurie microscopique, H.T.A. et insuffisance rénale. Sous l'influence du traitement, les lésions actives sont susceptibles de guérir, comme le montrent les P.B.R. de contrôle.
- Glomérulonéphrite extramembraneuse (classe V) ; la paroi des capillaires glomérulaires est épaissie de façon diffuse et régulière par des dépôts immuns. Selon les cas, ces lésions peuvent exister de façon isolée : c'est la classe Va, comparable aux extramembraneuses idiopathiques, ou bien s'associer aux autres atteintes déjà décrites (classes V b, c, d). Quand les lésions prolifératives sont absentes ou modestes, le tableau clinique est généralement celui d'un syndrome néphrotique avec hématurie microscopique, sans HTA, ni insuffisance rénale.
- Sclérose glomérulaire (classe VI), dont l'autonomie n'est pas reconnue par tous les auteurs.
- Quand la néphropathie lupique aboutit malgré le traitement à une insuffisance rénale terminale, l'évolutivité du lupus tend à diminuer. Les taux de survie en hémodialyse sont satisfaisants, les récurrences de néphropathie lupique après transplantation exceptionnelles.

D - LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

- Elles concernent essentiellement le système nerveux central et revêtent une signification souvent péjorative. Leur expression clinique est très variable (30-60 %) :
- Crises comitiales généralisées ou focalisées, pouvant précéder les autres manifestations de plusieurs années, et posant alors le problème diagnostique d'un lupus induit par les anticorps.
- Manifestations centrales déficitaires, d'installation plus ou moins rapide : hémiplégie, monoplégie, voire paraplégie.
- Une méningite lymphocytaire aseptique ne peut être attribuée à la maladie lupique qu'après avoir éliminé une surinfection opportuniste, notamment tuberculeuse ou mycotique.
- Plus rarement : chorée, troubles de conscience, syndromes encéphaliques graves, paralysie des nerfs crâniens, neuropathie périphérique.
- Les migraines, fréquentes et parfois richement accompagnées, ne doivent pas être confondues avec une manifestation organique.
- En dépit de l'apport de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire, les mécanismes responsables de l'atteinte neurologique centrale du LED restent relativement mal compris. La place des phénomènes thrombotiques artériels, voire veineux, est probablement primordiale. Certains accidents ischémiques paraissent liés à des embolies d'origine valvulaire cardiaque, en particulier quand le LED s'associe à un syndrome des anti-phospholipides (SAPL), dont les marqueurs biologiques doivent être recherchés devant toute atteinte centrale.
- Les troubles psychiques sont fréquents (20 %) et peuvent comporter un risque suicidaire : troubles de l'humeur (dépression, accès maniaque), syndrome confusionnel, bouffée délirante aiguë. Ces troubles peuvent relever de mécanismes extrêmement divers (neuro-lupus, état réactionnel, complication du traitement corticoïde) qu'il importe d'analyser avec soin, car ils conduisent à des sanctions thérapeutiques radicalement opposées.

E - LES MANIFESTATIONS VASCULAIRES

- **Le phénomène de Raynaud** (15-45 %) précède parfois les autres manifestations du lupus. Les gangrènes distales des membres sont rares.
- **L'hypertension artérielle**, dont la fréquence est diversement appréciée (20 à 60 % selon les critères retenus), est souvent présente en cas de glomérulopathie grave et/ou de corticothérapie. La survenue d'une HTA "maligne" est parfois secondaire à des phénomènes thrombotiques intrarénaux.
- **Une vascularite est fréquemment retrouvée anatomiquement** au niveau de la peau, des reins ou du système nerveux central. Ces lésions, non spécifiques, sont très diverses quant à leur sévérité, leur diffusion et leur aspect histologique, allant de la classique angéite leucocytoclasique à la "vascularite lymphocytaire" ; au niveau artériolaire, on peut rencontrer des lésions indiscernables de celles de la périartérite noueuse.
- **Quand le LED s'accompagne d'anticorps antiphospholipides**, les thromboses veineuses ou artérielles sont particulièrement fréquentes. Elles surviennent sur un vaisseau indemne d'inflammation pariétale, et peuvent toucher tous les territoires, dont la veine cave, les veines rénales et les sinus cérébraux.

F - LES MANIFESTATIONS CARDIAQUES

- Elles peuvent toucher les trois tuniques :
 - Les péricardites (30 %), parfois révélatrices, sont fréquemment latentes et découvertes par une échographie systématique. Leur corticosensibilité est spectaculaire.
 - L'atteinte myocardique spécifique du lupus se traduit par une insuffisance cardiaque congestive et des troubles du rythme ou de la conduction. En pratique, il est souvent difficile de faire la part de l'inflammation myocardique (rare) et des conséquences cardiaques de l'HTA et/ou de la rétention hydrosodée (fréquentes).
 - L'endocardite de Libman-Sacks, autrefois diagnostiquée post-mortem en raison de sa fréquente latence clinique, est aujourd'hui reconnue grâce à l'échographie. Elle est souvent associée au SAPL. Anatomiquement, les lésions (épaississement valvulaire, végétations de petite taille) prédominent sur les valves du cœur gauche. Cette endocardite expose à diverses complications : dégradation hémodynamique, greffe oslérienne, thrombose valvulaire source d'embolies artérielles.
- Enfin, les rares cas d'insuffisance coronarienne sont généralement secondaires à l'athérome précoce favorisé par la corticothérapie prolongée.

G - LES MANIFESTATIONS RESPIRATOIRES

- **Les pleurésies lupiques** (30 %), uni ou bilatérales, exsudatives et lymphocytaires, parfois cliniquement latentes, sont très corticosensibles. Elles doivent être distinguées des épanchements pleuraux satellites d'une embolie pulmonaire.
- **Les atteintes pulmonaires** (15 %) sont diverses. Leur traduction clinique est inconstante : toux, hémoptysie, dyspnée, parfois anomalies auscultatoires. Radiologiquement, l'aspect le plus fréquent est celui d'infiltrats bilatéraux non systématisés migrants et récidivants ou d'atélectasies en bande. La survenue d'une pneumopathie au cours d'un LED traité doit faire avant tout rechercher une étiologie infectieuse, notamment tuberculeuse.
- **L'hypertension artérielle pulmonaire**, rare, peut compliquer des migrations pulmonaires répétées ou survenir de façon "primitive".

H - MANIFESTATIONS DIVERSES

- Les adénopathies, surtout périphériques, sont fréquentes, la splénomégalie plus rare.
- Les douleurs abdominales relèvent de mécanismes variés ; elles sont souvent secondaires à la toxicité gastro-duodénale des anti-inflammatoires. Les pancréatites et les perforations intestinales liées à une vascularite mésentérique sont de pronostic très sévère.
- Une hépatomégalie modérée est fréquemment constatée. L'association avec une hépatite auto-immune de type I est plus rare. La survenue d'une ascite peut résulter de mécanismes divers ; elle impose notamment d'éliminer un syndrome de Budd-Chiari.
- Les atteintes oculaires correspondent à des entités variées : rétinite dysorique fréquente, mais spécifique, névrite optique, thrombose des vaisseaux rétiniens. L'association à un syndrome de Gougerot-Sjögren est souvent retrouvée si on la recherche systématiquement.

SIGNES BIOLOGIQUES

A - ANOMALIES DES PROTEINES DE L'INFLAMMATION

- Les poussées lupiques sont généralement accompagnées par un syndrome inflammatoire net : élévation de la VS, hyperfibrinémie, hyper alpha 2-globulinémie. La CRP reste peu élevée, sauf en cas d'infection concomitante. Une hyper-gammaglobulinémie polyclonale isolée peut être responsable à elle seule de l'élévation de la VS dans un lupus par ailleurs calme.

B - LES MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES

- Elles portent sur les trois lignées.
- **Une anémie, le plus souvent inflammatoire**, est présente lors des poussées. L'anémie hémolytique auto-immune à test de Coombs IgG-complément, parfois révélatrice, est rencontrée dans 5 à 10 % des cas ; elle est généralement corticosensible. Les autres causes d'anémie (insuffisance rénale, érythroblastopénie, microangiopathie thrombotique...) sont plus rares.
- **La leucopénie modérée**, habituellement lors des poussées, résulte d'une lymphopénie et parfois d'une neutropénie. La lymphopénie concerne surtout les lymphocytes T.
- **Une thrombopénie périphérique** est présente dans 10 à 20 % des cas. Elle est parfois responsable d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux, plus rarement viscéral. Cette thrombopénie peut précéder de plusieurs années les autres manifestations de la maladie. Elle est liée à la présence d'anticorps antiplaquettaires. Sa corticosensibilité est variable.
- **Les troubles de l'hémostase** sont dominés par la présence d'un anticorps antiprothrombinase (15 à 35 % des cas), aussi appelé anticoagulant circulant de type lupique. Il est dépisté in vitro par un allongement du temps de céphaline activée non corrigé par l'adjonction de plasma témoin. In vivo, l'antiprothrombinase n'est pas responsable d'hémorragies, mais au contraire s'associe à une incidence accrue de thromboses artérielles et/ou veineuses dans le cadre du SAPL.

C - LES ANOMALIES SEROLOGIQUES

- Les auto-anticorps de spécificité variée sont dominés par les facteurs anti-nucléaires (FAN) ou anticorps anti-nucléaires.
- La recherche de cellules L.E., dont la formation résulte de l'action in vitro d'un anticorps anti-désoxyribonucléoprotéines insolubles, tombe aujourd'hui en désuétude en raison de son manque de spécificité.

- L'immunofluorescence indirecte sur foie de rat est une méthode globale de dépistage des FAN, très sensible (95 % environ), mais peu spécifique du LED ; elle est souvent positive dans d'autres connectivites, dans certaines hépatopathies et hémopathies lymphoïdes, et même avec un titre faible chez 2 à 4 % des sujets sains, surtout après 60 ans. Au cours du LED, divers aspects de fluorescence parfois associés peuvent être rencontrés :
 - Homogène : le plus fréquent, évocateur si le titre est supérieur à 1/500
 - Périphérique : plus rare, mais plus spécifique
 - Moucheté : lié à la présence d'anticorps dirigés contre un ou plusieurs antigènes nucléaires solubles (appelés aussi anti-ECT ou anti-ENA). Cet aspect s'observe aussi dans d'autres connectivites
 - Nucléolaire : rare dans le LED, plus fréquent dans la sclérodermie.
- La présence de FAN ne constitue qu'un test d'orientation, et il est indispensable de préciser leur spécificité. La recherche d'anticorps anti-ADN bicaténaire (aussi appelé natif) par le test radio-immunologique de Farr, immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* ou test ELISA, est un examen moins sensible (50 à 85 %) que l'étude des FAN, mais beaucoup plus spécifique du LED, dont il constitue aujourd'hui l'élément-clé du diagnostic biologique. En outre, le taux d'anticorps anti-ADN natif est bien corrélé à l'existence d'une atteinte rénale grave et à l'évolutivité du LED. Les anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles (anticorps anti ENA) sont détectés et identifiés par une réaction d'immunoprécipitation en gélose. On en distingue divers types, parfois associés :
 - Les anticorps anti-Sm sont peu fréquents (20 %), mais hautement spécifiques du LED
 - Les anticorps anti SS-A (ou Ro) dirigés contre des antigènes à la fois nucléaires et cytoplasmiques, sont rencontrés au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et du LED, notamment dans le lupus subaigu et le lupus néo-natal. Les anticorps anti SS-B (ou La) sont plus rares
 - Les anticorps anti-ribonucléoprotéines (anti RNP) sont rencontrés dans 30 % des LED et dans 100 % des connectivites mixtes (syndrome de Sharp).
- A côté des FAN, divers types d'auto-anticorps non spécifiques d'organe sont souvent rencontrés dans le LED : facteur rhumatoïde (20-40 %), anticorps anti-hématies, anti-plaquettes, anti-lymphocytes, anti-polynucléaires, anticorps anti-phospholipides.
- Les nombreux auto-anticorps produits au cours du LED sont à l'origine de la formation de complexes immuns circulants qui sont assimilables aux cryoglobulines mixtes de types III présentes lors des poussées.
- L'hypocomplémentémie, fréquente au cours du LED, peut relever de deux mécanismes :
 - Une consommation du complément fixé puis activé par les complexes immuns, circulants ou tissulaires, entraînant lors des poussées une chute du complément hémolytique total et/ou des fractions C3 et C4. Cette hypocomplémentémie est liée statistiquement à l'existence d'une atteinte rénale grave.
 - Un déficit constitutionnel familial de l'une des fractions du système complémentaire, anomalie qui prédispose au lupus. Chez les sujets porteurs d'un allèle dit "nul" de C4, la concentration en C4 est abaissée en permanence, et ne peut donc alors servir de marqueur évolutif.

FORMES CLINIQUES

A - SYNDROME DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES (SAPL)

- On désigne sous le terme d'anticorps anti-phospholipides 2 types principaux d'anticorps de spécificité voisine mais distincte :
 - Anti-prothrombinase (ou anticoagulant circulant de type lupique), dépisté in vitro par des test de coagulation.

- Anticorps anti-cardiolipine recherché par un test immunologique ELISA, responsables également de la dissociation de la sérologie syphilitique (en pratique : VDRL positif mais TPHA spécifique négatif).
- La signification de la présence isolée d'anticorps anti-beta 2 glycoprotéine 1 n'est pas clairement établie. La beta 2 glycoprotéine 1 est un cofacteur associé à la cardiolipine contre lesquels sont dirigés les anticorps anticardiolipine potentiellement thrombogènes.
- Au cours du LED, la présence de ces anticorps, sont associés à un risque accru de complications thrombotiques veineuses et/ou artérielles siégeant dans les territoires les plus divers, en particulier accidents ischémiques cérébraux et avortements spontanés précoces secondaires à des thromboses placentaires. D'autres manifestations sont également fréquentes dans ce contexte : valvulopathies, livedo, hémolyse et/ou thrombopénie périphérique auto-immunes. Le mécanisme des complications thrombotiques est encore mal compris. Au cours du SAPL, les thromboses relèvent donc d'un mécanisme différent de celui des artérites lupiques "vraies", dans lesquelles l'inflammation pariétale est l'élément primordial.
- Le SAPL est défini par l'association de manifestations cliniques (thromboses ou avortements répétés) et biologiques (présence d'anticorps anti-phospholipides). Historiquement identifié comme un sous-groupe au sein de la maladie lupique, il a été reconnu par la suite dans d'autres circonstances : connectivites non lupiques, néoplasies, insuffisance rénale, prise de certains médicaments (également inducteurs de lupus). Les anticorps anti-phospholipides sont fréquents lors de certaines infections (notamment infection par le VIH), mais s'associent rarement à des thromboses dans ce contexte. Enfin, le SAPL survient parfois en dehors de tout autre cadre pathologique : on parle alors de syndrome primaire des anti-phospholipides ; toutefois, avec le temps, certains de ces patients évoluent vers un lupus.

B - FORMES INTRIQUEES OU ASSOCIEES

- La coexistence d'un LED et d'un syndrome de Gougerot-Sjögren est fréquente. L'association simultanée ou successive d'un LED et d'une autre connectivite soulève parfois de difficiles problèmes nosologiques. Ainsi, le syndrome de Sharp, ou connectivite mixte, comprend un tableau initial associant un syndrome de Raynaud, des doigts boudinés, une polyarthrite non destructrice, des myalgies et un titre élevé de facteurs anti-nucléaires donnant une fluorescence de type moucheté, dirigés contre l'U1 RNP. Avec le temps, cette symptomatologie bénigne demeure inchangée chez certains patients alors que chez d'autres apparaissent les manifestations spécifiques d'une connectivite définie : lupus, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde ou dermatomyosite.

C - GROSSESSE

- Le risque de poussée lupique grave chez la mère est importante si la maladie est évolutive au début de la grossesse, s'il existe une néphropathie et/ou une HTA préalables, et si le traitement corticoïde est interrompu par erreur. A l'inverse, la grossesse n'est pas déconseillée si le lupus est en rémission depuis plus de 6 mois, avec une fonction rénale normale.
- Les risques pour le fœtus sont divers. La présence chez la mère d'anticorps antiphospholipides expose au risque d'avortements spontanés précoces. Après un premier avortement, la probabilité de mener spontanément une grossesse à terme est très réduite, mais les traitements sont souvent efficaces. Le lupus néo-natal (bloc auriculo-ventriculaire complet, éruption cutanée néonatale transitoire) est lié à la présence chez la mère d'anticorps anti-SSA. Enfin, les risques de prématurité, de souffrance foetale et de mortinatalité sont accrus chez les enfants de mère lupique.

D - LES LUPUS INDUITS

- Ils sont secondaires à l'administration prolongée de certains médicaments dont la liste est indiquée sur le tableau I. La longueur de cette liste ne doit pas masquer le rôle prépondérant d'un nombre restreint de substances : INH, D-pénicillamine, chlorpromazine, certains anti-convulsivants et b bloqueurs, minocycline. Pour de nombreux autres médicaments, les observations de lupus induits sont exceptionnelles et/ou discutables. Les oestro-progestatifs constituent un cas particulier ; en effet, ils sont souvent responsables de poussées lupiques, mais ne semblent pas créer un authentique lupus.
- Les lupus induits surviennent généralement à un âge plus tardif que celui du lupus spontané ; la prédominance féminine est beaucoup moins marquée et le terrain génétique différent. Le tableau clinique est dominé par des signes généraux d'importance variable et des manifestations rhumatologiques, pleuropulmonaires et/ou péricardiques. Les atteintes rénales et neurologiques sont exceptionnelles, ce qui explique la bénignité des lupus induits. Leur profil biologique est particulier : le taux très élevé des FAN, souvent supérieur à 1/2 000, contraste avec l'absence habituelle d'anticorps anti-ADN natif et d'hypocomplémentémie ; les anticorps anti-histones sont très fréquemment présents. L'arrêt du médicament inducteur suffit généralement à faire régresser les manifestations cliniques en quelques jours ou semaines ; une courte corticothérapie est parfois utile. Les anomalies biologiques sont nettement plus longues à disparaître. La réintroduction ultérieure du traitement inducteur est proscrite.

DIAGNOSTIC POSITIF

- Le diagnostic de LED repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.
- L'American Rheumatism Association a publié en 1982 une liste révisée de 11 critères, un nombre minimum de 4 étant exigé pour retenir le diagnostic de LED avec une sensibilité et une spécificité de 96 % (tableau II). L'intérêt de ces critères est essentiellement d'ordre collectif, leur valeur diagnostique n'étant pas absolue à l'échelon individuel.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

- La maladie luidique évolue par poussées successives entrecoupées de périodes de rémission de durée et de qualité très variables. On oppose schématiquement des formes bénignes ambulatoires, principalement cutané-articulaires et des formes graves associant diverses atteintes viscérales.
- La surveillance biologique du LED comporte : les examens biologiques usuels, la recherche régulière d'une protéinurie, des dosages répétés des anticorps anti ADN natif et du complément (CH 50, C3, C4) en l'absence de déficit constitutionnel. La réapparition d'anomalies immunologiques après une période de normalisation laisse présager une exacerbation clinique, mais cette notion statistique souffre de nombreuses exceptions individuelles.
- Le pronostic du lupus s'est considérablement amélioré depuis 30 ans, notamment en raison du diagnostic des formes frustes et du meilleur maniement des thérapeutiques. Le taux de survie à 10 ans est d'environ 90 %.
- L'analyse des causes de mortalité montre, outre la responsabilité propre de la maladie, la part croissante des infections notamment opportunistes, de l'athérome accéléré et des néoplasies, soulignant les risques liés à l'utilisation prolongée des corticoïdes et des immunosuppresseurs.

PRINCIPES DU TRAITEMENT

A - REGLES GENERALES

- La prise en charge se fixe plusieurs objectifs :

1. A court terme

- Assurer le confort quotidien, préserver les fonctions vitales dans les poussées graves

2. A moyen terme

- S'opposer à l'évolution prévisible des atteintes viscérales, prévenir les poussées, empêcher les récurrences thrombotiques, préserver l'insertion socio-professionnelle

3. Enfin à long terme

- Guérir la maladie et limiter les effets délétères différés des traitements.
- La malade doit être rassurée. L'éducation souligne les risques de l'arrêt intempestif du traitement et la nécessité d'éviter l'exposition solaire (utilisation d'un écran total à fort pouvoir filtrant). L'emploi d'une méthode contraceptive autre que les oestro-progestatifs doit être évoqué dès la première consultation.

B - PRINCIPALES MODALITES THERAPEUTIQUES

- L'intensité de la thérapeutique est adaptée à la gravité de la maladie.

1. Les lupus quiescents ne justifient qu'une simple surveillance

2. Le traitement des formes mineures cutané-articulaires repose sur l'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antimalariques de synthèse.

- L'acide acétylsalicylique est proposé à la dose de 2 à 4 g/j. Les intolérances digestives peuvent être atténuées par l'utilisation de produits à délitement intestinal. Tous les autres AINS ont été employés (à l'exception des pyrazolés), l'indométacine étant la molécule de référence. Leurs principaux effets secondaires sont cutanés, digestifs, neurosensoriels et rénaux (baisse réversible de la filtration glomérulaire).
- Le mode d'action des antimalariques de synthèse est mal connu, mais leur efficacité est démontrée. L'hydroxychloroquine (PLAQUENIL*) est généralement employé à la dose de 400 mg/j. L'efficacité est jugée après 3 mois. Une surveillance ophtalmologique annuelle (électrorétinogramme, vision des couleurs, échelle d'Amsler) recherche d'éventuels signes de toxicité rétinienne, qui imposent l'arrêt du traitement. Les autres effets secondaires sont plus rares (neuromyopathie, agranulocytose, bloc auriculo-ventriculaire). Les antimalariques sont classiquement contre-indiqués pendant la grossesse.
- La persistance de symptômes articulaires peut légitimer une corticothérapie inférieure à 10 mg/j de prednisone. A l'inverse, une atteinte cutanée résistante aux antimalariques ne constitue pas une indication à la corticothérapie, mais justifie le recours à d'autres thérapeutiques (association d'anti-paludéens, thalidomide,...).

3. Le traitement des formes viscérales repose sur la corticothérapie

- La prednisone (Cortancyl*) est le corticoïde de référence. Schématiquement, la posologie employée est de 1 à 1,5 mg/kg/j dans les formes graves (glomérulonéphrite proliférative diffuse, anémie hémolytique) et de 0,5 mg/kg/j dans les sérites. Initialement, la corticothérapie

doit être fragmentée en 2, voire 3 prises quotidiennes. Ultérieurement, il est raisonnable de la condenser en une prise par jour.

- Certains effets secondaires de la corticothérapie peuvent et doivent être prévenus. En particulier, le rôle de la corticothérapie dans l'accélération de l'athérogénèse impose de prendre en compte ses diverses composantes (HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme...) : une diététique excluant le sodium et restreignant les apports glucidiques est donc conseillée, généralement associée à une supplémentation potassique. L'utilisation préventive des pansements gastriques et le traitement curatif par les anti-H2 ou les inhibiteurs de la pompe à protons ont réduit les complications digestives, surtout présentes en cas d'association avec les AINS. Au plan osseux, l'ostéoporose semble atténuée par l'adjonction quotidienne de vitamine D et de calcium +/- en alternance ou association avec des biphosphonates (alendronate, risédronate essentiellement). Les risques infectieux sont considérablement majorés par la corticothérapie à fortes doses, ce qui justifie le dépistage et le traitement systématique des foyers infectieux latents.
- En pratique, la corticothérapie d'attaque est prescrite sur une durée de 6 semaines à 3 mois. La régression, progressive, se fait par diminution de 10 % de la dose antérieure, tous les 5 à 15 jours. Le sevrage, lorsqu'il est tenté, doit être précédé de l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.
- L'administration de fortes doses de corticoïdes par voie veineuse est employée dans le traitement des poussées graves, notamment rénales et neurologiques. Cette technique dite des "bolus" consiste en l'injection quotidienne de 1 gramme de méthylprednisolone (Solumédrol* IV) en 60 mn pendant 3 jours consécutifs, relayée par une corticothérapie orale.
- L'emploi des traitements immunosuppresseurs dans la maladie lupique ne se conçoit qu'avec discernement. Leurs risques (infections à court terme, stérilité, oncogénèse possible à long terme) en font limiter l'indication aux formes viscérales graves ou cortico-dépendantes.
- Divers agents sont utilisés dans les schémas traditionnels : cyclophosphamide (Endoxan*) à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour, azathioprine (Imurel*) à la dose de 2 à 4 mg/kg/jour, pour une durée de 6 mois à 2 ans. Outre leurs risques communs, la cyclophosphamide expose plus particulièrement aux cystopathies ; des cancers vésicaux ultérieurs ont également été rapportés.
- L'administration intraveineuse discontinue de cyclophosphamide (0,5 à 1 gramme/m² tous les mois pendant 6 mois puis tous les trimestres pendant 2 ans) associée à une corticothérapie à doses modérées est plus efficace que la seule corticothérapie. Elle est largement employée depuis quelques années. La prévention des complications vésicales repose sur l'hyperhydratation parentérale parfois associée à l'administration d'un protecteur de l'urothélium (MESNA).

B - CAS PARTICULIERS

1. Thrombopénie périphérique

- Les thrombopénies périphériques sévères résistant à la corticothérapie peuvent conduire à la splénectomie précédée d'une vaccination anti-pneumococcique. Les perfusions de fortes doses d'immunoglobulines sont souvent efficaces à court terme ; elles sont employées en cas de thrombopénie grave, et dans la préparation à une splénectomie.

2. Le syndrome des anti-phospholipides

- Le traitement du SAPL vient compléter le traitement du LED auquel il s'associe parfois.
- Les thromboses récentes justifient une héparinisation initiale suivie d'un relais par les anti-vitamine K. La prévention des récurrences repose sur une anticoagulation par anti-vitamine K avec un INR à 3.
- La prévention des récurrences de pertes fœtales fait appel à l'héparine sous cutanée volontiers associée à l'aspirine. Une corticothérapie générale est généralement prescrite à faible dose

pour éviter les poussées lupiques. En l'absence d'antécédents thrombotiques, l'aspirine est généralement employée lors d'une première grossesse chez une lupique possédant des anticorps antiphospholipides.

3. La grossesse

- Les risques de poussée lupique, particulièrement nets dans le dernier trimestre de la grossesse et le post-partum, justifient une majoration du traitement dont les modalités sont discutées. Pour les formes mineures, une corticothérapie est généralement prescrite de principe dans cette période, à la dose de 0,2 à 0,4 mg/kg/jours. Chez les patientes qui recevaient déjà une corticothérapie préalable à la grossesse, la posologie est majorée précocement, et adaptée à l'évolution des paramètres biologiques prenant en compte l'élévation physiologique du complément en période gestationnelle.

4. La contraception

- La grossesse n'étant acceptable que dans certaines conditions, une contraception efficace est indispensable. Les oestro-progestatifs sont formellement contre-indiqués. Le stérilet est généralement récusé chez les patientes corticothérapées en raison de ses risques infectieux et d'une efficacité amoindrie. La contraception repose donc essentiellement sur les norstéroïdes à faibles doses (ou micropilules progestatives), l'acétate de chlormadinone (Luteran*) ou l'acétate de cyprotérone (Androcur*).

POINTS FORTS

- **Le LED est très hétérogène dans sa présentation clinique.**
- **Les manifestations dermatologiques sont d'une grande aide diagnostique.**
- **Les atteintes rénales sévères et les manifestations neurologiques dominent le pronostic.**
- **La présence d'anticorps anti-ADN est l'élément-clé du diagnostic biologique.**
- **Le traitement doit être adapté à la gravité de la maladie.**

Tableau I - Critères diagnostiques de L'a.R.A. 1982

<p>1. Rash malaire</p> <p>2. Lupus discoïde</p> <p>3. Photosensibilité</p> <p>4. Ulcérations orales ou nasopharyngées</p> <p>5. Arthrite non érosive touchant au moins 2 articulations périphériques</p> <p>6. Pleurésie ou péricardite</p> <p>7. Protéinurie > 0,5 g/jour ou cylindrurie</p> <p>8. Convulsions ou psychose</p> <p>9. (anémie hémolytique ou (leucopénie < 4000/μl constatée à 2 reprises (lymphopénie < 1500/μl constatée à 2 reprises (thrombopénie < 100 000/μl en l'absence de drogues cytopéniantes</p> <p>10. (cellules L.E. ou (anticorps anti DNA natif (anticorps anti Sm (sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois</p> <p>11. Titre anormal de F.A.N. en l'absence de drogues inductrices.</p>

Tableau II : Médicaments inducteurs

II (a) principaux médicaments inducteurs

<ul style="list-style-type: none"> ● ISONIAZIDE ● D-PENICILLAMINE ● PROCAINAMIDE ● HYDRALAZINE ● METHYL-DOPA ● QUINIDINE ● PHENOTHIAZINES : - CLHORPROMAZINE - PERPHENAZINE - PROMETHAZINE - THIORIDAZINE ● ANTICOMITIAUX - PHENYTOINE - ETHOSUXIMIDE - CARBAMAZEPINE - TRIMETHADIONE - PRIMIDONE ● β-BLOQUEURS - ACEBUTOLOL - ATENOLOL - LABETALOL - OXPRENOLOL - PINDOLOL - PROPANOLOL - TIMOLOL - Rimifon® 	<ul style="list-style-type: none"> - Trolovo® - Pronestyl® - Apresoline® - Aldomet® - Longacor - Largactil® - Trilifan® - Phenergan® - Melleril® - - Dihydan® - Zarontin® - Tegrétol® - Triméthadione® - Mysoline® - Sectral® - Ténormine® - Trandate® - Trasacor® - Viskin® - Avlocardyl® - Timoptol®
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

II (b) médicaments au rôle inducteur - accessoire ou incertain	
<ul style="list-style-type: none"> ● ACIDE AMINOSALICYLIQUE ● ACIDE NALIDIXIQUE ● ALLOPURINOL ● AMINOGLUTHETIMIDE ● AMOPROXAN ● ANTHIOMALINE ● CANAVANINE (L) ● CAPTOPRIL ● CARBUTAMIDE ● CHLORPROTIXENE ● CHLORTHALIDONE ● CLONIDINE ● DIHYDRALAZINE (?) ● DOPA (L) ● DOXAZOSIN ● GRESEOFULVINE ● GUANOXAN ● HYDRAZINE ● INTERFERON alpha ● INTERFERON gamma ● LITHIUM ● LOVASTATINE ● MARRONS (extraits de) ● METHIMAZOLE ● METHYLTHIOURACILE ● METHYSERGIDE ● NITROFURANTOINE ● NOMIFENSINE ● OESTROGENES ● OESTROPROGESTATIFS ● OXYPHENISATHINE ● PENICILLINE ● PHENYL BUTAZONE ● PRAZOSIN ● PROPAFENONE ● PROPYLTHIOURACILE ● PYRITHIOXINE ● RESERPINE ● SELS D'OR ● STREPTOMYCINE ● SIMVASTATINE ● SULFASALAZINE ● SULFONAMIDES ● TETRACYCLINES ● THIONAMIDE ● TOLAZAMIDE <p>Divers :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● COSMETIQUES ● PUVATHERAPIE ● SILICONES 	<ul style="list-style-type: none"> - Negram® - Zyloric® - Orimétène® <ul style="list-style-type: none"> - Alfalfa® - Lopril® - Glucidoral® - Taractan® - Hygroton® - Catapressan® - Nepressol® - Modopar® - Griséfuline® <ul style="list-style-type: none"> - Encavar® <ul style="list-style-type: none"> - Téralithe® <ul style="list-style-type: none"> - Venocuran® - Frenantol® - Desernil® MINOXIDIL - Furadantine® - Alival® <ul style="list-style-type: none"> - Minipress® - Rythmol® <ul style="list-style-type: none"> - Encéphabol® - Serpasil® - Allochrysin® - Zocor® <ul style="list-style-type: none"> - Salazopyrine® <ul style="list-style-type: none"> - Chirurgie esthétique

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

HÉMATOLOGIE

Œdème de quincke et anaphylaxie

I-11-211

Dr Nicolas BOISSEL
Chef de Clinique
Dr Brigitte RANQUE
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Œdème de quincke et anaphylaxie

Objectifs :

- Diagnostiquer un œdème de Quincke et une anaphylaxie
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge

- L'anaphylaxie est une réaction allergique systémique sévère : il s'agit de la manifestation la plus grave des réactions d'hypersensibilité immédiate, dépendante de la synthèse d'anticorps d'isotype IgE. Il existe également des réactions " anaphylactoïdes " non immunologiques, dont les manifestations cliniques sont généralement moins sévères.
- Le risque de choc anaphylactique concerne 1 à 2 % de la population générale, il est 4 fois plus fréquent chez l'adulte et l'adolescent que chez l'enfant de moins de 15 ans.

PHYSIOPATHOLOGIE

1. Anaphylaxie vraie (immunologique) = Réaction d'hypersensibilité immédiate (type 1)

- *Après sensibilisation à un antigène* qui a provoqué la synthèse d'anticorps de type IgE (allergène), des IgE spécifiques de l'allergène restent fixées par leur fragment FC sur les récepteurs des mastocytes tissulaires et des polynucléaires basophiles circulants (dans une moindre mesure des macrophages et des polynucléaires éosinophiles).
- *Après nouvelle pénétration de l'allergène* par voie transcutanée, digestive ou aérienne, celui-ci se fixe sur ses IgE spécifiques et entraîne l'activation des mastocytes et basophiles et la libération de médiateurs.

2. Réaction anaphylactoïde (non immunologique)

- Les mastocytes et les basophiles sont activés soit :
 - De façon non spécifique, par certaines substances endogènes (substance P, médiateurs du système nerveux végétatif, anaphylatoxines du complément C3a et C5a, certaines chimio-kines..).
 - Par des substances exogènes histamino-libératrices (lectines, polymyxine, codéine, anesthésiques, venins), qui agissent aussi directement sur les cellules endothéliales.
- Par ailleurs, il peut exister directement une charge élevée en histamine, en relation avec un passage anormal de l'histamine à travers la muqueuse digestive, soit
 - A partir d'aliments riches en histamine.
 - Par production dans la lumière intestinale à partir de composants alimentaires (ex: fraises).

3. Dans tous les cas

- **Dans un premier temps**, l'activation des granocytes entraîne leur dégranulation et la libération des médiateurs préformés (*histamine* + + +, facteurs chimiotactiques pour les éosinophiles et les neutrophiles, tryptase et autres enzymes...) et néoformés (leucotriènes, prostaglandines, thromboxane, PAF,...) ayant des effets vasodilatateurs, bronchoconstricteurs et proinflammatoires.
- L'histamine provoque :
 - Prurit, rhinorrhée, tachycardie, vasodilatation responsable d'un œdème muqueux, bronchoconstriction via les récepteurs H1.
 - Céphalés, hypotension et flush via les récepteurs H2.
- **Dans un 2^{ème} temps**, sous l'effet des facteurs chimiotactiques libérés par les mastocytes, des cellules inflammatoires sont recrutées (polynucléaires éosinophiles, neutrophiles, plaquettes et monocytes) qui synthétisent à leur tour des médiateurs toxiques ou régulateurs

ETIOLOGIES

1. Causes alimentaires

- Ce sont les causes les plus fréquentes de choc anaphylactique, qui survient moins de 3 heures après l'ingestion de l'allergène alimentaire.
- Allergènes les plus souvent retrouvés :
 - Arachide + + + (40 % des chocs anaphylactiques tous âges confondus).
 - Protéines de lait de vache chez l'enfant.
 - Fruits (fruits exotiques, fraises, bananes, kiwi, ..).
 - Œuf.
 - Poisson.
 - Moutarde.
 - Noix ou apparentées.
 - Certains légumes (pois, haricots, lentilles, soja...)
- Parfois, le mécanisme n'est pas immunologique, mais résulte de la consommation d'aliments riches en histamine ou en tyramine, ou histamino-libérateurs (Tableau 1).

Tableau 1 : Agents riches en histamine ou histamino-libérateurs

Fromages fermentés	• Emmenthal, parmesan, roquefort, gouda, camembert, cheddar
Charcuterie	• Saucisson, jambon, foie de porc et charcuterie emballée
Blanc d'œuf	-
Poissons, coquillages, crustacés	• Thon, sardines, anchois, maquereau, œufs de poisson, conserves de poissons, poissons séchés, poissons fumés
Légumes	• Tomate, épinard, petits pois, choux, choucroute
Fruits	• Banane, fraise, noix, noisette, agrumes, cacahuète
Chocolat et cacao	-
Boissons alcoolisées, fermentées ou distillées	• Bière, vin de noix, liqueur de noisette

2. Causes médicamenteuses

- 2^{ème} cause de choc anaphylactique (15-20 %), qui survient dans les minutes qui suivent la prise médicamenteuse. Les accidents per-anesthésiques sont parmi les plus fréquents et concernent 1/13000 anesthésies.

- *Allergie vraie* (qui nécessite une sensibilisation préalable) : curares (70 % des accidents per-opératoires), antibiotiques (pénicilline, vancomycine..), produits de contraste iodé, hypnotiques, solutés de substitut plasmatique, morphiniques.
- *Pseudo allergie* (histamino-libération directe par le médicament) : aspirine, AINS, benzoate, curares, opioïdes, produit de contraste iodé, mannitol, vancomycine...
- Certains médicaments peuvent provoquer les 2 types de mécanismes (antibiotiques, curare, PDC iodé)
- Cas des IEC : ils provoquent des oedèmes de Quincke dans 1-5 % des cas, quelques jours après le début du traitement (mécanisme non immunologique), mais peuvent aussi accentuer la dégranulation des mastocytes lors d'allergies vraies.
- Enfin, certains médicaments sont responsables d'une moins bonne réponse aux traitements du choc anaphylactique (β -bloquants, IEC)

3. Causes environnementales

- *Piqûres d'hyménoptères* (abeilles, guêpes, frelons, bourdons) : 15-20% des chocs anaphylactiques.
- *Allergie au latex* : essentiellement chez les patients multi-opérés ou chez le personnel de santé. L'anaphylaxie survient dans les minutes qui suivent le contact. Il existe des allergies croisées avec certains aliments (fraises, kiwi, avocat, banane, châtaigne...).
- La responsabilité des *pneumallergènes* est rare, mais il existe de nombreuses réactions croisées possibles avec des allergènes alimentaires eux même pourvoyeurs d'anaphylaxie.

4. Causes infectieuses

- Les parasitoses sont exceptionnellement en cause (rupture de kyste hydatique, traitement massif de nématodose).

5. Idiopathique dans environ 25 % des cas

DIAGNOSTIC POSITIF

1. Diagnostic essentiellement clinique (+ + +)

- La réaction peut être plus ou moins sévère selon la voie et la vitesse d'introduction de l'allergène et sa quantité (tableau 2).
- *Chez un patient conscient*, les premiers signes sont souvent fonctionnels et cutanéomuqueux, rendant le diagnostic relativement aisé.
- *Chez un patient intubé et ventilé* (en réanimation ou en per-opératoire), toute hypotension ou bronchospasme après une injection ou un contact avec du latex (délai de quelques minutes) doit faire évoquer une réaction anaphylactique.

a) Signes fonctionnels

- Sensation de malaise, d'angoisse, de brûlures, de picotement, de douleurs de gorge, de gêne respiratoire, de douleurs abdominales et de nausées

b) Signes cutanéomuqueux

- Rarement absents, apparaissent au niveau de la face, du cou, de la face antérieure du thorax puis généralisés, de différents types, isolés ou associés :
 - * Erythème ou flush ou prurit généralisé (palmoplantaire + + +).
 - * Urticaire superficielle (oedème dermique) : papules ou plaques érythémateuses ou rosées, à bords nets, prurigineuses, fugaces (< 24h) récidivantes, migratrices et prurigineuses.
 - * Urticaire profonde ou angio-œdème (oedème hypodermique) : tuméfaction ferme, mal limitée, pâle, douloureuse mais peu prurigineuse, qui peut toucher n'importe quelle par-

tie du corps avec une prédilection pour le visage (œdème de Quincke).

* Conjonctivite : hyperhémie conjonctivale, larmolement, œdème palpébral.

Œdème de Quincke

- Localisation faciale de l'angio-œdème, souvent accompagnée d'œdème labial et lingual.
- Une localisation laryngée associée doit être suspectée en présence d'une gêne à la déglutition, une dysphonie, une hypersalivation et /ou d'une dyspnée laryngée : il existe un risque d'asphyxie brutale en cas d'extension épiglottique

c) *Signes respiratoires*

- Dans moins de 40 % des cas.
- Conséquence d'un œdème de Quincke (rhinorrhée, obstruction nasale, toux sèche, stridor, obstruction des voies aériennes supérieures).
- Ou bronchospasme plus ou moins sévère.
- Plus rarement œdème pulmonaire (trouble de la perméabilité capillaire ou dysfonction myocardique).

d) *Signes cardiovasculaires*

- *collapsus cardiovasculaire* : pression artérielle systolique < 100 mm Hg, tachycardie, pouls filant :

= Etat de choc hypovolémique avec baisse des résistances vasculaires, hyperkinésie cardiaque initiale (phase hyperkinétique) puis chute du débit cardiaque après quelques minutes (phase hypokinétique).

- Parfois associé à une *dysfonction cardiaque* par anaphylaxie cardiaque ou secondaire à une acidose respiratoire, une hypoperfusion coronarienne ou une HTAP.

e) *Signes gastro-intestinaux*

- Hypersialorrhée.
- *Syndrome de Lessof* (prurit oropharyngé, œdème labial, du palais et de la luette).
- Nausées, vomissements, douleurs abdominales.
- Hématémèse, diarrhée parfois sanglante.

f) *Signes neurologiques*

- Dans les formes les plus graves.
- Hypoxie cérébrale, syndrome confusionnel, vertiges, acouphènes, troubles visuels, perte de connaissance ou crises convulsives.

Tableau 2 : Grade de sévérité de la réaction anaphylactique

	Peau et muqueuses	digestif	respiration	cardiovasculaire
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> érythème, prurit, urticaire, angio-œdème 			
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> érythème, urticaire, conjonctivite angio-œdème 	<ul style="list-style-type: none"> nausées, crampes abdominales 	<ul style="list-style-type: none"> rhinorrhée, toux, dyspnée, voix rauque 	<ul style="list-style-type: none"> tachycardie, hypotension,
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> érythème, urticaire, conjonctivite angio-œdème 	<ul style="list-style-type: none"> vomissements, défécation, diarrhée 	<ul style="list-style-type: none"> œdème laryngé, bronchospasme, cyanose 	<ul style="list-style-type: none"> choc
Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> érythème, urticaire, conjonctivite angio-œdème 	<ul style="list-style-type: none"> vomissements, défécation, diarrhée 	<ul style="list-style-type: none"> arrêt respiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> inefficacité cardio-circulatoire

2. Bilan biologique immédiat

- A réaliser dès les premiers symptômes et à renouveler 2 heures plus tard
- Dosage (à techniquer dans les 24 heures) :
 - De l'histamine plasmatique (s'élève en 5 minutes et décroît en 1 heure).
 - De la tryptase sérique (pic en 1 à 2 heures et diminution en 10 heures).

3. Diagnostic différentiel

a) De l'œdème de Quincke isolé:

- *Lithiase salivaire* : tuméfaction latéralisée, toujours au même site, hypersalivation
- *Syndrome cave supérieur* : majoré au décubitus, œdème en pèlerine, circulation veineuse collatérale, céphalées...
- *Eczéma de contact* : prurit et érythème associés à des vésicules et/ou un suintement.
- *Erysipèle de visage* : porte d'entrée infectieuse, fièvre et syndrome inflammatoire biologique.
- *Trichinose* : œdème et urticaire parfois associés à des signes digestifs, pulmonaires et musculaires.
- *Œdème angio-neurotique* (voir encadré).

Œdème angio-neurotique

- Lié à un *déficit quantitatif ou qualitatif en inhibiteur la C1 estérase* : héréditaire (autosomique dominante) ou acquis (par auto-anticorps anti-inhibiteur de la C1 estérase ou par consommation dans une néoplasie ou une hémopathie))
- Episodes récidivants d'angio-œdème sans urticaire superficielle : respectant le plus souvent les paupières, prédominant aux extrémités et aux organes génitaux, souvent associés à des douleurs abdominales, des syndromes pseudo-occlusifs et des rétentions urinaires aiguës dues à une atteinte digestive et urinaire
- *Facteurs déclenchants fréquents* : traumatismes (chirurgie, endoscopie..), certains médicaments dont les oestrogènes.
- *Diagnostic* par dosage de l'inhibiteur en C1 estérase (normal ou abaissé), et des fractions C2 et C4 du complément (abaissées) alors que C1q et C3 sont normaux

b) Du choc anaphylactique

- *Choc vagal* : associé à une pâleur, des sueurs, des nausées, et surtout une bradycardie.
- *Choc septique* : également hypovolémique par baisse des résistances vasculaires, mais le plus souvent contexte clinique différent (fièvre, point d'appel infectieux).
- *Choc cardiogénique* : baisse initiale du débit cardiaque avec résistances vasculaires élevées et contexte différent : IDM, embolie pulmonaire...
- *Hypoglycémie* : ATCD de diabète insulinotraité, sueurs, convulsions...
- *Crise convulsive généralisée*.
- Ingestion de corps étranger chez l'enfant.

EVOLUTION

- Le plus souvent favorable sous traitement si celui-ci est rapide :
 - Erythème, bronchospasme et collapsus régressent rapidement.
 - Tachycardie et œdème peuvent persister plusieurs heures.
- Des rechutes sont possibles dans les 24 premières heures (20% des cas).
- Un retard au traitement ou un traitement inadapté, l'existence d'une tare antérieure (insuffisance cardiaque ou coronarienne, asthme), ou d'un traitement par β -bloquants ou IEC sont des facteurs aggravants qui peuvent conduire au décès du patient

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

- Le bilan étiologique sera réalisé à distance du choc et repose sur l'interrogatoire et les tests cutanés.
- Il a pour but :
 - De distinguer l'anaphylaxie des chocs anaphylactoïdes.
 - De détecter le produit responsable.
 - De définir les conduites préventives (évacuation ou trousse de secours).
 - De proposer dans certains cas une immunothérapie spécifique (désensibilisation).

1. Interrogatoire

- Antécédents familiaux et personnels d'urticaire, d'atopie et de maladie auto-immune.
- Profession exposant à l'urticaire de contact : professionnels de la santé (latex), bouchers, poissonniers, boulangers, vétérinaires, cuisiniers...
- Circonstances de survenue.

- Prises médicamenteuses chroniques (IEC, sartans, aspirine, AINS, codéine, morphine ou dérivés...) et occasionnelles.
- Recherche d'une consommation d'aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs (tableau 1)

2. Prick tests (cf. N° 113)

- A réaliser au moins un mois plus tard.
- A la recherche d'une réactivité cutanée aux substances suspectées.
- +/- dosages d'IgE spécifiques en cas de discordance avec la clinique (mais moins sensibles que les tests cutanés)

3. Test de provocation labial +/- oral (cf. N° 113)

- En double aveugle versus placebo sous haute surveillance médicale.
- Essentiellement pour les allergène alimentaires et les médicaments.

TRAITEMENT

1. Traitement curatif

a) Œdème de Quincke

- Dans tous les cas :

- * Antihistaminique H1 IM ou IV (Polaramine® 1 à 2 ampoules à renouveler si besoin).
- * Corticoïdes *per os* (Célestène® 4 à 8 mg) ou injectable en cas de forme grave (Solumédrol® 20 à 40 mg IV ou IM).

- En cas de risque d'œdème laryngé :

- * Adrénaline en aérosol si gêne laryngée ou en IM si dyspnée (0.25 mg à répéter toutes les 15 minutes si nécessaire sans dépasser 1 mg).

b) Choc anaphylactique

- Mesures communes à tous les chocs hypovolémiques (cf. question N° 200) :

- * Contrôle des voies aériennes, oxygénothérapie voire intubation et ventilation mécanique si nécessaire.
- * Massage cardiaque externe si nécessaire.
- * Monitoring ECG, TA, SaO₂.
- * Pose de 2 voies d'abord veineuses de bon calibre.
- * Remplissage vasculaire par du sérum salé isotonique (éviter les solutés allergisants +++).

- Mesures spécifiques :

- * Suppression de l'allergène s'il est connu (+++).
- * Administration en extrême urgence d'**adrénaline parentérale** (intraveineuse si voie d'abord déjà disponible, sinon intramusculaire) : 0,25 mg à 1 mg chez l'adulte. Puis poursuite par voie intraveineuse en bolus de 0,2mg ou en continu jusqu'à récupération d'un état hémodynamique satisfaisant.
- * Tout retard dans son administration fait courir un risque d'évolution fatale
- * En cas de bronchospasme résistant à l'adrénaline : nébulisation voire perfusion IV continue de β₂-mimétique (Salbutamol®).
- * En cas de non réponse, on peut injecter du glucagon (1 à 4 mg IV) dont l'action est indépendante des récepteurs β-adrénergiques.

NB : L'adrénaline a des propriétés inotrope positive, vasoconstrictrice, broncho-dilatatrice, anti-oedémateuse, et diminue la libération d'histamine et de leucotriènes

- Traitement de la phase retardée :

- * Corticoïdes (50 mg de prednisolone toutes les 6 heures) : souvent administrés pour pré-

venir la récurrence mais d'efficacité incertaine dans cette indication.

* Anti-histaminiques H1 : diminuent le prurit et l'urticaire de la phase tardive.

2. Traitement préventif

a) Eviction du facteur causal (+++)

- C'est évidemment la meilleure solution, mais elle n'est pas toujours possible en pratique.
- Fondamentale en cas d'allergie vraie à un médicament ou à un aliment, à confirmer par un test de provocation orale sous haute surveillance médicale en cas de doute.

b) Suppression des β bloqueurs et des IEC si possible

c) Education du patient et de son entourage

- Remise d'une carte d'allergique signalant le ou les sensibilisations et le niveau de gravité des réactions allergiques
- Remise d'une liste des médicaments et/ou aliments contenant l'agent causal (parfois compliquée à établir, notamment dans le cas de l'arachide qui est "cachée" dans de très nombreux aliments)
- Le patient doit se munir d'un **kit d'adrénaline auto-injectable** (Anahelp®), dont la date de péremption doit être régulièrement contrôlée.

d) Désensibilisation ou immunothérapie

- Utile dans les cas des allergies aux piqûres d'hyménoptères.
- Discutée lorsque l'allergène ne peut être évité, notamment dans le cas des médicaments.
- Dangereuse dans les allergies à l'arachide et peu efficace dans les allergies au latex.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

HÉMATOLOGIE

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

I-8-116

Dr Nicolas BOISSEL
Chef de Clinique
Dr Brigitte RANQUE
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

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

Objectifs :

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

- Les maladies autoimmunes (MAI) représentent la 3^{ème} cause de morbidité dans les pays développés.
- Elles résultent d'une rupture de la tolérance immunitaire vis à vis d'autoantigènes.
- Elles peuvent être spécifiques d'organe ou systémiques : leur traductions cliniques est extrêmement polymorphe et sont détaillées dans les chapitres spécifique à chacune d'entre elles.
- Nous nous attacherons uniquement ici à décrire :
 - Les caractéristiques épidémiologiques et physiopathologiques qui leur sont communes.
 - Les principales anomalies biologiques rencontrées.
 - Les principes de leur traitement.

EPIDEMIOLOGIE

1. Prévalence globale

- La prévalence globale des MAI est de 5%, les plus fréquentes étant les thyroidites (1 %), la polyarthrite rhumatoïde (0.8 %), le maladie de Basedow (0.5 %), le vitiligo (0.4 %), le diabète de type 1 (0.3 %) et lupus érythémateux disséminé (0.1 %).
- Il existe de très nombreuses MAI de survenue plus rare, qui sont soit spécifiques d'organes, soit systémiques : les principales sont résumées dans le tableau 1.

2. Susceptibilité génétique

- L'existence d'une prédisposition génétique a été depuis longtemps suspectée devant l'existence d'un taux de concordance de la maladie beaucoup plus important chez les jumeaux homozygotes (20 à 40%) que chez les jumeaux hétérozygotes (environ 10%)
- La grande majorité des MAI est probablement d'origine multigénique. Les modèles animaux ont permis de découvrir plus de 25 gènes contribuant à la susceptibilité aux MAI, codant

pour les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), des cytokines ou récepteurs de cytokines, des protéines de régulation de la réponse immunitaire ou de l'apoptose.

- Chez l'homme, plusieurs allèles du CMH de classe I ou II ont été associés à certaines MAI, conférant le plus souvent une augmentation de risque modérée, parfois dépendante de l'origine ethnique des patients étudiés et concernant souvent plusieurs MAI différentes (cf tableau 1). Quelques rares MAI sont très fortement associées à un CMH particulier comme la spondylarthrite ankylosante (HLAB27) ou la maladie coeliaque (DQ8).
- De rares syndromes d'autoimmunité sont monogéniques :
 - Le *syndrome APECED* (Autoimmune PolyEndocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy) lié à une mutation du gène AIRE (autoimmune regulator) qui régule l'expression de nombreux autoantigènes dans les cellules thymiques.
 - Le *syndrome ALPS* (Autoimmune Lymphoproliferative syndrome) lié à une mutation de certains gènes des voies de l'apoptose (Fas, Fas ligant, caspase 10..).
 - Le *syndrome IPEX* (Polyendocrinopathy, Enteropathy, X linked) lié à une mutation du gène FoxP3 entraînant un déficit en lymphocytes T régulateurs

3. Influence du sexe

- Le sex ratio (F/H) des MAI est variable :
 - Beaucoup sont plus fréquentes chez les femmes (LED : 10/1, SEP : 10/1, Basedow : 5/1, PR : 3/1).
 - Certaines ne sont pas liées au sexe (diabète : 1/1) ou sont au contraire plus fréquentes chez les hommes (SPA : 1/3).

Tableau 1 : Principales maladies autoimmunes

Spécifiques d'organes	
Endocriniennes	<ul style="list-style-type: none"> ● Thyroïdite d'Hashimoto, maladie de Basedow, ● Diabète de type 1, maladie d'Addison
Articulaires	<ul style="list-style-type: none"> ● Polyarthrite rhumatoïde, ● Spondylarthrite ankylosante (SPA)
Cutanées	<ul style="list-style-type: none"> ● Livedo, psoriasis, ● Pemphigus, pemphigoïde bulleuse
Hématologiques	<ul style="list-style-type: none"> ● Anémie hémolytique autoimmune (AHAI), ● Thrombopénie : purpura thrombopénique immunologique (PTI), ● Neutropénie autoimmune
Hépatodigestives	<ul style="list-style-type: none"> ● Maladie de Biermer, maladie coeliaque, ● Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, ● Hépatite autoimmunes, cirrhose biliaire primitive
Neuromusculaires	<ul style="list-style-type: none"> ● Sclérose en plaque, ● Polyradiculonévrite de Guillain Barré, ● Polyneuropathies autoimmunes, ● Myosite à inclusion, myasthénie
Autres	<ul style="list-style-type: none"> ● Syndrome de Goodpasture (glomérulonéphrite), ● Myocardite rhumatismale
Systémiques	
Connectivites	<ul style="list-style-type: none"> ● Lupus érythémateux disséminé (LED), ● Syndrome de Gougerot-Sjögren, sclérodermie ● Dermatomyosite (DM), polymyosite (PM)
Vascularites	<ul style="list-style-type: none"> ● Panartérite noueuse (PAN), maladie de Wegener, ● Polyangéite microscopique, maladie de Churg et Strauss, ● Polychondrite atrophiante

Tableau 2 : Quelques associations entre MAI et HLA chez l'homme

Maladie	HLA	Odds ratio
Polyarthrite rhumatoïde	DR4	4,0
Spondylarthropathie	B27	87
Sclérose en plaque	DR2	6
Myasthénie	B8/DR3	2,7/2,5
Syndrome de Sjögren	DR3	5,7
Lupus érythémateux disséminé	DR3/DR2/DQ3	2,6/5,3/11,5
Maladie de Basedow	B8/DR3	2,5/3,7
Thyroïdite de de Quervain	B35	13,7
Maladie coeliaque	DR3/DQ8	10,8/38
Cirrhose biliaire primitive	DR3	7,6
Anémie de Biermer	DR5	5,4
Diabète de type 1	DR4/DR3/DR2	6,4/4,8/0,2

4. Facteurs environnementaux éventuellement déclenchants

a) *Rayonnement UV*

- Capable d'induire des poussées de lupus (mécanisme d'action inconnu).

b) *Prise de médicaments ou de toxiques :*

- L'induction de MAI par un médicament ou un toxique peut survenir suivant différents mécanismes :
 - * Réactivité croisée avec un autoantigène.
 - * Modification d'un autoantigène...
- Les principaux inducteurs de MAI sont listés dans le tableau 3 (*voir ci-contre*).

c) *Agents infectieux*

- Leur implication dans la survenue de MAI est souvent suspectée mais rarement prouvée.
- Différents mécanismes sont là encore envisageables :
 - * Mimétisme moléculaire.
 - * Effet de superantigènes (activant les lymphocytes de façon non spécifique).
 - * Activation polyclonale des lymphocytes B avec émergence de clones autoréactifs...
- Un des exemples les plus convaincants est la myosite cardiaque post-streptococcémie, survenant par mimétisme moléculaire entre la protéine M du streptocoque et la myosine cardiaque.

NB : la plupart des MAI sont actuellement de cause inconnue !

Tableau 3 : principaux médicaments inducteurs de MAI

Maladie	Toxiques possiblement inducteurs
Anémie hémolytique	• α -méthyl dopa, procainamide, chlorpropamide
Thrombopénie	• Carbamazépine, sels d'or, héparine
Thyroïdite de Hashimoto	• Lithium, anticonvulsivants, INF- γ
Pemphigus	• D-pénicillamine
Myasthénie	• D-pénicillamine
Hépatite autoimmune	• α -méthyl dopa, halothane, IMAO, dihydralazine
Lupus érythémateux disséminé	• D-pénicillamine, procainamide, hydralazine, L-dopa, β -bloquants
Sclérodémie	• Chlorure de vinyle

PHYSIOPATHOLOGIE

- Il existe chez tous les individus des lymphocytes T autoréactifs et des autoanticorps qui reconnaissent des autoantigènes, mais ceux-ci sont normalement rendus tolérants par différents mécanismes.

1. Tolérance centrale du thymus:

- Dans le thymus les récepteurs des lymphocytes T (TCR) sont générés grâce à des recombinaisons au hasard de segments géniques, permettant une très grande diversité, et entre-autre la reconnaissance de nombreux autoantigènes par des TCR.
- Cependant, il existe une élimination par apoptose (dite "sélection négative") de tous les lymphocytes dont le récepteur reconnaît de façon très affine un autoantigène. Le syndrome APECED précédemment cité est un exemple d'autoimmunité par suppression de la sélection négative thymique.

2. Tolérance périphérique

- Il persiste dans l'organisme des lymphocytes qui reconnaissent les antigènes du soi avec une faible affinité, mais ceux-ci sont anergiques en raison :
 - *D'une présentation inefficace de l'antigène par les cellules du soi* (car sans association au CMH ou sans expression des molécules de costimulation nécessaires à l'activation des lymphocytes spécifiques de l'autoantigène). Un exemple de rupture de cette tolérance est le mimétisme moléculaire: un agent externe (souvent infectieux) ayant un déterminant antigénique commun à un autoantigène, provoque l'activation de lymphocytes T contre les antigènes étrangers (car ils leur ont été présentés de façon efficace) mais aussi contre les autoantigènes identiques (qui étaient jusqu'alors tolérés).
 - *D'une régulation efficace du système immunitaire*, en particulier grâce à des lymphocytes T régulateurs et à des mécanismes d'apoptose des lymphocytes après disparition de leur stimulus. Les syndromes IPEX et ALPS précédemment cités sont des exemples d'autoimmunité par suppression des deux mécanismes de tolérance.

3. Les deux grands types de MAI

- Comme dans toutes les réactions immunitaires spécifiques, l'activation de lymphocytes T CD4 autoréactifs peut conduire à deux types de réponse grâce à leur coopération cellulaire

- Avec les cellules cytotoxiques tels que les lymphocytes T CD8 et les NK (réponse cellulaire)
- Avec les lymphocytes B qui, une fois activés, se différencient en plasmocytes producteurs d'autoanticorps (réponse humorale).
- Ces deux types de réponse donnent lieu à deux types de MAI, dont les critères sont donnés ci-dessous.

a) MAI médiées par une réponse immunitaire humorale

- Présence d'autoanticorps au niveau des lésions tissulaires.
- Transfert possible par injection de sérum de l'homme à l'animal ou de la mère à l'enfant durant la grossesse.
- Amélioration par les plasmaphérèses (qui éliminent les autoanticorps).
- *NB : la présence d'autoanticorps dans le sérum ne suffit pas à leur conférer une pathogénicité. Dans la plupart des MAI, les autoanticorps sériques sont utilisés à des fins diagnostiques mais leur rôle physiopathologique n'est pas prouvé.*

b) MAI médiées par une réponse immunitaire cellulaire

- Ne remplissent pas les critères précédents.
- Présence de lymphocytes T au niveau des lésions.
- Prédisposition HLA de classe II.

NB : en théorie la mise en évidence de clones lymphocytaires T autoréactifs pourraient participer au diagnostic de ces patients, mais cette technique n'est pas réalisable en pratique courante.

Tableau 4 : Exemples de MAI médiées par des anticorps

Maladie	Antigène reconnu par les anticorps
Anémie hémolytique	• Erythrocytaire (Groupe sanguin Rhésus)
Thrombopénie (PTI)	• Plaquettaire
Maladie de Basedow	• Récepteur de la TSH (Ac agoniste)
Insulinorésistance de type B	• Insuline
Hpercholestérolémie	• LDH
Maladie de Biermer	• Facteur intrinsèque
Myasthénie	• Récepteur de l'acétyl choline (Ac antagoniste)
Pemphigus vulgaris	• Cadhérines épidermiques des jonctions cellulaires
Syndrome de Goodpasture	• Membrane basale glomérulaire
Purpura thrombotique thrombopénique	• Protéase responsable du clivage du facteur von Willebrand (ADAMTS 13)

DIAGNOSTIC

- Le tableau clinique et paraclinique est spécifique à chacune des pathologies autoimmunes spécifiques d'organe ou systémiques, dont les principales sont listées dans le tableau 1. Nous ne détaillerons ici que la détection des autoanticorps et autres particularités biologiques communes aux MAI, en particulier systémiques.

1. Mise en évidence d'autoanticorps

- Nous discuterons ici principalement les autoanticorps associés aux MAI systémiques, les autoanticorps responsables de MAI d'organes étant détaillés dans les chapitres correspondant à chacune d'elles.

a) Facteurs antinucléaires

- Autoanticorps dirigés contre les structures du noyau.
- Présents dans certaines MAI systémiques comme le LED (presque 100 %), la sclérodermie (60 %), le syndrome de Sjögren (30 %) et la polyarthrite rhumatoïde (30 %) mais aussi dans certaines maladies infectieuses (MNI: 60 %, hépatite virale aiguë: 50 %).
- Détection par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupes de foie ou de rein de rat ou sur frottis de leucocytes humains et surtout sur cellules Hep-2. L'aspect de l'immunofluorescence oriente vers la nature de l'autoanticorps :
 - * Fluorescence périphérique : Ac anti-ADN natif (double brin) :
 - Positifs dans 70% des LED et très spécifiques.
 - Spécifiquement détectés par immunoprécipitation de l'ADN radioactif (test de Farr), ou par IFI sur *Crithidia luciliae* dont le kinocore est constitué d'ADN pur, ou par ELISA.
 - * Fluorescence homogène : Ac anti-nucléoprotéines nucléosomales (antihistones) :
 - Positifs dans la majorité des lupus induits par des médicaments.
 - * Fluorescence mouchetée : Ac anti-nucléaires solubles :
 - Positifs dans de nombreuses MAI systémiques (voir tableau 5)

Tableau 5 :
Principaux anticorps contre les antigènes solubles (sensibilité en %)

Anticorps	LED	Lupus induit	Sharp	Sclérodermie	CREST	Sjögren	PM	DM	PR
anti-Sm	30	-	-	-	-	-	-	-	-
anti-RNP	30	30	95	30	-	3	-	-	0-10
anti-SSA	40	-	-	-	-	80	-	-	-
anti-SSB	15	-	-	-	-	60	-	-	-
anti-SCL70	-	-	-	30	13	-	-	-	-
anti-centromère	40	-	-	-	70	-	-	-	-
anti-PM1	-	-	-	-	-	-	60	20	-
anti-Mi	-	-	-	-	-	-	-	10	-
anti-RAP, RANA	-	-	-	-	-	-	-	-	80

b) Anticorps antiphospholipides (APL)

- Famille hétérogène d'autoanticorps, qui ont en commun de reconnaître un ou plusieurs antiphospholipides ou des complexes associant des phospholipides et un cofacteur protéique
- Leur détection se fait en pratique par 2 méthodes, correspondant à 2 types distincts d'anticorps :
 - * **Anticoagulant circulant de type lupique (LA)** ou antiprothrombinase, détecté par des tests fonctionnels d'hémostase :
 - TCA allongé non corrigeable par du sérum témoin, témoin d'une activité anticoagulante *in vitro*
 - * **Anticorps anticardiolipide (aCL)**, détecté par des tests immunologiques :
 - Méthode ELISA détectant des anticorps de types IgG, IgM, ou IgA dirigés contre des antigènes cardiolipidiques,
 - Cette méthode permet aussi de mettre en évidence les anticorps anti β 2-GP1 (cofacteur des aCL) ou d'autres anticorps anti-phospholipides anioniques.

NB : une sérologie syphilitique dissociée (VDRL+ mais TPHA-) est aussi évocatrice d'APL, car le VDRL reconnaît un phospholipide cardiaque bovin.

- Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) :

- * Est défini par la survenue d'événements thrombotiques artériels ou veineux et/ou de fausses couches récurrentes associés à la mise en évidence d'un ou plusieurs APL sériques.
- * La reconnaissance par les APL d'un cofacteur protéique (par exemple β 2-GP1 pour les aCL ou prothrombine pour les LA) serait indispensable à leur pathogénicité.
- * Un SAPL peut être :
 - Secondaire à d'autres MAI comme le LED.
 - Primitif en l'absence de maladie sous-jacente décelable.
- Des anticorps de type APL peuvent aussi être retrouvés :
 - * Au cours de certaines pathologies infectieuses (viroses aiguës, endocardite bactérienne, infection à VIH, mycoplasme...) ou néoplasiques,
 - * Lors de la prise de médicaments (phénothiazines, procainamide, hydralazine, quinidiniques, phénytoïne, acide valproïque...)
 - * Chez 1 à 5 % des sujets sains, sans pour autant avoir de signification pathologique.

c) Facteurs rhumatoïdes (FR)

- Autoanticorps dirigés contre les fragments Fc des immunoglobulines (Ig) autologues. Le plus souvent, il s'agit d'isotypes IgM, mais des IgG, A ou E peuvent avoir une activité rhumatoïde.
- Les FR d'isotypes IgM sont détectables par 2 réactions d'agglutination :
 - * Le test au Latex : agglutination de particules de latex recouvertes d'Ig humaines.
 - * La réaction de Waaler Rose: agglutination de globules rouges de mouton ou humains recouverts d'Ig de lapin
- Ces autoanticorps sont observés dans :
 - * 70 % des polyarthrites rhumatoïdes (pourcentage augmentant avec l'ancienneté de la maladie) mais également dans d'autres MAI systémiques comme le syndrome de Gougerot Sjögren et le LED.
 - * Certaines pathologies infectieuses: infections bactériennes dont les endocardites, tuberculose, lèpre, syphilis, hépatites virales, MNI...).
 - * Des syndromes lymphoprolifératifs B (Ig monoclonale à activité rhumatoïde): maladie de Waldenström, cryoglobulinémie de type II, leucémie lymphoïde chronique...
 - * 5 à 20 % des sujets sains, leur prévalence augmentant avec l'âge

d) Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)

- Autoanticorps reconnaissant des enzymes caractéristiques des granules primaires ou secondaires des polynucléaires neutrophiles ou des lysosomes des monocytes : essentiellement la protéinase 3 et la myéloperoxydase.
- Leur dépistage se fait par IFI sur frottis de PNN et, comme pour les FAN, leur fluorescence oriente vers la nature de l'antigène reconnu, qui pourra ensuite être confirmée par méthode ELISA :
 - * Fluorescence cytoplasmique (classical ANCA ou cANCA) : protéinase 3.
 - * Fluorescence périphérique (perinuclear ANCA ou pANCA) : myéloperoxydase.
- Il existe également des ANCA dits atypiques, qui se rencontrent essentiellement dans les vascularites médicamenteuses.
- Les ANCA se rencontrent principalement dans certaines vascularites :
 - * Maladie de Wegener (cANCA : 80 %, pANCA : 10 %).
 - * Syndrome de Churg et Strauss (cANCA : 10 %, pANCA : 50 %).
 - * Micropolyangéite (cANCA : 20 %, pANCA : 70 %).
- Les pANCA sont peu spécifiques et se détectent également dans la polyarthrite rhumatoïde, la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn, la cholangite sclérosante primitive...

e) Autres autoanticorps

- Les principaux anticorps associés aux MAI spécifiques d'organes sont listés dans le tableau 6.

Tableau 6 :
Principaux auto-anticorps retrouvés dans des MAI spécifiques d'organe

Maladies autoimmunes	Anticorps (antigène cible)
Polyarthrite rhumatoïde	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-périnucléaires (profilaggrine épithéliales) et • Anti-kératine (filaggrine épidermique)
Cirrhose biliaire primitive (CBP)	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-mitochondries de type II (pyruvate déshydrogénase)
Hépatite autoimmune de type I et CBP	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-muscles lisses (anti-actine)
Hépatite autoimmune de type II	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-microsome du foie (cytochrome p450)
Maladie coeliaque	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-gliadine
Maladie de Basedow	<ul style="list-style-type: none"> • Anti récepteurs de la thyroxine
Thyroïdite de Hashimoto	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-microsome thyroïdien (thyroperoxydase) antithyroglobuline
Pemphigus vulgaire	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-cadhérine (desmogléine 3)
Pemphigoïde bulleuse	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-hémidesmosome (BPAG1 et BPAG2)
Polyneuropathies	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-myéline (anti-MAG, anti-GM1)
Neuropathies paranéoplasiques	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-Yo, anti-Hu

2. Autres manifestations biologiques fréquentes

a) Syndrome inflammatoire biologique en phase aiguë (cf. N°112)

b) Hypergammaglobulinémie

- *Polyclonale touchant tous les isotypes*: se voit dans toutes les maladies inflammatoires mais est particulièrement importante au cours des hépatites aiguës autoimmunes, du syndrome de Sjögren, du LED et de la sarcoïdose.
- *Polyclonale d'isotype IgM* : oriente plutôt vers une cirrhose biliaire primitive (CBP).
- *Monoclonale* : doit faire rechercher un syndrome lymphoprolifératif qui peut se compliquer d'une MAI.

c) Cryoglobulines

- Immunoglobulines sériques qui précipitent au froid mais se redissolvent au chaud.
- Des précautions particulières s'imposent donc pour l'acheminement de l'échantillon à analyser : rapide et à température proche de 37°C, avant leur recherche à 4°C.
- Il existe 3 types de cryoglobulines :
 - * Type I : Ig monoclonale.
 - * Type II: Ig monoclonale (souvent un facteur rhumatoïde IgM) et Ig polyclonales.
 - * Type III (mixte): Ig polyclonales.
- Peuvent survenir lors des MAI (type III), au cours de certaines infections dont l'hépatite C (types II ou III) ou au cours d'hémopathies malignes (types I ou II).
- Peuvent se compliquer de manifestations de vascularite par dépôts de complexes immuns.

d) Complément sérique

- Hypercomplémentémie :
 - * S'inscrit dans le cadre du syndrome inflammatoire, se voit aussi dans la cirrhose biliaire primitive.
- Hypocomplémentémie :
 - * Les *déficits congénitaux* en fraction C2 ou C4 prédisposent au lupus systémique (par exemple : 50% des sujets ayant un déficit homozygote en C2 développent un LED).
 - * Les *déficits acquis par consommation* des différents composants du complément :
 - Survenant au cours de certaines MAI (LED, vascularites, cryoglobulinémies), ils régressent en dehors des poussées de la maladie.
 - Peuvent aussi survenir dans d'autres circonstances: endocardite, infection à méningocoque ou à E. coli, anémie hémolytique, glomérulonéphrite, insuffisance hépatocellulaire sévère.

PRINCIPES DU TRAITEMENT

- Globalement le traitement des MAI repose sur les médicaments immunomodulateurs :
 - Dans *leur forme sévère aiguë*, il s'appuie sur les corticoïdes intraveineux en bolus, les alkylants injectables, les immunoglobulines intraveineuses ou les échanges plasmatiques pour certaines.
 - Dans *leur forme chronique*, il utilise les corticoïdes oraux, la ciclosporine, l'azathioprine, le mycophénolate mofetil et le méthotrexate.
- De nouvelles molécules comme les anti-TNF (infliximab) ou les anti-CD20 (rituximab) sont en cours d'évaluation dans de nombreuses pathologies.
- Cependant, chaque MAI a ses indications thérapeutiques particulières, qui sont détaillées dans les questions correspondantes.

1. Corticoïdes (cf. N°174)

a) *Activité anti-inflammatoire*

- Prédominante, mais aussi immunosuppressive, antiallergique, apoptotique, anti-mitogénique.

b) *Effets secondaires*

- Multiples et fréquents au long cours, à des doses >10mg/jour.
- *Métaboliques* : rétention hydrosodée, HTA, hyperglycémie, hyperlipidémie, hyper-uricémie, hypokaliémie, alcalose métabolique, hypocalcémie, hypercatabolisme protidique (amyotrophie, atrophie cutanée).
- *Endocrinologiques* : effet orexigène, syndrome de Cushing, freination hypothalamo-hypophysaire surrénalienne (>10 jours) avec risque d'insuffisance surrénale aiguë à l'arrêt du traitement.
- *Cardiovasculaires* : HTA, insuffisance cardiaque congestive.
- *Digestifs* : majorations d'ulcérations gastroduodénales.
- *Hématologiques* : lymphopénie, hyperleucocytose à PNN (démargination, sans gravité).
- *Infectieux* : sensibilité accrue aux infections bactériennes (tuberculose, staphylococcie), virales (herpès, zona), mycosiques (candidoses).
- *Ophthalmologiques* : cataracte, glaucome.
- *Osseux* : ostéonécrose aseptique, ostéoporose (dès les premières semaines).
- *Pédiatriques* : retard de croissance, pancréatite.
- *Psychiques* : insomnie, agitation, euphorie, voire bouffées délirantes.

c) *Précautions d'emploi indispensables*

- En cas de risque d'anguillulose : déparasitage systématique par ivermectine.
- Régime pauvre en sel et en sucres rapides.
- Supplémentation en potassium (adaptée à la kaliémie).
- Protection gastrique (si antécédent ulcéreux : antiacide, IPP ou misoprostol).
- Prévention de la perte osseuse (calcium 1g/j, vitamine D 400-800 UI/j +/- bisphosphonate per os si risque important).

d) *Surveillance*

- *Clinique* à la recherche d'une infection en cours, d'un ulcère gastro-duodéal, de troubles psychiatriques,
- *Biologique* : glycémie, ionogramme sanguin, calcémie, cholestérol, triglycérides, uricémie, NFS,
- +/- ostéodensitométrie

e) *Mode d'administration*

- En fonction de la gravité de la situation :
 - * *Orale* (prednisone ou méthylprednisolone le plus souvent) dans les formes chroniques, à des doses variant de 7.5 mg (rhumatismes peu actifs) à 1 mg /kg/ jour (connectivite ou vascularite en poussée). Les doses sont ensuite diminuées lentement sur plusieurs mois, pour tenter de parvenir à des doses non toxiques (<10 mg/jour), voire à l'arrêt de la corticothérapie, en s'aidant si nécessaire de l'introduction d'un immunosuppresseur (cyclophosphamide, azathioprine, mycophénolate mofétyl, méthotrexate...).
 - * *Intraveineuse*, de préférence en bolus (500 à 1000 mg de méthylprednisone, 3 jours consécutifs) en raison de leurs moindres effets secondaires, dans les formes aiguës graves.

2. Echanges plasmatiques (EP)

- Les échanges plasmatiques ou plasmaphèreses consistent à épurer le sérum des patients de ses anticorps, en les remplaçant progressivement par un soluté de remplissage (albumine humaine, plasma frais, solutés macromoléculaires).
- Technique coûteuse, nécessitant une très bonne voie d'abord veineuse, de durée prolongée (plusieurs heures par séance, plusieurs séances par semaines) et souvent mal tolérée (troubles hémodynamiques, hypocalcémies sévères, troubles de la coagulation..).
- Leur utilisation est réservée aux MAI graves pour lesquelles la présence d'un anticorps pathogène est prouvée ou très fortement suspectée :
 - Crises aiguës thyrotoxiques, myasthéniques.
 - Certaines atteintes neurologiques périphériques : polyradiculonévrites aiguës, vascularites cryoglobulinémiques.
 - Purpura thrombotique thrombocytopénique (syndrome de Moschowitz).
 - Parfois autres vascularites et connectivites en échappement thérapeutique.

3. Immunoglobulines intraveineuses (Ig IV)

- Administration intraveineuse d'immunoglobulines humaines poolées, dans le but de neutraliser les autoanticorps pathogènes. Leur mode d'action reste peu connu :
 - Trappage des autoanticorps mais aussi immunomodulation par interaction avec le réseau idiotypique.
 - Les cytokines.
 - Captation des protéines du complément.
 - Blocage des récepteurs macrophagiques pour la fraction Fc des anticorps...
- Technique hospitalière très coûteuse, se réalisant en cures intraveineuses très lentes (environ 2 heures pour 10 g) pour un total de 1g/kg sur 3 jours le plus souvent.
- Effets secondaires :
 - Les Ig IV sont en règle générale bien tolérées, mais quelques complications peuvent survenir :
 - * Durant la perfusion (1-15%), transitoires : céphalées, bouffées de chaleur, nausées, fièvre, frissons, plus rarement douleurs abdominales, osseuses, musculaires, thoracique.
 - * Rares réactions anaphylactiques peuvent survenir, essentiellement chez les patients ayant un déficit en IgA, immunisés contre elles : toujours **doser les IgA avant de débiter des IgIV** et en cas de déficit, utiliser des IgIV déplétées en IgA.
 - Autres complications :
 - * Méningite aseptique, se résolvant spontanément en 3-5 jours.
 - * Insuffisance rénale souvent transitoire.
 - * Anémie et neutropénies immunes.
- Principales indications :
 - Déficit congénitaux ou acquis en Ig, MAI avec autoanticorps pathogène (les mêmes que pour les EP), PTI, maladie de Kawasaki, polymyosites et dermatomyosites...

4. Immunosuppresseurs

- Ils constituent le traitement des MAI corticorésistantes ou corticodépendantes (à visée d'épargne cortisonique) mais sont aussi parfois associés aux corticoïdes en première ligne dans certaines MAI graves (EDX pour les vascularites, lupus avec atteinte rénale...) ou pathologie articulaire (MTX dans les PR). Nous ne citerons ici que les immunosuppresseurs les plus utilisés.

a) Cyclophosphamide (Endoxan®)

– *Mode d'action* : agent alkylant.

– *Administration* :

- * En bolus intraveineux (750mg/m²) après hydratation intraveineuse de quelques heures et associé à l'uromitexan (Mesna®) à la même dose (en 3 fois, à H0, H4 et H8).

* Plus rarement *per os* (50-100mg/j) dans les formes résistantes, également associé au Mesna®.

- *Effets secondaires principaux* : cystite hémorragique (exceptionnelles si association au Mesna®), amenorrhée, azoospermie, baisse de la fertilité, effet oncogène à long terme, alopecie rare.

b) Méthotrexate (Methotrexate®)

- *Mode d'action* : inhibiteur du métabolisme des purines (inhibiteur compétitif de la dihydrofolate réductase).
- *Administration* : *per os* ou IM à faible doses (10-15 mg /semaine) avec supplémentation en acide folinique à distance de la prise (exemple Speciafoldine® 25 mg le lendemain du MTX).
- *Effets secondaires* (limités par l'acide folinique) : toxicité digestive (dont mucite), cytopénie, hépatite cytolytique, pneumopathie interstitielle, troubles neurologiques

c) Azathioprine (Imurel®)

- *Mode d'action* : bloque la formation des purines, essentiellement au niveau des lymphocytes T.
- *Administration* : *per os* 1,5 à 3 mg/kg.
- *Effets secondaires* : macrocytose isolée, cytopénies, cytolysé hépatique, intolérance cutanée.

d) Mycophénolate mofétil (Cellcept®)

- *Mode d'action* : intervient également par le biais du métabolisme des purines et inhibe la prolifération des lymphocytes et la synthèse des anticorps, et a un effet anti-inflammatoire direct
- *Administration* : *per os* 2 cp /jour (dose bien moindre que dans les greffes d'organes)
- *Effets secondaires nombreux* : fatigue, fièvre, céphalées, douleurs, troubles digestifs, cytopénies, tremblements, insomnie, HTA, hypercholestérolémie, dyskaliémie, hyperglycémie...

e) Ciclosporine (Neoral® ou Sandimmun®)

- *Mode d'action* : immunosuppression puissante inhibant l'activation lymphocytaire T mais non toxique sur l'hématopoïèse
- *Administration* : *per os* ou IV 3-5 mg/kg par jour en 2 prises
- *Effets secondaires nombreux* : tremblements, hypertrichose, gingivopathie, insuffisance rénale (vasculaire et tubulointerstitielle), HTA, cytolysé hépatique

f) Autres

- Salazopyrine®, Colchicine®, Disulone®...

5. Molécules recombinantes anti-TNF

- Nouvelles molécules anti-inflammatoires puissantes agissant spécifiquement sur le TNF α .
- Il en existe 2 types :
 - Infliximab (Remicade®) :
 - * **Anticorps anti-TNF α** (molécule chimérique associant un fragment constant d'immunoglobuline humaine IgG1 et un domaine de liaison antigénique murin) qui lie le TNF soluble et membranaire.
 - * S'administre en perfusion intraveineuse toutes les 4 à 8 semaines, en association à un immunosuppresseur en raison du risque d'immunisation.
 - Etanercept (Embrel®) :
 - * **Récepteur soluble du TNF** (protéine de fusion associant portion du domaine de liaison du récepteur au TNF de type 2 et fragment constant d'immunoglobuline humaine IgG1) qui lie les TNF- α et TNF- β solubles.
 - * s'administre par voie sous cutanée 2 fois par semaine.

- Leur tolérance est bonne, en dehors de :
 - Quelques accidents allergiques (urticaire, œdème de Quincke, rash cutané).
 - Céphalées, vertiges, tachycardie, hypotension, douleurs abdominales.
 - Une fréquence accrue d'infections, en particulier virales (herpes) et bactériennes (bronchites, pneumonies, sinusites... et tuberculose).
- Leur effet est bien démontré dans la polyarthrite rhumatoïde, les spondylarthropathies et la maladie de Crohn (étanercept), où ils sont maintenant largement utilisés. Leur intérêt est en cours d'évaluation pour de nombreuses autres pathologies (maladie de Behcet, vasculaires...).

6. Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab, Mabthera®)

a) Action immunomodulatrice

- Anticorps monoclonal chimérique (molécule chimérique associant un fragment constant d'immunoglobuline humaine IgG1 et domaine de liaison antigénique murin).
- Lie spécifiquement le **CD20**, molécule de surface spécifique des lymphocytes pré B et B matures et provoquant la destruction de ces lymphocytes par l'intermédiaire du segment Fc (cytotoxicité dépendante du complément ou de type ADCC).

b) Mode d'administration

- Intraveineuse uniquement, en perfusion continue très lente (à vitesse progressive) après prémédication IV antiallergique et antipyrétique (corticoïdes, antihistaminique, paracétamol)
- Sous surveillance rapprochée de la TA et du pouls.
- Généralement : 4 perfusions à 1 semaine d'intervalle chacune.

c) Effets secondaires

- Fréquents mais généralement bénins au cours de la perfusion, cédant le plus souvent après ralentissement de la perfusion : tachycardie, hypotension, céphalées, fièvre, myalgies, nausées, vomissements, vertiges, signes allergiques (prurit, rash cutané, bronchospasme...).
- Bonne tolérance au long cours en dehors :
 - * D'une immunodépression humorale (disparition des lymphocytes B circulants durant plusieurs mois dans 80% des cas mais peu de diminution des immunoglobulines sériques).
 - * D'une incidence accrue d'infections à pyogènes (bronchites, infections urinaires, pneumonies..) et virales (herpes, zona...).

d) *Effet démontré* dans la thrombopénie immunologique, et en cours d'évaluation dans de nombreuses autres MAI.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

HÉMATOLOGIE

Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir

I-8-112

Dr Nicolas BOISSEL
Chef de Clinique
Dr Brigitte RANQUE
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir

Objectifs :

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

GÉNÉRALITÉS

1. Définition de la réaction inflammatoire

- La réaction inflammatoire (RI) est une réponse de l'organisme à une agression tissulaire visant à cicatrifier le tissu blessé, mais sa prolongation peut au contraire être préjudiciable au plan local ou général (dénutrition, thromboses).
- L'agression peut être d'origine infectieuse, tumorale, immunologique, secondaire à une nécrose tissulaire (infarctus du myocarde), chimique, physique (traumatique, thermique, radiations).

2. Physiopathologie

- La réaction inflammatoire se déroule classiquement en plusieurs phases : la phase vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, la déterision et la réparation/cicatrisation.
- *La phase vasculo-exsudative* débute par des phénomènes vasculaires : vasoconstriction capillaire puis vasodilatation et diminution du flux vasculaire.
 - L'augmentation de la perméabilité capillaire entraîne une exsudation plasmatique dont témoigne l'œdème inflammatoire local.
 - Les cellules résidentes (mastocytes, cellules endothéliales, fibroblastes, macrophages) ainsi que les plaquettes libèrent des médiateurs chimiques responsables de ces phénomènes (histamine, sérotonine, prostaglandine, leucotriènes, NO...)
 - Les modifications du flux sanguin et la sécrétion de facteurs chimiotactiques est responsable d'une *diapédèse* des polynucléaires neutrophiles, des monocytes puis des lymphocytes (migration de la microcirculation vers le site de l'inflammation).

- La douleur est due d'une part à l'œdème et d'autre part à la libération de médiateurs nociceptifs comme la bradykinine.
- *La réaction cellulaire* a pour conséquence la formation du granulome inflammatoire.
 - Cette réaction fait intervenir les cellules résidentes ainsi que les PNN, les monocytes et les lymphocytes B et T importés dans le site.
 - Le granulome assure la détersion par la phagocytose, le développement d'une réponse immune (macrophage, cellules dendritiques, lymphocytes).
 - Cette réaction est amplifiée par le biais de la sécrétion par les monocytes-macrophages de trois cytokines principales:
 - * IL-1 (interleukine 1),
 - * IL-6 (interleukine 6),
 - * TNF- α (tumor necrosis factor).
 - Ces cytokines sont responsables des signes cliniques généraux et, sous leur action, le foie synthétise les protéines de la réaction inflammatoire (PI) (+++).
 - D'autres cytokines sont impliquées dans la limitation de la réaction inflammatoire : le TGF- β (tumor growth factor) et l'IL-10.
- *La phase de détersion* est concomitante de la réaction cellulaire. Elle est assurée par les cellules phagocytaires (PNN, macrophage) et par une éventuelle fistulisation à la peau ou dans un organe creux.
- *La réparation* intervient après une détersion complète. Elle entraîne une reconstitution complète du tissu ou une cicatrisation quand celui-ci ne peut régénérer complètement.
- En pratique, le syndrome inflammatoire témoigne d'une pathologie organique mais n'est spécifique d'aucune cause. C'est un marqueur évolutif de nombreuses maladies.

3. Signes cliniques de l'inflammation

- *Signes locaux* : douleur, rougeur, chaleur, œdème.
- *Signes généraux* : fièvre, altération de l'état général, amaigrissement.

DÉFINITION BIOLOGIQUE DU SYNDROME INFLAMMATOIRE (SI)

- Un syndrome inflammatoire biologique associe l'*accélération de la vitesse de sédimentation* et l'augmentation des *protéines de l'inflammation*.
- Il peut être associé à des **anomalies de l'héogramme** :
 - *Anémie* modérée > 8 g/dl normochrome, normocytaire, puis microcytaire, arégénérative apparaissant à la troisième semaine.
 - *Polynucléose neutrophile* > 7000/mm³ mais inconstante.
 - *Thrombocytose* > 400.000/mm³ pouvant atteindre 1.000.000/mm³.

1. La vitesse de sédimentation (VS)

- **Définition** :
 - Elle est appréciée par la *hauteur en mm* de la colonne de plasma au dessus du sédiment, observée *après une et deux heures de sédimentation de sang* veineux citraté introduit dans un tube vertical standardisé.
 - La sédimentation est due à l'agrégation des hématies entre elles, elle même favorisée, entre autre, par la présence des protéines de l'inflammation et des immunoglobulines. Le résultat dépend donc:
 - * Des hématies (nombre, forme et volume).
 - * Des protéines asymétriques lourdes chargées négativement, qui modifient la répulsion électrique des hématies entre elles et favorisent la formation de rouleaux de sédimentation: le *fibrinogène* surtout, les β -globulines et γ -globulines et à moindre degré les α 2-globulines : haptoglobine, céruléoplasmine.

- En revanche, elle n'est pas influencée par la température corporelle.
- Normes de la VS :
 - < 16 mm pour les hommes.
 - < 25 mm pour les femmes.
 - **Ces valeurs sont en fait à interpréter en fonction de l'âge, grâce à l'index de Miller :**
 - * VS normale < 0.5 x A (A = âge pour les hommes, A = âge +10 pour les femmes)
 - Facteurs modifiant la VS (cf. encadré)

Facteurs accélérant la VS
<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Physiologiques</i> : âge, sexe féminin, grossesse au 3^{ème} trimestre jusqu'à 3 mois post partum, obésité ● <i>Pathologiques</i> : inflammation, anémie, macrocytose, dysglobulinémie, maladie des agglutinines froides, dyslipidémies, insuffisance rénale chronique ● <i>Médicaments</i> : héparine, solutés macromoléculaires, oestroprogestatifs
Facteurs ralentissant la VS
<ul style="list-style-type: none"> ● Cachexie ● <i>Anomalie des GR</i> : polyglobulie, microcytose, hémoglobinopathie (sphérocytose, drépanocytose), hémolyse (haptoglobine abaissée) ● <i>Hypofibrinémie</i> (fibrinolyse, CIVD) ● <i>Hyperviscosité</i> (cryoglobulinémie, hyperleucocytose majeure > 50 000 /mm³) ● <i>Hypoprotidémie</i> : insuffisance hépatique, syndrome néphrotique, entéropathie exsudative ● <i>Médicaments</i> : corticoïdes à forte dose, androgènes ● NB : la fièvre, l'aspirine et les AINS ne modifient pas la VS

- Délai de modification en cas d'inflammation :
 - * Il dépend de celui du fibrinogène principalement.
 - * S'élève en 3-4 jours et retourne à la normale 3 à 6 semaines après une infection.
- En résumé : α
 - * Examen simple, rapide économique.
 - * Mais (+++) :
 - Marqueur global et indirect de l'inflammation.
 - Trop peu spécifique : élevée elle peut refléter un syndrome sédimentaire uniquement, normale elle n'élimine pas un syndrome inflammatoire.

2. Les protéines de l'inflammation (PI)

- Protéines dont le taux augmente au moins de 25% lors de la réaction inflammatoire.
- Les plus étudiées sont:
 - La C réactive protéine (CRP).
 - La serum amyloide A protein (SAA).
 - L' α 1-antichymotrypsine.

- L'haptoglobine.
 - L'orosomucoïde.
 - Le fibrinogène.
 - La céruléoplasmine.
 - La ferritine.
 - L' α 1-anti trypsine.
 - La fraction C3 du complément.
 - L' α 2-macroglobuline. (voir tableau 1).
 - Il existe aussi des protéines dites " négatives " dont la concentration diminue en cas de SI : la transferrine (TRF), l'albumine et la préalbumine.
 - Elles peuvent être dosées séparément ou concomitamment (profil protéique) ou s'intègrent dans les différents groupes de protéines sériques classés selon leur migration à l'électrophorèse.
- 3. Electrophorèse des protéines plasmatiques (EPP)**
- Migration des PI à l'EPP :
 - α 1-globulines : orosomucoïde, antitrypsine, antichymotrypsine, protéine SAA (serum amyloid A).
 - α 2-globulines : haptoglobine, céruléoplasmine.
 - β -globulines : fibrinogène, transferrine.
 - γ -globulines (groupe contenant également les immunoglobulines) : CRP.
 - Les modifications de l'EPP en cas de SI sont essentiellement :
 - Augmentation des α 2-globulines.
 - Diminution de l'albumine (interprétation est difficile en cas d'entéropathie exsudative, de syndrome néphrotique ou de malnutrition protéique).
- NB : Fibrinogène et CRP modifient peu le tracé de l'EPP
- Ces modifications sont très lentes, et comme la VS, l'EPP n'est qu'un marqueur global et indirect de l'inflammation
 - Cinétique de variation des PI :
 - On différencie 3 groupes de protéines de l'inflammation (PI) selon leur cinétique d'augmentation au cours du syndrome inflammatoire : **tableau 2** ci-dessous

Groupe	PI	Elévation	Délai	Vie
III	CRP, SAA, α 1-antichymotrypsine	x 10-100	dès 8 ^{ème} heure pic : 24-48h	12-24h
II	orosomucoïde, α 1- antitrypsine, haptoglobine fibrinogène	x 2-4	2-5 jours	3 à 6 jours
I	céruléoplasmine	x 1.5	en 5-10 jours	2-3 j

- L'albumine a une demie vie de 15-20 j et la pré-albumine de 2 jours.
- Modification des taux de PI par certaines situations pathologiques :
 - Certaines situations peuvent aboutir à des valeurs normales ou basses de certaines PI malgré le SI ou au contraire des valeurs élevées en l'absence de SI (tableau 3).

Talbeau 3 : Situations
(autres que SI) modifiant les taux de protéines de l'inflammation

PI	Situations diminuant les PI	Situations élevant les PI
Toutes	Insuffisance hépatique	Syndrome néphrotique
Transferrine	Dénutrition protéique	Carence martiale
Ferritine	Carence martiale	-
Haptoglobine	Hémolyse Déficit génétique	-
Orosomucoïde	Oestrogènes Syndrome néphrotique	-
α 1-antitrypsine	Déficit génétique	Oestrogènes
Céruleoplasmine	Déficit génétique	Oestrogènes
C3	Complexes immuns circulants cryoglobulinémie	-
Fibrinogène	CIVD Corticothérapie	Oestrogènes
CRP	Lupus érythémateux disséminé	-

4. Le profil protéique

= dosage combiné de plusieurs protéines

- Méthode :

- Dosage automatisé par immuno-néphélométrie. Les valeurs présentées sous forme de graphiques de type histogramme sont **normalisées** autour d'une moyenne pour le sexe et l'âge d'une population témoin (percentiles).
- Le profil complet contient ces 9 protéines: IgM, IgG, IgA, C3, albumine, transferrine, CRP, orosomucoïde, haptoglobine.

- Intérêt :

- Lecture simultanée des variations des différentes protéines permettant de palier aux problèmes de variations suivant l'âge, le sexe et le temps.
- Mise en évidence possible de mécanismes contradictoires pouvant aboutir à des valeurs de PI normales ou non en rapport avec la réalité de l'inflammation.

- Deux couples de PI évoluant simultanément au cours de l'inflammation ont un intérêt particulier :

- Albumine/transferrine (ALB/TRF): distingue SI (ALB=TRF) et anomalies du métabolisme ferrique (TRF > ALB : carence martiale, TRF < ALB : hémochromatose).
- Haptoglobine/orosomucoïde : permet le diagnostic d'hémolyse en cas de SI associé (haptoglobine moins élevée que l'orosomucoïde).

5. En pratique

- Le classique NFS-VS-CRP a l'avantage de conjuguer un marqueur global lent et peu spécifique à une PI très réactive. On peut aussi remplacer (avantageusement) la VS par la fibrinogénémie.
- En cas de discordance, non expliquée par les facteurs de modification de la VS cités plus haut, on pourra en chercher la cause en réalisant une EPP (exemple : VS élevée avec CRP normale en raison d'une hyper γ -globulinémie) ou grâce au profil inflammatoire (exemple : CRP haute avec VS normale en raison d'une hémolyse : l'haptoglobine sera moins élevée que les autres PI).

SYNDROME INFLAMMATOIRE INEXPLIQUÉ

- En présence de signes inflammatoire biologiques sans point d'appel clinique évident, on s'assurera d'abord de la réalité du syndrome inflammatoire en dosant au minimum la CRP et le fibrinogène et si nécessaire un profil protéique et/ou une EPP (cf. paragraphe précédent).
- En l'absence de signes cliniques d'orientation et d'altération de l'état général, il est licite de pratiquer une surveillance simple clinique et biologique (NFS, CRP +/- VS) hebdomadaire.
- L'existence d'un syndrome inflammatoire persistant après 4 à 8 semaines et toujours inexpliqué doit en revanche conduire à une enquête étiologique, dont le degré d'"agressivité" dépendra du retentissement sur l'état général du patient.

1. Examen clinique

- Il est fondamental et c'est lui qui doit orienter les investigations paracliniques

a) Interrogatoire minutieux

- Recherche de facteurs de gravité clinique :
 - * Amaigrissement, asthénie, fièvre mal tolérée, hémodynamique.
- Enquête étiologique :
 - * Antécédents personnels médicaux (tuberculose, valvulopathie, transfusion ...) et chirurgicaux (matériel prothétique orthopédique ou cardiovasculaire, pace maker ...).
 - * Antécédents familiaux.
 - * Consommation de médicaments.
 - * Conditions de vie et profession (contacts animaliers, manipulations de toxiques...).
 - * Facteurs de risque infectieux : contagé tuberculeux, voyage récent, contact animalier, relations sexuelles non protégées, transfusions sanguines.
 - * Facteurs de risque cancéreux : tabagisme, éthylisme.

b) Examen soigneux et systématique de tous les appareils

- Ne pas oublier :
 - * La totalité du revêtement cutané.
 - * Les muqueuses buccales et génitales.
 - * Les *dents* et la sphère ORL (sinus en particulier).
 - * Les *aires ganglionnaires* .
 - * La recherche d'une hépatosplénomégalie.
 - * L'auscultation cardiovasculaire.
 - * La palpation des *artères temporales* .
 - * La palpation de la thyroïde et les signes de dysthyroïdie.
 - * La palpation des *seins*.
 - * Le *toucher rectal* (prostate) et la palpation des testicules.

2. Examens complémentaires

- En l'absence d'orientation clinique, on devra procéder par étapes, afin d'éliminer en premier lieu les pathologies les plus fréquentes et les plus graves.
- Ces étapes seront évidemment modifiées par l'apparition de nouveaux indices cliniques ou par l'obtention de résultats paracliniques contributifs permettant d'orienter la recherche étiologique.

a) Bilan initial, en l'absence d'orientation clinique

– Biochimie, hématologie :

- * NFS, plaquettes.
- * Electrophorèse des protides +/- profil protéique.
- * Ionogramme sanguin, urémie, créatininémie, calcémie, phosphorémie.
- * Bilan hépatique : transaminases, bilirubinémie, γ GT, phosphatases alcalines.
- * Amylasémie, CPK, LDH.
- * Protéinurie des 24 heures.

Eléments d'orientation à l'EPP

- *Hypo-albuminémie sévère* < 22g/l : fuite urinaire, entéropathie exsudative, insuffisance hépatocellulaire sévère.
- *Bloc β - γ* : cirrhose.
- *Gammopathie polyclonale* (valeur d'orientation si > 30 g/l) : infection (leishmanies, paludisme, EBV, HIV, bactéries..), hépatite chronique active, maladie auto-immunes (Gougerot-Sjögren surtout, Lupus...), lymphome T (LAI).
- *Pic monoclonal*: myélome multiple (IgA, IgG), maladie de Waldenström (IgM), lymphome.
- *Hypo γ -globulinémie*: déficit en α 1-antitrypsine (emphysème, hépatopathie, atteinte pancréatiques).
- *Hypo γ -globulinémie*: hémopathie lymphoïde.

– Microbiologie :

- * *Hémocultures*, au moins 3, espacées de 3 heures, prélevées de préférence au moment d'un pic thermique ou de frissons, avecensemencements aéro- et anaérobie.
- * *Examen cyto bactériologique* et mycobactériologique des urines.
- * IDR à 10 U de tuberculine.
- * *Recherche de BK* dans les crachats ou les tubages gastriques le matin à jeun.
- * *Sérologies* : VIH (+++), TPHA-VDRL.
- * Frottis et goutte épaisse si voyage récent à risque palustre.

– Imagerie :

- * Radiographie pulmonaire (face et profil).
- * Radiographie ou scanner des sinus.
- * Panoramique dentaire.
- * Echographie abdominale.

– Consultations spécialisées :

- * ORL.
- * Stomatologique.
- * Gynécologique.
- * Ophtalmologique (*fond d'œil*).

– Divers :

- * Electrocardiogramme.
- * Facteurs antinucléaires, chez la femme jeune.

b) Deuxième étape– *Immunologie* :

- * FAN, anticorps anti-DNA natifs, ANCA, anti-antigènes solubles.
- * Latex /Waalser Rose, cryoglobuline.
- * Complément sérique (C3, C4, CH50).
- * Immunoélectrophorèse (ou immunofixation) des protéines sériques.

– *Infectiologie* :

- * Hémocultures sur milieux enrichis (pour mise en évidence de champignons, mycobactéries, bactéries à croissance difficile).
- * Coprocultures et examen parasitologique des selles.
- * Sérologies : HBV, HCV, EBV, CMV, HTLV1 :
 - Lyme, rickettsioses, yersiniose, ASLO.
 - Toxoplasmose, leishmaniose, +/- amibiase, trypanosomiase.

– *Imagerie* :

- * Scanner thoraco-abdominal.
- * Echographie cardiaque, trans-oesophagienne de préférence.
- * Doppler veineux des membres inférieurs.

– *Fibroscopies* :

- * Fibroscopie bronchique avec biopsies et LBA.
- * Coloscopie +/- FOGD.

– *Biopsie d'artère temporale si âge > 60 ans.***c) Dernière étape**

– **Il n'est pas recommandé de poursuivre les investigations s'il n'existe aucun signe de mauvaise tolérance clinique.** Dans le cas contraire, on pourra réaliser les examens suivants, selon les orientations diagnostiques prises :

* *Anatomopathologie* :

- Biopsies : hépatique, ostéomédullaire, cutanée, musculaire dirigée par un EMG ...

* *Imagerie* :

- Scintigraphie pulmonaire.
- Transit du grêle, écho endoscopie.
- Radio de bassin.
- Scintigraphie au Gallium, voire aux polynucléaires marqués, ou PET-Scan.
- Scanner cérébral.
- UIV, artériographie endoscopie.

* *Divers* :

- Ponction lombaire.
- Electromyogramme.

3. Principales étiologies**a) Infections**

– Bactériennes :

- * Penser en particulier à la *tuberculose*, à l'*endocardite d'Osler*, aux infections dentaires (granulome), sinusiennes ou gynécologiques, aux infections de *matériel étranger* (prothèse, pace maker...).
- * Autres : brucellose, leptospirose, listériose, typhoïde, maladie de Lyme, fièvre Q.

– Virales (CRP souvent basse) :

- * CMV, EBV, hépatites, *HIV*, parvovirus, arboviroses si voyage.

– Parasitaires :

- * Paludisme, leishmaniose, toxoplasmose.

– Fongiques :

- * Surtout chez les immunodéprimés : cryptococcose, aspergillose ou candidose systémiques.

b) Maladies inflammatoires

- *Maladie de Horton* (+++) chez le sujet âgé, panartérite noueuse, maladie de Takayasu...
- Polyarthrite rhumatoïde.
- Lupus érythémateux disséminé (VS élevée mais CRP normale sauf si surinfection ou sérite).
- Syndrome de Sjögren.
- Granulomatose hépatique.
- Maladie de Still.
- Entéropathies inflammatoires (Crohn, RCH...).
- Fibrose rétropéritonéale ou périaortique.
- Maladie périodique, maladie de Fabry.
- Corps étranger post chirurgical.

c) Néoplasies

- *Solides* : rein + + +, tube digestif, foie, pancréas, ovaire...
- *Hémopathies malignes* : lymphomes notamment maladie de Hodgkin, leucémies ...

d) Vasculaires

- *Thrombose veineuse*, embolie pulmonaire (mais peuvent aussi être la conséquence d'un SI prolongé + + +).
- Anévrisme aortique chronique, dissection aortique.
- Infarctus du myocarde.
- Hématome profond, embolies de cholestérol.

e) Médicaments

- Certains médicaments sont susceptibles à eux seuls de provoquer un SI :
 - * Sulfamides, antifongiques, vaccins, cytotoxiques, anti-épileptiques, antiarythmiques, méthyl dopa, cordarone, D-pénicillamine, IEC, méthysergide, paracétamol, allopurinol, bromocriptine.

LES MÉDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES (AI)

- Dans certains cas, un traitement symptomatique de l'inflammation est nécessaire, seul ou en association avec un traitement étiologique s'il existe. Nous ne citerons que quelques exemples :
 - Infection ORL (AI en association avec des antibiotiques).
 - Rhumatisme inflammatoire, tendinite (AI seul).
 - Hémopathie maligne (AI en association avec une chimiothérapie).
 - Certaines maladies auto-immunes, en particulier rhumatologiques, digestives et systémiques (AI seul ou associé à un immunosuppresseur).
- Il existe 2 grandes classes d'AI :
 - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
 - Et les anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes).
- Toutes deux possèdent de nombreux et fréquents effets secondaires, qui imposent une bonne surveillance clinique et biologique durant le traitement.
- Par ailleurs, une nouvelle classe d'anti-inflammatoire très puissant a émergé, pour l'instant réservée à des indications très strictes en raison de leur coût élevé : les anti-TNF.

1. Les AINS (pour plus de détails, voir N°174)

a) Propriétés

- Molécules antalgiques, anti-inflammatoires, anti-pyrétiques et faiblement anti-aggrégants plaquettaire.

b) Mode d'action

- Inhibition de la cyclo-oxygénase, ce qui bloque la synthèse des prostaglandines et ainsi diminue l'activation des cellules inflammatoires et la libération des médiateurs de l'inflammation.

c) Contre indications

- Absolues : allergie connue aux AINS ou à l'aspirine, ulcère duodéal évolutif, grossesse (1^{er} et 3^{me} trimestre) et allaitement, insuffisance rénale ou hépatocellulaire sévère.
- Relatives : ATCD d'ulcère digestif, hernie hiatale, oesophagite, hémorragie digestive, HTA, insuffisance cardiaque, asthme, insuffisance rénale ou hépatique modérée, port de stérilet, sujets âgés.

d) Effets secondaires

- Allergies (cutanées, œdème de Quincke, asthme, cytopénies, néphropathie tubulo-interstitielle).
- Troubles digestifs (nausées, vomissements, épigastralgies, douleurs abdominales, ulcérations gastro-duodénales oesophagienne, intestinales).
- HTA, anémie ferriprive par saignement.
- Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ou organique (glomérulaire ou tubulo-interstitielle).
- Élévation des transaminases, aggravation d'une insuffisance hépatocellulaire,
- Troubles neurosensoriels (indoliques).

e) Associations médicamenteuses déconseillées

- AINS, corticoïdes et aspirine (gastrotoxicité), anticoagulants, thrombolytiques anti-aggrégants (risque hémorragique), diurétique, IEC (insuffisance rénale surtout chez le sujet âgé), lithium (augmentation des taux sériques), sulfamides hypoglycémisants, MTX dose cancéreuse (défixation protéique).

f) Précaution d'emploi

- Protection gastrique (misoprostol ou IPP si ATCD ulcéreux ou âge > 65 ans)

g) Modes d'administration

- Oral (le plus fréquemment utilisé, essentiellement en pathologie ostéo-articulaire).
- Intraveineux ou intramusculaire (utilisation plus rare : colite néphrétique, douleur postopératoire...).
- Intrarectal (suppositoires, surtout utilisés chez l'enfant).
- Percutané (essentiellement dans le cas des inflammation tendino-musculaires).

NB : l'aspirine se distingue des autres AINS par un effet anti-inflammatoire et uricosurique aux fortes doses, hyper-uricémiant à faible doses, antalgique et antipyrétique aux doses moyennes, anti-aggrégant plaquettaire dès 100 mg/jour

2. Les corticoïdes (pour plus de détails, voir N°174)**a) Propriétés**

- Activité anti-inflammatoire prédominante, immunosuppressive, antiallergique, antimitogénique.

b) Mode d'action

- Inhibe les facteurs de transcription NF-kB et AP-1 qui régulent l'expression de nombreuses cytokines proinflammatoires, inhibe les phospholipases A2 (synthèse des prostaglandines), la libération de nombreux médiateurs endogènes de l'inflammation (kinine, histamine), la migration des leucocytes et la phagocytose.

c) Contre-indications

- Absolues : aucune.
- Relatives : infections non contrôlées, en particulier virales, ulcère digestif évolutif et compliqué, psoriasis, goutte, états psychotiques graves, diabète déséquilibré.

d) Effets secondaires

- Fréquents +++ (au long cours, à partir de 10 mg/jour).

- Métaboliques : rétention hydrosodée, HTA, hyperglycémie, hyperlipidémie, hyper-uricémie, hypokaliémie, alcalose métabolique, hypocalcémie, hypercatabolisme protidique (amyotrophie, atrophie cutanée).
- Endocrinologiques : effet orexigène, syndrome de Cushing, freination hypothalamo-hypophysaire surrénalienne (>10 jours) avec risque d'insuffisance surrénale aiguë.
- Cardiovasculaires : HTA, insuffisance cardiaque congestive.
- Digestifs : ulcères gastro-duodénaux, gastralgies, aggravation de sigmoidite.
- Hématologiques : lymphopénie, hyperleucocytose à PNN (démargination).
- Infectieux : sensibilité accrue aux infections bactériennes (tuberculose, staphylococcie), virales (herpès, zona), mycosiques (candidoses).
- Ophthalmologiques : cataracte, glaucome.
- Osseux : ostéonécrose aseptique, ostéoporose (dès les premières semaines), ostéomalacie.
- Pédiatriques : retard de croissance, pancréatite.
- Psychiques : insomnie, agitation, euphorie, voire bouffées délirantes.

e) *Précautions d'emploi*

- *Bilan préthérapeutique* : clinique (à la recherche d'une infection en cours, d'un ulcère gastro-duodénal ou d'une diverticulose, de troubles psychiatriques), biologique (glycémie, ionogramme sanguin, calcémie, cholestérol, triglycérides, uricémie, NFS), +/- ostéodensitométrie.
- En cas de *risque d'anguillulose* : déparasitage systématique par ivermectine (+++).
- *Régime* pauvre en sel et en sucres rapides, supplémentation en potassium (adaptée à la kaliémie), *protection gastrique* (si ATCD ulcéreux : antiacide, IPP ou misoprostol), prévention de la perte osseuse (calcium 1g/j, vitamine D 400-800 UI/j +/- bisphosphonates *per os* si risque important).

f) *Surveillance*

- Clinique (TA, poids, épigastalgies, infections, état psychiatrique), biologique (glycémie, kaliémie, calcémie, cholestérol-TG...), +/- ostéodensitométrie.

g) *Nombreux modes d'administration*

- *Orale* (prednisone, prednisolone, dexaméthasone...) : innombrables indications dont les allergies cutanéomuqueuses graves, la plupart des maladies inflammatoires chroniques, les greffes d'organes et la maladie du greffon contre l'hôte, les hémopathies etc...
- *Intraveineuse* (méthylprednisolone, hydrocortisone, bétamétasone...) : même indications pour les formes graves.
- *En aérosols* ou inhalés : asthme.
- *Cutanée* (dermocorticoïdes) : eczéma, maladies bulleuses, psoriasis etc.

3. Les molécules anti-TNF

a) *Mode d'action*

- Nouvelles molécules anti-inflammatoires puissantes agissant spécifiquement sur le TNF α . Il en existe 2 types :
 - * *Infliximab* :
 - Anticorps anti-TNF α (molécule chimérique associant un fragment constant d'immunoglobuline humaine IgG1 et domaine de liaison antigénique murin) qui lie le TNF soluble et membranaire.
 - S'administre en perfusion intraveineuse toutes les 4 à 8 semaines, en association à un immunosuppresseur en raison du risque d'immunisation.
 - * *Etanercept* :
 - Récepteur soluble du TNF (protéine de fusion associant la portion du domaine de liaison du récepteur au TNF de type 2 et le fragment constant d'immunoglobuline humaine IgG1) qui lie les TNF- α et TNF- β solubles.
 - S'administre par voie sous cutanée 2 fois par semaine.

b) Tolérance

- Bonne, en dehors de :
 - * Quelques accidents allergiques (urticaire, œdème de Quincke, rash cutané).
 - * Céphalées, vertiges, tachycardie, hypotension, douleurs abdominales.
 - * Une fréquence accrue d'infections, en particulier virales (herpes) et bactériennes (bronchites, pneumonies, sinusites... et tuberculose).

c) Efficacité

- Démontrée dans la polyarthrite rhumatoïde, les spondylarthropathies, ainsi que dans la maladie de Crohn pour l'infliximab.
- En cours d'évaluation dans de nombreuses autres maladies inflammatoires.

Tableau 1 : les protéines de l'inflammation

Haptoglobine
<ul style="list-style-type: none"> ● α2-glycoprotéine synthétisée par le foie ● Se combine à l'hémoglobine libre pour le recyclage du fer
Ferritine
<ul style="list-style-type: none"> ● Famille de protéines (isoferritines) de haut poids moléculaire: intracellulaires (réserve échangeable du fer sous forme atoxique), ou sériques (de contenu faible en fer)
C-réactive protéine (CRP)
<ul style="list-style-type: none"> ● Protéine pentamérique non glycosylée dont la synthèse est hépatique sous l'action des cytokines (IL6 surtout). ● Prépare la phagocytose en se fixant sur la bactérie et en activant le complément (opsonisation).
Serum amyloïd A protein (SAA)
<ul style="list-style-type: none"> ● Apolipoprotéine de type HDL épurant le cholestérol lors de la réaction inflammatoire et dont la synthèse est hépatique, pulmonaire, rénale, splénique, et intestinale. ● Peut être dégradée en protéine A amyloïde qui peut se polymériser en fibre amyloïde.
Alpha-1-antichymotrypsine
<ul style="list-style-type: none"> ● Antiprotéase dont la synthèse est hépatique ● Marqueur le plus sensible et le plus spécifique de la réaction inflammatoire (VPN 95%)
Fraction C3 du complément
<ul style="list-style-type: none"> ● Les protéines du complément, synthétisées par le foie et les macrophages réagissent en cascade lorsqu'elles sont activées au cours de nombreux processus comme la lyse cellulaire, l'opsonisation, activité des neutrophiles et monocytes etc.. ● Deux voies d'activation (classique, initiées par le complexe Ag-AC et alterne, initiée par des substances naturelles -paroi bactérienne, venin..), aboutissent au carrefour de la fraction C3 dont le clivage aboutit à la voie terminale et à l'action biologique.
Transferrine (TRF)
<ul style="list-style-type: none"> ● Protéine de transport du fer (des entérocytes vers le plasma surtout), synthétisée par le foie ● Baisse en cas de réaction inflammatoire (protéine négative) de façon parallèle à l'albumine

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

PNEUMOLOGIE

IMMUNOLOGIE

Sarcoïdose

I-8-124

Dr Etienne PIGNE
Chef de Clinique Assistant

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Sarcoïdose

Objectifs :

- Diagnostiquer une sarcoïdose.

GÉNÉRALITÉS

- Encore appelée maladie de Besnier-Boeck-Schaumann (BBS)
- Maladie granulomateuse diffuse, de cause inconnue.
- Incidence difficile à préciser en raison du nombre de formes asymptomatiques.
- Serait de 6 à 7 cas pour 100 000 personnes par an.
- Plus fréquente chez les Noirs africains et dans les Caraïbes souvent avec formes multiviscérales et formes évolutives plus graves.
- Âge moyen 25-35 ans ; Chez la femme, 2^e pic de fréquence à la cinquantaine. Les formes familiales existent (rare, mais même expression clinique).
- Formes intrathoraciques isolées = 40 %, formes extrathoraciques isolées = 20 %, formes mixtes = 40 %.

DIAGNOSTIC POSITIF

A/ Sarcoïdose médiastino-pulmonaire

1 80 % des sarcoïdoses (au cours de leur évolution).

1. Forme radioclinique habituelle

a) Circonstances de découverte

- Signes cliniques révélateurs dans un tiers des cas :
 - * symptômes pulmonaires : dyspnée d'effort, toux, douleurs thoraciques ;
 - * symptômes généraux rares : fièvre, AEG ;
 - * symptômes extrapulmonaires : érythème noueux, adénopathie, atteinte ophtalmologique, syndrome polyuropolydipsique.
- Découverte sur un cliché thoracique systématique dans deux tiers des cas.

b) Radiographie thoracique

- Cinq types :
 - * **type 0** : radiographie de thorax normale.
 - * **type I** :
 - adénopathies médiastinales isolées latéro-trachéales droites, interbronchiques hilaires bilatérales ;



Fig. 10 : Radiographie thoracique. Adénopathies hilaires et médiastinales, bilatérales et symétriques sans atteinte pulmonaire.



Fig. 11a : Radiographie thoracique. Sarcoïdose stade II. Adénopathies hilaires et médiastinales associées à une infiltration micronodulaire diffuse.

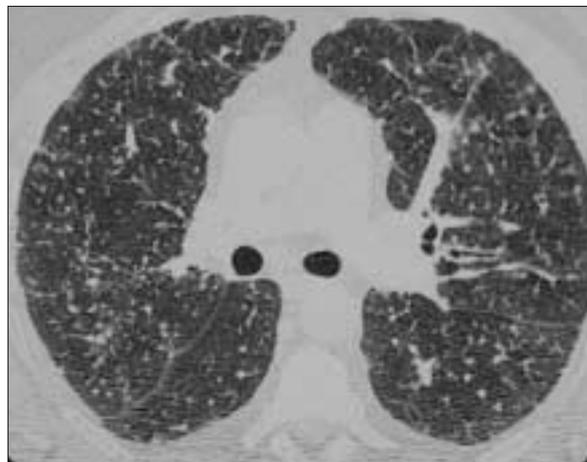


Fig. 11b : TDM du même patient.



Fig. 12 : Radiographie thoracique. Sarcoïdose stade III. Infiltration pulmonaire diffuse sans adénopathies ni signes de fibrose.

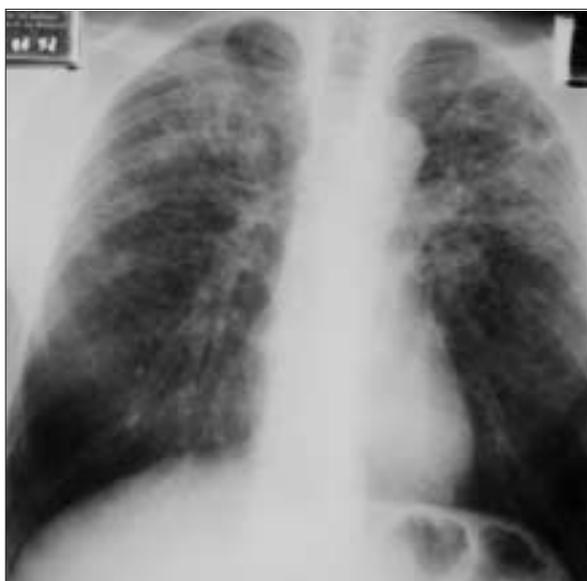


Fig. 13 : Radiographie thoracique. Sarcoïdose stade IV. Opacités linéaires hilo-périphériques des lobes supérieurs avec attraction des hiles vers le haut.

- adénopathies bilatérales, symétriques, non compressives ;
- parenchyme normal.
- * **type II :**
 - adénopathies médiastinales ;
 - et atteintes parenchymateuses :
 - aspect réticulonodulaire diffus, bilatéral symétrique ; prédominance dans les régions moyennes et supérieures,
 - atteinte des bases pour les malades de couleur,
 - aspect alvéolaire avec bronchogramme aérien d'aspect pseudo-tumoral, plus rare,
 - exceptionnellement, aspect en verre dépoli.
- * **type III :**
 - pas d'adénopathies médiastinales ;
 - atteinte parenchymateuse isolée.

- * **type IV** : fibrose pulmonaire (plus ou moins emphysème associé) :
 - aspect rétractile des lobes supérieurs :
 - ascension des hiles (déformation bronchovasculaire),
 - emphysème des apex ;
 - aspect réticulaire diffus (plus rare) ;
 - parfois aspect en rayons de miel.

La fibrose est irréversible à la différence des granulomes.

c) Signes tomodensitométriques

- Avec injection (cf. « Précautions d'usage »).
- Permet de différencier les adénopathies des vaisseaux, mais un doute peut persister en cas d'HTAP.
- Coupes fines millimétriques.
- Précisent l'aspect et les localisations ganglionnaires médiastinales.
- Précisent les lésions élémentaires parenchymateuses (valeur d'orientation diagnostique et surtout pronostique : précise les lésions potentiellement réversibles) :
 - * micronodules :
 - à contours flous et irréguliers ;
 - prédominant en zones sous-pleurales et en zones proches des scissures ;
 - hyperdensité en verre dépoli ;
 - condensation (pseudo) alvéolaire ;
 - épaissements péribronchovasculaires ;
 - * lésions fibreuses :
 - opacités linéaires ;
 - distorsion bronchique (lobes supérieurs) ;
 - déplacement scissural ;
 - bronchectasies par tractions ;
 - images en rayons de miel ;
 - emphysème paracatriciel.

2. Autres manifestations thoraciques rares

a) Atteintes des voies aériennes

- Sténoses bronchiques :
 - * par infiltration diffuse endobronchique ;
 - * compression par une adénopathie rare ;
- Bronchectasies :
 - * par traction (type IV).

b) Hypertension artérielle pulmonaire

- Secondaire à une atteinte fibreuse parenchymateuse.
- Ou due à une atteinte vasculaire spécifique.

c) Pneumothorax : rare

d) Pleurésies (rares)

- Exsudatives lymphocytaires.
- Peu abondantes.

3. Examens complémentaires dans les formes thoraciques

a) Fibroscopie bronchique

- Souvent macroscopiquement normale.

- Parfois :
 - * muqueuse inflammatoire ;
 - * hypervascularisation superficielle ;
 - * élargissement des éperons lobaires par les adénopathies.
- Parfois : sarcoïdes endobronchiques (10 %).
- Elle permet :
 - * des biopsies d'éperons étagées +++ et sur les lésions macroscopiques ;
 - * un lavage broncho-alvéolaire +++ ;
 - * éventuellement des biopsies transbronchiques (en l'absence d'HTAP et de trouble de la crase).

b) Épreuves fonctionnelles respiratoires

- Capacité de transfert du CO :
 - * très souvent baisse corrélée à la sévérité et à l'ancienneté de la maladie ;
- Volumes pulmonaires :
 - * syndrome restrictif classiquement ;
- Débits expiratoires :
 - * diminués :
 - surtout chez les types IV,
 - mais possiblement dès les types II ;
 - * baisse des débits des petites voies aériennes possible dès les types I.

c) Gaz du sang

- Normaux au repos sauf chez les types IV.
- Une épreuve d'effort peut démasquer une hypoxémie. En effet, jusqu'à un certain degré d'épaisseur de la membrane alvéolo-capillaire, l'oxygène diffuse tout au long de l'alvéole. Le temps de contact est suffisant et gaz du sang normaux au repos. En cas d'augmentation de débit (effort, fièvre...), ce temps devient insuffisant et la désaturation apparaît.

d) Évolution des paramètres fonctionnels respiratoires

- De façon générale, les altérations sont d'autant plus marquées que l'on a affaire à un type de grade élevé, mais il existe des divergences :
 - * les types I peuvent déjà avoir une baisse des volumes pulmonaires et du TCO (Löfgren ++)
 - * la DLCO ne revient pratiquement jamais à la normale ;
 - * la surveillance des paramètres fonctionnels respiratoires a un intérêt évolutif, décisionnel thérapeutique (et éventuellement pronostique) évident.

B/ Localisations extrathoraciques

1. Atteinte cutanée

1 Deuxième localisation en fréquence présente chez 15 à 35 % des malades.

a) Lésions spécifiques

- Sarcoïdes à petits nodules (visage +++):
 - * papules enchâssées dans le derme ;
 - * éruption par poussées.
- Sarcoïdes à gros nodules :
 - * infiltrent profondément la peau ;
 - * évolution sur des années.
- Sarcoïdes en plaques (membres) : placards irréguliers.
- Sarcoïdes sur cicatrices anciennes.
- *Lupus pernio* : placard violacé, en aile de papillon sur le visage (nez, joues), sur les doigts.

b) Lésions aspécifiques

- Un érythème noueux, associé à une anergie tuberculique, une fièvre et un type I radiologique, réalise le syndrome de Löfgren, forme précoce de la maladie, d'excellent pronostic.

2. Localisations muqueuses : voies aériennes hautes

- Nasosinusienne
 - gêne fonctionnelle importante.
 - sécrétions sanglantes ou purulentes.
 - forme souvent polyviscérale.

3. Localisations oculaires

- Présentes dans environ 25 % des cas.
- Nécessitent fréquemment une corticothérapie rapide pour éviter des séquelles.

a) Sécheresse lacrymale +++ (xérophtalmie) : la plus fréquente des atteintes ophtalmologiques sarcoïdiennes**b) Uvéites antérieures : iritis et iridocyclites**

- Manifestations : douleurs oculaires, larmoiements, rougeur périornéenne, brouillard visuel, baisse de l'acuité visuelle.
- Lampe à fente :
 - * troubles de l'humeur aqueuse ;
 - * précipités sur la face postérieure de la cornée ;
 - * irrégularité pupillaire ;
 - * rarement granulome irien.
- Ces manifestations peuvent être aiguës ou chroniques et exposent à des séquelles : synéchies iridocristalliniennes, cataracte, glaucome.

c) Uvéite intermédiaire

- Hyalite (partie antérieure du vitré).

d) Uvéites postérieures : choroïdite et chorioretinite

- Manifestations : mouches volantes, brouillard visuel, baisse de l'acuité visuelle.
- Lampe à fente, fond d'œil et angiographie à la fluorescéine permettent le diagnostic des lésions rétinienne et peuvent détecter un œdème maculaire ou une vascularite rétinienne.

e) Autres manifestations oculaires

- Conjonctivites.
- Follicules conjonctivaux.
- Kératoconjonctivites.

f) Associations

- Syndrome de Heerfordt :
 - * uvéite (iridocyclite bilatérale) ;
 - * fièvre ;
 - * parotidite bilatérale ;
 - * neuropathie périphérique (VII++ , VI) ;
 - * hypercellularité du LCR,
- Syndrome de Mikulicz :
 - * syndrome sec oculaire ;
 - * augmentation du volume des glandes lacrymales.
- Les localisations salivaires peuvent également être isolées (sécheresse buccale).

4. Localisations ostéoarticulaires (15 % des cas)

a) Articulaires

- Arthralgies – souvent révélatrices :
 - * touchant les grosses articulations des membres inférieurs (chevilles +++);
 - * souvent associées à un type I, un érythème noueux et de la fièvre (syndrome de Löfgren);
- Arthrites aiguës : plus rares, pouvant égarer vers un RAA (poly- ou mono-arthrites).
- Arthrites chroniques : exceptionnelles, avec atteinte granulomateuse de la synoviale.

b) Osseuses

- Cliniquement latentes ou associées à une enflure et un *lupus pernio* local.
- Siégeant au niveau des phalanges des os du carpe et du tarse.
- Radiologiquement :
 - * géodes arrondies, de taille variable ;
 - * à l'emporte-pièce ;
 - * sans réaction périostée ;
 - * sans sclérose ;
 - * sans atteinte articulaire en règle.
- La scintigraphie osseuse peut aider à leur détection.

5. Localisations cardiaques

- Cliniquement rares mais potentiellement graves : dues à l'infiltration myocardique granulomateuse, en particulier au niveau du tissu de conduction, du ventricule gauche et du septum interventriculaire.
- Elles peuvent être responsables des troubles du rythme graves.
- Ces formes relèvent de la corticothérapie.

a) Cliniquement

- Douleurs thoraciques atypiques ou coronariennes.
- Possibilité d'insuffisance cardiaque.
- Au maximum : mort subite.

b) ECG

- Troubles de conduction : bloc de branche, BAV de tous les degrés.
- Troubles du rythme : supraventriculaires, ESV, TV ou FV.

c) Examen isotopique

- L'examen scintigraphique myocardique au MIBI ou au thallium-persantine recherche un défaut de perfusion (prédominant à la paroi antérieure du VG et septum) à l'état basal avec une redistribution du traceur sous dipyridamole (présentation inverse de la maladie coronarienne commune).

d) Examen anatomopathologique

- La biopsie endomyocardique n'a de valeur que positive (mauvaise sensibilité et morbidité associée).

6. Localisations hépatiques

- Dans 20 % des cas, élévation des phosphatases alcalines et/ou des transaminases.
- Localisation très fréquente au plan histologique (60 à 90 % des cas), d'autant plus qu'il s'agit de formes florides ; grand intérêt diagnostique de la PBH, les granulomes siégeant au niveau des espaces-porte.

- Très rarement parlantes sur le plan clinique :
 - hépatomégalie hypertension portale et ses conséquences ;
 - cholestase (association possible à une cirrhose biliaire primitive) ;
 - insuffisance hépatocellulaire.

7. Localisations digestives

- Elles sont exceptionnelles ; ont été décrites des lésions :
 - gastriques ;
 - grêles ;
 - rectales ;
 - péritonéales ;
 - pancréatiques.

8. Localisations hématologiques (spléniques et ganglionnaires périphériques)

a) Atteinte splénique : en règle asymptomatique

- Simple splénomégalie de volume modéré.
- Rarement volumineuse.
- En règle régressive sans séquelle fibreuse.

b) Atteinte ganglionnaire périphérique

- Fréquente (un tiers des cas).
- Adénopathies indolores, fermes, mobiles.
- Siégeant dans les aires :
 - * cervicales ;
 - * sus-claviculaires ;
 - * axillaires ;
 - * épitrochléennes ++.
- Leur intérêt majeur est d'être biopsiables et de permettre le diagnostic +++.

c) Atteintes hématologiques

- Fréquemment anémie de type inflammatoire.
- Rarement pancytopenie par hypersplénisme ou atteinte médullaire.
- Possibles anémies hémolytiques et thrombopénies, de type auto-immun.

9. Localisations neurologiques

a) Atteintes du système nerveux périphérique

- Surtout les nerfs crâniens (VII + + +, plus rarement les autres), isolées ou associées à uvérite et parotidite (*cf. supra*). Cause classique de diplégie faciale.
- Moins fréquemment nerfs périphériques :
 - * mononévrites isolées ou multiples ;
 - * ou pseudo-syndrome de Guillain-Barré.

b) Atteinte du système nerveux central

- Réalisant des formes graves pseudo-tumorales révélées par :
 - * crises comitiales ;
 - * tableaux pyramidaux ;
 - * syndrome hypothalamique ;
 - * hypertension intracrânienne ;
 - * manifestations psychiatriques.
- Diagnostic à la TDM et IRM.
- Nécessitant une corticothérapie.

c) Atteinte méningée

- Hypercellularité lymphocytaire.
- Hyperprotéinorachie.
- Hypoglycorachie.

10. Localisations musculaires

- Manifestations cliniques rares :
 - nodules palpables intramusculaires ;
 - myosite aiguë ;
 - myopathie chronique ;
 - parfois difficile à différencier des effets secondaires du traitement par corticostéroïdes.
- La biopsie musculaire trouve des granulomes spécifiques.

11. Localisations rénales

- Le plus souvent latentes mais parfois à expression chronique.

a) Néphrites interstitielles

- Rares et de pronostic réservé.
- Elles sont une indication à la corticothérapie :
 - * protéinuries modérées ;
 - * leucocyturie ;
 - * acidose tubulaire ;
 - * insuffisance rénale.
- À la biopsie :
 - * lésions inflammatoires de l'interstitium ;
 - * granulomes ;
 - * fibrose conditionnant le pronostic rénal.

b) Glomérulonéphrites (exceptionnelles)

- Protéinurie.
- Voire syndrome néphrotique.
- À la biopsie : en règle extramembraneuses.

c) Complications des anomalies phosphocalciques

- Lithiase calcique.
- Néphrocalcinose.

12. Localisations endocriniennes**a) Atteinte hypothalamo-hypophysaire**

- Diabète insipide neurologique par infiltration granulomateuse de la tige pituitaire.
 - * exploration de la concentration des urines (urines hypotoniques ++) associé à une hypernatrémie et une hyperosmolarité plasmatique ;
 - * test à la lysine-vasopressine (DDAVP ou Minirin) ; permet de corriger les anomalies ;
 - * différencie du DI néphrogénique (dans le cadre d'une hypercalcémie, par exemple) où ce test est négatif.
- Insuffisance antéhypophysaire (totale ou dissociée) fréquente, à rechercher.

b) Atteinte thyroïdienne

- Goitres simples.
- Possibilité d'hyperthyroïdie.

c) Autres atteintes exceptionnelles

- Parathyroïde.
- Surrénales.
- Organes génitaux.

C/ Synthèse du diagnostic positif

- Il existe :
 - des éléments d'orientation cliniques et paracliniques ;
 - un seul élément formel : le granulome sarcoïdosique ;
 - une nécessité formelle : éliminer une granulomatose de cause connue.

1. Éléments d'orientation clinique

- Toutes les localisations précédemment décrites (QS).
- Les associations évocatrices rappelées ci-dessous.

a) Syndrome de Löfgren

- Adénopathies hilaires et/ou médiastinales bilatérales.
- Érythème noueux.
- Anergie tuberculique (IDR positive dans les antécédents, se négativant).

b) Équivalent du syndrome de Löfgren

- Idem avec arthralgies et/ou fièvre.

c) Syndrome de Heerfordt

- Uvéite (iridocyclite bilatérale).
- Parotidite.
- Atteinte du VII.
- Fièvre.

d) Syndrome de Mikulicz

- Parotidite.
- Syndrome sec oculaire avec hypertrophie des glandes lacrymales.

2. Éléments d'orientation paraclinique**a) Anomalies immunologiques**

- Anergie tuberculique dans 80 % des cas, surtout valable si négativation de RCT antérieurement positive.
- Lymphopénie relative T, surtout CD4+, avec rapport CD4+/CD8+ ≤ normale (**N.B.** : sérologie VIH à faire). Seule pathologie fréquente avec le VIH faisant diminuer le taux de CD4 (pas dans les mêmes proportions) sans cependant exposer aux infections opportunistes. Si une telle éventualité se produit, les traitements (corticoïdes, autres immunosuppresseurs...) sont responsables.
- Hypergammaglobulinémie polyclonale (IgG1 et IgG3), 50 % des cas.
- Auto-anticorps parfois (facteurs rhumatoïdes, antinucléaires, antilymphocytes T).
- Complexes immuns sériques.
- VS rarement élevée, sauf dans Löfgren, formes fébriles et très évolutives.

b) Anomalies du métabolisme phosphocalcique

- Le granulome synthétise la 1-alpha-hydroxylase qui active la vitamine D3 :
 - * hypercalciurie (> 0,10 mmol/kg/24 heures), 40-60 % des cas ;
 - * hypercalcémie modérée plus rare, 10 % des cas. Les hypercalcémies aiguës existent (exposition solaire...);

- * phosphorémie normale ;
- * PTH sérique basse.

c) *Enzyme de conversion de l'angiotensine I*

- Taux sérique de l'ECA élevé chez deux tiers des malades, surtout dans les types II et les localisations extrathoraciques.
- Reflète la masse granulomateuse et son activité.
- Utile dans la surveillance de la maladie (répétition des dosages).
- À doser en l'absence de prise d'IEC (les arrêter 24 heures avant le dosage).

d) *Taux sérique de bêta-2 microglobuline*

- Reflète l'activation lymphocytaire.

e) *Données du lavage broncho-alvéolaire*

- Élévation des lymphocytes T :
 - * parfois plus de 70 % dans les Löfgren ;
 - * augmentation des CD4+ ;
 - * diminution des CD8+ ;
 - * augmentation du rapport CD4+/CD8+ (moins marquée chez les fumeurs).
- Élévation des neutrophiles et éosinophiles : évocatrice d'évolution vers la fibrose.
- Macrophages alvéolaires normaux (en valeur absolue).

f) *Scintigraphie au gallium 67*

- Fixation pulmonaire accrue, parallèle à l'activité (intéressant pour détecter la présence de lésions actives dans les types IV).
- Fixation extrathoracique de lésions cliniquement latentes.

3. Élément de certitude : observation du granulome sarcoïdien

a) *Siège du prélèvement (du moins au plus invasif)*

- Biopsie d'une lésion spécifique périphérique :
 - * cutanée (sensibilité : 100 %) ; ne pas faire de biopsie d'une lésion d'érythème noueux (aspécifique) ;
 - * ganglion superficiel (sensibilité : 100 %).
- Biopsies des glandes salivaires accessoires (sensibilité : 30 à 50 %).
- Biopsies étagées de la muqueuse bronchique +++ (rentabilité : 60 %) :
 - * prélèvement sur les éperons bronchiques ;
 - * si possible en zone lésionnelle macroscopique (inflammation localisée, sarcoïdes endo-bronchiques) et/ou radiologique.
- Biopsies transbronchiques :
 - * risque de pneumothorax et hémoptysie (5 % des cas) ;
 - * rentabilité proche de 80 %.
- Puis, par ordre de rentabilité :
 - * biopsie ganglionnaire par médiastinoscopie (sensibilité : 100 % pour les types I et II) ;
 - * biopsie musculaire ;
 - * PBH (sensibilité : 90 %, d'autant qu'anomalies biologiques du BH) ;
 - * parfois, nécessité de biopsies pulmonaires (sous thoracoscopie +++).

b) *Histologie du granulome*

- Il s'agit d'un granulome à cellules épithélioïdes et géantes avec des lymphocytes, sans nécrose caséuse.
- Description :
 - * centre composé de cellules épithélioïdes, de cellules géantes ;

- * couronne composée de lymphocytes T : CD4+ au centre, CD8+ dans le manchon péri-granulomateux ;
- * périphérie composée de sclérose conjonctive.
- Il n'y a pratiquement jamais de nécrose caséuse (des aires de nécrose fibrinoïde acellulaire sont possibles).

**c) Cet aspect impose la recherche et l'élimination des autres causes de granulomato-
se**

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

A/ Adénopathies médiastinales

- Primo-infection tuberculeuse+++.
- Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.

B/ Atteintes pulmonaires interstitielles

1. Aspects réticulomicronodulaires

- Miliaires tuberculeuses.
- Lymphangite carcinomateuse.
- Pneumoconiose (Béryllose+++).
- Histiocytose X.

2. Alvéolites

- Alvéolites allergiques extrinsèques.

3. Fibroses

- Les autres causes et la fibrose idiopathique.

C/ Diagnostics différentiels histologiques

- Infectieux : tuberculose+++ , mycobactéries atypiques, lèpres, mycoses, leishmanioses...
- Tumeurs : LNH, adénopathies satellites de tumeurs solides.
- Béryllose, pneumopathie d'hypersensibilité, talcose pulmonaire (héroïnomanie).
- Médicamenteux : interféron (en particulier).
- Autres : Crohn...

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

A/ Évolution simple

- Guérison en quelques semaines ou mois (syndrome de Löfgren en particulier).
- Évolution de 50 % des malades (guérison spontanée dans les deux ans).

B/ Évolution chronique

- Stable ou régressive sous traitement mais sujette à des exacerbations à la baisse ou à l'arrêt de la corticothérapie.

C/ Éléments de pronostic défavorable

1. Les quatre données les plus importantes

- Début à un âge supérieur à 40 ans.
- Ethnie noire (Afrique, Caraïbes).

- Durée d'évolution de la maladie de plus de deux ans.
- Le type radiologique : les guérisons spontanées sont de 80 % pour les types I, de deux tiers pour les types II et de un tiers pour les types III. 0 % au stade IV (par définition)

2. Autres données

- Intensité de l'atteinte pulmonaire :
 - deux présentations sévères :
 - * Africains et Antillais. Micronodules diffus très nombreux, sans lésion de fibrose. Anomalies franches aux EFR (syndrome restrictif important, DLCO effondrée). Bonne corticosensibilité,
 - * grands fumeurs (> 1 paquet par jour). Présentation atypique avec verre dépoli, atteinte des bases, peu d'adénopathies. Anomalies biologiques importantes. Bonne corticosensibilité mais traitement prolongé,
- Intensité des signes généraux :
 - fièvre ;
 - amaigrissement.
- Intensité de l'atteinte biologique :
 - syndrome inflammatoire ;
 - hypercalcémie.
- Certaines localisations extrathoraciques :
 - SNC ;
 - cœur ;
 - rein ;
 - nanosinusienne ;
 - osseuses ;
 - lupus pernio ;

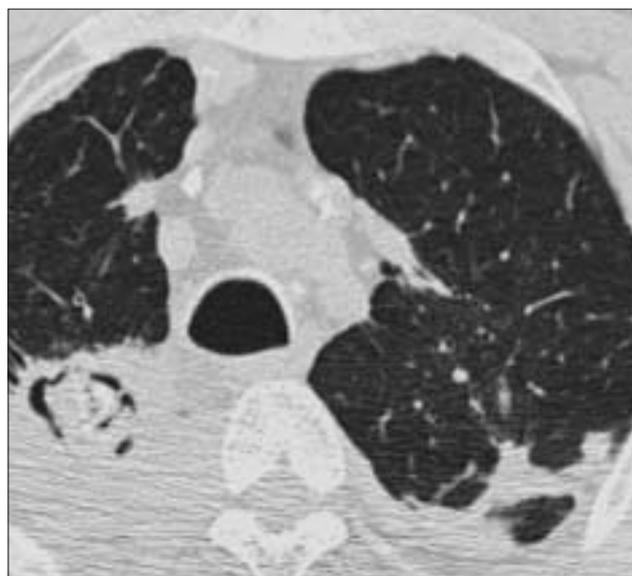


Fig. 14 : TDM. Aspergillome intracavitaire dans une cavité de sarcoïdose.

D/ Complications

- Respiratoires :
 - insuffisance respiratoire chronique ± HTAP
 - greffe aspergillaire.
- Extrapulmonaires :
 - atteinte oculaire avec cécité ;
 - troubles du rythme cardiaque ;
 - insuffisance rénale ;
 - déficit neurologique ou endocrinien.

TRAITEMENT

A/ Corticothérapie

1. Généralités

- Elle a un effet suspensif de l'activité des granulomes.
- Des rechutes à la diminution de posologie sont donc possibles tant que l'activité de l'affection est présente.
- Les formes résolutives spontanément ne rechutent pas.
- La corticothérapie améliore les symptômes fonctionnels et prévient l'évolution vers la fibrose.
- Elle ne normalise pas généralement les anomalies fonctionnelles respiratoires (en particulier la DLCO).

- Son efficacité doit être surveillée sur des éléments cliniques, radiologiques, fonctionnels et biologiques (dosage de l'ECA).
- Sa posologie initiale est de 1/2 à 1 mg/kg/j de prednisone (sujet de race noire).
- Les doses sont dégressives et modulables en fonction des récives.
- La durée d'une corticothérapie est d'au moins un an.

2. Indications du traitement corticoïde

- Elles dépendent de la gravité de la maladie (cf. « Éléments pronostiques »).
- Schématiquement, on peut distinguer :

a) Cas à pronostic a priori favorables

- Atteinte médiastinopulmonaire type I ou II, datant de moins de deux ans, sans localisation extrathoracique péjorative (cf. « Pronostic »), ni symptômes cliniques respiratoires, et sans atteinte fonctionnelle $\geq 60\%$ des normes théoriques), chez des sujets non de race noire. Latence clinique. Existence d'un érythème noueux :
 - * abstention thérapeutique ;
 - * surveillance radiologique, clinique, fonctionnelle tous les six mois ; ECG et examen ophtalmologique tous les ans.

b) Cas à pronostic moins favorable

- Atteinte médiastinopulmonaire type II ou III :
 - * sans éléments autres : abstention thérapeutique, surveillance clinique, radiologique et fonctionnelle.
 - * avec dyspnée d'effort, altération fonctionnelle importante $\leq 60\%$ des normes théoriques), localisation extrathoracique = traitement cortisonique.

c) Cas défavorables a priori : traitement

- Le TDM apprécie l'existence de fibrose débutante dans les types II et III.

d) Indications formelles à la corticothérapie (mise en jeu du pronostic fonctionnel ou vital...)

- Uvéite et chorioretinite.
- Atteintes cardiaques.
- Atteintes nerveuses centrales.
- Atteintes rénales patentes.
- Hypercalcémies.
- Atteinte nasosinusienne.

B/ Autres mesures thérapeutiques

1. Systématiques

- Suppression du tabac, de l'empoussiérage.
 - Alimentation pauvre en calcium.
 - Absence d'exposition solaire (risque d'hypercalcémie).
 - Mesures associées aux corticoïdes sans supplémentation en calcium et vitamine D en cas de traitement cortisonique. Prévention de l'ostéoporose par Fosamax, par exemple (intérêt de la forme LP hebdomadaire).
 - Éradication de l'anguillule (cf. « Origine ethnique ») avant les corticoïdes. Systématique, ne pas les rechercher (inutile) ; Traitement « minute » par Mintézol ou Zentel.
- Attention au risque de réactivation bacillaire (BK) +++

2. Corticoïdes inhalés

- Efficacité clinique (toux, dyspnée).
- Efficacité inconstante sur la radiologie.
- Inefficaces sur les EFR.

3. Antimalariques de synthèse : chloroquine

- Posologie : 500 mg/j pendant six mois ou 200 mg un jour sur deux pendant neuf mois.
- À utiliser en cas de contre-indication ou d'inefficacité des corticoïdes.
- Localisation cutanée ++

4. Immunosuppresseurs

(azathioprine, méthotrexate)

- En cas d'échec ou de contre-indication aux corticoïdes.
- Effet « d'épargne » cortisonique.
- Risque de stérilité, néoplasies induites (vessie, lymphome)

5. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

- Dans les formes aiguës articulaires et l'érythème noueux.

6. Transplantation pulmonaire

- Stade ultime (mono- ou bi-pulmonaire).

7. À l'étude

- Thalidomide : principalement lupus pernio
Attention aux effets secondaires : tératogène (phocomélie), polynévrite, accidents thromboemboliques, bradycardies.
- Anti-TNF (Infliximab) : efficace ++ ; risque majeur de réactivation de tuberculose. ■

POINTS FORTS

- **Granulomatose diffuse de cause inconnue, d'expression thoracique fréquente.**
- **Le diagnostic repose soit sur une association ou syndromes évocateurs (Löfgren ou Heerfordt) soit une preuve histologique. Les autres granulomatoses, en particulier la tuberculose, doivent être éliminées de façon formelle.**
- **Le LBA retrouve une alvéolite à lymphocyte CD4.**
- **Le pronostic fonctionnel pulmonaire repose sur le terrain, le type radiologique, les données du TDM et des EFR ainsi que la polynucléose du LBA.**
- **L'évolution vers la guérison spontanée intervient chez 50 % des patients.**
- **Le traitement repose sur une corticothérapie générale de 18 mois au minimum. Le traitement doit être réservé aux sarcoïdoses respiratoires sévères ou si l'atteinte extra-respiratoire fonctionnelle est grave (OPH) ou potentiellement mortelle (SNC, cœur, rein).**

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

HÉMATOLOGIE

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

I-8-127

Dr Nicolas BOISSEL
Chef de Clinique

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

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

Objectifs :

- Expliquer les aspects épidémiologiques et les résultats des transplantations d'organe et l'organisation administrative.
- Expliquer les principes de choix dans la sélection du couple donneur receveur et les modalités de don d'organe
- Argumenter les principes thérapeutiques, et les modalités de surveillance d'un sujet transplanté.
- Argumenter les aspects médico-légaux et éthiques liés aux transplantations d'organes.

- Depuis 1959 (première transplantation rénale en France) près de 70.000 greffes d'organe ont été réalisées.
- L'organisation de ces greffes est essentiellement réglementée par la loi de Caillaudet (1976) complétée et modifiée par les lois de bioéthiques de 1994 et plus récemment de 2004.
- La fréquence annuelle des greffes est en constante augmentation. De nombreux décès de patients en attente de greffe surviennent du fait du déséquilibre croissant entre l'offre et de la demande.
- La prise en charge du patient en attente de greffe puis transplanté est multidisciplinaire (médicale, chirurgicale, psychologique...).
- Les complications du patient transplanté sont étroitement liées aux conséquences des traitements immunosuppresseurs visant à obtenir une tolérance immunologique du greffon.

EPIDÉMIOLOGIE

- Le nombre de transplantations par an, qui variait autour de 3000 par an tous organes confondus jusqu'en 1999, atteint presque 4000 en 2004.
- Le rein représente la première greffe d'organe en augmentation avec 2022 transplantations en 2001 et 2423 en 2004. L'activité de transplantation des autres organes en 2004 est la suivante :
 - 931 greffes de foie.
 - 317 de cœur.
 - 22 de cœur-poumon.

- 145 de poumon.
- 103 de pancréas.
- 7 d'intestin.
- Cette activité ne répond pas aux besoins de santé publique car au bilan de fin d'année 2004 un nombre important de patients restent inscrits en liste d'attente : 6744 inscrits en liste d'attente dont 5625 en attente de rein, 277 de cœur, 39 de cœur poumon, 144 de poumon, 474 de foie, 181 de pancréas, 4 d'intestin.
- Bien que le nombre de sujets en état de mort encéphalique sur lesquels un prélèvement d'organes est pratiqué ait augmenté (1065 en 2001 à 1224 en 2004), le déséquilibre entre nouveaux inscrits et transplantés augmente le nombre de patients en liste d'attente et le délai moyen d'attente. Plus de 300 patients décèdent chaque année faute d'avoir été greffés à temps.
- Les survies à 1 an et 5 ans d'un patient greffé entre 1995 et 2002 sont :
 - En transplantation cardiaque de 74 % et 65 %.
 - En transplantation pulmonaire 64 % et 40 %.
 - En transplantation hépatique de 84 % et 73 %.
 - En transplantation rénale de 91 % et 80 %.
 - En transplantation pancréatique de 82 % et 75 %.

ORGANISATION ADMINISTRATIVE ET ACTEURS

- *Médecin de spécialité* (cardiologue, néphrologue, pneumologue, hépatologue...) proposent l'indication de transplantation.
- *Equipe médico-chirurgicale de transplantation* :
 - *Anesthésistes réanimateurs* : responsables de la réanimation et du prélèvement du donneur.
 - *Coordinateurs hospitaliers de prélèvements* : organisent localement les prélèvements d'organes.
- *Agence de Biomédecine* :
 - Organisme de santé publique créé dans le cadre de la loi de bioéthique du 6 août 2004, sous tutelle du Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille.
 - Elle a une double responsabilité :
 - * Procréation embryologique et génétique humaine.
 - * Prélèvement et greffe d'organes, de tissus et de cellules (activités anciennement de l'Etablissement Français des Greffes).
 - Organisation territoriale :
 - * Siège national à Paris.
 - * Découpage du territoire français en 6 interrégions chacune dotée d'une coordination interrégionale.
 - En pratique, concernant la transplantation, ses missions concernent :
 - * Organisation territoriale de la greffe.
 - * Gestion de la liste des patients en attente de greffe.
 - * Répartition et attribution des greffons.
 - * Sécurité sanitaire.
 - * Evaluation des activités de prélèvement et de greffe .
 - * Analyse des résultats des greffes.
 - * Information et promotion de la greffe.

ASPECTS IMMUNOLOGIQUES

- La transplantation d'organe allogénique pose le problème de la tolérance du greffon.
- Plusieurs types de rejets d'organe sont observés. Ils diffèrent :
 - Par les mécanismes immunologiques mis en jeu.

- Par le délai d'apparition des signes de défaillance du greffon.

1. Rejet hyper aigu

- Il est lié à la présence chez le receveur d'allo-anticorps préformés lors d'une immunisation antérieure à la greffe (grossesse même non menée à terme, transfusion ou greffe).
- *Mécanisme* : ces anticorps se fixent sur les allo-antigènes du greffon exprimés sur l'endothélium vasculaire et activent le complément.
- *Signes cliniques* :
 - Dysfonction aiguë du greffon secondaire à une thrombose artérielle.
 - Eventuelle coagulopathie de consommation.
- *Délai* : il survient dans les heures suivant la transplantation.
- *Traitement* :
 - Absence de traitement curatif.
 - Prévention :
 - * Recherche d'anticorps anti-HLA chez le receveur en attente.
 - * Conservation des sérums en sérothèque.
 - * Réalisation d'un cross-match juste avant la greffe : recherche d'anticorps dans les différents sérums du receveur dirigés contre les antigènes HLA présents sur les lymphocytes du donneur.
- Le rejet hyper aigu est rarissime depuis la réalisation systématique du cross match avant la greffe (+++), les rares cas se rencontrent surtout en transplantation rénale.

2. Rejet aigu cellulaire

- Il est dû à la reconnaissance des alloantigènes du greffon par les lymphocytes T du receveur.
- Il nécessite une immunisation active (rôle de la prévention par immunosuppresseurs +++).

a) Mécanisme

- Deux voies possibles d'activation des lymphocytes T du patient transplanté :
 - * D'abord *reconnaissance directe* des alloantigènes HLA de classe I ou II du donneur par les lymphocytes du donneur.
 - * Secondairement, *reconnaissance indirecte* de peptides dérivés des alloantigènes du donneur, captés par les cellules présentatrices d'antigènes du receveur (monocytes et cellules dendritiques) et présentés par ses molécules HLA à leur surface.
- L'activation des lymphocytes T CD4+ se fait par :
 - * La reconnaissance du complexe HLA/peptide antigénique par le récepteur T à l'antigène (TCR) donnant un signal d'activation dépendant de la calcineurine (Place des inhibiteurs de la calcineurine ++).
 - * un signal de co-stimulation (Place des inhibiteurs de la costimulation ++).
- L'action coordonnée des 2 signaux permet la synthèse de molécules d'activation comme l'IL-2, son récepteur l'IL-2R, l'IFN- γ et le TNF- α (Place des anticorps anti IL-2R ++).
- Les effets sont :
 - * Prolifération lymphocytaire nécessitant duplication et synthèse d'ADN à partir de bases puriques et pyrimidiques (Place des inhibiteurs de synthèse des acides nucléiques ++).
 - * Différenciation des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ spécifiques des alloantigènes.
 - * Infiltration et destruction des cellules du greffon (lyse par T CD8+, cellules NK, polynucléaires cytokines).
- La synthèse de cytokines au cours de l'activation lymphocytaire T est responsable de :
 - * l'amplification de la réponse immune.
 - * l'activation de lymphocytes B.
 - * la coopération T et B puis la production d'anticorps contre le greffon.

b) Signes cliniques

- Signes généraux : fièvre.
- Signes de dysfonctionnement dépendants de l'organe greffé :

- * Greffe de rein : élévation de la créatininémie.
- * Greffe de foie : cholestase, cytolysé hépatique.
- * Greffe de cœur : troubles du rythme et insuffisance cardiaque.

c) Diagnostic positif

- Biopsie du greffon pour examen histologique.

d) Délai

- Au cours des 3 premiers mois avec un maximum de fréquence entre le 4^{ème} et le 15^{ème} jour.

e) Prévention

- Traitement immunosuppresseur (cf. ci-dessous).

3. Rejet chronique ou dysfonction chronique du greffon

- Il est mal compris, il correspond à une réponse immunitaire à bas bruit dirigée contre les structures vasculaires principalement endothéliales du greffon.
- Il implique en partie des allo-anticorps se fixant sur le greffon.
- Il correspond à une dégradation progressive et irréversible de la fonction du greffon associée à la survenue :
 - D'une fibrose interstitielle.
 - D'une atteinte des vaisseaux artériels dont le diamètre se réduit par prolifération des cellules endothéliales et musculaires lisses.

PRINCIPES DE RÉALISATION DE LA TRANSPLANTATION

1. Sélection des patients : exemple de la transplantation rénale

a) Les contre-indications à la greffe

- Age > 65 ans.
- Comportement psychologique instable (risque de non observance).
- Maladies neuropsychiatriques graves.
- Patients VIH positifs en cas de répllication virale et de CD4 bas.
- Cancers (5 ans entre rémission complète et l'inscription sur liste d'attente).
- Défaillance irréversible d'un organe vital en dehors des indications de doubles ou triples greffes.
- Infection évolutive.

b) Le bilan pré transplantation rénale

- Examen clinique complet.
- Bilan immunologique :
 - * Recherche à l'interrogatoire de cause d'immunisation anti-HLA : grossesse transfusion transplantation d'organe ou de tissu.
 - * Typage HLA classe I (HLA-A et HLA-B) et classe II (HLA-DR et HLA-DQ).
 - * Recherche d'anticorps anti-HLA de classe I et II tous les trois mois et après évènement immunisant anti-HLA.
 - * Identification des antigènes HLA cibles des anticorps (spécificités) afin de poser les contre indications immunologiques à la greffe.
- Sérologies virales : HIV 1 et 2, Hépatite B et C, Cytomégalo virus (CMV), Epstein Barr Virus (EBV) et HTLV1 et 2 pour les patients originaires de zones d'endémie.

- Recherche de foyers infectieux : panoramique dentaire, radio de sinus, examen bactériologique des urines si diurèse persistante.
 - Urétrocystographie en l'absence d'urographie intraveineuse récente : capacité vésicale, présence d'un reflux vésico-urétéral...
 - Toucher rectal chez l'homme +/- échographie prostatique.
 - Consultation gynécologique avec frottis cervicovaginaux pour les femmes.
 - Bilan cardio-vasculaire : radio de thorax, ECG, écho-cardiographie et échographie-doppler de l'aorte et des artères des membres inférieurs (vérification de la perméabilité des artères iliaques et de la présence de calcifications vasculaires); scintigraphie myocardique ou coronarographie en cas de suspicion d'insuffisance coronarienne.
 - Echographie abdominale avec visualisation des reins propres et du foie.
 - En fonction du contexte : fibroscopie gastrique, biopsie hépatique en cas de perturbation du bilan hépatique ou d'hépatite virale,...
- Une à deux consultations par an permettent la finalisation du dossier pré-transplantation et sa mise à jour régulière.
 - L'inscription administrative des patients sur liste d'attente est gérée par l'Agence de Biomédecine (+++).

2. Prélèvement d'organe

- Le prélèvement des organes en vue de greffe se fait sur des personnes décédées à cœur battant en mort encéphalique.
- Le décret en conseil d'État du 2 décembre 1996 prévoit les conditions du diagnostic de mort encéphalique :
 - Un examen clinique neurologique fait par deux médecins.
 - 2 électroencéphalogrammes nuls et aréactifs effectués à un intervalle minimal de 4 heures ou une angiographie cérébrale visualisant l'absence de flux sanguin cérébral.
 - Par une équipe n'appartenant pas à une unité de transplantation.
- Si aucune opposition au don du corps formulée durant la vie n'est connue, le don est présumé et le prélèvement pour greffe est autorisé (Loi Caillaud 22/12/76, loi de Bioéthique du 6 août 2004). Pour cela il faut :
 - Recueillir le témoignage de la famille.
 - Interroger le Registre National des Refus.
- La deuxième étape consiste à pratiquer les tests de plusieurs affections dans le cadre de la sécurité sanitaire :
 - Sérologies hépatite B et C.
 - Sérologies VIH-1 et -2, antigénémie p24.
 - Sérologies HTLV-1 et -2, CMV, EBV, toxoplasmose.
 - TPHA, VDRL.
- Toute greffe d'organes, de tissus ou de cellules est interdite en cas de positivité des sérologies VIH, HTLV ou hépatite C.
- Un typage HLA-A, -B, -DR, -DQ du donneur est réalisé, au mieux avant le prélèvement d'organes afin de réduire la période d'ischémie froide.
- La loi impose de s'assurer de la restauration de l'intégrité du corps du donneur ainsi que de l'anonymat du don.

3. Propositions de greffons aux équipes et règles d'attribution

- Les règles d'attribution varient selon l'organe à transplanter et l'interrégion en transplantation rénale.
- Le délai d'attente varie de plusieurs mois à plusieurs années en fonction du groupe sanguin, des groupes HLA et du degré d'immunisation (anticorps anti-HLA positifs).
- La répartition des greffons rénaux se fait à l'échelon régional, sous la responsabilité de l'Agence de Biomédecine.

- En transplantation rénale, les règles d'attribution tiennent compte entre autres :
 - Du nombre d'incompatibilités HLA entre donneur et receveur.
 - De l'ancienneté d'inscription sur la liste nationale d'attente.
 - De l'adéquation d'âge entre donneur et receveur.
 - De la difficulté d'accès à la greffe.
- Dès que le groupe tissulaire HLA du donneur est déterminé, une liste de receveurs potentiels est établie en fonction des critères sus-cités. La coordination interrégionale contacte les équipes de transplantation en charge de ces receveurs.
- L'attribution définitive du greffon se fera en fonction :
 - De l'acceptation par l'équipe de transplantation (liée à la qualité du greffon).
 - De la disponibilité du patient.
 - Du résultat du cross match.
 - De l'absence, chez le receveur immunisé, de spécificité dirigée contre les antigènes HLA du donneur.

PRINCIPES DU TRAITEMENT

1. Mesures générales

- Traitement antibiotique prophylactique.
- Traitement prophylactique par triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®) de l'infection à *Pneumocystis carinii*.
- Traitement antiparasitaire (ivermectine, Stromectol®) chez les patients originaires de zones d'endémie pour l'anguillulose ou l'ankylostomiase.
- Traitement antalgique.
- Traitement préventif anti-ulcéreux par inhibiteur de la pompe à protons.
- Traitement anti-hypertenseur.
- Eventuel traitement prophylactique de l'infection à CMV.
- Kinésithérapie.

2. Traitement immunosuppresseur

- Le traitement immunosuppresseur vise à prévenir d'un rejet irréversible en évitant les complications sévères d'un excès d'immunosuppression.
- De nombreuses molécules agissant sur les étapes précoces de la réaction allogénique sont disponibles :
 - Déplétion lymphocytaire T :
 - * OKT3 globulines (anti-CD3), sérum anti-lymphocytaire.
 - Blocage de l'activation et de la prolifération des lymphocytes :
 - * Inhibition de la production de cytokines (IL2, premier signal) : inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus).
 - * Inhibiteurs de la costimulation (deuxième signal) : corticoïdes, anticorps monoclonaux et protéines de fusion.
 - * Inhibition de la prolifération et différenciation T : azathioprine, acide mycophénolique.
 - * Blocage de la transduction du signal induit par le récepteur de l'IL2 (3^{ème} signal) : rapamycine, anticorps anti-IL2R.
 - * Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques : azathioprine, mycophénolate mofetil, antifolique alkylants.

a) Anticorps anti-lymphocytes T

- Mécanisme : déplétion rapide et massive en lymphocytes T :
 - * Anticorps polyclonaux (globulines antilymphocytaires : thymoglobuline, lymphoglobuline).

- * Anticorps monoclonaux dirigés contre l'antigène lymphocytaire T CD3 (OKT3).
- Leur durée d'utilisation est limitée à quelques jours.
- *Administration* : par voie intraveineuse en fonction du poids et du taux de lymphocytes circulants ou de la numération des sous-populations lymphocytaires.
- *Effets secondaires spécifiques* :
 - * Premières administrations accompagnées d'effets secondaires liés au relarguage de cytokines : pics fébriles, rash cutanés, nausées, céphalées.
 - * Certains effets plus sévères sont prévenus par l'administration simultanée de corticoïdes et doivent conduire à l'arrêt du traitement :
 - Maladie sérique : rash, arthralgies, fièvre, hypocomplémentémie.
 - Thrombopénie.
 - OKT3 : frissons, vomissements, céphalées, oedème pulmonaire.

b) Les inhibiteurs de la calcineurine : ciclosporine (Néoral®) et le FK506 (Prograf®)

- *Mécanisme* : par l'inhibition de la calcineurine, ils diminuent la synthèse de cytokines, en particulier celle de l'IL-2, et diminuent la prolifération lymphocytaire T.
- *Administration* :
 - * *Per os* en deux prises par jour.
 - * Adaptation des doses en fonction du taux résiduel (qui dépend de l'équipe, du caractère double ou triple du traitement immunosuppresseur, du délai par rapport à la greffe et éventuellement de certaines caractéristiques du donneur comme la notion de lésions vasculaires préexistantes).
- *Effets secondaires* :
 - * Néphrotoxicité aiguë (réversible) ou chronique (irréversible).
 - * Hypertension artérielle, troubles lipidiques, hyperplasie gingivale et hirsutisme sont plus fréquents sous ciclosporine.
 - * Intolérance au glucose voir diabète insulino-requérant (FK506).
 - * Effets neurologiques à type de tremblements (principalement FK506).
- *Interactions médicamenteuses* :
 - * La métabolisation est hépatique via le cytochrome P450 et donc de nombreux médicaments peuvent interférer avec le métabolisme de la ciclosporine ou du FK506.
 - * Sous-dosage avec risque de rejet ou surdosage avec risque d'insuffisance rénale et d'immunodépression trop importante.

c) Les inhibiteurs du deuxième signal

- *Les corticoïdes* :
 - * Ils agissent en inhibant la synthèse de certaines cytokines.
 - * L'apparition de molécules immunosuppressives plus puissantes a permis de baisser leur posologie quotidienne de 1-1,5 mg/kg/jour à 20 mg/jour dès J2 et parfois même ils sont progressivement arrêtés dans certains centres.
 - * La dose initiale est le plus souvent administrée sous forme de bolus de méthylprednisolone à raison de 500 à 1000 mg, encadrant le geste chirurgical de la transplantation.
- *Les autres molécules en cours d'investigation* :
 - * Le *CTLA4-Ig* est une molécule composée de CTLA4 et d'une partie d'immunoglobulines humaines.
 - * En bloquant un signal indispensable pour la synthèse de cytokines, le *CTLA4-Ig* s'avère capable de bloquer l'activation lymphocytaire et d'induire une tolérance immunitaire.

d) Les inhibiteurs du troisième signal

- La rapamycine
 - * *Mécanisme* :
 - Inhibe la prolifération des lymphocytes T induite par l'Il-2 en bloquant la progression du cycle cellulaire de G1 en S.
 - Inhiberait la prolifération des cellules musculaires lisses au niveau des vaisseaux à la

- fois in vitro et in vivo, intervenant ainsi sur un des mécanismes importants de la néphropathie chronique du transplant.
- * Son action synergique avec la ciclosporine, permet une réduction des doses et donc des toxicités respectives.
 - * *Administration* :
 - Sirolimus (Rapamune®) et RAD (Certican®).
 - Une prise quotidienne *per os* et surveillance des taux résiduels pour l'adaptation du traitement.
 - * *Effets secondaires* :
 - Pas d'effets néphrotoxiques mais potentialisation de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine.
 - Thrombopénie, pouvant conduire à la baisse de la posologie.
 - Hyperlipémie dans 20 à 40 % des cas, nécessitant des traitements hypolipémiants.
- Les anticorps monoclonaux anti-IL-2R (CD25) :
- * Simulect® (basiliximab) : anticorps monoclonal chimérique (mi-humain mi-souris).
 - * Zenapax® (daclizumab), anticorps humanisé (immunoglobuline humaine modifiée).
 - * En bloquant l'IL-2R, ces anticorps présentent une activité immunosuppressive avec une inhibition ou un retard dans la survenue du rejet.

e) Les inhibiteurs de la synthèse d'ADN

- *Mécanisme* :
- * Inhibition de l'une ou des deux voies de synthèse des purines (la voie de novo et la voie de sauvetage), empêchant ainsi la synthèse d'ADN dans les lymphocytes et donc leur prolifération.
 - * L'azathioprine (Imurel®) inhibe les 2 voies de synthèse des purines.
 - * Le mycophénolate mofétil (MMF, Cellcept®).
 - Bloque uniquement la voie de synthèse de novo.
 - In vitro, le MMF inhibe la formation d'anticorps et la prolifération des cellules musculaires lisses des artères.
 - Permet une baisse significative des rejets aigus et cortico-résistants.
- *Effets secondaires* :
- Azathioprine : médullaires et hépatiques.
 - MMF : médullaires et digestifs.

3. Principes thérapeutiques

a) Traitement préventif

- Les associations thérapeutiques possibles sont multiples, dépendant à la fois des organes, des habitudes des centres et des profils du receveur et du donneur.
- Certains centres pratiquent une induction d'une semaine par anticorps anti-lymphocytaire. Une alternative est l'utilisation d'anticorps non lymphopéniants (anti-IL2-R) chez les sujets âgés ou non immunisés.
- L'immunosuppression est en général initialement une trithérapie associant :
 - * Un anti calcineurine (Néoral® ou Prograf®).
 - * Un anti prolifératif (cellcept®).
 - * Un corticoïde dont la posologie est progressivement diminuée.
- Vers le second semestre de transplantation les corticoïdes ou les antiprolifératifs sont parfois arrêtés (bithérapie).
- Il n'existe pas de protocole optimal mais plusieurs associations possibles à choisir entre autre en fonction des antécédents du patient et des conditions de la greffe.

b) Traitement du rejet

- Il est d'autant plus efficace qu'il est débuté précocement.

- Il repose sur des bolus de corticoïdes relayée par une corticothérapie *per os* (1mg/kg/j)
- En cas d'échec d'une corticothérapie bien conduite ou devant un rejet aigu sévère, il peut être tenté :
 - * Anticorps monoclonaux OKT3 ou globulines antilymphocytaires.
 - * Immunoglobulines intraveineuses (igiv) ± rituximab (anticorps anti-CD20, anti lymphocytes B, Mabthera®) dans le cas d'un rejet vasculaire humoral.
- Chaque épisode de rejet traité doit être associé avec la reprise d'une prophylaxie de la pneumocystose et éventuellement de l'infection à cytomégalovirus.

COMPLICATIONS

- Les complications sont différentes selon la période post-transplantation. Les complications infectieuses et néoplasiques sont communes à tous les types de greffe ainsi que le risque de rejet, d'autres sont spécifiques d'organes.
 - Complications de la phase initiale de la transplantation :
 - * Complications chirurgicales.
 - * Rejet hyper aigu, aigu accéléré ou aigu précoce (J5).
 - * Infections nosocomiales.
 - * Complications liées à l'organe greffé.
 - Complications des trois premiers mois post transplantation :
 - * Rejet aigu.
 - * Infections à *Pneumocystis carinii*.
 - * Infections à CMV.
 - Complications à long terme :
 - * Dysfonction chronique du greffon.
 - * Infections bactériennes.
 - * Infections virales : réactivation d'hépatite, papillomavirus, BK virus.
 - * Cancers et syndromes lymphoprolifératifs.
 - * Complications cardiovasculaires.
 - * Récidive de maladie initiale.
- L'éducation du patient est déterminante pour le succès de la transplantation. Il apprend :
 - Son traitement : nom des médicaments, posologie, dangers d'un arrêt intempestif, effets secondaires à signaler, interactions médicamenteuses.
 - Les premiers signes qui doivent l'amener à consulter.
 - Les mesures diététiques nécessaires.

1. Complications infectieuses

- C'est la première cause de morbidité et de mortalité chez le transplanté (+++).
- *Facteurs favorisants* : immunosuppresseurs, diabète, infections virales chroniques.
- Elles peuvent mettre en jeu :
 - Le pronostic fonctionnel du greffon.
 - Le pronostic vital surtout en cas de retard au traitement.
- Leur pic de fréquence se situe dans les trois premiers mois, correspondant à la période post opératoire et aux doses maximales d'immunosuppresseur.

a) Infections bactériennes

- Infections urinaires, infections du site opératoire, septicémies.
- Pneumopathies communautaires : pneumocoque, *Haemophilus*, légionnelle.
- Réactivation d'une tuberculose.

b) Infections virales

– Infection à CMV :

- * La plus fréquente, survient entre J15 et J60 :
 - Le risque de primo-infection d'un receveur séronégatif le plus souvent à partir du greffon séropositif est de 70 % (infection sévère).
 - Le risque de réinfection ou réactivation chez des malades séropositifs est moindre, facilité par l'immunosuppression en particulier les globulines anti-lymphocytaires.
- * *Clinique* : 3 formes possibles :
 - Infection asymptomatique mise en évidence par surveillance biologique.
 - Syndrome viral à CMV : fièvre supérieure à 38°C deux jours consécutifs, leuco-neutropénie, arthralgies, myalgies, hépatite avec cytolyse.
 - Maladie à CMV avec atteinte tissulaire :
 - ▲ Digestive : gastro-duodénite, œsophagite, colite (douleurs abdominales, diarrhée).
 - ▲ Respiratoire : pneumopathie rare mais sévère (+).
- * *Diagnostic biologique* :
 - Antigénémie pp65 ou PCR hebdomadaires.
 - Mise en évidence du CMV dans le lavage broncho alvéolaire ou la biopsie digestive en cas de maladie à CMV.
- * *Traitement* :
 - Préemptif (positivation de l'antigénémie) ou curatif : ganciclovir (Cymevan®)
 - Préventif :
 - ▲ Non systématique, dépend des habitudes des équipes.
 - ▲ Fréquemment administrée si le receveur est séronégatif et le donneur séropositif.
 - ▲ Ganciclovir oral et le valaciclovir (Zelitrex®).

– Infection à HSV :

- * *Clinique* :
 - Atteinte cutanéomuqueuse : stomatite, œsophagite et infection ano-génitale.
 - Formes graves exceptionnelles (pneumopathie, encéphalite).
- * L'herpès de type II pourrait jouer un rôle dans la tumorigénèse : épithélioma des grandes lèvres, adénocarcinome du col utérin.
- * *Traitement* : aciclovir (Zovirax®), valaciclovir

– Infection à VZV :

- * Une varicelle peut s'avérer très sévère chez l'immunodéprimé et nécessite une hospitalisation avec isolement et un traitement par voie parentérale d'Aciclovir à fortes doses (10 mg/kg, 1 à 3 fois par jour selon la fonction rénale).
- * La fréquence du zona est de l'ordre de 3% et nécessite un traitement parentéral initial par aciclovir avant le relais per os dans le but de prévenir les algies post zostériennes mais aussi la transformation vers un " zona généralisé ", forme potentiellement grave de récurrence varicelleuse avec risque de méningo-encéphalite à VZV.

– Infection à EBV :

- * Essentiellement des réactivations, qui peuvent être responsable d'une lymphoprolifération EBV-induite.
- * *Traitement* : baisse de l'immunosuppression si syndrome lymphoprolifératif, cures de rituximab (Mabthera®) et rarement aciclovir (en cas de primo-infection).

– Infection à BK virus :

- * Virus de la famille des papillomavirus à tropisme urothélial.
- * *Clinique* : sténose urétérale, cystite asymptomatique et pyélonéphrite.
- * Survient préférentiellement chez les patients ayant reçu une induction par ATG, un traitement anti-rejet, un traitement d'entretien par Prograf® et/ou Cellcept®.
- * *Dépistage* par cytologie urinaire (" decoy cells "), confirmation par PCR BKV urinaire et plasmatique.
- * Lésions rénales induites par le BK virus sont authentifiées par l'histologie rénale et l'origine virale confirmée par hybridation in situ et la PCR sur le parenchyme rénal.

c) Infections fongiques et parasitaires

- Infections fongiques, notamment à *Candida* et à *Aspergillus*, varient de 8 à 40% selon les séries et les organes greffés. Elles surviennent plus souvent sur le terrain diabétique (cortico-induit) et après des antibiothérapies non accompagnées de traitement antifongique.
- La pneumopathie interstitielle à *Pneumocystis carinii* (0,2 à 6 %) est en nette régression depuis l'introduction de la prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®).

2. Complications tardives

a) Complications rénales

- Néphrotoxicité de la ciclosporine, du Prograf, des antibiotiques, des produits iodés...

b) Complications métaboliques

- *Diabète* : cortico-induit et/ou Prograf®-induit.
- *Dyslipidémie* :
 - * Les désordres lipidiques sont des complications fréquentes de la transplantation :
 - 30 à 40 % pour l'hypertriglycéridémie.
 - 60 à 70 % pour l'hypercholestérolémie (cholestérol total et/ou LDL-cholestérol).
 - * Favorisée par certains immunosuppresseurs tels que les corticoïdes, la ciclosporine et surtout la rapamycine.
 - * *Traitement* : régime, inhibiteur de l'HMG CoA réductase.
- *Troubles du métabolisme phospho-calcique* (transplantation rénale) :
 - * Il s'agit surtout de l'hypercalcémie par hyper-parathyroïdie autonomisée.
 - * Risque pour le greffon avec une calcification tubulaire et une insuffisance rénale.

c) Complications cardio-vasculaires

- Les complications cardio-vasculaires représentent la première cause de mortalité des transplantés rénaux au-delà de la 1ère année de greffe (+++)
- *L'hypertension artérielle* :
 - * Elle apparaît en général au cours de la première année de greffe.
 - * Il est impératif d'éliminer un rejet ou une sténose de l'artère du greffon dont elle est souvent la première expression clinique.
 - * Elle est fréquente (près de 50% des transplantés) et de diverses origines :
 - La sécrétion de rénine persistante par les reins natifs (place des IEC).
 - Les écarts de régime et la surcharge pondérale.
 - Les corticostéroïdes.
 - La néphrotoxicité de la ciclosporine.
 - * L'HTA est une cause prépondérante d'atteinte chronique du greffon en transplantation rénale et doit être impérativement contrôlée (+++).
- *L'insuffisance coronarienne et l'artérite des membres inférieurs* :
 - * Elles sont multifactorielles :
 - Médicament : ciclosporine et corticoïdes.
 - Tabagisme, obésité, diabète et hyperlipémie.

d) Complications digestives

- Pathologie ulcéreuse gastroduodénale : contexte post-opératoire, insuffisance rénale et forte corticothérapie initiale.
- Perturbations du bilan hépatique :
 - * au cours des infections virales (CMV++).
 - * chez les patients ayant des hépatites chroniques virales B et/ou C avec une détérioration histologique hépatique spontanée sous immunosuppresseur.

e) Complications ostéo-articulaires:

- Ostéoporose responsable de fractures et tassements vertébraux (corticoïdes).

f) Complications néoplasiques :

- Le risque de survenue de cancers chez le transplanté d'organes est de 3 à 4 fois supérieur à celui observé dans une population contrôle de même structure d'âge (+++).
- *Les cancers de la peau* (baso et spinocellulaires) sont, en fonction de l'exposition au soleil, 7 à 21 fois plus fréquents dans la population transplantée et représentent 36% des cancers post-greffes.
- *Les sarcomes de Kaposi* (lié à HHV8) :
 - * Surviennent chez 6 % des patients.
 - * Particulièrement pour les patients originaires d'Afrique et du bassin méditerranéen.
 - * Formes cutanéomuqueuses (60 %) et formes viscérales (40 %) de pronostic plus sombre.
 - * *Traitement* : arrêt de l'immunosuppression, parfois polychimiothérapie.
- *Les lymphomes*
 - * Surviennent dans 1 % des transplantations rénales et représentent 15 % des cancers post greffe rénale.
 - * Dans plus de 80% des cas, on retrouve une infection à EBV.
 - * *Traitement* : diminution de l'immunosuppression, rituximab (anti-CD20, Mabthera®), polychimiothérapie.
- *Les cancers du col utérin* :
 - * Ces cancers sont viro-induits (infection à Papillomavirus).
 - * Les lésions initiales non cancéreuses sont des condylomes dont il faut régulièrement surveiller l'apparition.
 - * *Traitement* : laser, conisation du col.

3. Complications psychologiques et psychiatriques

- Leur survenue est anticipée par une évaluation psychologique avant la greffe :
 - Recherche de contre-indications psychiatriques pouvant notamment influencer l'observance.
 - Recherche de conduites addictives (alcool, substances psycho-actives).
- Les suites de transplantation peuvent se compliquer :
 - De troubles anxieux.
 - De troubles de l'humeur : dépression réactionnelle.
 - D'épisodes confusionnels notamment postopératoires.
 - D'épisodes psychotiques aigus : délires de persécution.
- Des *remaniements psychologiques* interviennent après toute greffe d'organe. Ils concernent classiquement :
 - L'image du corps et la place du greffon qui, d'objet étranger, doit être réintégré comme élément propre. Ce corps est parfois modifié par les traitements, notamment la corticothérapie au long cours (syndrome de Cushing) ou la prise de ciclosporine (hypertrichose).
 - La dette vis-à-vis du donneur, qui renvoie au patient l'idée de sa propre mort et qui est source de culpabilité.
 - La dette vis-à-vis de l'équipe de greffe.
- Certains greffés sont confrontés après la transplantation à des difficultés sociales ou professionnelles : surprotection de l'entourage, réactivation de conflits familiaux lors de don de donneur vivant, réinsertion professionnelle difficile...

4. Cas de la transplantation rénale

a) Insuffisance rénale aiguë de la phase immédiate post-transplantation

- Rare en cas de donneur vivant apparenté, prédominante (20 à 30 %) en cas de transplantation à partir de rein de cadavre, soulignant l'importance des facteurs liés à l'état du donneur et aux conditions de prélèvement.
- Nécessite la poursuite de l'hémodialyse jusqu'à une reprise de la fonction rénale.
- *Rejet hyperaigu ou aigu cellulaire* :

- * Diagnostic à confirmer par une ponction-biopsie rénale permettant de poser l'indication d'une majoration du traitement immunosuppresseur et d'évaluer le pronostic. Elle quantifie la sévérité du rejet en analysant l'importance des composants selon une classification internationale (classification de Banff).
- *Hypovolémie* :
 - * Par pertes liquidiennes peropératoires ou compensation de diurèse insuffisante
 - * Risque : thrombose de la veine du greffon.
 - * *Traitement* : Remplissage guidé par mesure de la pression artérielle systémique et veineuse centrale.
- *Nécrose tubulaire aiguë* :
 - * Ischémie chaude (collapsus ou arrêt cardiaque du donneur, difficultés chirurgicales au moment du prélèvement ou de la transplantation).
 - * Ischémie froide longue.
 - * *Traitement* : hémodialyse en attendant la reprise de diurèse.
- *Complications urologiques* :
 - * Fuites urinaires sur fistule urétérale prévenue par la mise en place d'une sonde double J dans les premières semaines de la greffe.
 - * Obstacles sur les voies urinaires : lymphocèle (collection remplie de lymphe issue de vaisseaux lymphatiques iliaques lésés lors de la chirurgie), hématome, obstruction par des caillots...
- *Complications vasculaires* :
 - * Thrombose de l'artère rénale (rechercher un état d'hypercoagulabilité).
 - * Sténose de l'artère rénale.
 - * Thrombose de la veine rénale par compression externe sur un hématome, une lymphocèle ou encore lors d'un rejet aigu.

b) *Néphropathie chronique du transplant (rejet chronique)*

- C'est la cause la plus importante de perte de greffons rénaux après la première année.
- Sous cette entité, on retrouve des causes immunologiques et non immunologiques :
 - * *Causes immunologiques* : le nombre et la gravité des épisodes de rejet aigu.
 - * *Causes non immunologiques* : âge du donneur, durée d'ischémie froide, réapparition d'une hypertension artérielle, néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine, infection à CMV, protéinurie, dyslipidémie.
- *Diagnostic = histologie rénale* : fibrose interstitielle, atrophie tubulaire, glomérulosclérose et endartérite fibreuse, oblitérant la lumière vasculaire et responsable d'une ischémie rénale en aval. La ponction biopsie rénale permet de quantifier la sévérité des lésions et de les ranger dans une des catégories diagnostiques de la Classification de Banff.
- *Traitement* :
 - * Préventif : monitoring des taux résiduels des inhibiteurs de la calcineurine, contrôle des chiffres de pression artérielle et des troubles lipidiques.
 - * Des immunosuppresseurs tels que le MMF et la Rapamycine inhiberaient la prolifération des cellules musculaires lisses des vaisseaux, mécanisme pathogénique essentiel de l'artériopathie proliférative du "rejet" chronique.
- A cette néphropathie chronique peut s'ajouter une récurrence de la maladie initiale sur le greffon :
 - * Hyalinose segmentaire et focale.
 - * Certaines glomérulopathies membrano-prolifératives.
 - * Syndrome hémolytique et urémique de l'enfant.
 - * Néphropathie diabétique.

5. Cas des autres transplantations

a) *Greffe de foie*

- *Indications* : cirrhose virale C, cirrhose alcoolique (sous réserve de 6 mois d'abstinence), car-

- cinome hépatocellulaire, hépatite fulminante dûe au virus de l'hépatite B (élargissement des indications depuis prévention de la réinfection).
- Problème de pénurie de greffon (88 décès en liste d'attente en 2001) conduisant à :
 - * L'utilisation de greffons dits 'limites' : foies stéatosiques entre 30 et 60% d'hépatocytes stéatosés réservés aux patients en danger car risque de non fonction primaire.
 - * Donneur âgé de plus de 60 ans.
 - * Temps d'ischémie froide longs.
 - Solutions pour générer des greffons supplémentaires :
 - * *Greffe domino* : patient atteint de neuropathie amyloïde ou complications rénales d'oxalose primitive greffé avec le foie d'un donneur décédé, foie du patient greffé à un patient informé des complications liées au déficit enzymatique du greffon
 - * *Bipartition hépatique* : greffe d'un adulte et d'un enfant
 - * Donneur vivant (reste source de morbidité et mortalité significative)
 - * Espoir de développer le foie bio artificiel et les greffes d'hépatocytes
 - *Complications* :
 - * Non fonction primaire du greffon imposant retransplantation en urgence.
 - * Complications biliaires fistules et sténoses fréquentes.
 - * Rejet humoral exceptionnel, certaines transplantations sont réalisées malgré un cross-match positif.
 - * Rejet aigu de fréquence et gravité diminués par des protocoles immunosuppresseurs adaptés.
 - * Rejet chronique rare (moins de 5 %).
 - * Insuffisance rénale HTA liés à la toxicité des immunosuppresseurs.
 - * Cancer ORL et voies aérodigestives supérieures.
 - * Récidive de maladie hépatique :
 - Hépatite C : prévention par interféron et ribavirine.
 - Hépatite B : prévention par lamivudine et Ig spécifiques anti HBs.
 - Alcool : prévention par abstinence.

b) *Greffe pulmonaire et cardiopulmonaire*

- *Indications* : diminuées avec les progrès de prise en charge de l'insuffisance cardiaque.
- *Surveillance* : ECG, échocardiographie, biopsie endomyocardique.
- *Complications* :
 - * Défaillance primaire du greffon, survient d'emblée, rare, fatale, sans rapport avec un rejet, secondaire à " l'orage catécholergique " lors de certaines morts encéphaliques, correspond à une défaillance ventriculaire gauche.
 - * Défaillance cardiaque droite secondaire à une HTAP préexistante (des résistances trop élevées au bilan prétransplantation sont une contre indication).
 - * Rejet chronique :
 - A long terme, coronaropathie avec aspect en arbre mort à la coronarographie.
 - Lésions athéromateuses coronaires précoces et spécifiques en histologie.
 - Plusieurs mécanismes intriqués : rejets aigus répétés ou à bas bruit, dyslipidémie, HTA, diabète.
 - * Insuffisance rénale chronique secondaire au traitement immunosuppresseur (anti calcineurine) lourd en raison du risque vital représenté par un rejet aigu

c) *Greffe de cœur*

- *Indications* : traitement du stade terminal de l'insuffisance respiratoire chronique :
 - * Mucoviscidose.
 - * Fibrose pulmonaire idiopathique.
 - * Emphysème pulmonaire.
 - * Hypertension artérielle pulmonaire.
- Fréquence élevée des décès en liste d'attente (+).
- *Complications* :

- * Rejet aigu diagnostiqué par biopsie pulmonaire transbronchique.
- * Syndrome de bronchiolite oblitérante : équivalent de rejet chronique, trouble ventilatoire obstructif avec sémiologie de dilatation des bronches.
- * Complications infectieuses virales liées au niveau d'immunosuppression élevé : infection à CMV, lymphoprolifération à EBV.

c) Greffe de pancréas

- *Indications* : diabétiques de type I en insuffisance rénale terminale de moins de 50 ans, sans lésion coronaire sévère ou inaccessibles à l'angioplastie.
- *Modalité* : double greffe rénale et pancréatique simultanée.
- *Complications* :
 - * Chirurgicales quasi-systématiques mais variables : thrombose, collection pancréatique.
 - * Rejets difficiles à identifier : la glycémie ne s'élève que lorsque la glande est détruite, la biopsie comporte un important risque hémorragique, le greffon rénal peut être un marqueur de rejet mais la simultanéité n'est pas systématique.
- Espoir de développer la greffe d'îlots de Langerhans par ponction transhépatique échoguidée de la veine porte.

ASPECTS ÉTHIQUES ET LÉGAUX

- Les activités de prélèvement et de transplantation sont réglementées par la **Loi de Bioéthique**
 - L'organisme de santé publique responsable du prélèvement et de la transplantation d'organes en France est l'Agence de Biomédecine (cf. Organisation Administrative).
 - Le prélèvement et la greffe constituent une priorité nationale.
 - Les règles de répartition doivent respecter le principe d'équité.
 - La transplantation ne peut se faire que dans des établissements de santé autorisés pour des patients inscrits sur liste d'attente.
 - Le don est gratuit.
 - Le consentement du donneur est nécessaire.
 - **Pour les donneurs vivants** (concerne le don de rein, et exceptionnellement de lobe hépatique ou pulmonaire) :
 - * Le don est à finalité thérapeutique uniquement.
 - * Le donneur doit avoir qualité de père ou mère du receveur et peut être par dérogation enfant, frère/sœur, grands-parents, oncle/tante, cousin/cousine germain, conjoint du patient, conjoint de père/mère ou toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur.
 - * Le consentement est *libre, éclairé, révoquant* sans forme à tout moment, recueilli par un comité d'experts après information complète sur les risques encourus et les conséquences du don, consigné auprès du Président du Tribunal de Grande Instance.
 - * Les mêmes règles de sécurité sanitaire s'appliquent qu'à la greffe à partir de donneur décédé.
 - Des modifications du code pénal prévoient des sanctions en cas :
 - * D'atteinte à la gratuité du don.
 - * De trafic d'organes.
 - * De prélèvement en l'absence de consentement,
 - * D'atteinte à la sécurité sanitaire.

- * De violation des prescriptions relatives au prélèvement sur donneur vivant.
- La sauvegarde de la dignité de la personne humaine est reconnue comme valeur constitutionnelle par le conseil constitutionnel
- Toute publicité en faveur d'un don au profit d'une personne ou d'un établissement en particulier est interdite

POINTS FORTS

- ● **Activité de transplantation :**
 - Cadrée par les lois de bioéthiques.
 - Contrôlée par l'Agence de Biomédecine.
- **Conséquences de la pénurie d'organe :**
 - Décès en liste d'attente (+++).
 - Développement de techniques alternatives : greffes de donneurs vivants, greffe d'îlots pancréatiques, bipartition hépatique...
- **Prévention du rejet de greffe :**
 - Optimisation de la compatibilité donneur-receveur (typage HLA, recherche d'anticorps anti-HLA, crossmatch).
 - Traitement immunosuppresseur à vie de l'organe greffé (+++).
- **Absence de bon marqueur précoce du rejet (diagnostic histologique).**
- **Equilibre difficile entre rejet/complications de l'immunosuppression :**
 - Toxicité dépendant de l'immunosuppresseur : rénale, HTA, diabète, cytopénie, hyperlipémie...
 - Immunodépression : infections (bactériennes, virales, fongiques), cancers.

La Collection Hippocrate

Épreuves Classantes Nationales

IMMUNOLOGIE

MALADIES INFECTIEUSES

Vaccinations : bases immunologiques, indications, efficacité, complications

1-7-76

Dr Jérôme SALOMON
Praticien Hospitalier

L'institut la Conférence Hippocrate, grâce au mécénat des Laboratoires SERVIER, contribue à la formation des jeunes médecins depuis 1982. Les résultats obtenus par nos étudiants depuis plus de 20 années (15 majors du concours, entre 90 % et 95 % de réussite et plus de 50% des 100 premiers aux Épreuves Classantes Nationales) témoignent du sérieux et de la valeur de l'enseignement dispensé par les conférenciers à Paris et en Province, dans chaque spécialité médicale ou chirurgicale.

La collection Hippocrate, élaborée par l'équipe pédagogique de la Conférence Hippocrate, constitue le support théorique indispensable à la réussite aux Épreuves Classantes Nationales pour l'accès au 3^{ème} cycle des études médicales.

L'intégralité de cette collection est maintenant disponible gracieusement sur notre site laconferencehippocrate.com. Nous espérons que cet accès facilité répondra à l'attente des étudiants, mais aussi des internes et des praticiens, désireux de parfaire leur expertise médicale.

A tous, bon travail et bonne chance !

Alain COMBES, Secrétaire de rédaction de la Collection Hippocrate

Toute reproduction, même partielle, de cet ouvrage est interdite.
Une copie ou reproduction par quelque procédé que ce soit, microfilm, bande magnétique, disque ou autre, constitue une contrefaçon passible des peines prévues par la loi du 11 mars 1957 sur la protection des droits d'auteurs.

Vaccinations :

Bases immunologiques, indications, efficacité, complications

Objectifs :

- Appliquer le calendrier des vaccinations en France.
- Conseiller une vaccination adaptée en fonction du risque individuel et collectif.
- Argumenter les contre-indications et expliquer les complications des vaccinations.

- Inventée par Jenner à la fin du 18^{ème} siècle, rendue populaire par Pasteur à la fin du 19^{ème}, la vaccination étendue à l'ensemble de la planète au cours du 20^{ème} siècle a permis la disparition de la variole et la quasi éradication ou le recul massif de nombreuses maladies infectieuses. C'est une arme préventive majeure toujours d'actualité avec l'apparition de nouveaux vaccins et de nouvelles menaces (SRAS, bioterrorisme...).

A - Bases immunologiques

1. Définitions

- Le vaccin est préparé avec des antigènes dérivés d'un agent pathogène spécifique capable d'induire chez un individu réceptif, une réponse immunitaire protectrice vis-à-vis de l'agent.
- La vaccination est une **immunoprophylaxie active**. Elle induit la production d'anticorps protecteurs, cette réponse humorale ne représentant qu'une des composantes de la réponse immunitaire. La protection induite est différée (latence ante-allergique) mais durable. Cette immunité peut diminuer avec le temps et nécessite alors une réactivation par le biais des rappels.
- La vaccination s'oppose à l'**immunoprophylaxie passive** qui consiste à administrer directement des immunoglobulines (séro prévention). Celles-ci sont désormais plus souvent dérivées de sérums humains qu'animaux. La protection induite est alors immédiate mais transitoire.
- Les vaccins actuels dérivent de bactéries ou de virus vivants atténués ou inertes. Des recherches sont en cours pour la mise au point de vaccins anti-parasitaires (paludisme +++).
- Les vaccins sont des produits biologiques très diversifiés, quant à leur nature et leurs modalités de production.
- Les vaccins vivants atténués induisent, après une dose unique le plus souvent, une protection immunitaire de l'ordre de celle succédant à une infection naturelle après une infection asymptomatique ou à peine apparente (ex : vaccin fièvre jaune).
- Les vaccins inertes par contre sont dépourvus de tout pouvoir infectant mais capables d'in-

duire, après plusieurs doses successives, une réponse immunitaire protectrice. Parmi ceux-ci, on classe :

- Les vaccins inactivés complets (corps bactériens entiers ou particules virales inactivées par la chaleur, le formol, la bétapropionolactone).
- Des fractions antigéniques ou sous-unités vaccinant : toxines détoxifiées (anatoxines), antigènes capsulaires (polysaccharides) ou membranaires (protéines).
- La recherche en vaccins s'intéresse actuellement surtout aux sous-unités avec recours au génie génétique, à la conjugaison protéines-polysaccharides, à la synthèse chimique d'oligo-peptides et au recours à d'autres voies de pénétration : vaccin par aérosol, voie nasale ou comprimés...

2. Réponse immunitaire

- Les macrophages sont les premières cellules à intervenir pour phagocyter l'antigène, faciliter sa présentation aux autres cellules de l'immunité.
- Les lymphocytes T différenciés dans le thymus sont les supports de l'immunité cellulaire et de la mémoire immunologique. Les lymphocytes B produits par la moelle se différencient en plasmocytes qui secrètent des immunoglobulines spécifiques : Ig M, Ig G, Ig A, supports de l'immunité humorale. La réponse humorale est la plus facile à mesurer par un dosage des anticorps circulants mais elle ne représente qu'une part de la réponse immunitaire et reflète donc de façon imparfaite la protection obtenue.
- La réponse immunitaire à un antigène vaccinal obéit à deux étapes successives :
 - **Une réponse primaire** : succédant au premier contact avec l'antigène, elle se caractérise par une ascension lente des anticorps (à prédominance des Ig M) qui culmine entre la 2^{ème} et la 4^{ème} semaine à un niveau faible, puis décroît rapidement.
 - **Une réponse secondaire** : induite par un contact ultérieur parfois très tardif avec l'antigène, elle se caractérise par une ascension rapide - en quelques jours - des anticorps protecteurs (à prédominance des Ig G), ample et durable. Cette réponse dite anamnétique met en jeu la mémoire immunologique.
- Ce schéma justifie généralement l'administration de plusieurs doses vaccinales : 2 à 3 doses espacées de 4 semaines au cours d'une primo-vaccination, suivies de rappels d'entretien tous les 5 à 10 ans (cas des vaccins inertes protéiques : anatoxines).
- Les antigènes polysaccharidiques, à la différence des antigènes protéiques, induisent une réponse thymo indépendante sans véritable effet de rappel (n'excluant pas la répétition des doses pour renforcer l'immunité). La réponse n'est protectrice qu'après l'âge de 18 mois sauf si le polysaccharide est conjugué avec une protéine ce qui permet une réponse protectrice dès les premiers mois de vie avec effet rappel.
- Les vaccins vivants, du fait de leur multiplication et de leur diffusion dans l'organisme, induisent, après une dose unique, une protection immunitaire accélérée et prolongée (ex : fièvre jaune).
- La réponse vaccinale est influencée par différents facteurs :
 - **L'âge** : la maturité immunologique apparaît généralement après le deuxième mois de vie, âge minimum actuel de la plupart des vaccinations (hormis BCG, vaccin polio oral, et hépatite B, administrables dès la naissance). Certains vaccins vivants (ROR) ne seront efficaces qu'après 9 mois car ils pourraient être neutralisés par des anticorps maternels persistants chez le jeune nourrisson. Avec l'âge, la réponse immunitaire décroît, imposant la réalisation régulière de rappels, mais est encore correcte, même chez le sujet âgé (rappel tétanos, vaccin contre la grippe).
 - **Les déficits immunitaires** : congénitaux ou acquis, ils diminuent parfois beaucoup la réponse vaccinale et contre-indiquent habituellement l'administration de vaccins vivants (BCG, fièvre jaune, polio oral, variole peuvent être dangereux chez un grand immunodéprimé).
 - **Les facteurs génétiques** : complexes et encore mal connus, ils peuvent influencer le niveau de réponse humorale ou cellulaire. En terme de réponse humorale et donc de taux d'anticorps protecteurs, certains "mauvais répondeurs" ont cependant une protection correcte, une mauvaise réponse humorale pouvant être associée à une bonne réponse cellulaire.

B - Bases microbiologiques

1. Vaccins inertes viraux ou bactériens

- Ce sont des virus ou des corps bactériens complets inactivés par divers procédés (chaleur, formol, bétapropionolactone), des fractions antigéniques virales ou bactériennes (antigènes capsulaires polysaccharidiques ou antigènes membranaires protéiques).
- Ces éléments ont perdu tout pouvoir de multiplication, mais conservent leur pouvoir antigénique.
- Leur emploi requiert généralement des injections répétées, suivies de rappels pour maintenir l'immunité. La conjugaison d'un polysaccharide avec une protéine améliore la réponse.
- Les recherches actuelles s'orientent surtout vers les fractions antigéniques inertes dites sous-unités vaccinales.

2. Vaccins vivants atténués

- Du fait de leur multiplication dans l'organisme, ils induisent habituellement, après une dose unique, une immunité voisine de celle observée après une infection naturelle, mais sans pouvoir pathogène.
- Ils peuvent être dangereux chez les sujets immunodéprimés chez lesquels une vraie maladie peut se déclencher.

3. Anatoxines

- Elles concernent les vaccins antitétanique et antidiphtérique. Elles sont obtenues après inactivation par le formol et la chaleur de la toxine pathogène. L'anatoxine obtenue est immunogène sans être toxigène.

Tableau I

VACCINS BACTERIENS		
	Voie d'administration	Population cible
Anatoxines - Tétanique - Diphtérique	IM ou SC IM ou SC	Tous âges Tous âges
Vaccins bactériens inertes * Complets : - Coquelucheux - Leptospirose	IM ou SC IM ou SC	Enfants > 6 semaines Sujets exposés > 6 ans
* polysaccharidiques: - Typhoïdique Vi - Méningocoque A-C /ACYW135 - Pneumocoque 23 valences - Pneumocoque 7 valences - <i>Haemophilus infl.</i> B	IM ou SC IM ou SC IM ou SC IM IM ou SC	Sujets exposés > 2 ans Contacts/épidémie > 6 mois Sujets à risque adultes Enfants > 2 mois Enfants > 2 mois
● Autres : - Coquelucheux acellulaire - Méningocoque C conjugué	IM ou SC IM	Enfants > 18 mois Enfants > 2 mois
Vaccins bactériens vivants - BCG	Intra-Dermique	Enfants dès naissance

2. Calendrier des vaccinations recommandées en France (BEH 2003)

a) Dès le 1^{er} mois

- BCG (si risque particulier, obligatoire avant entrée en collectivité incluant la garde par une assistante maternelle).

b) A l'âge de 2 mois

- Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, *Haemophilus influenzae* B : vaccin coqueluche à germes entiers recommandé. 1^{ère} injection puis 3 injections à 1 mois d'intervalle.
- Hépatite B : dès la naissance si mère HBs positive, dès 2 mois sinon. 2 injections à 1 mois d'intervalle puis troisième injection dans l'année.
- Possibilité de combiner tout : vaccin hexavalent.

c) Entre 12 et 15 mois

- Rougeole, Oreillons, Rubéole : garçons et filles, possible dès 9 mois pour la rougeole si vie en collectivité ou menace d'épidémie (efficace dans les trois jours après contagé).
- Penser à la troisième injection hépatite B.

d) Entre 15 et 18 mois

- Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, *Haemophilus* B : usage indifférent du vaccin coquelucheux entier ou acellulaire. 1^{er} rappel.

e) Entre 3 et 6 ans

- Rougeole, Oreillons, Rubéole : seconde vaccination recommandée pour tous les enfants.
- Rappel : le vaccin BCG est obligatoire avant l'entrée à l'école !

f) Entre 5 et 6 ans

- Diphtérie, Tétanos, Polio : 2^{ème} rappel.
- Rougeole, Oreillons, Rubéole : 2^{ème} dose, fortement recommandée (épidémie chez les jeunes adolescents).

g) Entre 11 et 13 ans

- Diphtérie, Tétanos, Polio : 3^{ème} rappel.
- Refaire un vaccin coqueluche !
- Rougeole, Oreillons, Rubéole : 2^{ème} dose si non faite à 6 ans (rattrapage).
- BCG, si IDR tuberculine négative.
- Hépatite B : si non fait chez l'enfant (3 injections).

h) Entre 16 et 18 ans

- Diphtérie, Tétanos, Polio : 4^{ème} appel.
- Rubéole chez les filles non immunisées.
- BCG, si IDR tuberculine négative.

i) Entre 18 et 60 ans

- Tétanos, Polio tous les 10 ans.
- Rubéole, chez les femmes non immunisées, jusqu'à 45 ans (âge de procréer) : sérologie préalable ou post-vaccinale inutile, s'assurer de l'absence de grossesse débutante et éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination (risque tératogène théorique). Chez la femme enceinte, pratiquer la vaccination immédiatement après l'accouchement, avant la sortie de la maternité.

j) Après 65 ans

- Tétanos, Polio, tous les 10 ans.
- Vaccin grippal annuel.

- Lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier, il est inutile de recommencer tout le programme, notamment celui des vaccinations à injections multiples : il suffit de le reprendre au stade où il a été interrompu.

3. Vaccinations obligatoires

a) Pour toute la population

- BCG.
- Tétanos, Diphtérie, Poliomyélite.

b) Pour les personnels de santé

- Tétanos-Polio, Diphtérie : tous les 10 ans (dose réduite d'anatoxine).
- Typhoïde (personnels de laboratoire) : tous les trois ans.
- BCG : après 2 vaccinations par le BCG réalisées par voie intra dermique, les sujets qui ont une intradermoréaction à la tuberculine négative sont considérés comme ayant satisfait aux obligations vaccinales. Le médecin du travail juge de la nécessité d'une nouvelle injection en fonction du risque d'exposition (cf. avis du CSHPF, 2004)
- Hépatite B (depuis 1991) : 3 injections avant 25 ans ou contrôle des anticorps anti HBs (seuil protecteur > 10 mUI/ml), si taux inférieur au seuil : rappel puis contrôle sérologique un à deux mois plus tard.

4. Vaccinations recommandées

a) Hépatite B

- 2 schémas possibles : 3 injections à 1 mois d'intervalle puis quatrième dose un an plus tard (si urgence) ou 2 injections à 1 mois d'intervalle, la 3^e à 6 mois.

- Indications :

- * Nouveau-nés de mère Ag HBs, enfants en collectivité ou institutions, entourage de sujets Ag HBs +, insuffisants rénaux (contrôle annuel du taux d'anticorps), hémophiles, poly-transfusés, toxicomanes, partenaires sexuels multiples, voyageurs en zone de moyenne et forte endémie, risque professionnel.
- * Vaccin hexavalent possible chez l'enfant : diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, polio inactivé, *Haemophilus influenzae* type b, hépatite B : 1 hexavalent à 2 mois ; 1 pentavalent à 3 mois, puis de nouveau le vaccin hexavalent à 4 et 15 mois.

b) Leptospirose

- Egoutiers, gardes-pêche, personnel de voirie, travailleurs agricoles, rizières, traitement des eaux usées...

c) Rage

- Une injection à J0, J7, J28, rappel à 1 an puis tous les 5 ans (par tout médecin) : chez les vétérinaires, les personnels de laboratoires, d'abattoirs, équarisseurs, fourrières, les naturalistes, les gardes-chasse, les gardes-forestiers, taxidermistes.
- En cas de morsure suspecte : une injection à J0, J3, J7, J14, J28 et J90 (dans un centre agréé).

d) Grippe

- Une injection tous les ans.
- Indications : après 65 ans, affections broncho-pulmonaires chroniques dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose, cardiopathies congénitales, insuffisances cardiaques et valvulopathies graves, néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs, drépanocytose thalasso drépanocytose, diabète déséquilibré, déficit immunitaire cellulaire, personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, enfant et adolescent sous traitement prolongé par acide acétylsalicylique, personnels de santé.

e) Pneumocoque

- **Adulte** : une injection de pneumo 23 valences tous les 5 ans.
- **Indications** : splénectomisés, drépanocytaires homozygotes, syndrome néphrotique, insuffisants respiratoires, alcoolique avec hépatopathie chronique, insuffisant cardiaque, antécédent d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque.
- **Enfant** : moins de 2 ans, vaccin conjugué heptavalent : asplénie fonctionnelle ou splénectomie, drépanocytose homozygote, infection par le VIH, déficit immunitaire congénital ou secondaire à une insuffisance rénale chronique ou à un syndrome néphrotique, traitement immunosuppresseur ou radiothérapie pour néoplasie, lymphome, Hodgkin, leucémie, transplantation d'organe ; cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ; pneumopathie chronique (asthme sous corticothérapie prolongée) ; brèche méningée ; diabète ; enfant gardés en collectivité, ayant reçu moins de 2 mois d'allaitement maternel, appartenant à une fratrie d'au moins trois enfants d'âge pré-scolaire, porteurs d'implants cochléaires.

f) Fièvre jaune (vaccin anti-amarile)

- Une injection pratiquée dans un centre agréé par l'OMS, délivrance d'un certificat de vaccination international (validité : 10 ans, immunité à partir du 10ème jour après la vaccination).
- En zones d'endémie (dont Guyane française où il est obligatoire).
- Dès 6 mois.
- A éviter chez la femme enceinte.

g) Méningocoque

- A et C : une injection tous les 3 ans.
- **Indications** : sujets contacts, militaires, voyageurs.
- A/C/Y/W 135 : selon zone de voyage et sérotypes retrouvés (évolution rapide).
- Le vaccin anti-méningocoque C conjugué est recommandé pour les sujets contact d'un cas ; dans les zones délimitées où l'incidence du sérogroupe C est particulièrement élevée ; chez les enfants souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie fonctionnelle ou anatomique.

h) Hépatite A

- Deux injections séparées de 6 mois, puis rappel tous les 10 ans.
- **Indications** : zones d'endémie, professionnels à risque (crèches, internats, traitement des eaux, restauration collective), patients infectés chroniques par le virus de l'hépatite B, homosexuels masculins.

i) Typhoïde

- Une injection tous les 3 ans.
- En zones d'endémie, dès l'âge de 2 ans.

j) Varicelle

- Chez les porteurs d'hémopathie ou de tumeur maligne, immunodéprimés.
- Nouveau vaccin en cours d'évaluation, extension possible aux jeunes enfants ?

k) Diphtérie

- Schéma classique chez l'enfant, une injection tous les 10 ans chez l'adulte.
- Zones d'endémie : à partir de 18 ans, utiliser un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique.

D - Contre-indications

- Une contre-indication est fondée en principe, sur la constatation d'effets secondaires imputables à la vaccination et associés à un terrain particulier.
- En 1985, la liste des contre-indications a été considérablement simplifiée puis la circulaire du 08/04/97 a abrogé la circulaire de 1985 : les seules contre-indications à retenir sont celles explicitées dans l'AMM de chacun des vaccins. Elles sont régulièrement remises à jours par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) au vu des données de pharmacovigilance. Ceci impose la lecture attentive du Vidal pour chaque vaccin prescrit en cas de pathologie sévère sous-jacente ou sur terrain particulier.
- Des antécédents de convulsions hyperthermiques ne contre-indiquent pas les vaccinations contre la rougeole et la coqueluche mais nécessitent une surveillance étroite.
- Une affection maligne évolutive ou une chimiothérapie contre-indique les vaccins viraux vivants. Dans ces situations où le vaccin contre la varicelle est indiqué, celui-ci sera administré en période de rémission.
- L'infection à VIH évoluée ($CD4 < 200$) contre-indique le BCG, la fièvre jaune, la variole et le vaccin polio oral. Il est à noter que la stimulation lymphocytaire exercée par un antigène vaccinal favorise la réplication du VIH, ce qui doit inciter à la prudence quant aux indications de vaccinations chez le sujet séropositif pour le VIH non traité ou mal contrôlé.
- Les principales contre-indications actuellement admises sont :
 - Episode infectieux évolutif sévère.
 - Antécédent de réaction clinique sévère (anatoxines, coqueluche).
 - Allergie vraie à l'oeuf (grippe, fièvre jaune, oreillons).
 - Affection neurologique évolutive (coqueluche).
 - Grossesse pour les vaccins viraux vivants.
 - Déficit immunitaire grave (BCG, vaccins viraux vivants).
 - Injection récente d'immunoglobulines (rougeole, ROR) : un délai de 3 mois est recommandé.

E - Effets indésirables

- Il est important de vacciner dans de bonnes conditions avec un entretien médical (antécédents familiaux et personnels, allergies, grossesse, voyages : trajets précis...) et une information préalable de qualité sur les effets secondaires potentiels, la poursuite du calendrier vaccinal...
- Le numéro du lot doit être conservé ; la vaccination notée dans le carnet de santé ; tout effet secondaire notifié au réseau de pharmaco vigilance.

1. Accidents graves mais rares

- Vaccin anticoqueluche inactivé complet réactogène : syndrome des cris persistants, convulsions, choc, encéphalopathie : 1 cas / 2 à 10 000 vaccinations.
- Vaccin anti polio oral vivant atténué redevenant neurovirulent : paralysies : 1 cas / 3 millions.
- BCG : bécégite généralisée gravissime si inoculé chez un sujet immunodéprimé grave congénital ou acquis.
- Hépatite B : les cas décrits d'affections démyélinisantes aiguës du système nerveux central ne semblent pas associés significativement à la vaccination contre l'hépatite B (plusieurs études épidémiologiques publiées) mais il est recommandé de ne pas vacciner les personnes ayant des antécédents personnels ou familiaux proches de sclérose en plaques et/ou de maladies auto-immunes (balance bénéfices-risques : intérêt d'un entretien individuel détaillé).

2. Réactions mineures : fréquentes

- Réaction locale :
 - Précoce (J1 à J3): infiltration douloureuse (vaccins inactivés).
 - Différée (S3 à S12): lésion suppurée, adénite satellite (BCG).

- Fièvre pendant 1 à 3 jours :
 - Précoce (J1 à J3) : vaccins inactivés.
 - Différée (J5 à J11): rougeole, fièvre jaune.
- Convulsions hyperthermiques du jeune enfant: : coqueluche, rougeole.
- Eruption :
 - Précoce = allergique : vaccins inactivés.
 - Différée = infectieuse : rougeole.
- Arthralgies, arthrite : rubéole, hépatite B (surtout chez l'adulte).
- Parotidite, réaction méningée : oreillons.

POINTS FORTS

- La vaccination par un antigène d'origine infectieux réalise une immuno prophylaxie active.
- L'immunité conférée peut diminuer avec le temps et nécessite alors une réactivation par le biais des rappels d'où l'intérêt d'un carnet de santé bien tenu.
- Parmi les vaccins anti-infectieux, on distingue :
 - Les vaccins inertes viraux ou bactériens qui nécessitent des injections répétées, suivies de rappels pour maintenir l'immunité (coqueluche, grippe, rage, polio oral, hépatite A).
 - Les vaccins polysaccharidiques : immunogènes sans effet de rappel nécessaire.
 - Les vaccins vivants atténués : fortement immunogènes après une dose unique mais à risque pathogène en cas d'immuno dépression (BCG, polio oral, ROR, fièvre jaune).
 - Les anatoxines : toxine immunogène mais dépourvue de pouvoir toxigène (tétanos, diphtérie).
- La grossesse et l'immuno dépression contre-indiquent les vaccins vivants atténués.
- Les objectifs des vaccinations sont une protection individuelle et une protection collective visant à réduire ou éradiquer les infections correspondantes (ex : varicelle, polio).
- Les stratégies vaccinales doivent régulièrement être adaptées en fonction des populations concernées et du risque infectieux (stratégie OMS, conseils aux voyageurs...).
- La tendance actuelle est au renforcement progressif des vaccinations chez l'adolescent et l'adulte afin d'améliorer la couverture vaccinale (ROR, diphtérie, coqueluche, hépatite B).
- De nouveaux vaccins sont disponibles et en cours d'évaluation.
- Le calendrier vaccinal est modifié très régulièrement (BEH).
- Certains groupes à risque justifient de vaccinations spécifiques.
- Les voyageurs doivent bénéficier d'une consultation spécialisée individualisée avant le départ.
- Compte tenu des risques particuliers liés à certains vaccins et des inquiétudes de certains patients vis-à-vis d'effets secondaires graves, l'entretien individuel détaillé avec recherche de contre-indications et information loyale est indispensable (balance bénéfices – risques).